

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare
PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**Ғылым және
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение**



1, 2022

Volume 24

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

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

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

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

Подписной индекс 74611

в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Перепечатка текстов без разрешения журнала запрещена.

При цитировании материалов
ссылка на журнал обязательна.

Отпечатано в типографии

Медицинского университета Семей

Подписано в печать: 28.02.2022г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 29,5

Тираж 500 экз., зак.167

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1 (Том 24), 2022

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.

Главный редактор: А.А. Дюсупов

доктор медицинских наук, профессор

Зам. главного редактора: Г.Н. Танатарова

кандидат медицинских наук

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 Джемиль (Анкара, Турция)

Карпенко А.А. (Новосибирск, Российская Федерация)

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

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Российская Федерация)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Япония)

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

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)

Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Соединенные Штаты Америки)

Хоши М. (Хиросима, Япония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

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

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

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

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

The Ministry of Healthcare
of the Republic of Kazakhstan

Publisher: NCJSC
«Semey Medical University»
Established in 1999

Journal is registered in Ministry of Information and Communication of the Republic of Kazakhstan by the State Control Committee in the sphere of communication, informatization and media. Certificate of registration of a periodical printed publication № 17773-Ж.

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

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611 Open price.

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

e-mail: selnura@mail.ru

Address of editor office and publisher:

071400, Semey, Abay st. 103,

Tel. (7222) 56-42-09 (in1054)

Fax: (7222) 56-97-55

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,

N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

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

Printed by printing office of Semey medical university

Signed in press on 28 February, 2021

Format 60x90/8. 29,5 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 167

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2022, (Volume 24) 1

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

Chief editor:

A.A. Dyussupov

Doctor of medical science, Professor

Deputy Editor in Chief:

G.N. Tanatarova

Candidate of medical science

Editorial board:

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

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

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

Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)

Brusati Luca G. (Udine, Italy)

Vijai Kumar Chattu (Toronto, Canada)

Grijbovski A.M. (Arkhangelsk, Russian Federation)

Gurel Fazil Serdar (Ankara, Turkey)

Jerzy Krupinski Bielecki (Barselona, Spain)

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

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

Karpenko A.A. (Novosibirsk, Russian Federation)

Kavalci Cemil (Ankara, Turkey)

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

Lesovoy V.N. (Kharkiv, Ukraine)

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

Mutig K. (Sharite, Germany)

Noso Y. (Shimane, Japan)

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

Stepanenko V.F. (Obninsk, Russian Federation)

Tapbergenov S.O. (Semey, Kazakhstan)

Trincheri Elisabetta Flora Olga (Millan, Italy)

Hosseini Hengameh (Scranton, United States of America)

Hoshi M. (Hiroshima, Japan)

Sheinin Anton (Tel-Aviv, Israel)

Editorial staff:

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

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

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

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

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

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

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

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

Каталогтағы жазылу индексі
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Баспаның және баспагердің мекен-
жайы:

071400, Семей қаласы,

Абай көшесі, 103.

тел. (87222) 56-42-09 (ішкі 1054);

факс: (7222) 56-97-55

Баспа редакторы:

Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді
қайта басуға тиым салынады.

Материалдарды дәйектеу кезінде
журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей медицина университетінің

баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 28.02.2022.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 29,5

Таралуы 500 дана. Зак.167

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

1 (Том 24), 2022

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

Бас редактор:

А.А. Дүсіпов

медицина ғылымдарының докторы, профессор

Бас редактордың орынбасары: **Г.Н. Танатарова**

медицина ғылымдарының кандидаты

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 Джуованни 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 Джемиль (Анкара, Түркия)

Карпенко А.А. (Новосибирск, Ресей Федерациясы)

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

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Ресей Федерациясы)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Жапония)

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

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Ресей Федерациясы)

Тапбергенов С.О. (Семей, Қазақстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Америка Құрама Штаттары)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

Редакциялық алқа:

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

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

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

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

Содержание

COVID-19 - Актуальная тема

Садвакасова Г.П., Джусипов А.К.
Характеристика признаков COVID-19-ассоциированной пневмонии, выявляемых с помощью компьютерной томографии

Исраилова В.К., Айткожин Г.К., Мирсалиев М.М., Кожамбердиева Д.А., Ахмеджанова У.М.

COVID-19 пандемиясы жағдайында пневмониямен ауыратын науқастарда респираторлық қолдау ерекшеліктері

Оригинальные исследования

Ansatbayeva T.N., Kaidarova D.R., Kunirova G.Zh.
Analysis of awareness of healthcare professionals about pain syndrome management in providing palliative care to cancer patients in Kazakhstan

Abiltaev A., Myssayev A., Abiltaeva A., Prilutskaya M., Zhagiparova Zh., Shaltynov A., Konabekov B., Jamedinova U., Zhussupov S.
Geospatial Analysis of Ambulance Station Coverage of the Acute Coronary Syndrome Incidents in Pavlodar (Kazakhstan)

Mukovozova L.A., Bekenova N.B., Tokayeva A.Z., Kassym L.T., Smail E.M.
Interleukins 10 and 17A: the relationship of gene polymorphisms to disease and cytokine levels in patients with brucellosis in the Kazakh population

Бисенова Н.М., Тулеубаева Э.А., Трофимчук Е.В., Ергалиева А.С., Ким Д.А., Ермаганбетов Е.М.

Микробиологические показатели неосложненных уроинфекций у амбулаторных больных

Булешов М.А., Дауытов Т.Б., Булешов Д.М., Есенбеков Б.Қ., Булешова А.М.

Қауіп факторларының әсерінен жүрек - қантамыр жүйесі аурулары бойынша мүгедектік деңгейін арттыру мүмкіндігін анықтаудағы болжамды кестенің рөлі

Begisbayev T.S., Brimzhanova M.D., Akhtaeva N.S., Kosherbayeva L.K., Toleugali Sh.E.

Informing the patient about of implantable cardioverter defibrillators in Kazakhstan

Ни Р., Смаилова Д.С., Ибраев С.Е., Акильжанов К.Р., Елисинова А.М., Арингазина А.М.

Анализ смертности от несчастных случаев, травм и отравлений в Республике Казахстан

Ranchenko D.V., Turgambayeva A.K., Khismetova Z.A.
Kazakhstan model of healthcare financing through public health principle: experience and prospects

Карин Б.Т., Чувакова Т.К., Джаксалыкова К.К., Нурмагамбетова Б.К., Алибекова Б.А.

Факторы, способствующие внедрению метода кенгуру в практику перинатальных центров Республики Казахстан и существующие барьеры

Обзор литературы

Имаматдинова А.М., Изекенова А.К., Кошербаева Л.К.
Опыт зарубежных стран в проведении мероприятий по профилактике болезней системы кровообращения. Обзор литературы

Table Of Contents

COVID-19 - Topical Subject

6-13 **Sadvakasova G.P., Dzhusipov A.K.**
Characteristics of COVID-19 - associated pneumonia detected by computed tomography

14-21 **Israilova V., Aitkozhin G., Mirsaliyev M., Kozhamberdiyeva D., Akhmejanova U.**
Features of respiratory support for patients with pneumonia in the context of the COVID-19 pandemic

Original articles

22-29 **Ансатбаева Т.Н., Кайдарова Д.Р., Кунирова Г.Ж.**
Анализ осведомленности медицинских работников об управлении болевым синдромом при оказании паллиативной помощи онкологическим пациентам в Республике Казахстан

30-38 **Абилтаев А., Мысаев А., Абилтаева А., Прилуцкая М., Жагипарова Ж., Шалтынов А., Конабеков Б., Джамединова У., Жусупов С.**
Пространственный анализ территориальной доступности станции скорой медицинской помощи при остром коронарном синдроме в городе Павлодар (Казахстан)

39-46 **Муковозова Л.А., Бекенова Н.Б., Токаева А.З., Касым Л.Т., Смаил Е.М.**
Интерлейкины 10 и 17А: связь полиморфизмов генов с заболеванием и уровнем цитокинов у больных бруцеллезом в казахской популяции

47-53 **Bissenova N.M., Tuleubayeva E.A., Trofimchuk Ye.V., Yergaliyeva A.S., Kim D.A., Ermaganbetov E.M.**
Microbiological indicators of outpatients' uncomplicated urinary tract infection

54-63 **Buleshov M.A., Dautov T.B., Buleshov D.M., Esenbekov B.K., Buleshova A.M.**
Role of forecast table in determining the possibility of increasing the disability level for cardiovascular system diseases under the influence of risk factors

64-70 **Бегисбаев Т.С., Бримжанова М.Д., Ахтаева Н.С., Кошербаева Л.К., Толеугали Ш.Е.**

Информирование пациентов об имплантируемых кардиовертерах-дефибрилляторах в Казахстане

71-78 **Ni R., Smailova D.S., Ibrayev S.E., Akilzhanov K.R., Yelissinova A.M., Aringazina A.M.**

Analysis of mortality from accidents, injuries and poisoning in the Republic of Kazakhstan

79-89 **Панченко Д.В., Тургамбаева А.К., Хисметова З.А.**
Казахстанская модель финансирования здравоохранения по принципу общественного здравоохранения: опыт и перспективы

90-97 **Karin B.T., Chuvakova T.K., Jaxalykova K.K., Nurmagambetova B.K., Alibekova B.A.**
Factors contributing to the introduction of the kangaroo method into the practice of perinatal centres of the Republic of Kazakhstan and existing barriers

Reviews

98-107 **Imamatdinova A.M., Izenkova A.K., Kosherbayeva L.K.**
The experience of foreign countries in carrying out measures for the prevention of diseases of the circulatory system. Literature review

- Чиныбаева А.А.**
Роль холтеровского мониторирования ЭКГ в диагностике феномена ишемического прекодиционирования и оценке эффективности антиангинальной терапии. Обзор литературы
- Мурзабаева Р.Р., Жусупова Г.К., Смаилова Г.Т.**
Возможности холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов с острым коронарным синдромом низкого риска
- Юнкина Л.С., Токанова Ш.Е., Оспанов Е.А., Смаил Е.М.**
Анализ эпидемиологической ситуации по особо опасным инфекциям и мировой опыт их прогнозирования: литературный обзор
- Issilbayeva A.A., Ainabekova V.A.**
Genetic associations with rheumatoid arthritis susceptibility. Review
- Бекенов Н.Н., Даткаева Г.М., Кемельбеков К.С., Калменова П.Е., Рашимбетова В.М., Ахмеджанова Н.И., Юлдашев Б.А.**
Принципы диетотерапии в планировании питания при сахарном диабете 1 типа у детей
- Абдыгалык Б.А., Жаркинбекова Н.А., Лепесова М.М., Текебаева Л.А., Белоусова Е.Д.**
Синдром Веста: этиология и ранние диагностические признаки. Обзор литературы
- Nikolaeva A.S., Tanysheva G.A., Ryspaeva Zh.A., Zhumanbayeva Zh.M.**
A modern view on the ethiopatogenesis of preterm birth. Review
- Тукинова А.Р., Шалгумбаева Г.М., Мусабекова Ж.А., Молчанов С.Н., Жуманбаева Ж.М., Куанышева А.Г., Крыкпаева А.С.**
Факторы риска когнитивных нарушений, гендерные особенности. Обзор литературы
- Baisarina I.Ye., Aldabergenova M.B., Khamidullina Z.G., Kokisheva G.A., Abdrashitova S.B., Aldabekova G.U., Khassenova A.Zh., Ibrayev S.Ye., Kosherbayeva L.K.**
Overview of risks affecting of quality of medical services in the existing quality management system in medical organizations at the present stage
- Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Смаилова Ж.К., Кайрханова Ы.О., Крыкпаева А.С.**
Катехоламины и их метаболиты в регуляции активности митохондриальных и цитоплазматических ферментов сердца. Обзор литературы
- Chinybaeva A.A.**
The role of Holter ECG monitoring in the diagnosis of the phenomenon of ischemic preconditioning and evaluation of effectiveness antianginal therapy. Review
- Murzabayeva R.R., Zhusupova G.K., Smailova G.T.**
Possibilities of Holter ECG monitoring in patients with low-risk acute coronary syndrome
- Yunkina L.S., Tokanova Sh.Ye., Ospanov Ye.A., Smail Ye.M.**
Analysis of the epidemiological situation of especially dangerous infections and the world experience of their prediction: a literary review
- Исильбаева А.А., Айнабекова Б.А.**
Генетические ассоциации с предрасположенностью к ревматоидному артриту. Обзор литературы
- Bekenov N.N., Datkayeva G.M., Kemelbekov K.S., Kalmenova P.E., Rashimbetova V.M., Akhmedzhanova N.I., Yuldashev B.A.**
Principles of diet therapy in food planning for type 1 diabetes mellitus in children
- Abdygalyk B.A., Zharkinbekova N.A., Lepesova M.M., Tekebaeva L.A., Belousova E.D.**
Vesta syndrome: etiology and early diagnostic signs. Literature review
- Nikolaeva A.S., Tanysheva G.A., Ryspaeva Zh.A., Zhumanbayeva Zh.M.**
Современный взгляд на этиопатогенез преждевременных родов. Обзор литературы
- Tukinova A.R., Shalgumbayeva G.M., Mussabekova Zh.A., Molchanov S.N., Zhumanbayeva Zh.M., Kuanysheva A.G., Krykpaeva A.S.**
Risk factors for cognitive impairment, gender characteristics. A literary review
- Байсарина И.Е., Алдабергенова М.Б., Хамидуллина З.Г., Кокишева Г.А., Абдрашитова С.Б., Алдабекова Г.У., Хасенова А.Ж., Ибраев С.Е., Кошербаева Л.К.**
Обзор рисков, влияющих на качество медицинских услуг в существующей системе управления качеством в медицинских организациях на современном этапе
- Tapbergenov S.O., Bakhytbek S.S., Smailova Zh.K., Kairkhanova Y.O., Krykpaeva A.S.**
Catecholamines and their metabolites in regulation of activity of mitochondrial and cytoplasmic heart enzymes. Literature review
- Clinical case**
- Симакова А.А., Гизоева Е.А., Гаспарян К.А., Гржибовский А.М., Горбатова М.А.**
Применение метода быстрого небного расширения в разных возрастных группах: обзор клинических случаев
- Madiyeva M.R., Smagulova D.M., Vaibolova A.A.**
X-ray diagnosis of acute destructive pneumonia in a 1.5-year-old child. Case report
- Горемыкина М.В., Канапиянова Г.Б., Нуртасова А.Н.**
Паранеопластическая артропатия в практике врача ревматолога. Описание клинического случая
- Simakova A.A., Gizoeva E.A., Gasparyan K.A., Grjibovski A.M., Gorbatova M.A.**
Rapid maxillary expansion in different age-groups: a case-series presentation
- Мадиева М.Р., Смагулова Д.М., Байболова А.А.**
Рентгенологическая диагностика острой деструктивной пневмонии у ребенка 1,5 года. Клинический случай
- Goremykina M.V., Kanapiyanova G.B., Nurtassova A.N.**
Paraneoplastic arthropathy in the practice of a rheumatologist. Description of the clinical case
- Anniversary**
- Эфендиев Имдат Муса оглы - к 60-летию со дня рождения**
- Efendiyev Imdat Musa ogy - on the 60th birthday anniversary**

Получена: 08 августа 2021 / Принята: 29 января 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.001

УДК 616.981.21/.958.7-002-078

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИЗНАКОВ COVID-19 – АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Гульнур П. Садвакасова¹,

Алихан К. Джусипов¹

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

Резюме

Введение. Визуализация играет центральную роль в диагностике и лечении пневмонии, вызванной COVID-19, при этом компьютерная томография (КТ), несомненно, является наиболее широко используемым методом, позволяющим быстро и точно определять паттерны инфильтрации, связанные с COVID-19-ассоциированной пневмонией. КТ имеет важное значение в мониторинге прогрессирования заболевания и оценке терапевтической эффективности лечения заболевания.

Стратегия поиска. Проведен поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate, GoogleScholar и CyberLeninka). Ключевыми словами для поиска стали: «COVID-19 and Chest CT», «Computed tomography», «CT signs of COVID-19 associated pneumonia». Всего было найдено 187 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 51 статья.

Результаты. Анализ литературных источников позволил охарактеризовать признаки КТ органов грудной клетки при COVID-ассоциированной пневмонии как двусторонние, многодолевые и периферические помутнения матового стекла с увеличением сосудов. Во время прогрессирования заболевания часто появляются консолидации, а также изменения по типу «бульжной мостовой» и ретикулярные изменения. Лимфаденопатия, плевральный выпот и пневмоторакс встречаются при этом заболевании достаточно редко, их появление должно вызывать беспокойство по поводу других заболеваний легких. Проявления КТ грудной клетки могут различаться у разных пациентов и на разных стадиях. Корреляция между лучевыми проявлениями и патологическими синдромами может служить критерием оценки прогностических характеристик визуализации и клинического течения заболевания.

Заключение. Результаты исследований демонстрируют высокую чувствительность метода компьютерной томографии и значительное многообразие изменений легочной ткани при COVID-ассоциированной пневмонии в зависимости от возраста, степени тяжести и площади легочного повреждения.

Ключевые слова: COVID-19 ассоциированная пневмония, компьютерная томография, диагностика, визуализация, консолидация.

Abstract

CHARACTERISTICS OF COVID-19 - ASSOCIATED PNEUMONIA DETECTED BY COMPUTED TOMOGRAPHY

Gulnur P. Sadvakasova¹,

Alikhan K. Dzhusipov¹

Kazakhstan Medical University "Higher School of Public Health",
Almaty c., Republic of Kazakhstan

Introduction. Visualization plays a central role in the diagnosis and treatment of COVID-19 pneumonia, computed tomography (CT) is undoubtedly the most widely used technique for accurate identification of infiltration patterns associated with pneumonia due to coronavirus infection. CT is essential in monitoring disease progression and evaluating the therapeutic efficacy of treating the disease.

The aim. Analysis of scientific information characterizing the signs of COVID-19 detected using chest CT.

Search strategy. The search for relevant scientific publications was carried out in databases of evidence-based medicine (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate, GoogleScholar and CyberLeninka). Search keywords: «COVID-19 and Chest CT», «Computed tomography», «CT signs of COVID-19 associated pneumonia». In total, 187 literary sources were found, from which 51 articles were selected for further analysis.

Results. Analysis of the literature characterized the signs of chest CT in COVID-associated pneumonia as bilateral, multi-lobe and peripheral opacities of ground glass with an increase in blood vessels. Consolidation, crazy paving pattern and reticular changes are very typical for disease progression. Lymphadenopathy, pleural effusion, and pneumothorax are rare in this disorder and should be of concern for other lung conditions. The manifestations of chest CT can vary from

patient to patient and from stage to stage. The correlation between radiation manifestations and pathological syndromes can serve as a criterion for assessing the prognostic characteristics of imaging and the clinical course of the disease.

Conclusion. The research results demonstrate the high sensitivity of the computed tomography method and a significant variety of changes in the lung tissue in COVID-associated pneumonia, depending on the age, severity and area of pulmonary injury.

Key words: COVID-19 associated pneumonia, computed tomography, diagnostics, imaging, consolidation.

Түйіндеме

КОМПЬЮТЕРЛІК ТОМОГРАФИЯ КӨМЕГІМЕН АНЫҚТАЛҒАН COVID-19 БАЙЛАНЫСТЫ ПНЕВМОНИЯ БЕЛГІЛЕРІНІҢ СИПАТТАМАСЫ

Гульнур П. Садвакасова¹,

Алихан К. Джусипов¹

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

Кіріспе. Визуализация COVID-19 туындаған пневмонияны диагностикалау мен емдеуде басты рөл атқарады, компьютерлік томография (КТ), сөзсіз, covid-19 байланысты пневмониямен байланысты инфильтрация заңдылықтарын тез және дәл анықтауға мүмкіндік беретін ең көп қолданылатын әдіс болып табылады. КТ аурудың дамуын бақылауда және ауруды емдеудің емдік тиімділігін бағалауда маңызды.

Ізденіс стратегиясы. Дәлелді медицина (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate, GoogleScholar және CyberLeninka) деректер базасында ғылыми жарияланымдарды іздеу жүргізілді. Іздеу үшін кілт сөздер: COVID-19 and Chest CT», «Computed tomography», «CT signs of COVID-19 associated pneumonia». Барлығы 187 әдеби дереккөз табылды, олардың 51-і кейіннен талдау үшін таңдалды.

Нәтижелері. Әдеби дереккөздерді талдау COVID-пен байланысты пневмониядағы кеуде қуысының КТ белгілерін тамырлардың ұлғаюымен күңгірт әйнектің екі жақты, көпүлесті және перифериялық бұлдырлығы ретінде сипаттауға мүмкіндік берді. Аурудың өршуі кезінде көбінесе шоғырланулар пайда болады, сонымен қатар «тас төселген және ретикулярлы өзгерістер. Лимфаденопатия, плевралды түсулер және пневмоторакс бұл ауруда өте сирек кездеседі, олардың пайда болуы өкпенің басқа ауруларына алаңдаушылық тудырады. Кеуде қуысының КТ көріністері әртүрлі пациенттерде және әртүрлі сатыларда өзгеруі мүмкін. Радиациялық көріністер мен патологиялық синдромдар арасындағы байланыс визуализацияның болжамды сипаттамаларын және аурудың клиникалық ағымын бағалау критерийі бола алады

Қорытынды. Зерттеу нәтижелері компьютерлік томография әдісінің жоғары сезімталдығын және өкпе зақымдануының жасына, ауырлығына және ауданына байланысты covid-пен байланысты пневмониядағы өкпе тінінің өзгеруінің айтарлықтай әртүрлілігін көрсетеді.

Негізгі сөздер: COVID-19 байланысты пневмония, компьютерлік томография, диагностика, визуализация, консолидация.

Библиографическая ссылка:

Садвакасова Г.П., Джусипов А.К. Характеристика признаков COVID-19-ассоциированной пневмонии, выявляемых с помощью компьютерной томографии // Наука и Здравоохранение. 2022. 1(Т.24). С. 6-13. doi 10.34689/SH.2022.24.1.001

Sadvakasova G.P., Dzhusipov A.K. Characteristics of COVID-19 - associated pneumonia detected by computed tomography // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 6-13. doi 10.34689/SH.2022.24.1.001

Садвакасова Г.П., Джусипов А.К. Компьютерлік томография көмегімен анықталған COVID-19 байланысты пневмония белгілерінің сипаттамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 6-13. doi 10.34689/SH.2022.24.1.001

Введение.

К настоящему времени накопилось достаточно информации о коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), как тяжелом инфекционном заболевании, характеризующимся развитием острого респираторного синдрома вследствие воздействия коронавируса 2 (SARS-CoV-2). Болезнь очень быстро распространилась по всему миру: общее число положительных случаев оценивается в более 164 миллионов, а смертность -

более 3,3 миллиона (данные ВОЗ на середину мая 2021 года) [36]. Установлено, что SARS-CoV-2 использует ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ-2) в качестве таргетного клеточного рецептора человека [16], вызывая легочные интерстициальные повреждения с последующими изменениями паренхимы легких [48].

В беспрецедентные времена пандемии COVID-19 в ускоренном темпе проводятся многочисленные

исследования различных диагностических инструментов и методов тестирования для лучшего понимания природы этого заболевания. Необходима оценка конкретных характеристик, которые могут указывать на прогноз для пациента, как в краткосрочном периоде острой инфекции, так и в отдаленном периоде после выздоровления. Учитывая природу COVID-19, также важно найти способ эффективно исключить инфекцию у пациентов с минимально выраженными симптомами или у бессимптомных больных [13].

Перед мировым сообществом с начала пандемии стояла задача оценить и внедрить наиболее эффективные и надежные методы диагностики заболевания, в которой до сих пор эталоном служит полимеразная цепная реакция обратной транскрипции (ПЦР) вирусной нуклеиновой кислоты в реальном времени [2, 15, 39]. Однако несколько исследований показали, что первоначальные результаты ПЦР-теста для пациентов с инфекцией COVID-19 были ложноотрицательными. Эти ложноотрицательные результаты нельзя игнорировать, особенно в отношении людей с типичными для инфекции симптомами [7, 14]. Вероятность получения ложноположительного либо ложноотрицательного результата при диагностике такого опасного с точки зрения эпидемиологии инфекционного заболевания грозит неправильной постановкой диагноза, что может привести к вспышкам инфекции среди будущих обширных контактов [9, 23, 35].

Визуализация играет центральную роль в диагностике и лечении пневмонии, вызванной COVID-19, при этом рентгенологическое исследование грудной клетки и компьютерная томография (КТ), несомненно, являются наиболее широко используемыми методами, позволяющими быстро и точно определять паттерны инфильтрации, связанные с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Данные многочисленных исследований, а также практический опыт, накопленный в различных странах, указывают на важность проведения КТ у пациентов с COVID-19, особенно в случае отрицательного результата ПЦР [4, 33], при этом необходимо отметить высокую чувствительность этого метода - около 98% [8, 28]. Кроме того, компьютерная томография имеет очень важное значение не только в диагностике COVID-19, но и в мониторинге прогрессирования заболевания и оценке терапевтической эффективности [40].

Цель: проведение систематического поиска научной информации по оценке признаков COVID-19, выявляемых при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки.

Стратегия поиска

Для достижения поставленной цели мы выполнили поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate). Поиск также проводился с помощью специализированных поисковых систем (GoogleScholar) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka). Перед началом поиска нами были выставлены следующие поисковые фильтры: исследования, выполненные на людях, опубликованные

на английском, русском языках, а также полные версии статей. Предпочтение отдавалось исследованиям высокого методологического качества (систематическим обзорам), при отсутствии которых учитывались также и публикации результатов поперечных исследований. Ключевыми словами для поиска стали: «COVID-19 and Chest CT», «Computed tomography», «CT signs of COVID-19 associated pneumonia». После окончания этапа автоматического поиска нами был проведен самостоятельный поиск публикаций, который позволил дополнительно выявить ряд литературных источников, включенных в настоящий обзор. Всего было найдено 187 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 51 статья.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ многочисленных случаев заболевания позволяет нам судить о достаточном разнообразии проявлений, обнаруженных в легких при проведении компьютерной томографии, что может пролить свет на возможные механизмы легочного повреждения при COVID-19. Установлено, что наиболее частыми аномалиями КТ, наблюдаемыми у пациентов с COVID-19, являются изменения легочной ткани по типу «матового стекла» (в 91% случаев), консолидация (63%) и утолщение межлобулярных перегородок (59%). У большинства пациентов наблюдаются множественные поражения, в среднем, в 12 ± 6 вовлеченных сегментах легких [38].

Двустороннее распределение участков уплотнения по типу «матового стекла» и консолидации легочной ткани в задних и периферических отделах легких является кардинальным признаком COVID-19 [10]. Этот признак встречается в 56-98 % случаев заболевания в зависимости от тяжести процесса и наличия пневмонии. Фокусы «матового стекла» определяются как мутные участки со слегка повышенной плотностью в легких без затемнения бронхиальных и сосудистых полей. Это снижение пневматизации может быть вызвано частичным вытеснением воздуха из-за заполнения воздушных пространств экссудатом, утолщения межклеточного пространства за счет жидкости либо фиброза или возросшего объема капиллярного русла [12]. У пациентов с COVID-19 могут встречаться как односторонние, так и двусторонние участки «матового стекла» с расположением в периферических отделах легких и субплевральным распределением [24, 26]. В самом первом радиологическом исследовании больных COVID-19-ассоциированной пневмонией, проведенном *Chung et al.* [6], участки «матового стекла» были найдены у 57% пациентов. Эти изменения рассматриваются как самое раннее рентгенологически видимое проявление КТ в большинстве случаев. Эти результаты согласуются с результатами других последующих исследований, в которых указанные изменения рассматриваются как наиболее распространенные при визуализации находки с частотой встречаемости до 98% [20]. Результаты смертной биопсии у пациентов с COVID-19 демонстрировали отек легких и образование гиалиновой мембраны в обоих легких, что, как предполагается, может быть основной патологической основой для развития феномена «матового стекла».

Фокусы «матового стекла» наряду с участками консолидации могут свидетельствовать об организации пневмонии при повреждении легких [17]. Изменения сопровождаются утолщением межлобулярных перегородок, консолидацией и признаками воздушной бронхограммы, при этом они чаще встречались у пациентов в возрасте 45 лет и старше, чем у более молодых пациентов [5]. Консолидация характеризуется замещением альвеолярного воздуха патологическими жидкостями, клетками или тканями, что проявляется увеличением плотности легочной паренхимы, приводящим к нарушениям видимости подлежащих сосудов [12]. Для коронавирусной инфекции типичны мультифокальные или сегментарные уплотнения, локализующиеся в субплевральных областях или вдоль бронховаскулярных пучков [20]. Признаки консолидации легочной ткани (участков абсолютного замещения воздуха патологическим субстратом), по данным КТ, встречаются в достаточно большом диапазоне величин – от 2% [4] до 64% [21] случаев, что связано с большой гетерогенностью выборок для исследования. Появление участков консолидации на месте фокусов «матового стекла» свидетельствует о прогрессировании процесса и наблюдается через 2-3 недели от начала пневмонии. Сочетание консолидации с изменениями по типу «матового стекла» было продемонстрировано только в нескольких исследованиях и отмечалось в 19% случаев при асимптоматическом течении инфекции [21] до 64% случаев у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией [34].

У пациентов с тяжелым течением пневмонии может наблюдаться двусторонняя мультифокальная консолидация, которая частично сливается в массивное уплотнение с небольшими плевральными выпотами и даже проявляется признаком «белого легкого» [44]. Признаки консолидации обычно появляются спустя две недели от начала заболевания [27], особенно это характерно для пациентов старше 50 лет, поэтому этот симптом можно рассматривать как предиктор ухудшения состояния при ведении пациентов [11, 34]. По мере прогрессирования заболевания при повторных КТ-исследованиях может наблюдаться увеличение диапазона участков «матового стекла» и консолидации. Это прогрессирование, в основном, распространяется на средние и нижние области легких, а также заднюю легочную область [42]. Пациенты могут иметь однодолевые изменения или множественные поражения легких. Исследование *Y. Pan et al.* (2020) установило, что в 30,2% случаев больные имели поражение только одной доли, а 44,4% пациентов – многодолевые изменения на КТ [27]. Симптом «белого легкого» развивается, когда в легких присутствуют диффузные поражения, что значительно увеличивает их плотность. Этот признак свидетельствует о значительном ухудшении состояния пациента за счет снижения функции легких и нарастании респираторного дистресс-синдрома [29].

Утолщение межлобулярных перегородок занимает третье место в структуре КТ-манifestаций при коронавирусной инфекции, оно наблюдается у 41-59% больных при длительном течении заболевания [33, 38]. Ретикулярные изменения в виде утолщения легочного

интерстиция, межлобулярных перегородок и фиброза встречались в ограниченном количестве при тяжелом течении пневмонии, однако в некоторых исследованиях этот показатель достигал 22% [34]. На КТ эти изменения проявляются в виде набора многочисленных небольших линейных затемнений. Их формирование может быть связано с инфильтрацией интерстициальных лимфоцитов, ведущей к вышеуказанным легочным поражениям [48].

Картина «булыжной мостовой», представляющая собой сочетание признаков «матового стекла» с утолщенными межлобулярными перегородками и внутрилобулярными линиями, характерная для тяжелого респираторного дистресс-синдрома на фоне полисегментарной пневмонии, была обнаружена у достаточно большого числа пациентов – она ранжировала в пределах 19-36% [6]. При этом синдроме консолидация встречается редко [26]. Основываясь на предыдущих знаниях о патофизиологии SARS, его можно рассматривать как результат альвеолярного отека и интерстициального воспалительного процесса при остром повреждении легких [37]. Кроме того, в сочетании с диффузным повреждением в виде «матового стекла», рисунок «булыжной мостовой» может быть сигналом того, что COVID-19 входит в прогрессирующую или пиковую стадию развития.

Более редкими находками при проведении КТ легких служили воздушная бронхограмма, утолщение бронхиальной стенки (11-23%) [5], бронхоэктазы, обнаруженные только в одном исследовании [33], плевральный выпот (5-8%) [34], лимфоаденопатия (4-8%) и перикардальный выпот (5-6%) [6].

Воздушная бронхограмма, определяемая как картина заполненных воздухом бронхов, на фоне непрозрачного (с высокой степенью насыщенности) безвоздушного легкого, служит еще одним КТ-проявлением COVID-19 [41]. Однако, согласно аналитическому отчету по аутопсии больных, умерших от COVID-19, в бронхах наблюдалось налипание студенистой слизи; это дает основание предполагать, что бронхи с низкой степенью ослабления при КТ могут быть заполнены слизью вместо воздуха. Более того, этот признак часто сопровождался незначительной дилатацией бронхиол, поэтому было бы правильнее назвать это бронхиолэктазом. Наличие при этом сухого кашля объясняется высокой вязкостью слизи и повреждением расширенных бронхиол, что приводит к недостаточной подвижности мокроты [46].

Изменения дыхательных путей при COVID-19 включают также бронхоэктазы и утолщение бронхиальной стенки. О бронхоэктазии сообщалось в описании нескольких клинических случаев COVID-19 [47], в то время как утолщение бронхиальной стенки было зарегистрировано примерно у 10-20% пациентов [20, 38]. Патогенез этого явления может заключаться в воспалительном поражении бронхиальной стенки с последующим развитием бронхиальной обструкции, в результате происходит разрушение структуры стенки бронхов, разрастание фиброзной ткани, фиброза и тракционных бронхоэктазов [12]. В исследовании *Li Y. et al.* (2020) на примере выборки из 83 пациентов с COVID-19 было установлено, что частота встречаемости

утолщения бронхиальной стенки у тяжелых или критических пациентов было значительно выше, чем у обычных больных [21].

Плевральные изменения, включая утолщение плевры и плевральный выпот были также зарегистрированы при COVID-19, при этом первый признак был более распространен [33]. Согласно недавнему исследованию, в котором участвовали 81 пациент с COVID-19, в 32% случаев было продемонстрировано утолщение плевры, а 5% - плевральная экссудация [4, 33]. На основе опыта изучения Ближневосточного респираторного синдрома и недавно полученных данных [20, 33], наличие плеврального выпота может указывать на плохой прогноз при COVID-19. Более того, в отчетах о вскрытиях умерших пациентов, также, была обнаружена КТ-фотография утолщения плевры, с обширной спайкой у пациента с COVID-19 [46], что предполагает наличие четкой согласованности между презентациями компьютерной томографии и результатами аутопсии.

Субплевральные криволинейные линии представляют собой тонкие изогнутые непрозрачные линии толщиной 1–3 мм, расположенные на расстоянии менее одного сантиметра от плевральной поверхности и параллельно ей [26]. В исследовании *Wu J.* (2020) сообщалось, что у около 20% пациентов с COVID-19 наблюдался этот признак, который может относиться к отеку легких или фиброзу после перенесенного COVID-19 [38].

КТ-проявления фиброза или фиброзных полосок также могут наблюдаться при COVID-19. *Pan Y. et al* [27] сообщили о наличии фиброзных полосок при обследовании у 17% пациентов, включенных в их исследование. Фиброзные поражения могут формироваться во время заживления хронического легочного заболевания воспалительной или пролиферативной природы, сопровождающегося постепенным замещением клеточных компонентов рубцовыми тканями. В настоящее время связь между фиброзом и прогнозом пациентов можно считать спорной. Некоторые исследователи предполагают, что наличие фиброза указывает на хороший прогноз для пациента с COVID-19 со стабилизацией статуса болезни [27]. Однако другие ученые утверждают, что фиброз может указывать на плохой исход COVID-19, сообщая, что впоследствии он может прогрессировать до пиковой стадии или привести к легочному интерстициальному фиброзу [18].

В одном из исследований сообщается о наличии расширенных легочных сосудов вокруг и внутри очагов поражения на КТ-изображениях у пациента с COVID-19 с отрицательным результатом ПЦР-теста, который был госпитализирован через 6 дней после появления симптомов [47]. Эти патологические изменения могут быть связаны с повреждением и отеком стенки капилляра, вызванным эффектами провоспалительных факторов.

Признак воздушного пузыря при COVID-19 относится к небольшому воздушносодержащему пространству в легком, которое представляет собой патологическое расширение физиологического пространства либо поперечный разрез бронхиолэктаза,

либо связанные с процессом рассасывания уплотнения. *Shi H. et al.* (2020) в своем исследовании назвали этот признак круглым кистозным изменением [33], тогда как *Kong et al.* (2020) характеризовали этот признак как полость [18].

Еще одним достаточно редко встречающимся КТ-признаком COVID-19 некоторые авторы рассматривают непрозрачные узелки округлой или неправильной формы с хорошо или плохо очерченными краями, менее 3 см в диаметре [12]. Этот знак часто ассоциируется с вирусной пневмонией [11]. По имеющимся данным, у 3–13% пациентов с COVID-19 могут появиться мультифокальные твердые узелки неправильной формы [26, 1] или узелки с визуально определяемым знаком ореола [21].

Знак ореола определяется как узелки или образования, окруженные участками «матового стекла» [12]. Раньше считалось, что знак ореола связан с кровоизлиянием в очаге поражения при ангиоинвазивных грибковых инфекциях или гиперваскулярных метастазах [19], а также при вирусных пневмониях [30]. Тем не менее, основной патологический механизм развития данного симптома остается не до конца изученным.

Лимфаденопатия была обнаружена у 4–8% пациентов с COVID-19 [27, 38]. Пороговые значения для лимфаденопатии составляют обычно около 1 см в диаметре для узлов средостения [12]. Более того, лимфаденопатия считается одним из основных факторов риска развития тяжелой или критической COVID-19-ассоциированной пневмонии [20]. Возникающие при плевральном выпоте многочисленные мелкие узелки указывают на бактериальную суперинфекцию [17].

Выпот в перикард редко выявляется у пациентов с COVID-19, показатель его встречаемости составляет около 5%, что может указывать на наличие выраженного воспалительного или аутоиммунного синдрома [38]. Этот признак имеет прямую связь с тяжестью состояния пациента.

В исследовании, включившем 90 пациентов с подтвержденной с помощью ПЦР-метода коронавирусной инфекцией, более чем у половины пациентов наблюдались двусторонние мультифокальные поражения легких с периферическим распределением, а у 53 (59%) пациентов было поражено более двух долей. Из всех включенных пациентов пневмония COVID-19 проявлялась участками помутнения в виде «матового стекла» у 65 (72%) пациентов, консолидацией - у 12 (13%), рисунком «бульжной мостовой» - у 11 (12%), межлобулярными утолщениями - у 33 (37%), утолщением прилегающей плевры в 50 (56%) и линейными помутнениями в 55 (61%). Плевральный выпот, перикардиальный выпот и лимфаденопатия не наблюдались в данной выборке. Кроме того, исходная компьютерная томография грудной клетки не выявила каких-либо отклонений у 21 пациента (23%), но у 3 пациентов при проведении второй компьютерной томографии через 3–4 дня были выявлены двусторонние помутнения по типу «матового стекла». Авторы заключили, что КТ грудной клетки играет важную роль в первоначальной диагностике коронавирусной пневмонии [48].

Эти данные согласовывались с результатами другого ретроспективного китайского исследования, проведенного на выборке из 131 пациента с подтвержденным коронавирусным заболеванием из трех китайских больниц. В общей сложности 100 (76%) пациентов имели историю близких контактов с людьми, живущими в Ухане, провинция Хубэй. Клинические проявления COVID-19 включали кашель, лихорадку. Большинство поражений, идентифицированных на КТ-изображениях грудной клетки, были множественными двусторонними поражениями легких, локализованными в периферических легочных полях; 109 (83%) пациентов имели поражения более двух долей, 20 (15%) пациентов имели пятнистые очаги помутнения по типу «матового стекла», консолидация поражений наблюдалась в 61 (47%) случае. Такие осложнения, как утолщение плевры, гидроторакс, выпот в перикард и увеличение лимфатических узлов средостения, были обнаружены в редких случаях. При контрольном обследовании КТ грудной клетки (91 случай) установлено, что в 73% случаев изменения КТ признаков произошли очень быстро, в среднем за 3,5 дня; у 27% исследуемых лиц наблюдались признаки рассасывания пневмонии; прогрессирование наблюдалось в 41 случае (46%), в 25 (27%) случаях значимых изменений не выявлено [22].

Систематический обзор с метаанализом, включивший 84 исследования, ставил своей целью оценить диагностическую эффективность КТ грудной клетки, метода рентгенографии и УЗИ грудной клетки. В 51 исследовании участвовали стационарные пациенты, в то время как остальные 24 исследования проводились в смешанных условиях. В исследованиях, которые включали подтвержденные случаи, чувствительность КТ грудной клетки составила 93,1% (95% ДИ: 90,2 - 95,0); для метода рентгенографии этот показатель составил 82,1% (95% ДИ: 62,5–92,7). В двух исследованиях оценивалась диагностическая точность ультразвукового исследования, в обоих не было выявлено ложноотрицательных результатов. В исследованиях, включающих подозрительные случаи коронавирусной инфекции, объединенная чувствительность КТ составила 86,2% (95% ДИ: от 71,9 до 93,8), а специфичность составила 18,1% (95% ДИ: от 3,71 до 55,8). Результаты показывают, что КТ грудной клетки чувствительна, но не специфична для диагностики COVID-19 у подозреваемых пациентов, а это означает, что КТ не может отличить инфекцию SARS-CoV-2 от респираторных заболеваний, связанных с другими причинами. Из-за ограниченности данных оценки точности рентгеновского снимка грудной клетки и УЗИ легких для диагностики COVID-19 следует тщательно интерпретировать [32].

Несколько исследований показали, что поражения легких при COVID-19—ассоциированной пневмонии приблизительно в 70% случаев располагаются в нижней доле правого легкого, что обусловлено анатомическими характеристиками правого нижнедолевого бронха, а также наличием небольшого угла между правой нижней долей и длинной осью трахеи, что способствует вторжению инфекции в эту долю [43]. Кроме того, признаки КТ имели преимущественно периферическое

распределение с частотой 67%, что соответствует проявлениям при других вирусных пневмониях [3, 25].

Что касается степени поражения коронавирусной инфекцией, установлено, что при поражении одной или двух долей клинические симптомы одышки, нехватки воздуха и изменения функции легких были незначительными [27], такие поражения быстро рассасываются при эффективном лечении. *Xu Y.H. et al.* указали, что в большинстве случаев тяжелых и критически тяжелых случаев COVID-19 в процесс обычно вовлекались 4-5 долей легких [50]. *Bernheim A. et al.* также предположил, что степень поражения на КТ-изображениях может иметь некоторую связь с прогрессированием и тяжестью заболевания [4]. Ряд исследований показал, что около 65% пациентов имели поражение трех или более долей, что диктует необходимость непрерывного наблюдения для отслеживания прогрессирования заболевания [6, 33, 42, 49].

Заключение

На основании приведенных данных можно сделать следующие выводы:

- Результаты КТ органов грудной клетки при COVID-ассоциированной пневмонии представляют собой двусторонние, многодолевые и периферические помутнения типа «матового стекла» с увеличением сосудов. Во время прогрессирования заболевания часто появляются консолидации, а также изменения по типу «булыжной мостовой и ретикулярные изменения.
- Лимфаденопатия, плевральный выпот и пневмоторакс встречаются при этом заболевании достаточно редко, их появление должно вызывать беспокойство по поводу других заболеваний легких.
- Первоначально КТ может быть нормальным, однако обнаружение характерных изменений в виде «матового стекла» по мере прогрессирования пневмонии должно наводить на мысль, что у пациента вероятна коронавирусная инфекция (*Plesner L. et al.*) [31]).
- Результаты исследований демонстрируют высокую чувствительность метода компьютерной томографии и значительное многообразие изменений легочной ткани при COVID-ассоциированной пневмонии в зависимости от возраста, степени тяжести и площади легочного повреждения.
- Несмотря на то, что двусторонние участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации были зарегистрированы как преобладающие характеристики визуализации при COVID-19, проявления КТ грудной клетки могут различаться у разных пациентов и на разных стадиях. Корреляция между лучевыми проявлениями и патологическими синдромами может служить критерием оценки прогностических характеристик визуализации и клинического течения заболевания (*Zheng Q. et al., 2020*) [45].

Вклад авторов:

Садвакасова Гульнур Пшановна - поиск, анализ литературных источников, написание основных разделов статьи, формулирование выводов;

Джусипов Алихан Казахбаевич - редактирование текста и утверждение окончательного варианта статьи

Конфликт интересов.

Авторы статьи не имеют конфликта интересов и не возражают о дальнейшем предоставлении данных в открытой печати.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

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

Литература:

1. Ai T., Yang Z., Hou H. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases // *Radiology*. 2020. №296. E32-E40.
2. Alsharif W., Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review // *Radiography*. 2021. №27. P. 682-687.
3. Bai H., Hsieh B., Xiong Z., Halsey K., Choi J., Tran T. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT // *Radiology*. 2020. №10. P.8-23.
4. Bernheim A., Mei X., Huang M. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection // *Radiology*. 2020. №295. P.200463.
5. Chen Z., Fan H., Cai J., Li Y., Wu B., Hou Y., Xu S., Zhou F., Liu Y., Xuan W., Hu H., Sun J. High-resolution computed tomography manifestations of COVID-19 infections in patients of different ages // *Eur J Radiol*. 2020. №126. P.108972.
6. Chung M., Bernheim A., Mei X. CT imaging features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) // *Radiology*. 2020. № 295. P.202–207.
7. Dai H., Zhang X., Xia J., Zhang T., Shang Y., Huang R. High-resolution chest CT features and clinical characteristics of patients infected with COVID-19 in Jiangsu, China // *Int J Infect Dis*. 2020. №95. P.106-112.
8. Dai W., Zhang H., Yu J., Xu H., Chen H., Luo S. CT imaging and differential diagnosis of COVID-19 // *Can Assoc Radiol J*. 2020. №71. P.195-200.
9. Dramé M., Tabue Teguo M., Proye E., Hequet F., Hentzien M., Kanagaratnam L., Godaert L. Should RT-PCR be considered a gold standard in the diagnosis of COVID-19? // *J Med Virol*. 2020. №92. P.2312-2313.
10. Dzefti-Tetty K., Saaka P.S., Acquah I., Edzie E.K.M., Gorleku P.N., Adjei P., Semetey J.K., Ayem E.K.D., Insaideo A.J., Samba A. Chest CT features of patients under investigation for Covid-19 pneumonia in a Ghanaian tertiary hospital: a descriptive study // *Ghana Med J*. 2020. №54. P.253-263.
11. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia // *Radiology*. 2011. № 260. P.18–39.
12. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H., McLoud T.C., Müller N.L., Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging // *Radiology*. 2008. №246. P. 697-722.
13. Harahwa T.A., Lai Yau T.H., Lim-Cooke M.S., Al-Haddi S., Zeinah M., Harky A. The optimal diagnostic methods for COVID-19 // *Diagnosis (Berl)*. 2020. №7(4). P.349-356.

14. Huang P., Liu T., Huang L., Liu H., Lei M., Xu W. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion // *Radiology*. 2020. №295. P.22-23.
15. Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19 // *Viruses*. 2020. №12. P.372-388.
16. Kai H., Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-lessons from available evidence and insights into COVID-19 // *Hypertens Res*. 2020. №43. P.648-654
17. Kanne J.P. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist // *Radiology*. 2020. №295. P.16-17.
18. Kong W., Agarwal P.P. Chest imaging appearance of COVID19 infection // *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020. №2. e200028.
19. Kuhlman J.E., Fishman E.K., Siegelman S. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis // *Radiology*. 1985. № 157. P. 611–614.
20. Kunhua Li J.W., Wu F., Guo D., Chen L., Zheng F., Li C. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia // *Invest Radiol*. 2020. №55. P.327-331.
21. Li Y., Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management // *Am J Roentgenol*. 2020. №214. P.1280-1286.
22. Li X., Zeng W., Li X., Chen H., Shi L., Li X., Xiang H., Cao Y., Chen H., Liu C., Wang J. CT imaging changes of corona virus disease 2019(COVID-19): a multi-center study in Southwest China // *J Transl Med*. 2020. №18. P.154.
23. Majumder J., Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19 // *AAPS J*. 2021. №23. P.14.
24. Ng M-Y., Lee E.Y., Yang J. Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review // *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020. №2. e200034.
25. Ooi G.C., Khong P.L., Muller N.L. Severe acute respiratory syndrome: € temporal lung changes at thin-section CT in 30 patients // *Radiology*. 2004. № 230. P. 836–844.
26. Pan Y., Guan H., Zhou S., Wang Y., Li Q., Zhu T. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019- nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China // *Eur Radiol*. 2020. №30. P.3306-3309.
27. Pan Y., Guan H. Imaging changes in patients with 2019-nCov // *Eur Radiol*. 2020. №30. P.3612-3613.
28. Pascarella G., Strumia A., Piliego C., Bruno F., Buono R., Costa F. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review // *J Intern Med*. 2020. №288. P.192-206.
29. Paul N., Roberts H., Butany J., Chung T., Gold W., Mehta S. Radiologic pattern of disease in patients with severe acute respiratory syndrome: the Toronto experience // *Radiographics*. 2004. №24. P.553-563.
30. Pinto P.S. The CT halo sign // *Radiology*. 2004. P. 230. P.109–110.

31. Plesner L.L., Dyrberg E., Hansen I.V., Abild A., Andersen M.B. Diagnostic imaging findings in COVID-19 // Ugeskr Laeger. 2020. №182. V03200191.
32. Salameh J.P., Leeflang M.M., Hooft L., Islam N., McGrath T.A., et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group, McInnes MD // Cochrane Database Syst Rev. 2020. №9. CD013639.
33. Shi H., Han X., Jiang N. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet Infect Dis. 2020. № 20. P.425–434.
34. Song F., Shi N., Shan F. Emerging coronavirus 2019-nCoV pneumonia // Radiology. 2020.
35. Taleghani N., Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art // Biosens Bioelectron. 2021. №174. P.112830.
36. WHO Weekly epidemiological update on COVID-19 - 18 May 2021 <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-18-may-2021>
37. Wong K., Antonio G.E., Hui D.S. Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease // Radiology. 2003. №228. P.395-400.
38. Wu J., Wu X., Zeng W. Chest CT findings in patients with corona virus disease 2019 and its relationship with clinical features // Invest Radiol. 2020. №55. P.257-261.
39. Yang Y., Yang M., Shen C., Wang F., Yuan J., Li J. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections // MedRxiv 2020. №21. P. 123-129.
40. Ye Z., Zhang Y., Wang Y., Huang Z., Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review // Eur Radiol. 2020. №30. P.4381-4389.
41. Yoon S., Lee K., Kim J. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): analysis of nine patients treated in Korea // Korean J Radiol. 2020. №21. P.494-500.
42. Zhao W., Zhong Z., Xie X., Yu Q., Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study // AJR. 2020. №214. P.1072-1077.
43. Zhou S., Wang Y., Zhu T. CT features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China // AJR Am J Roentgenol. 2020. №214. P. 1287-1294.
44. Zu Z., Jiang M., Xu P., Chen W., Ni Q., Lu G. Coronavirus disease 2019 (COVID19): a perspective from China // Radiology. 2020. №296. E15-E25.
45. Zheng Q., Lu Y., Lure F., Jaeger S., Lu P.J. Clinical and radiological features of novel coronavirus pneumonia // Xray Sci Technol. 2020. №28. P.391-404.
46. Xi Liu R.W., Guoqiang Q., Wang Y. An observational autopsy report of COVID-19 (Chinese) // J Forensic Med. 2020. №36. P.19–21.
47. Xie X., Zhong Z., Zhao W., Zheng C., Wang F., Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RTPCR testing // Radiology. 2020. №296. E41-E45.
48. Xu X., Chen P., Wang J. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission // Sci China Life Sci. 2020. P.1–4
49. Xu X., Yu C., Qu J., Zhang L., Jiang S., Huang D. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020. №47. P.1275-1280.
50. Xu Y.H., Dong J.H., An W.M. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARSCoV-2 // J Infect. 2020. №80. P.394–400.
51. Xu X., Yu C., Qu J. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020. №47. P.1275–1280.

Контактная информация:

Садвакасова Гульнур Пшановна – докторант Ph.D по специальности «Общественное здравоохранение», Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Утепова 19 А.

E-mail: gulnur_pshanovna@mail.ru

Телефон: +7 705 330 4455

Получена: 2 ноября 2021 / Принята: 15 февраля 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.002

УДК 616.24-002

COVID-19 ПАНДЕМИЯСЫ ЖАҒДАЙЫНДА ПНЕВМОНИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА РЕСПИРАТОРЛЫҚ ҚОЛДАУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Венера К. Исраилова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7778-9618>

Галым К. Айткожин¹, <https://orcid.org/0000-0001-8787-922X>

Мирхошим М. Мирсалиев¹, <https://orcid.org/0000-0001-5166-6169>

Дана А. Кожамбердиева², Умида М. Ахмеджанова¹

¹ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина университеті» КЕАҚ, Анестезиология және реаниматология кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² ШЖҚ МКК «Қалалық клиникалық аурухана №1», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Түйіндеме

Кіріспе: Коронавирустық инфекцияның пандемиясы (COVID-19) белсенділік шыңында болып тұр. Пандемия басталғаннан бері бұл нозологияны түсіну тез өсуде. Қазіргі уақытта ауқымды рандомизацияланған зерттеулер жүргізілсе де, өмір сүру негізінен демеуші емдеуді қамтамасыз етуге байланысты болып тұр. Демеуші емдеу бойынша ағымдағы ұсынымдар басқа вирустық пневмония мен сепсисі емдеу жөніндегі нұсқаулықтарға негізделеді. Дегенмен, COVID-19 басқа пневмония мен сепсиске қарағанда бірнеше маңызды аспектілер бойынша басқаша өтуде.

Мақсаты – авторитетті мақалалар базасына енген, коронавирустық инфекция COVID-19 кезіндегі респираторлық қолдау тақырыбындағы дәлелі жоғары мақалаларды саралау мен түйіндеу.

Іздестіру стратегиясы: Іздестіру жүргізілген базалар - PubMed, Google Scholar, Scopus, Embase. Мақалалардың бастапқы саны - 325 (соның ішінде қайталанатын мақалалар саны 188), Мақалалардың атауы мен абстракттары зерттелді - 137 (соның ішінде 63 мақалала келесі себептермен саралаудан өтпеді – салыстырмалы тобының аз болуы, мақаланың атауы мен зерттеу мақсатының сәйкессіздігі). Толығымен зерттелген мақалалар саны - 74 (соның ішінде 39 мақалала келесі себептермен саралаудан өтпеді – науқастардың рандомизациясының болмауы, зерттеуде методологиялық қателіктердің болуы). Зерттеуге енген мақалалар саны – 35.

Нәтижесі: ЖТЖ бар науқастарды емдеудің негізгі міндеті ағзаның жеткілікті оксигенациясын қамтамасыз ету болып табылады, өйткені ауыр гипоксемия өмірлік маңызды органдар мен жүйелердің ауыр және жиі қайтымсыз функционалдық бұзылуына әкеледі. COVID-19 бар науқастарда оксигенотерапия мен респираторлық қолдаудың басталуы реанимацияға дейінгі кезеңде жүзеге асырылуы тиіс. ЖТЖ терапиясының ең қол жетімді әдісі жедел оксигенотерапия болып саналады.

Қорытынды: COVID-19 пандемиясы тыныс алуды қолдаудың, оның ішінде ИеӨЖЖ мен ӨЖЖ қауіптері мен пайдасын кеңейтілген және жан-жақты талдауды талап етеді. Оксигенотерапия мен ИеӨЖЖ заманауи нұсқаларымен респираторлық қолдауды орындау медицина қызметкерлерінің жұқтыру қаупін, инфекцияның ауруханаішілік таралуын, COVID-19 бар коморбидті науқастарда денсаулық сақтау ресурстарының және аурулардың клиникалық спектрінің болуын мұқият бағалауды талап етеді.

Түйінді сөздер: COVID 19, респираторлық қолдау, пневмония, өкпені жасанды желдету, жедел респираторлы дистресс синдромы.

Abstract

FEATURES OF RESPIRATORY SUPPORT FOR PATIENTS WITH PNEUMONIA IN THE CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC

Venera Israilova¹, <https://orcid.org/0000-0001-7778-9618>

Galym Aitkozhin¹, <https://orcid.org/0000-0001-8787-922X>

Mirkhoshim Mirsaliyev¹, <https://orcid.org/0000-0001-5166-6169>

Dana Kozhamberdiyeva², Umida Akhmedjanova¹

¹ JSC “Asfendiyarov Kazakh National Medical University”, Department of anesthesiology and resuscitation, Almaty c., Republic of Kazakhstan;

² City Clinical Hospital №1, Almaty c., Republic of Kazakhstan.

Introduction: The coronavirus infection (COVID-19) pandemic is at its peak. Since the beginning of the pandemic, the understanding of nosology has been growing every day. Although large randomized trials are underway, treatment is based on supportive care. Current recommendations are based on the treatment of other viral pneumonias and sepsis. But the course of COVID-19 is very different from them.

Aim – analysis of articles on respiratory support for coronavirus infection COVID-19 published in the most authoritative evidence-based sources.

Search strategy: the search was carried out in the following databases - PubMed, Google Scholar, Scopus, Embase. The initial number of articles - 325 (including duplicate articles - 188), titles and abstracts of articles - 137 were studied (including 63 articles were excluded for the following reasons - lack of a comparison group, inconsistency of goals and titles of articles). Fully studied articles - 74 (including 39 articles were excluded for the following reasons - the lack of randomization of patients, the presence of methodological errors). The number of articles included in the study is 35.

Results: the main task in the treatment of acute respiratory failure is adequate oxygenation, since hypoxia can lead to severe and irreparable functional disorders. In patients with COVID-19, oxygen therapy and respiratory support should begin prior to admission to intensive care. The most accessible in the treatment of acute respiratory failure is oxygen therapy.

Conclusions. The COVID-19 pandemic requires an expanded and comprehensive analysis of the risks and benefits of respiratory support, including NIV and mechanical ventilation. Respiratory support with modern options for oxygen therapy and NIV will require a careful assessment of the risks of infection of healthcare workers, nosocomial spread of infection, the availability of healthcare resources and the clinical spectrum of diseases in comorbid patients with COVID-19.

Key words: COVID 19, respiratory support, pneumonia, mechanical ventilation, acute respiratory distress syndrome.

Резюме

ОСОБЕННОСТИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Венера К. Исраилова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7778-9618>

Галым К. Айткожин¹, <https://orcid.org/0000-0001-8787-922X>

Мирхошим М. Мирсалиев¹, <https://orcid.org/0000-0001-5166-6169>

Дана А. Кожамбердиева², Умида М. Ахмеджанова¹

¹ НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Кафедра анестезиологии и реаниматологии, г. Алматы, Республика Казахстан.

² ГКП на ПХВ «Городская Клиническая Больница №1», г. Алматы, Республика Казахстан.

Введение. Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) на пике активности. С начала пандемии понимание нозологии растет с каждым днем. Хотя на сегодняшний день ведутся крупные рандомизированные исследования, лечение основывается на поддерживающей терапии. Текущие рекомендации основываются на лечении других вирусных пневмоний и сепсиса. Но течение COVID-19 в значительной степени отличается от них.

Цель – анализ статей по теме респираторной поддержки коронавирусной инфекции COVID-19, опубликованных в наиболее авторитетных источниках с доказательной базой.

Стратегия поиска: поиск осуществлялся в следующих базах - PubMed, Google Scholar, Scopus, Embase. Начальное количество статей - 325 (в том числе повторяющиеся статьи - 188), изучены названия и абстракты статей - 137 (в том числе 63 статьи исключены по следующим причинам – отсутствие группы сравнения, несоответствие целей и названия статей). Полностью изученные статьи - 74 (в том числе 39 статей исключены по следующим причинам – отсутствие рандомизации пациентов, наличие методологических ошибок). Количество статей вошедших в исследование – 35.

Результаты. Основная задача в лечении острой дыхательной недостаточности – адекватная оксигенация, так как гипоксия может привести к тяжелым и непоправимым функциональным нарушениям. У пациентов с COVID-19 оксигенотерапия и респираторная поддержка должна начинаться до поступления в реанимацию. Самым доступным в терапии ОДН является оксигенотерапия.

Выводы. Пандемия COVID-19 требует расширенного и всестороннего анализа рисков и пользы проведения респираторной поддержки, в том числе НИВЛ и ИВЛ. Респираторная поддержка современными вариантами оксигенотерапии и НИВЛ потребует тщательной оценки рисков заражения медицинских работников, внутрибольничного распространения инфекции, наличия ресурсов здравоохранения и клинического спектра заболеваний у коморбидных пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, респираторная поддержка, пневмония, искусственная вентиляция легких, острый респираторный дистресс-синдром.

Библиографическая ссылка:

Исраилова В.К., Айткожин Г.К., Мирсалиев М.М., Кожамбердиева Д.А., Ахмеджанова У.М. COVID-19 пандемиясы жағдайында пневмониямен ауыратын науқастарда респираторлық қолдау ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 14-21. doi 10.34689/SH.2022.24.1.002

Israilova V., Aitkozhin G., Mirsaliyev M., Kozhamberdieva D., Akhmedjanova U. Features of respiratory support for patients with pneumonia in the context of the COVID-19 pandemic // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 14-21. doi 10.34689/SH.2022.24.1.002

Исраилова В.К., Айткожин Г.К., Мирсалиев М.М., Кожамбердиева Д.А., Ахмеджанова У.М. Особенности респираторной поддержки пациентов с пневмонией в условиях пандемии COVID-19 // Наука и Здоровье. 2022. 1 (Т.24). С. 14-21. doi 10.34689/SH.2022.24.1.002

Кіріспе

Коронавирустық инфекцияның пандемиясы (COVID-19) белсенділік шыңында болып тұр. Пандемия басталғаннан бері бұл нозологияны түсіну тез өсуде. Қазіргі уақытта ауқымды рандомизацияланған зерттеулер жүргізілсе де, өмір сүру негізінен демеуші емдеуді қамтамасыз етуге байланысты болып тұр. Демеуші емдеу бойынша ағымдағы ұсынымдар басқа вирустық пневмония мен сепсисті емдеу жөніндегі нұсқаулықтарға негізделеді. Дегенмен, COVID-19 басқа пневмония мен сепсиске қарағанда бірнеше маңызды аспектілер бойынша басқаша өтуде.

Мақсаты – авторитетті мақалалар базасына енген, коронавирустық инфекция COVID-19 кезіндегі респираторлық қолдау тақырыбындағы дәлелі жоғары мақалаларды саралау мен түйіндеу.

Іздестіру стратегиясы: Іздестіру жүргізілген базалар - PubMed, Google Scholar, Scopus, Embase. Мақалалардың бастапқы саны - 325 (соның ішінде қайталанатын мақалалар саны 188), Мақалалардың атауы мен абстракттары зерттелді - 137 (соның ішінде 63 мақалала келесі себептермен саралаудан өтпеді – салыстырмалы тобының аз болуы, мақаланың атауы мен зерттеу мақсатының сәйкессіздігі). Толығымен зерттелген мақалалар саны - 74 (соның ішінде 39 мақалала келесі себептермен саралаудан өтпеді – науқастардың рандомизациясының болмауы, зерттеуде методологиялық қателіктердің болуы). Зерттеуге енген мақалалар саны – 35.

COVID-19 клиникалық көрінісі.

Әр түрлі авторлардың пікірінше, науқастардың орташа жасы 46-дан 56 жасқа дейін; барлық науқастардың 15%-ы 65 жастан асқан; негізінен ер адамдар басым болды - 51,4-73,2%. Бала жасындағы науқастарда COVID-19 белгілері сирек кездесті. 14 жасқа дейінгі науқастар 1%-дан аз болды [14]. Оңтүстік Кореяда шамамен 7000 жағдайдың тек 6,3%-ы 20 жасқа дейінгі науқастар болды [17]. Аурудың ең көп таралған коморбидті фоны 31,2%-дан 81% дейін гипертензия болды [22]. *Chen N. және әріптестері* [3] COVID-19 бар науқастарда цереброваскулярлық және жүрек-қан тамырлары ауруларының жиілігі 40,3%-ға көрсетті. Сондай-ақ, авторлар қант диабетінің 10%-дан 21%-ға дейінгі жоғары жиілігін атап өтті [31, 27]. Дегенмен, алдыңғы созылмалы өкпе ауруларының үлесі, корей зерттеушілерінің пікірінше, 1-ден 2,8%-ға дейін болды [23], бұл Кореяда осы патологияның орташа статистикалық таралуынан аспады. Инфекцияның клиникалық көріністері өзгермелі: жеңіл ("симптомсыз") түрінен ауыр "кенеттен" ағымына дейін болады [26]. Қытайда шамамен 43 000 науқастарды зерттеу көрсеткендей, науқастардың 82%-ында аурудың жеңіл және орташа ауыр түрі болған, 13%-ында ауыр ағым байқалған, науқастардың 5%-ында қарқынды терапияны қажет ететін күрделі жағдайларға жеткен [35]. COVID-19 ең жиі клиникалық көріністері ретінде қызба (86,7%), жөтел (66,8%), әлсіздік және шаршау (37,1%), қақырықтың кетуі (34,4%), өнтігу (17,6%), тамақтың ауырсынуы (12,9%), бас ауруы (12,6%), миалгия (12%), есінен тану (8%) көрсетілді. Сонымен қатар, асқазан-ішек көріністері пайда болды: диарея (3,7%), құсу (5,2%) [15, 22]. "Кеудедегі ауырлық" және

диспноэ сезімдері сипатталды [5]. Авторлар тұмау сияқты жоғарғы тыныс жолдарының зақымдану белгілерінің сирек кездесетінін атап өтті. *Holshue M. I.* және бірлескен авторлар [4] аурудың алғашқы жағдайларының клиникалық көрінісінің динамикасын тыныс белгілері (жөтел), содан кейін іштің ыңғайсыздығы, диарея, жүрек айну, құсу деп сипаттады. COVID-19 науқастарының шамамен 11%-ында безгектің болмауы бұл ауруды SARS-CoV туындаған ауыр жедел респираторлық синдромнан және MERS-CoV туындаған Таяу шығыс респираторлық синдромынан ерекшелендірді, онда жоғары температурасыз науқастардың үлесі тиісінше шамамен 1% және 2% құрады [9]. SARS-CoV және MERS-CoV-тен айырмашылығы, COVID-19 кезінде қалтырау сияқты жүйелік симптом аз байқалды [12].

Көптеген авторлардың пікірінше, қатар жүретін патологиясы бар (гипертензия және басқа жүрек-тамыр аурулары, қант диабеті, EOA) егде жастағы науқастарда аурудың ағымы ауыр болды, көбінесе жедел респираторлық дистресс синдромы (ЖРДС), септикалық шок, метаболикалық ацидоз мен коагулопатияның қиын түзетімдері [7, 12, 16]. *M.A. Lake* (2020) мәліметтері бойынша, аурудың белгілері басталғаннан госпитализацияға дейінгі орташа аралық шамамен 7 күнді құрады. Ауруханаға жатқызылғандардың 31%-ы EJЖ -ға мұқтаж болды [6]. *D. Wang, et al.* (2020) мәліметтері бойынша, клиникалық көріністердің басталуынан бастап ЖРДС дамуына дейінгі орташа кезең шамамен 7-8 күнді құрады. Науқастардың жай-күйінің нашарлауы IL-6 қабынуға қарсы цитокин плазмасындағы аурудың 6-дан 14 тәулікке дейінгі кезеңінде өсуімен байланысты болды [19]. Ауру симптомдарының басталуынан бастап EJЖ -ға ауысуға және өліммен аяқталуға дейінгі орташа уақыт аралығы тиісінше 10 және 23 күнді құрады [14]. Науқастар саны бүкіл әлемде [4, 7], оның ішінде Қазақстанда тапжылмай өсуде. COVID-19 ауыр ағыммен және өлімнің жоғары деңгейімен сипатталады [29, 9]. COVID-19 ең көп кездесетін асқынуы вирустық пневмония болып келеді, ол жедел тыныс жетіспеушілігінің (ЖТЖ) және жедел респираторлық дистресс синдромының (ЖРДС) дамуына әкеледі және көп жағдайда оксигенотерапия және респираторлық қолдау қажет [7, 8]. ЖТЖ ОРИТ-ке жатқызылған COVID-19 ауыр түрімен ауыратын науқастардың өлімінің негізгі себебі болып табылады. *Q. Ruan et al. авторлары* тобының мәліметтері бойынша COVID-19 науқастардың 87%-ында ЖТЖ өлімнің негізгі себебі болып табылады [17]. Келесі зерттеуде [25] гипоксемия COVID-19-бен ауруханаға жатқызылған науқастарда қолайсыз нәтиженің негізгі болжаушысы екендігі көрсетілген; мысалы, артериялық қан оттегімен қаныққан кезде (SpO_2) < 89% өлім 68,5%, ал SpO_2 > 90%-да 1,2% болған. ЖРДС және ауыр пневмония жағдайында - ерте интубация және EJЖ науқастардың өмір сүруін жақсартады [10]. Бірақ Англия мен АҚШ-та жүргізілген зерттеулер нәтижелері бойынша COVID-19 кезінде EJЖ -де науқастардың өлімі өте жоғары және 64-87%-ды құрайды [5, 14]. Науқастарда оксигенотерапия мен респираторлық қолдаудың ерте басталуы реанимацияға дейінгі

кезеңде басталуы керек, ал науқастарды ОРПТ, трахея интубациясы және ӨЖЖ ауыстыру қажеттілігі азаяды, бұл өз кезегінде нәтижені жақсартады [17].

Оксигенотерапия бойынша негізгі ұсынымдар.

W.J. Guan et al. Зерттеу нәтижелері бойынша оксигенотерапияға SARS-CoV-2 бар науқастардың 41,2%-ы мұқтаж болды; науқастардың 35,6%-ы ОРПТ-тен тыс оттегі алды [14]. Гипоксемиялық ЖТЖ бар науқастарды емдеудің негізгі міндеті ағзаның оксигенациясын қамтамасыз етуден тұрады, өйткені ауыр гипоксемия органдар мен жүйелердің ауыр және жиі қайтымсыз функционалдық бұзылуына әкеледі, сондай-ақ ықтимал өлімге әкеледі [14, 18]. ЖТЖ емдеудің жетекші әдісі оксигенотерапия (О2-терапия) болып табылады [12]. О2-терапия жүргізудің басталуына $SpO_2 < 90\%$ немесе оттегінің парциалды қысымының ($PaO_2 < 60$ мм рт.ст. көрсеткіштері көрсетілім болып табылады, бұл ретте белгілі бір өлшемдерді басшылыққа алу керек:

- оксигенотерапияны жүргізу үшін өте қажетті жағдай тыныс алу жолдарының өткізгіштігі болып табылады;

- егер О2-терапияны қолдану көрсеткіштері болса, онда оны респираторлық қолдаудың баламасы ретінде қолдануға болмайды;

- SpO_2 –91–95%, PaO_2 –63–80 мм рт.ст. көрсеткіштерін ұстап тұру оңтайлы болып табылады (ӨСОА және тыныс алу жүйесінің басқа созылмалы ауруларында SpO_2 87-92%, PaO_2 –56–65 мм рт. ст.) [33, 18, 21].

О2-терапиясын бақылау кезінде авторлар келесі ұсыныстарды береді:

- гипоксемия кезінде пульсоксиметрия арқылы SpO_2 деңгейіне үнемі мониторинг жүргізу қажет;

- оксигенотерапияны тағайындау кезінде артериялық қанның газ құрамын талдауды, кейіннен ингаляциялық қоспадағы оттегінің концентрациясын (FiO_2) бақылай отырып, мүмкіндігінше жиі орындау керек;

- гиперкапния (семіздік/гиповентиляция синдромы, ӨСОА, нейромускулярлық аурулар) қаупі бар науқастарда PaO_2 , $PaCO_2$, pH көрсеткіштерін анықтау үшін артериялық қанның газ құрамына талдау жүргізу талап етіледі;

- қайта талдауды оксигенотерапия басталғаннан немесе FiO_2 мәні өзгергеннен кейін 30-60 минуттан кейін тағайындауға болады [14, 24].

Жоғары ағынды оттегі терапиясы.

Жоғары ағынды оксигенотерапия (ЖАОТ) – бұл оттегі терапиясының әдісі, оны пайдалану кезінде қыздырылған және ылғалданған оттегі ауа қоспасын мұрын канюлясы арқылы ағынның жоғары жылдамдығымен (60 л/мин дейін) жеткізуге болады, ал FiO_2 -ді 100%-ға дейін қамтамасыз етуге болады [28]. ЖТЖ жағдайында тыныс алудың ең жоғары жылдамдығы жоғары және көбінесе дәстүрлі оттегі құрылғыларымен жеткізілетін оттегі ағынынан асып түседі, бұл ауа жетіспеушілігінің субъективті сезіміне әкеледі [24, 32]. ЖАОТ пайдалану кезінде көрсетілген шектеулер тігестеледі. ЖАОТ-ға негізгі көрсеткіш гипоксемиялық ЖТЖ (PaO_2/FiO_2 –150–300 мм рт.ст.) болып табылады. [28, 33]. ЖАОТ қосымша

физиологиялық артықшылықтары мыналар болып табылады [22, 28]:

- газды кондициялау кезінде ауа жолдарының кебуіне жол берілмейді, мукоцилиарлық функция жақсарады, секрецияны жұмылдыру жеңілдетіледі және ателектаздардың пайда болуы төмендейді;

- оттегі ағынының жоғары деңгейінде мұрын мен орофаринстен CO_2 шайылу әсері қамтамасыз етіледі, функционалды "жансыз кеңістік" пен тыныс алу төмендейді;

- ЖАОТ көмегімен тыныс алу жолдарында оң қысымның (PEEP) төмен деңгейі пайда болады, бұл өкпенің соңғы экспираторлық көлемінің ұлғаюына және ұйықтап жатқан альвеолалардың ашылуына әкеледі. Ағынның жылдамдығы 35-60 л/мин болған кезде науқастың ашық ауызбен демалуы кезінде 2-3 см су ст. орташа қысымы пайда болады науқастың ауызын жауып тыныс алу кезінде және 5-7 см су ст. пайда болады;

- ингаляциялық газды жылытуға және ылғалдандыруға байланысты метаболикалық жүктеме жоқ, өйткені газ ЖАОТ жеткізілмес бұрын оңтайлы түрде салқындатылады. О2-терапиясын жүргізу кезінде келесі асқынулар пайда болуы мүмкін:

- О2 жоғары концентрациясы шырышты және өкпе эпителийінің жеңіл трахеобронхиттен диффузды альвеоларлы зақымға дейін зақымдалуына әкелуі мүмкін [31];

- жоғары FiO_2 көрсеткіштері кезінде абсорбциялық ателектаздар және О2-индукцияланған гиперкапния дамуы мүмкін [11].

Инвазивті емес желдету бойынша ұсынымдар.

Жедел гипоксемиялық ЖТЖ кезінде инвазивті емес өкпені желдетуді (ИеӨЖЖ) пайдаланудың негізділігін дәлелдейтін деректер жеткілікті түрде біртекті емес [14, 11]. COVID-19 науқастарын басқаруға арналған алғашқы нұсқаулықтарда ИеӨЖЖ өкпенің одан әрі зақымдалуына әкелуі мүмкін тыныс алу көлемінің және транспульмональды қысымның жоғары деңгейімен бірге жүруі мүмкін деген қауіпке байланысты инвазивті емес тыныс алуды қолдау туралы ұсыныстар болған жоқ [14, 21, 30]. Инвазивті емес тыныс алуды қолдау әдістері де ұсынылмады, өйткені олар SARS-CoV-2 вирусының таралу қаупін арттыруы мүмкін аэрозоль тудыратын процедуралар болып табылады [32]. Қазіргі уақытта COVID-19 пандемиясы кезінде ИеӨЖЖ пайдалануды қолдайтын деректер бар [4]. Италия мен Қытайдан келген есептерге сәйкес, ИеӨЖЖ қолданғаннан кейін көптеген науқастардың жағдайы жақсарды. Атап айтқанда, Италияда ИеӨЖЖ алған науқастардың 48% ы ИеӨЖЖ мұқтаж болған жоқ [14, 18, 24].

ИеӨЖЖ кезінде қолданылатын режимдер.

ЖТЖ науқастарының көпшілігінде келесі ИеӨЖЖ режимдері қолданылады [16]:

- тыныс алу жолындағы оң қысыммен кенеттен тыныс алу (continuous positive airway pressure – CPAP);

- тыныс алуда қысымды қолдау (pressure support – PS);

- қысым бойынша регуляциясы бар қосалқы-бақылаушы режим (pressure assisted/controlled ventilation, P-A/C ретінде жиірек белгіленеді);

• оң қысымның 2 деңгейі бар режим (bi-level positive airway pressure – BiPAP);

CPAP режимінде науқас өздігінен (кенеттен) тыныс алады, ал тыныс алу циклі бойында атмосфералық қысымға қатысты белгілі бір оң қысым сақталады. PS режимі көмекші болып табылады, респиратордағы науқастардың тыныс алу күшіне жауап ретінде тыныс алу жолындағы қысымның белгіленген деңгейі жасалады, дем шығару ағымы белгілі бір мәнге дейін төмендеген кезде тоқтайды (мысалы, шарықтаулы ағынның 25%) [14]. Негізінен, BiPAP режимі PS-экспираторлық қысым (EPAP) режимінен ерекшеленбейді, дем шығару соңындағы оң қысымға (PEEP) сәйкес келеді, ал инспираторлық қысым (IPAP) PEEP + PS қосындысына сәйкес келеді. P-A/C режимі көмекші болып табылады, бірақ сізге кепілдендірілген ЧДД (back-up rate) орнатуға мүмкіндік береді. Егер науқастың стихиялық ЧДД белгіленген деңгейден төмен болса, респиратор автоматты түрде бақыланатын режимге ауысады [14]. Көптеген портативті респираторларда бұл режим Spontaneous-Timed mode (S/T) деп аталады, ол негізінен кепілдендірілген ЧДД бар PS болып табылады. Осы деректерді есепке алу кезінде жедел интубация [22] талап етілмейтін жағдайларда, сондай-ақ гемодинамиканың және ауыр метаболикалық ацидоздың елеулі бұзылуынсыз науқастың ИеӨЖЖ жүргізуді қарастыру ұсынылады [10].

Интубирленбеген науқастардағы прональды позициясы бойынша ұсынымдар.

Прональды позиция (науқастың ішпен жатқан күйі) ЖТЖ асқынған COVID-19 науқастарын емдеуде кеңінен қолданылады. Әдетте прональды ұстаным ӨЖЖ жатқан орташа ауыр және ауыр ағымдағы ЖРДС ($PaO_2/FiO_2 < 150$ мм рт.ст.) бар науқастарда қолданылады [14]. Прональды позицияны пайдалану кезінде оксигенацияның жақсаруы салдарынан ЖРДС кезінде өлім-жітімді төмендетуге болады [20, 12, 33]. Прональды позицияны оксигенотерапия немесе ИеӨЖЖ алатын интубирленбеген науқастарда да қолдануға болады [7,8,19]. Прональды позицияны оксиготерапиямен және ИеӨЖЖ үйлестіре ерте қолданған кезде орташа ауырлықтағы ЖРДС бар көптеген науқастарда интубация қажеттілігін болдырмауға болады; Оксигенотерапияға немесе ИеӨЖЖ PaO_2/FiO_2 прональды позициясы қосылған кезде алдыңғы көрсеткіштермен салыстырғанда 25-35 мм рт.ст. артады [21, 27]. Алдын ала деректер бойынша, оксигенотерапия немесе ИеӨЖЖ қабылдайтын COVID-19 бар науқастарда пронацияны ерте пайдаланған кезде оксигенация параметрлері жақсарады, кеңірдек интубациясына және ӨЖЖ-ға қажеттілік төмендейді, және, мүмкін, өлім-жітім төмендейді [24, 31]. Прональды позицияны кенеттен тыныс алуы бар науқастары қанағаттанарлық түрде көтереді. Прональды позицияның міндеті SpO_2 -ді 92-96% диапазонында (СОА кезінде-88-92%) ұстау болып табылады.

COVID-19 асқынуы мен өлімі.

COVID-19 асқынуына ЖРДС (29%) және қайталама инфекциялардың (10%) дамуы кіреді [21]. Сондай-ақ, сепсис, бүйрек пен бауырдың жедел зақымдануы

туралы мәліметтер бар [22, 26]. *Huang C., et al.* жүректің жедел зақымдануы жиі байқалды, бұл вирустың жүрек бұлшықетіне тропикасы және науқастарда айтарлықтай жүрек қаупі туралы айтуға болады. Қытайдың Ухань қаласындағы COVID-19 алғашқы толқыны 71 333 жағдайды қамтыды және 1 775 адамның өліміне себеп болды, дегенмен көп жағдайда ауру орташа ауыр түрінде болды. 44672 жағдайдың ішінде шамамен 5%-ы ауыр ағымға ие болды және бұл жағдайлардың жартысына жуығы өліммен аяқталды [16]. Орташа алғанда, әртүрлі авторлардың пікірінше, COVID-19 өлім-жітімі 4%-дан аспады, бұл SARS-CoV (шамамен 10%) және MERS-CoV (шамамен 37%) коронавирустарынан туындаған аурулардағы өлім-жітімнен әлдеқайда аз [19]. Бірақ алдын-ала зерттеулер SARS-CoV-2-ден 12-ден 16%-ға дейін пневмониядан болатын өлімді анықтады [16], бірақ кейінгі зерттеулер 1,3-4,2% аймағында өлім-жітімді көрсетті [28]. ДДҰ COVID-19-дан өлім-жітімге басқа, шамамен 2,8% сандарды береді [14]. Әр түрлі зерттеулерде келтірілген өлім-жітім көрсеткіштеріндегі айтарлықтай айырмашылық, ең алдымен, әдіснамалық себептерге ие. Өлім жағдайларын талдау көрсеткендей, 70 жастан асқан қайтыс болған науқастарда алғашқы клиникалық көріністер мен өлім-жітім (шамамен 10 күн) жас науқастардағы өлім-жітіммен салыстырғанда (шамамен 21 күн) қысқа мерзімде болды [22]. Аса ақпараттық ретроспективті зерттеуді И.М. Сеченов атындағы Бірінші МММУ базасындағы COVID-19 ересек науқастарға арналған федералды қашықтықтан Аанестезиология және реаниматология консультативтік орталығында профессор *П.В. Глыбочко* бастаған ғалымдар тобы жүргізді. Зерттеуге SARS-CoV-2 пневмониясының белгілі нәтижелері бар (кез-келген себептерден қайтыс болу немесе толық қалпына келтіру), жедел респираторлық дистресс синдромымен (ЖРДС) асқынған, 16 жылдың 3 наурызынан 2020 мамырына дейін зерттелген барлық науқастар кірді. Өлімнің қаупі факторлары Кокстың көпфакторлы регрессиялық моделін қолдана отырып талданды. Зерттеуге 1521 науқас, 863 (56,7%) ер адам және 659 (43,3%) әйел адам кірді. Медиана жасы – 62 жас. 922 (60,5%) науқас Мәскеу облысы мен Мәскеу стационарларының ОРИТ-де, Ресей Федерациясының 70 өңіріндегі 600 (39,4%) емдеу мекемелерінде болды. 995 (65,4%) науқастарда SARS-CoV-2 инфекциясы ПТР-мен расталды. 995 (65,4%) науқас қайтыс болды, 527 (34,6%) аман қалды. Өлімнің негізгі себептері ЖРДС (93,2%), жүрек-қан тамырлары асқынулары (3,7%) және өкпе эмболиясы (1,0%) болды. Оксигенотерапияда болған науқастарда өлім-жітім төмен болды (10,1%) және инвазивті емес (36,8%) немесе инвазивті (76,5%) өкпе желдеткішіне ауыстыруға тура келген науқастарда айтарлықтай жоғарылады. Өлім қаупі жасына қарай өсті және 50 жастан асқан жас топтарында ер адамдар әйелдерге қарағанда едәуір жоғары болды. Бір факторлы модельдерде өлім-жітімнің дамуымен байланысты аурулар артериялық гипертензия, ЖИА, инсульт, атриалды фибрилляция, 2 типті қант диабеті, семіздік және қатты ісіктер болды, алайда жынысы мен жасына қарай түзетумен барлық белгілері бойынша құрылған

көпфакторлы модельде тек ЖИА статистикалық маңыздылығын сақтап қалды (қауіптерге қатысты [ҚК] 1,257, 95% сенімді ауқым [СА] 1,064-1,485, $p=0,007$), 2 типті қант диабеті (ҚК 1,300, 95% СА 1,131-1,494, $p<0,0001$).

Осы мәліметтер бойынша келесі қорытынды жасауға болады: респираторлық қолдау үшін ОРИТ аударылған COVID-19 бар науқастардың өлім-жітімінің негізгі қауіпті факторлары ЖРДС ауырлығы, ең алдымен ӨЖЖ қажеттілігі, жасы үлкен, еркек жынысы, сондай-ақ ЖИА, семіздік және 2 типті қант диабеті болды.

Бірақ бұл деректер *Xiaobo Yang және оның әріптестері* жүргізген басқа зерттеуге қайшы келеді. COVID-52 расталған 710 науқастың 19-ы Қытайдың Ухань қаласындағы реанимация бөліміне түсті. 52 науқастың 29-ы (56%) ОРИТ түскен кезде ИеӨЖЖ болды, оның 22-сі (76%) одан әрі оротрахеальді интубация мен ӨЖЖ талап етті. ОРИТ-тегі өлім-жітім ӨЖЖ қажет ететіндер арасында 29-дан 23 (79%) болды. Осы зерттеу нәтижелері бойынша *Xiaobo Yang* және оның әріптестері науқастың вирустық клиренсі болған кезде жоғары ағынды мұрын канюлясын немесе ИеӨЖЖ қолдануды ұсынбайды. Пневмониямен асқынған вирустық инфекциясы бар науқастарға ИеӨЖЖ ұсынылмайды, өйткені инвазивті емес желдету уақытша болса да, оксигенацияны жақсартады және осы науқастардағы тыныс алу бұлшықеттерінің жұмысын төмендетеді, бірақ бұл әдіс аурудың табиғи ағымын міндетті түрде өзгертпейді. Соңында, реанимация бөлімінде COVID-19 науқастарында ИеӨЖЖ қолдану дау тудырады. *Chen T. және бірлескен авторлар* 112 қайтыс болған науқастардың арасында 100% жағдайда ЖРДС бар екендігі туралы хабарлады [22]. *Z. Wu және J.M. McGoogan* өз зерттеулерінде Қытайдың ауруларды бақылау және алдын-алу орталығының мәліметтері бойынша COVID-19 инфекциясының 44673 жағдайын талдап, ауруханаға жатқызылған барлық науқастардың 41%-ы және инфекцияның ауыр ағымы бар науқастардың 70%-дан астамында тыныс алу жеткіліксіздігінің белгілері бар екенін көрсетті. Бұл жағдайда инвазивті және инвазивті емес желдету инфекцияның ауыр ағымының 38,6% жағдайында қолданылды, 5 науқасқа (2,8%) экстракорпоралды мембраналық оксигенация қолданылды [9]. COVID-19, тыныс алу жеткіліксіздігінің қауіп факторларына арналған көптеген жарияланымдарда авторлар егде жасты (>60 жас), ер жынысты және қант диабеті, қатерлі ісік және иммун тапшылығы сияқты қатар жүретін аурулардың болуын атап өтті [22, 26, 30, 34]. Науқастың жағдайының нашарлауы өте тез жүруі мүмкін: реанимацияға түскен кезде науқастардың көпшілігінде ауыр дәрежелі ЖРДС салдарынан өкпені инвазивті желдету үшін абсолютті көрсеткіштер болған, ал бірқатар науқастар нақты түрде клиникалық өлім жағдайында қабылданған [3, 8, 12, 20].

Қорытынды

COVID-19 пандемиясы тыныс алуды қолдаудың, оның ішінде ИеӨЖЖ мен ӨЖЖ қауіптері мен пайдасын кеңейтілген және жан-жақты талдауды талап етеді. Оксигенотерапия мен ИеӨЖЖ заманауи нұсқаларымен

респираторлық қолдауды орындау медицина қызметкерлерінің жұқтыру қаупін, инфекцияның ауруханаішілік таралуын, COVID-19 бар коморбидті науқастарда денсаулық сақтау ресурстарының және аурулардың клиникалық спектрінің болуын мұқият бағалауды талап етеді [5, 7].

ЖТЖ бар науқастарды емдеудің негізгі міндеті ағзаның жеткілікті оксигенациясын қамтамасыз ету болып табылады, өйткені ауыр гипоксемия өмірлік маңызды органдар мен жүйелердің ауыр және жиі қайтымсыз функционалдық бұзылуына әкеледі. COVID-19 бар науқастарда оксигенотерапия мен респираторлық қолдаудың басталуы реанимацияға дейінгі кезеңде жүзеге асырылуы тиіс. ЖТЖ терапиясының ең қол жетімді әдісі жедел оксигенотерапия болып саналады. Қосымша физиологиялық артықшылықтар жоғары ағымды оттегі терапиясы кезінде байқалады - мукоцилиарлық функция жақсарайды, функционалды "жасанды кеңістік" азаяды, ал тыныс жолдарында оң қысымның аз деңгейі пайда болады. ИеӨЖЖ кезінде газ алмасу жақсарып қана қоймай, тыныс алу аппаратына жүктеме азаяды және тыныс алу бұлшықеттерінің жұмысы төмендейді. Мүмкін, өздігінен тыныс алатын COVID-19 науқастарында прональды позицияны қолданған кезде оксигенация жақсарайды, трахея мен ӨЖЖ интубациясына қажеттілік төмендейді.

Қорыта келгенде, келесі ұсыныстар жүйелі түрде көптеген дәлелі жоғары дерек көздерінде кездеседі:

Инфузиялық ем - Гипотониялық кристаллоидты ерітінділер, крахмал негізіндегі ерітінділер қолдануға ұсынылмайды. Науқастарді нөлдік немесе шамалы теріс баланс көлемінде жүргізу жақсы нәтиже көрсетті.

ИеӨЖЖ (Инвазивті емес өкпені жасанды желдету) - Біріншілік респираторлық емнің эффективтілігі болмағанда – оксигенотерапия, ИеӨЖЖ-дің бастапқы тактикасы қолданылады; сондай-ақ ИеӨЖЖ-ге альтернатива болып табылатын – назальды жоғары ағымды оттегі терапиясы.

ӨЖЖ (Өкпені жасанды желдету) ИеӨЖЖ эффективті әсері болмағанда — яғни, гипоксемия, метаболикалық ацидоз, тыныс алудың жиілеуі көрсеткіш болып табылуы мүмкін.

Экстракорпоральді мембраналық оксигенотерапия - Экстракорпоралды мембраналық оксигенация (ЭКМО) кезінде көктамырлық қан, шын мәнінде жасанды өкпе болып табылатын, мембраналары бар арнайы аппаратқа жіберіледі. Қан оттегімен қанығады және одан көмірқышқыл газы жойылады, содан кейін ол қайтадан басқа көктамырға немесе артерияға оралады. Ағымдағы деректер бойынша бұл әдіс жіті респираторлық дистресс-синдромы бар емделушілер арасында өлім-жітімді төмендетуге көмектеседі. Алайда, әдіс өмірді қолдаудың ресурсты қажетсінетіндіктен, қымбат тәсіл болып табылады, ал асқинулар ішінде ауруханалық инфекциялар болуы мүмкін. Ол тыныс алу немесе жүрек жеткіліксіздігі кезінде көмектесе алады, ал, ол көптеген мүшелердің немесе септикалық шок істен шыққан жағдайда көмектеспейді. Қазіргі уақытта өлімнің әртүрлі себептерінің арақатынасы белгісіз болғандықтан, COVID-19 кезінде ЭКМО қолданудан жалпы мүмкін

болатын пайданы бағалау қиын. Эпидемия жағдайында ЭКМО қолдану пандемия жағдайында да шектеулі. Ресурстары аз елдерде мұндай жағдайларда қандағы оттегі деңгейін өлшеуге арналған құрылғылардың қолданылуы және оттегімен емдеу көптеген өмірлерді сақтап қалуға көмектеседі.

Кортикостероидтармен емдеу - SARS-CoV, MERS-CoV және SARS-CoV-2 күшті иммундық жауап бере отырып, цитокиндердің көп мөлшердегі тасталуына әкеледі. Иммундық жауап өкпенің жіті зақымдануының және жіті респираторлық дистресс-синдромының пайда болу себептерінің бірі болып табылады. Стероидтерді бір сипаттамалық зерттеуде жедел респираторлық дистресс-синдром пайда болғанда тағайындау ұсынылады. Кортикостероидтар өкпенің келесі зақымдануын азайтып, қабынуды басуы мүмкін. Атап айтқанда, олар SARS-CoV және MERS-CoV тудыратын инфекцияларды емдеуде қолданылған, алайда зерттеу нәтижелері бойынша, олар өлімді төмендетуге көмектеспейді. Бірақ ағза вирустарды баяу қарқынмен жойғанын көрсетті. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы инфекцияны емдеу кезінде кортикостероидтарды пайдалануды ұсынбайды, ал кортикостероидтардың пайдасы мен зиянын нақты анықтау үшін жүйелі емдеу кезінде қосымша зерттеулер талап етіледі. SARS-CoV жағдайында кортикостероидтарды қолдану метаанализі қорытынды үшін жеткілікті, сапалы деректер берген тек 4 зерттеулер бар, алайда барлық жағдайлардың соңында кортикостероидтар зиян келтірді. Дегенмен, қытайлық медицина қызметкерлері командасы осыған ұқсас түсіндірумен келіспейді, өйткені қалған 25 зерттеулер қарама-қайшы нәтижелер көрсетті, бұл зерттеулер осы зерттеулерді тұтастай қарама-қайшы етеді. Шолулардың бірінің мәліметтері бойынша, кортикостероидты қолданудан не SARS-CoV немесе MERS-CoV жағдайларында да, респираторлық-синциалды инфекция немесе тұмау жағдайларында да, соңғы пайда туралы ешқандай дәлел жоқ. Бақылаулар көрсеткендей, стероидтарды қолдану тұмау кезінде екінші инфекция жағдайларының пайда болуына және өлім-жітімнің жоғарылауына әкеп соқтырды, ал SARS-CoV және MERS-CoV тудыратын инфекциялар кезінде тірі қалғандардың асқынуына алып келетін иммундық жүйе вирустарынан ағзаны тазарту қарқынын бәсеңдетеді. Кортикостероидтар қандай да бір пайда әкелетіндігіне ешқандай себеп жоқ, ал SARS-CoV-2 жағдайында ол денсаулыққа зиян болуы мүмкін.

Септикалық шок - Кристаллоидты ерітінділермен дереу венашілік инфузиялық ем, коллоидтық ерітінділерден альбумин, тамыр тонусына әсер ету үшін – норадреналин ұсынылады.

Реанимация бөліміне ауыстыру көрсеткіштері (критерийлердің біреуі жеткілікті)

Айқын енгіту;

Цианоз;

Тыныс жиілігі > 30 минутына;

Сатурация SpO₂ < 90%;

Артериальды қан қысымы < 90 мм с.б.;

Шок (қол-аяқтарының мәрмәрлігі, акроцианоз, қол-аяқтарының тоңуы);

Лактат 3 ммоль/л көп);

ОЖЖ дисфункциясы (Глазго кома шкаласы бойынша 15 баллдан аз бағалауы);

Жедел бүйрек жеткіліксіздігі (1 сағаттың ішінде зәрдің бөлінуі < 0,5 мл/кг/с немесе креатининнің қалыпты сандардан 2 есе көлемінің жоғарылауы);

Коагулопатия (тромбоциттердің саны < 100 мың/мкл).

Авторлардың үлесі. Бұл мақаланы жазуда барлық авторлар біркелкі үлес қосты.

Мүдделер қайшылығы жоқ.

Қаржыландыру көзі – бұл зерттеуді жүргізу кезінде сыртқы мекемелер мен медициналық өкілдерден қаржыландыру болған жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жарық көрген жоқ және өзге баспаларда қарастырылуда емес.

Әдебиеттер:

1. Al-Lami R.A., Urban R.J., Volpi E., et al. Sex hormones and novel corona virus infectious disease (COVID-19) // Mayo Clin Proc. 2020. 95(8):1710-4.

2. Armstrong R.A., Kane A.D., Cook T.M. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies // Anaesthesia. 2020, published online June 30. (accessed: 20.10.2021)

3. Barochiner J., Martínez R. Use of inhibitors of the renin-angiotensin system in hypertensive patients and COVID-19 severity: A systematic review and metaanalysis // J Clin Pharm Ther., 2020, published online Aug 7. (accessed: 22.10.2021)

4. Capuano A., Rossi F., Paolisso G. Covid-19 kills more men than women: an overview of possible reasons // Front Cardiovasc Med., 2020. 7:131.

5. Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes - shared pathways with therapeutic implications // Endocr Rev. 2020. 41(3):bnaa011.

6. Falaschi Z., Danna P.S.C., Arioli R., et al. Chest CT accuracy in diagnosing COVID-19 during the peak of the Italian epidemic: A retrospective correlation with RT-PCR testing and analysis of discordant cases // Eur J Radiol 2020. 130: 109-192.

7. Folegatti P.M., Ewer K.J., Aley P.K., et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial // Lancet. 2020. published online July 20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4). (accessed: 18.10.2021)

8. Gottlieb M., Sansom S., Frankenberger C., et al. Clinical course and factors associated with hospitalization and critical illness among COVID-19 patients in Chicago, Illinois // Acad Emerg Med. 2020, 2020. 10.1111/acem.14104 published online Aug 6. (accessed: 18.10.2021)

9. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. JAMA 2020, published online April 6. doi:10.1001/jama.2020.5394 .

10. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N Engl J Med. 2020. 382(18):1708-20.

11. Hermans J.J.R., Groen J., Zwets E., et al. Chest CT for triage during COVID-19 on the emergency department: myth or truth? // *Emerg Radiol.* 2020. published online Jul 20. (accessed: 23.10.2021)
12. Hippisley-Cox J., Young D., Coupland C., et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3. // *Heart.* 2020 Oct;106(19):1503-1511. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317393. Epub 2020 Jul 31. (accessed: 15.10.2021)
13. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. 395(10223):497-506.
14. Jackson L.A., Anderson E.J., Roupheal N.G., et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report // *N Engl J Med.* 2020. published online July 14. doi:10.1056/NEJMoa2022483
15. Li H., Liu L., Zhang D., et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses // *Lancet.* 2020. 395(10235):1517-20.
16. Liang X., Shi L., Wang Y., et al. The association of hypertension with the severity and mortality of COVID-19 patients: Evidence based on adjusted effect estimates // *J Infect.* 2020. 81(3):e44-7.
17. Lighter J., Phillips M., Hochman S., et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission // *Clin Infect Dis.* 2020. 71:896-97.
18. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia // *The Lancet* 2020; Published Online September 4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3). (accessed: 14.10.2021)
19. Lurie N., Sharfstein J.M., Goodman J.L. The development of COVID-19 vaccines: safeguards needed // *JAMA,* 2020. published online July 6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12461>. (accessed: 17.10.2021)
20. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study // *BMJ* 2020. 369:m1966.
21. Phelan A.L., Katz R., Gostin L.O. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance // *JAMA,* 2020. published online Jan 30. DOI:10.1001/jama.2020.1097. (accessed: 21.10.2021)
22. Pillay T.S. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein // *J Clin Pathol.* 2020. 73(7):366-9.
23. Quah P., Li A., Phua J. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature // *Critical Care.* 2020. 24: 285.
24. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area // *JAMA.* 2020. 323:2052-9.
25. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezaezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 Patients // *AJR Am J Roentgenol.* 2020. 215(1):87-93.
26. Schulze-Hagen M., Hübel C., Meier-Schroers M., et al. Low-dose chest CT for the diagnosis of COVID-19 // *Dtsch Arztebl Int.* 2020. 117(22-23):389-95.
27. Scully E.P., Haverfield J., Ursin R.L., et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes // *Nat Rev Immunol.* 2020. 20:442-7.
28. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* 2020. 82:1653-9.
29. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA* 2020. 323(11):1061-9.
30. Wendel Garcia P.D., Fumeaux T., Guerci P., et al. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort // *E Clinical Medicine.* 2020. 4:26.
31. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern Med.* 2020. 180(7):1-11.
32. Wu Z., Mc Googan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.* 2020 published online Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. (accessed: 15.10.2021)
33. Xiong T.Y., Huang F.Y., Liu Q., et al. Hypertension is a risk factor for adverse outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a cohort study // *Ann Med.* 2020 published online Jul 27. doi: 10.1080/07853890.2020.1802059. (accessed: 18.10.2021)
34. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet* 2020. 395:1054-62.
35. Zhu F.C., Guan X.H., Li Y.H., et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 2 trial // *Lancet.* 2020. published online July 20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6). (accessed: 18.10.2021)

Контактная информация:

Мирсалиев Мирхосим Мирсаит угли – PhD-докторант 2 года обучения по образовательной программе «Медицина», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: А10А5D5, Республика Казахстан, г. Алматы, Ауэзовский район, мкр 3, д. 8, кв. 5.

E-mail: mirkhoshim@mail.ru

Тел.: 87025092236

Received: 17 October 2021 / Accepted: 21 Desember 2021 / Published online: 28 February 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.003

УДК 616-006-08-039-75:316.776.32

ANALYSIS OF AWARENESS OF HEALTHCARE PROFESSIONALS ABOUT PAIN SYNDROME MANAGEMENT IN PROVIDING PALLIATIVE CARE TO CANCER PATIENTS IN KAZAKHSTAN

Tolganay N. Ansatbayeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2540-8147>

Dilyara R. Kaidarova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>

Gulnara Zh. Kunirova³, <https://orcid.org/0000-0001-5501-7174>

¹ JSC “Asfendiyarov Kazakh National Medical University”, Almaty c., Republic of Kazakhstan;

² JSC “Kazakh Institute of Oncology and Radiology” Almaty c., Republic of Kazakhstan;

³ Association for Hospice and Palliative Care, Almaty c., Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Over the past fifty years, palliative care (PC) has evolved from a philosophy of care to professional medicine in many countries with a specific set of supportive knowledge. The question is no longer whether PN should be provided to cancer patients, but when and how it should be provided in order to optimize the outcome for cancer patients. The potential stress burden on the patient and family from inappropriate pain management is a major public health concern and needs to be addressed in accordance with health development policy principles.

Aim: To conduct an analysis of the awareness of healthcare professionals about pain management in the provision of palliative care to cancer patients in Kazakhstan

Materials and methods: A cross-sectional study was carried out by questioning the health professionals in Kazakhstan. Respondents were considered eligible if there was a member of the 18 years or older willing to answer the survey (750 respondents) from March 1, 2021 to September 30, 2021. The statistical analysis of data was performed for the whole country. The qualitative data were presented as absolute numbers and percentages. The summaries derived from the descriptive analysis were presented in charts and tables. All statistical tests were carried-out in SPSS 23 statistical software.

Results: The study involved 750 respondents, including 76.41% women and 23.59% men. According to the results of a continuous anonymous questionnaire, the level of awareness of healthcare professionals about the management of pain in the provision of palliative care to cancer patients in Kazakhstan was revealed, which in turn can further influence the solution of medical, social and economic problems associated with organizational issues of providing PC to patients. with different levels of pain.

Conclusions: Determining the level of awareness of medical professionals about pain management in the provision of palliative care for cancer patients is an integral part of assessing the current situation and can further help in the development of evidence-based recommendations to optimize the provision of PN, as well as improve the quality of life of patients with cancer.

Key words: *palliative care (PC), incurable patients, malignant tumors, pain management, opioid analgesics, pain measurement.*

Резюме

АНАЛИЗ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ОБ УПРАВЛЕНИИ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ ПРИ ОКАЗАНИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ПАЦИЕНТАМ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Толганай Н. Ансатбаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2540-8147>

Диляра Р. Кайдарова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>

Гульнара Ж. Кунирова³, <https://orcid.org/0000-0001-5501-7174>

¹ АО «Национальный медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан;

² АО «Казакский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан;

³ Казахстанская ассоциация паллиативной помощи, г. Алматы, Республика Казахстан.

Актуальность: За последние пятьдесят лет паллиативная помощь (ПП) превратилась из философии ухода в профессиональную медицину во многих странах с определенным набором поддерживающих знаний. Вопрос заключается уже не в том, следует ли оказывать ПП онкологическим больным, а в том, когда и как ее следует оказывать, чтобы оптимизировать исходы для онкопациентов. Потенциальное бремя стресса для пациента и его семьи, связанное с нерациональным управлением болевого синдрома, вызывает серьезную озабоченность в

области общественного здравоохранения и требует принятие соответствующих мер в соответствии с принципами политики в области развития здравоохранения.

Цель: Провести анализ осведомленности медицинских работников об управлении болевым синдромом при оказании паллиативной помощи онкологическим пациентам в городе Алматы, Республика Казахстан.

Материалы и методы. Проведено поперечное исследование посредством опроса медицинских работников в городе Алматы, Республика Казахстан в период с 1 марта 2021 г по 30 сентября 2021 г. *Критерии включения:* респонденты в возрасте 18 лет и старше. Всего в данном исследовании приняли участие 750 респондентов. Статистический анализ данных проводился для всей страны. Качественные данные были представлены в виде абсолютных чисел и процентов. Резюме, полученные в результате описательного анализа, были представлены в виде диаграмм и таблиц. Все статистические тесты проводились в статистической программе SPSS 23.

Результаты: В исследовании приняли участие 750 респондентов, из них, 76,41% женщин и 23,59% мужчин. По результатам сплошного анонимного анкетирования, был выявлен уровень осведомленности медицинских работников об управлении болевым синдромом при оказании паллиативной помощи онкологическим пациентам в городе Алматы, Республика Казахстан, что в свою очередь в дальнейшем может влиять на решение медико-социальных и экономических проблем, связанных с организационными вопросами оказания ПП пациентам с различными уровнями болевого синдрома.

Заключение: Определение уровня осведомленности медицинских работников об управлении болевым синдромом при оказании паллиативной помощи онкологическим пациентам является неотъемлемой частью оценки текущей ситуации и в дальнейшем может помочь в разработке научно-обоснованных рекомендаций с целью оптимизации оказания ПП, а также повышения качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: паллиативная помощь (ПП), incurable больные, злокачественные образования, обезболивание, опиоидные анальгетики, измерение боли.

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ОНКОЛОГИЯЛЫҚ НАУҚАСТАРҒА ПАЛЛИАТИВТІК КӨМЕК КӨРСЕТУ КЕЗІНДЕГІ АУЫРСЫНУДЫ БАСҚАРУ ТУРАЛЫ МЕДИЦИНА ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРІНІҢ ХАБАРДАР БОЛУЫН ТАЛДАУ

Толганай Н. Ансатбаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2540-8147>

Диляра Р. Кайдарова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>

Гульнара Ж. Кунирова³, <https://orcid.org/0000-0001-5501-7174>

¹ «Ұлттық медицина университеті» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ Қазақстан паллиативтік көмек қауымдастығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Соңғы елу жыл ішінде паллиативтік көмек (ПК) көптеген елдерде мейірбике ісі философиясынан кәсіби медицинаға дейін дамыды. Мәселе бұдан былай ПК онкологиялық науқастарға берілуі керек пе емес, бірақ онкологиялық науқастар үшін нәтижелерді оңтайландыру үшін оны қашан және қалай қамтамасыз ету керек. Науқас пен оның жанұясына ауырсынуды дұрыс басқарудан туындайтын ықтимал стресс ауыртпалығы қоғамдық денсаулық сақтаудың басты мәселесі болып табылады және денсаулық сақтауды дамыту саясатының қағидаттарына сәйкес шешілуі керек.

Мақсаты: Қазақстан Республикасында онкологиялық науқастарға ПК көрсету кезіндегі ауырсынуды басқару туралы медицина қызметкерлерінің хабардар болуын талдау.

Материалдар мен әдістері: 2021 жылғы 1 наурыздан 2021 жылғы 30 қыркүйекке дейінгі кезеңде Қазақстандағы медицина қызметкерлеріне сауалнама жүргізу арқылы көлденең зерттеу жүргізілді, қосу критерийлері-18 және одан жоғары жастағы респонденттер, барлығы осы зерттеуге 750 респондент қатысты. Деректерге статистикалық талдау бүкіл ел бойынша жүргізілді. Сапалық деректер абсолютті сандар мен пайыздар түрінде ұсынылды. Сипаттамалық талдау нәтижесінде алынған түйіндемелер диаграммалар мен кестелер түрінде ұсынылды. Барлық статистикалық тесттер SPSS 23 статистикалық бағдарламасында өткізілді.

Нәтижелер: Зерттеуге 750 респондент қатысты, оның 76,41% әйел адам, 23,59% ер адам. Тұтастай анонимдік сауалнама жүргізу нәтижелері бойынша, Қазақстан Республикасында онкологиялық науқастарға ПК көрсетуді кезінде ауырсынуды басқару туралы медицина қызметкерлерінің хабардарлық деңгейі анықталды. Ол өз кезегінде әртүрлі ауырсынуды түрлері бар пациенттерге ПК көрсетуді ұйымдастыру мәселелеріне байланысты медициналық, әлеуметтік және экономикалық мәселелерді шешуге ары қарай ықпал ете алады.

Қорытынды: Онкологиялық науқастарға ПК көрсету кезінде ауырсынуды басқару туралы медицина мамандарының хабардарлық деңгейін анықтау ағымдағы жағдайды бағалаудың ажырамас бөлігі болып табылады және алдағы уақытта ПК көрсетуді оңтайландыру, сонымен қатар онкологиялық ауруы бар пациенттердің тұрмыс сапасын арттыру мақсатында, ғылыми негізделген ұсыныстарды әзірлеуге көмектесе алады.

Негізгі сөздер: паллиативтік көмек (ПК), incurable науқастар, қатерлі ісіктер, ауырсынуды жеңілдету, опиоидты анальгетиктер, ауырсынуды өлшеу.

Bibliographic citation:

Ansabayeva T.N., Kaidarova D.R., Kunirova G.Zh. Analysis of awareness of healthcare professionals about pain syndrome management in providing palliative care to cancer patients in Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2022, (Vol.24) 1, pp. 22-29. doi 10.34689/SH.2022.24.1.003

Ансамбаева Т.Н., Кайдарова Д.Р., Кунирова Г.Ж. Анализ осведомленности медицинских работников об управлении болевым синдромом при оказании паллиативной помощи онкологическим пациентам в Республике Казахстан // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 1(Т.24). С. 22-29. doi 10.34689/SH.2022.24.1.003

Ансамбаева Т.Н., Кайдарова Д.Р., Кунирова Г.Ж. Қазақстан Республикасында онкологиялық науқастарға паллиативтік көмек көрсету кезіндегі ауырсынуды басқару туралы медицина қызметкерлерінің хабардар болуын талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 1 (Т.24). Б. 22-29. doi 10.34689/SH.2022.24.1.003

Introduction

Over the past five decades, palliative care (PC) has evolved from end-of-life patient care to a highly specialized discipline focused on supporting patients with chronic conditions that restrict daily activities throughout the course of the illness. A wealth of data is now available to inform key aspects of PC, including symptom management, psychosocial care, communication, decision making and end-of-life care. Numerous studies show that integrating PC early in disease development can lead to improved quality of life, symptom control, patient and caregiver satisfaction, quality of end-of-life care, survival, and cost of treatment [8].

The most recurring and debilitating symptom of metastatic cancer is pain, which can occur early in the disease [8]. More than half of cancer patients report experiencing some level of pain [16], and the number of patients can increase to three quarters if advanced cancer is included. Despite the general consensus among healthcare professionals that about 90% of cancer patients can receive adequate pain relief with analgesics, in reality many patients do not receive adequate pain relief [30].

A recent study reports pooled pain prevalence rates of 55% in treated patients and 64% in patients with metastatic or incurable disease [27].

Pain in cancer patients can be controlled in 90% of cases with appropriate pain relievers [1]. Several authors have emphasized the need for adequate pain management, and many published guidelines advocate a standardized strategic approach to pain management [19].

The World Health Organization (WHO) developed guidelines for the management of cancer pain in 1986 (revised in 1996) that aimed to reduce the prevalence of inadequate analgesia. Recommendations include suggestions for the type of analgesic to be prescribed for pain that is usually mild, moderate, or severe. For moderate pain or an initial flare-up of pain, patients should receive at least non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or acetaminophen. If pain persists or worsens to a moderate level, the patient should be prescribed a so-called "weak" opioid (eg codeine). Finally, if the pain is severe or inadequately controlled by "weak" opioids, a so-called "strong" opioid (eg, morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl) is recommended [9].

Although pain control is achievable in most patients with affordable and relatively safe therapies, many cancer patients remain painful due to inadequate pain control. This problem is multifactorial; in particular, this is due to negative perceptions and various barriers emanating from both

patients and their families, informal caregivers, health care providers, institutions and the state in general [19].

Since pharmacological therapy is the mainstay of pain management [29], the adequacy of pain relief may be reflected in the appropriateness of the prescribed analgesic [11]. Assuming that the goal of pain relief in oncology is to enable patients to function at an optimal level and ultimately die relatively pain-free in the terminal phase, pain management is inadequate when severe pain persists, for example, with insufficient use of pain relievers and other procedures [7].

The Pain Relief Index (PMI) (WHO, 2002) is a verifiable measure of the appropriateness of analgesic therapy [4]. This is a composite measure reflecting the severity of the patient's pain and the correspondence of the strength of the analgesic used in relation to the declared severity of pain [22].

A 1993 study based on the WHO guidelines for the management of pain in cancer found that 42% of outpatients with pain were receiving inadequate analgesic therapy [31]. A systematic review that included 26 studies published between 1994 and 2007 found that potential under-treatment based on PMI status ranged in prevalence from 8% to 82% [5]. In a more recent review of 20 studies conducted between 2007 and 2013, there was a decrease in the prevalence of undertreatment, while remaining at a significantly high 31.8% [10].

The epidemiology of pain syndrome and its treatment are not registered in Kazakhstan. The Republic of Kazakhstan is in 130th place in the ranking of countries in terms of the level of consumption of opioids for medical and scientific purposes. This figure is traditionally an indicator of how adequately opioids are used in the country to treat severe pain in cancer patients. The country currently consumes 1,1664 mg of morphine equivalent per capita. Over the past five years, the increase in Kazakhstani quota amounted to 0.5867 mg [14]. Undoubtedly, the issue of increasing the country quota follows from the calculation of the standards for the need for narcotic analgesics, which is inextricably linked with the calculation of the need for palliative care in general. It should be noted that these statistics are not kept in Kazakhstan. Given the limitations of published data in the context of the Republic of Kazakhstan, **the aim of this study** was to conduct an analysis of the awareness of healthcare professionals about pain management in the provision of palliative care to cancer patients in Kazakhstan. Collecting this data can help focus future education, research and health policy development on pain management in cancer patients.

Materials and methods:

Study design

This cross-sectional study was conducted on Kazakhstan healthcare professionals. This study the level awareness of healthcare professionals about the management of chronic pain syndrome in the provision of palliative care to cancer patients in Kazakhstan. This study was conducted using an online survey in Russian and Kazakh languages from March 1, 2021 to September 30, 2021. The study involved 750 respondents, of which 76.41% of women and men 23.59%. The calculation of the sample size was carried out taking into account the achievement of a 95% confidence level and a confidence interval of $\pm 5\%$. A random sampling technique was employed to recruit participants from each region for inclusion in the study. Random sampling ensured that everyone in the target population had an equal opportunity of being drawn into the research. By using random sampling the likelihood of bias during the selection of participants was minimised and sampling errors were reduced. Respondents were considered eligible if there was a member of the 18 years or older willing to answer the survey. Respondents were not given a financial incentive to participate.

Data collection tool

The questionnaire comprised of 8 closed-ended questions covering several domains. The questions were written by MS, reviewed by the research team and then further refined in the pilot stage described below. The questionnaire offered to the respondents consisted of 2 parts. The first part concerned the demographic characteristics of the respondents. The second part concerned directly the level of awareness of healthcare professionals about the management of chronic pain syndrome in the provision of PC to cancer patients.

Questionnaire pilot study

A pilot study was conducted with fifteen respondents due to the study resources. The pilot study aimed to test the face and content validity of the questionnaire. The pilot

survey also enabled the researcher to make any modification needed and clarify vague questions. Corrective remarks were discussed individually with the participants, and constructive comments were taken into consideration. A total of three questions were modified as a result of the pilot study.

Statistical analyses

Descriptive statistics were used to summarise aspects of the data to provide information about the sample as well as the population from which it was drawn. The qualitative data were presented as absolute numbers and percentages. Relative frequencies were used to show the proportions of the sample and consequently, the population, in terms of age, gender and regions. Moreover, frequencies and percentages were also used to analyse the data from the scale-based questions where respondents selected one answer from given options. The number of respondents who gave a certain response out of the total number of respondents were provided to show the perspectives of the healthcare professionals towards a certain metric. The summaries derived from the descriptive analysis were presented in charts and tables. All statistical tests were carried-out in SPSS 23 statistical software.

Ethics

This cross sectional survey was conducted in accordance with the ethical principles contained in the Declaration of Helsinki. The Ethics Committee of S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Almaty, Kazakhstan) approved our study before it was started (Protocol No 2 (108), dated 24 February 2021). Informed consent to participate was included in the questions of the survey and a fully completed survey confirmed the consent to go through the online questionnaire, respondents were assured of confidentiality and anonymity of personal data.

Results and discussion:

Among the respondents, people aged 30-39 prevailed - 37.24%. The largest number of respondents was noted among doctors - 47.7% (Figure 1).

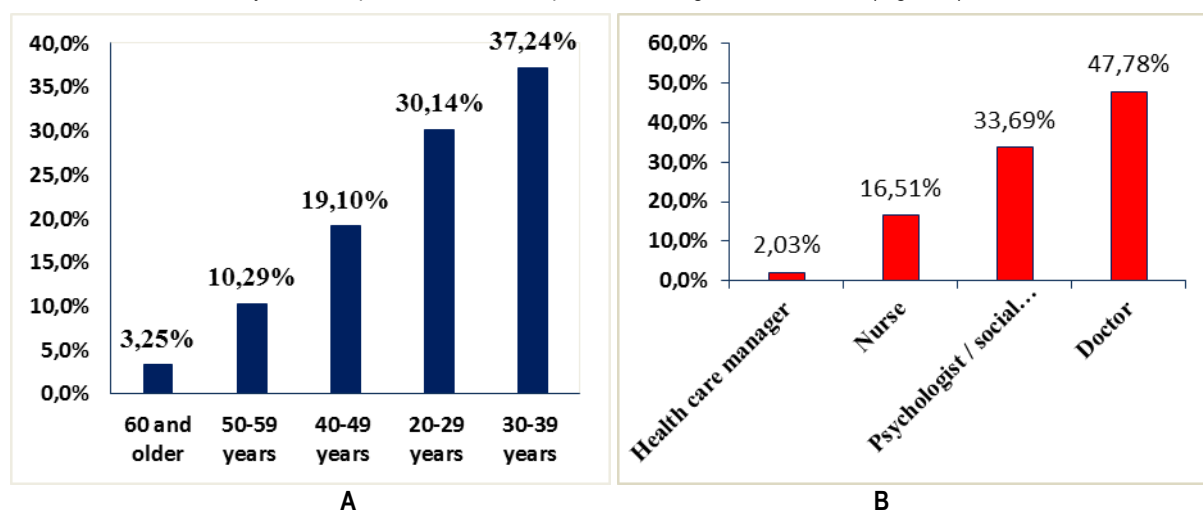


Figure 1. Distribution of respondents by age (A) and field of activity (B)

As the results show, most of the respondents (80.79%) are aware of what is a PP. At the same time, 9.15% of respondents indicated that PC is exclusively social assistance to seriously ill patients and their families in the

last days of life, which in turn indicates the need for further work on informing healthcare professionals about the provision of PC (Figure 2).

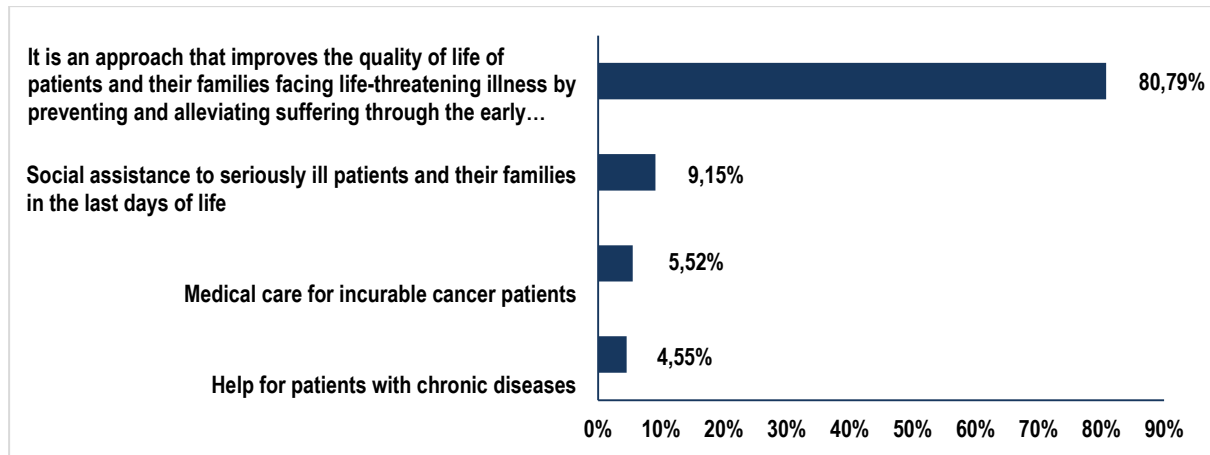


Figure 2. Distribution of respondents' answers about the level of awareness of the PC.

According to the study, it was revealed that 63.17% of respondents had experience in pain relief for a patient with chronic pain syndrome, and 36.84% of respondents noted the absence of this experience. At the same time, 28.83% of respondents noted that every second cancer patient complains of pain syndrome. To the question "What is the basis for assessing the patient's pain syndrome?", The majority of respondents, 68.72%, answered that they use the Pain Rating Scale from 0 to 10, followed by professional

experience 20.24%, about 10% of respondents rely on the recommendations of another specialist.

To the question "Do you prescribe drugs based on the WHO Pain Relief Ladder?" The majority of respondents answered positively 67.60%, while 14.80% of respondents do not know what the WHO Pain Relief Ladder is, thereby proving the need to improve knowledge healthcare professionals on pain therapy (Figure 3)

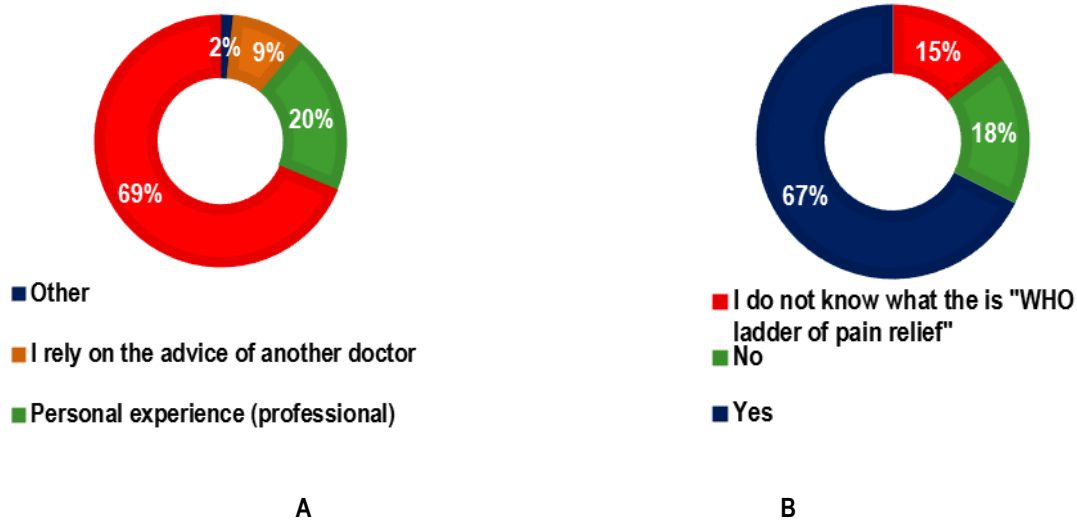


Figure 3. Distribution of respondents' answers by the type of pain assessment (A) and the level of prescription of drugs based on the "WHO ladder of pain relief" (B).

To the question "What painkillers do you prescribe for mild pain (I step of the WHO Ladder)?" the majority of respondents 91.79% noted that these are analgin, baralgin, paracetamol, NSAIDs and other drugs based on it, and 7.31% of respondents also noted the drug tramadol. At the same time, 26.95% of respondents noted that analgin, baralgin, paracetamol, NSAIDs and other drugs based on it are prescribed for moderate pain, while the majority of 67.68% of respondents prescribe tramadol to patients with moderate pain, then follow morphine and promedol 2.69%. To the question "What narcotic

analgesics do you prescribe?" the majority of respondents, 28.39%, noted that promedol in ampoules, followed by almost the same number of responses regarding morphine in ampoules, 27.47%. The smallest number of respondents, 10.02%, noted that they prescribed targin tablets to patients. In general, the largest percentage of respondents, 50.71%, noted that antispasmodics are prescribed to patients for pain relief. In addition, 95.54% of respondents believe that it is necessary to improve knowledge of pain management (Figure 4).

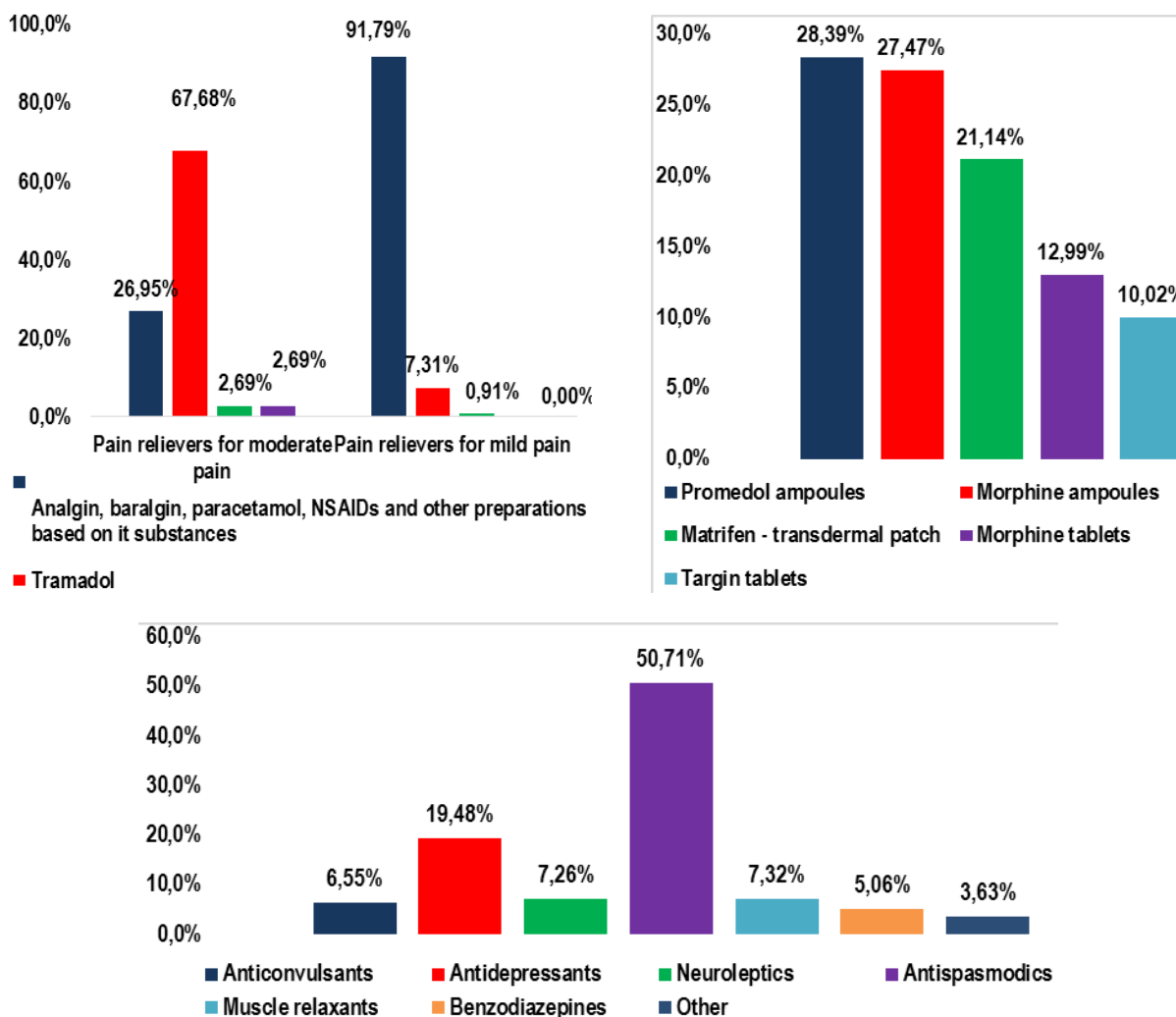


Figure 4. Distribution of respondents' answers about the prescribed types of pain medications.

Discussion

The results of this study are consistent with the current international literature, several studies have noted that a low level of awareness and lack of knowledge of patients and their families, the public and healthcare professionals are part of the problems in the operation of the PC, potentially contributing to the delay in the referral of patients to the PC service [23, 26, 3].

The prevalence of inadequate drug therapy for cancer pain may be highest in Asian countries; in China, 67% of patients were not receiving medication [28], while in India the proportion was 79% [24].

Lack of availability of pain relievers is a barrier to access to PCs in low- and middle-income countries, as 80% of people have little or no access to pain medication [17]. Despite the availability of pain relievers as an essential component of health care systems, misperceptions of patients and their families [17, 13, 2, 15] and health care providers [20, 18, 6, 30, 27, 1, 19, 9] can become a major problem in the provision of PC. In addition to patient and healthcare professional perceptions of opioid use, it is also recognized that developing countries account for 80% of the world's population but receive only 6% of available morphine. [25]. The European Society for Medical Oncology, through its Global Opioid Policy Initiative project,

has identified a number of issues affecting opioid use, and these include not only problems in availability and opioids, but also outdated access policies, limited awareness and administrative barriers as well as inadequate education and need for enlargement and opportunities for healthcare professionals [25].

The combination of all of the above factors discourages the use and consumption of opioids, making access to such drugs a difficult problem. For PC to be readily available, restrictions on access to opioid drugs in low- and middle-income countries need to be lifted [12]. This is due to the fact that opioid therapy requires availability and accessibility for cancer patients, since pain relief is one of the most important components of PC services in order to improve the quality of life of cancer patients [9]. Several authors believe that the availability and accessibility of opioids is inherently part of "human rights" [29,11], and WHO has developed a list of essential medicines for the basic health care system, including opioids. [31]. Legal restrictions such as government laws often restrict opioid use or prohibit access to drugs [10]. Despite this, data barriers have negative consequences for patients and their families [23]. To overcome these obstacles, it is necessary to revise or change the relevant legislation and policies. This can be done at the state level by analyzing regulatory documents

[18,26]. In addition, a broader approach to pain management in cancer patients is needed, including better education to ensure that pain recommendations are followed; and early referral to a PC specialist for pain relief.

The results of this survey in Kazakhstan aged 20 to 60 and older, based on multiple choice questions, showed that about 20% of healthcare professionals report that they are not sufficiently familiar with PP. It should be noted that 36.84% of the respondents had no experience of pain relief in a patient with chronic pain syndrome, at the same time it was indicated that every second patient complains of pain. In this sample, 14.80% of the respondents noted that they are not familiar with the WHO Pain Ladder with Pain Management Guidelines and 17.61% of the respondents noted that they do not use this technique in their practice when assessing the level of pain. In this sample, 14.80% of the respondents noted that they are not familiar with the WHO ladder of pain relief technique and 17.61% of the respondents noted that they do not use this technique in their practice when assessing the level of pain. Some authors note that many patients avoid using pain relievers due to their belief and fear that the use of these drugs will lead to dependence [30, 27]. At the same time, healthcare providers may be reluctant to prescribe these drugs due to their lack of adequate pain assessment skills, and also because of their belief that opioid use can cause addiction [19, 9].

It is important to discuss the preferred pain reliever depending on the level of pain. The results of this study show that 26.95% of respondents prescribe painkillers such as analgin, baralgin, paracetamol, NSAIDs and other drugs for moderate pain (II stage of the WHO Ladder), which is likely due to insufficient knowledge of the principles of pain treatment. This discussion, it is important to note that the overwhelming majority of 95.54% of those surveyed consider it necessary to improve knowledge of pain therapy.

Thus, given the results of the study, it is important to perform a routine pain assessment in cancer patients to ensure that they are receiving appropriate analgesics and that dosages are adjusted in a timely manner to effectively treat pain. Therefore, a broader approach to pain management in cancer patients is needed, including better education to ensure that pain recommendations are followed; early referral to PC specialists for pain relief, identified barriers to PC awareness and access to opioid medications are ultimately necessary for effective PC delivery, as well as promoting PC and better coordination of PC initiatives across the health system. A recent study by *D.C.Currow et al.* [21] discusses the need for transition of hospice care and integration of cancer services with hospices care. It seems the hospice concept will be evolved through the changes in the cancer care in future years.

Despite some limitations, the results of the study have important implications for clinical practice, education, health policy, and research.

Conclusion

In this study, we conducted an analysis of the awareness of healthcare professionals about pain management in the provision of palliative care to cancer patients in Kazakhstan in the study population and found that 36.84% of the respondents had no experience of pain relief in a patient with chronic pain syndrome, at the same

time it was indicated that every second patient complains of pain. The results of this study show that only 26.95% of respondents prescribe painkillers such as analgin, baralgin, paracetamol, NSAIDs and other drugs for moderate pain (II stage of the WHO Ladder), which is likely due to insufficient knowledge of the principles of pain treatment. It is important to note that the overwhelming majority of 95.54% of those surveyed consider it necessary to improve knowledge of pain therapy.

Determining the level of awareness of healthcare professionals about pain management in the provision of PC to cancer patients in Kazakhstan is an integral part of assessing the situation at the moment, which in the future can help in the development of evidence-based recommendations to optimize the provision of PC, as well as optimize the quality of life of patients with oncological diseases.

Despite the above, to date, this area remains insufficiently studied, despite the fact that the PC is recognized as an important political priority. In this regard, further research is needed to examine the awareness of healthcare professionals about pain management in the provision of PC to cancer patients, which will allow to determine the true scale of the problem and its roots, as well as to provide additional clarity on the strategic public health approaches in relation to PC.

Authors' contributions:

Ansatbayeva T.N. - dataset, descriptive part, formal analysis.

Kaidarova D.R. - scientific leadership, concept and conceptualization.

Kunirova G.Zh. - dataset and research resource management.

Financing: No outside funding was provided.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

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

References:

1. *Apolone G., Corli O., Caraceni A., et al.* Pattern and quality of care of cancer pain management. Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group // *Br J Cancer.* 2009. 100:1566–1574.
2. *Bagçivan G., Tosun N., Kömürçü S., Özet A., NJJoCO A.* Analysis of the patient-related barriers in cancer pain anagement in Turkish patients // *J Pain Symptom Manage.* 2009. 27(15_suppl):e20699.
3. *Cherny N.* Stigma associated with “palliative care” getting around it or getting over it // *Cancer.* 2009. 115(9):1808–12.
4. *Cleeland C., Gonin R., Hatfield A.K., et al.* Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer // *N Engl J Med.* 1994. 330:592–596.
5. *Deandrea S., Montanari M., Moja L., Apolone G.* Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature // *Ann Oncol.* 2008. 19(12):1985–1991.
6. *De Lima L., Pastrana T., Radbruch L., Wenk R.* Cross-sectional pilot study to monitor the availability, dispensed prices, and affordability of opioids around the globe // *J Pain Symptom Manage.* 2014. 48(4):649–59 e641.
7. *de Wit R., van Dam F., Loonstra S., et al.* The Amsterdam Pain Management Index compared to eight

frequently used outcome measures to evaluate the adequacy of pain treatment in cancer patients with chronic pain // *Pain*. 2001. 91(3):339–349.

8. Di Maio M., Gridelli C., Gallo C., et al. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer // *Br J Cancer*. 2004. 90: 2288–2296

9. Ferreira K., Kimura M., Teixeira M.J. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? // *Support Care Cancer*. 2006. 14: 1086–1093.

10. Greco M., Roberto A., Corli O., et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer // *J Clin Oncol*. 2014. 32(36):4149–4154.

11. Hakonsen G.D., Strelec P., Campbell D., Hudson S., Loennechen T. Adherence to medication guideline criteria in cancer pain management // *J Pain Symptom Manage*. 2009. 37(6):1006–1018.

12. Hui D., Bruera E. Integrating palliative care into the trajectory of cancer care. *Nature reviews // Clinical oncology*, 2016. 13(3), 159–171. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.201>

13. Jemal A., Center M.M., DeSantis C., Ward E.M. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends // *Cancer Epidemiology Prevention Biomarkers*. 2010. 19(8):1893–907.

14. Kazakhstan Association of Palliative Care. Available at: http://www.palliative.kz/novosti/publikacii_v_smi/kto_v_ot_vete_zhito_neizlech, (Accessed: 11 Jul 2021)

15. Kim Y.C., Ahn J.S., Calimag M.M.P., Chao T.C., Ho K.Y., Tho L.M., Xia Z.J., Ward L., Moon H. Current practices in cancer pain management in Asia: a survey of patients and physicians across 10 countries // *J Cancer medicine*. 2015. 4(8):1196–204.

16. Knaul F.M., Frenk J., Shulman L. Closing the cancer divide: a blueprint to expand access in low and middle income countries. Boston: Harvard Global Equity Initiative; 2011. 118(6):1808–10.

17. Krakauer E.L., Wenk R., Buitrago R., Jenkins P., Scholten W. Opioid inaccessibility and its human consequences: reports from the field // *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010. 24(3):239–43.

18. Larue F., Colleau S.M., Bresseur L., Cleeland C.S. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France // *Br Med J*. 1995; 310: 1034–1037

19. National Comprehensive Cancer Network. *Adult cancer pain*. In: Guidelines for Supportive Care. Fort Washington, PA: NCCN; 2015. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. (Accessed: March 1, 2017).

20. Peker L., Celebi N., Canbay O., Sahin A., Cakir B., Uzun S., Aypar U. Doctors' opinions, knowledge and attitudes towards cancer pain management in a university hospital // *J Turkish Soc Algology*. 2008. 20(2):20–30.

21. Role of Hospice Care at the End of Life for People With Cancer. Currow DC, Agar MR, Phillips JL *J Clin Oncol*. 2020 Mar 20; 38(9):937–943.

22. Russell P.B., Aveyard S.C., Oxenham D.R. An assessment of methods used to evaluate the adequacy of cancer pain management // *J Pain Symptom Manage*. 2006. 32(6):581–588.

23. Ryan T., Ingleton C. Most hospices and palliative care programmes in the USA serve people with dementia; lack of awareness, need for respite care and reimbursement policies are the main barriers to providing this care // *Evid Based Nurs*. 2011;14(2):40–1.

24. Saxena A., Mendoza T., Cleeland C.S. Assessment of cancer pain in North India: the validation of the Hindi Brief Pain Inventory—BPI-H // *J Pain Symptom Manage*. 1999. 17: 21–41.

25. Shvartzman P., Friger M., Shani A., Barak F., Yoram C., Singer Y. Pain control in ambulatory cancer patients: can we do better? // *J Pain Symptom Manage*. 2003. 26(2):716–722.

26. Torke A.M., Holtz L.R., Hui S., Castelluccio P., Connor S., Eaton M.A., Sachs G.A. Palliative care for patients with dementia: a national survey // *J Am Geriatr Soc*. 2010. 58(11):2114–21.

27. van den Beuken-van Everdingen M.H., Hochstenbach L.M., Joosten E.A., Tjan-Heijnen V.C., Janssen D.J. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis // *J Pain Symptom Manage*. 2016. 51(6):1070–1090.

28. Wang X.S., Mendoza T.R., Gao S.Z., Cleeland C.S. The Chinese version of the Brief Pain Inventory (BPI-C): its development and use in a study of cancer pain // *Pain*. 1996. 67: 407–416

29. World Health Organization. *Cancer Pain Relief with a Guide to Opioid Availability*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf>. (Accessed March 1, 2017).

30. Yun Y.H., Mendoza T.R., Heo D.S., et al. Development of a cancer pain assessment tool in Korea: a validation study of a Korean version of the Brief Pain Inventory // *Oncology*. 2004. 66: 439–444.

31. Zenz M., Willweber-Strumpf A. Opiophobia and cancer pain in Europe // *Lancet*. 1993. 341(8852):1075–1076.

Corresponding Author:

Ansatabayeva Tolganay Nasyrovna - Ph.D student, NJSC “Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov”, Almaty c., Republic of Kazakhstan.

Postal address: Republic of Kazakhstan, A10A6D3, Almaty c., District 5, building 49.

E-mail: tol72umit@mail.ru

Phone: +77021582854

Received: 17 September 2021 / Accepted: 29 January 2022 / Published online: 28 February 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.004

УДК 616.127-005.8

GEOSPATIAL ANALYSIS OF TERRITORIAL ASSESIBILITY OF THE AMBULANCE EMERGENCY STATION COVERAGE OF THE WITH ACUTE CORONARY SYNDROME INCIDENTS IN PAVLODAR (KAZAKHSTAN)

Askar Abiltaev¹, <https://orcid.org/0000-0003-4127-2347>

Ayan Myssayev², <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

Aizhan Abiltaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-0172-9202>

Mariya Prilutskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>

Zhanar Zhagiparova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5619-3505>

Askhat Shaltynov³, <https://orcid.org/0000-0001-5387-3356>

Bakytzhan Konabekov³, <https://orcid.org/0000-0003-0844-3407>

Ulzhan Jamedinova³, <https://orcid.org/0000-0001-5387-3356>

Sabit Zhussupov⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

¹ Pavlodar branch of NCJSC “Semey Medical University”, Department of Public Health, Pavlodar c., Republic of Kazakhstan;

² Department of Science and Human resource of Ministry of Health Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan c., Republic of Kazakhstan;

³ NCJSC “Semey Medical University”, Department of Public Health, Semey c., Republic of Kazakhstan;

⁴ Pavlodar City Hospital №1 Unitary Enterprise Based on the Right of Economic Management, Pavlodar c., the Republic of Kazakhstan.

Abstract

Background: Diseases of the cardiovascular system (CVD) remain the leading cause of death in the world today. Nowadays heart disease accounts for 16 per cent of all deaths in the world. This indicator in the Republic of Kazakhstan annually takes a leading position. Among CVDs, ischemic heart disease (IHD) remains the leading cause of death. Half of the patients die at the pre-hospital stage, without waiting for medical help, and many survivors become disabled. The time factor plays a very important role in the treatment of acute myocardial infarction (AMI).

The purpose of the study is to conduct a spatial analysis in order to determine the territorial availability of emergency cardiac care in Pavlodar city, taking into account the time, and using a geographic information system.

Materials and methods: Based on the number of the calls received at Pavlodar Emergency station for the period from 1st August 2017 to 30th July 2018, a retrospective analysis of 2053 cases of Acute Coronary Syndrome with and without ST segment elevation was carried out.

Spatial analysis and Network Analyst were conducted on QGIS 3.16 (Hannover) to determine the density of calls with acute coronary syndrome (e.g. to find 10, 15, and 20-minute areas of accessibility). Tools such as the Hot Spot Analysis and heat map were also used to identify a square kilometer congestion of calls and Kernel Density. That tool calculated a magnitude-per-unit area from point or polyline features using a kernel function to fit a smoothly tapered surface to each point or polyline. New Service Area tool creates a region that encompasses all accessible streets (e.g. streets within specified impedance). Statistical significance was set at the 95% confidence level.

Results: We found clusters in the largest cluster of calls, marked with red and orange colors, which, like the heat map analysis, corresponded to densely built-up areas. Thus, using Kernel density analysis, we identified 6 separate clusters with the call density of more than 42 calls per km²: four clusters located in the northwest, north, and northeast of the city, and two clusters located in the southwest and southeast of the city. From the rest of the city, represented by multi-storey houses, there were received between 18.8 and 32.8 calls per km². About 18 calls per square kilometer were received from the outskirts of the city and from areas that were mostly of private sector.

To the areas densely built up with multi-storey buildings, as well as cluster plots, the ambulance can arrive within 5 minutes from the moment the call is received. The areas with low call density, an emergency medical services reaches within 10 minutes. Outskirts of the city and the suburbs can be served within 15 minutes.

Conclusion: Based on the data presented above, it is possible to assume that additional research is needed using geographic information systems.

Keywords: Geographic information system (GIS), ST-elevation myocardial infarction (STEMI), Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI).

Резюме

ПРОСТРАНСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ТЕРРИТОРИАЛЬНОЙ ДОСТУПНОСТИ СТАНЦИИ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ В ГОРОДЕ ПАВЛОДАР (КАЗАХСТАН)

Аскар Абильтаев¹, <https://orcid.org/0000-0003-4127-2347>

Аян Мысаев², <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

Айжан Абильтаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-0172-9202>

Мария Прилуцкая¹, <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>

Жанар Жагипарова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5619-3505>

Асхат Шалтынов³, <https://orcid.org/0000-0001-5387-3356>

Бакытжан Конабеков³, <https://orcid.org/0000-0003-0844-3407>

Улжан Джамединова³, <https://orcid.org/0000-0001-5387-3356>

Сабит Жусупов⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

¹ Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей»,
Кафедра общественного здравоохранения, г. Павлодар, Республика Казахстан;

² Департамент науки и человеческих ресурсов Министерства здравоохранения Республики
Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра общественного здравоохранения,
г. Семей, Республика Казахстан;

⁴ КГП на ПХВ «Городская больница №1 города Павлодар», г. Павлодар, Республика Казахстан.

Введение. Основной причиной летального исхода, по сей день, в мире остаются заболевания сердечно-сосудистой системы (ЗССС). На долю болезней сердца сегодня приходится 16% всех случаев смерти в мире. Данный показатель в Республике Казахстан ежегодно занимает лидирующие позиции. Среди ЗССС ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаётся основной причиной смерти. Половина больных погибает ещё на догоспитальном этапе, не дождавшись медицинской помощи, а многие выжившие становятся инвалидами. Временной фактор играет очень важную роль в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Целью исследования является проведение пространственного анализа с целью определения территориальной доступности экстренной кардиологической помощи в городе Павлодар с учётом времени с помощью геоинформационной системы.

Материалы и методы. На основе вызовов, поступивших на станцию Скорой Медицинской Помощи города Павлодар, Республика Казахстан за период с 1 августа 2017 года по 30 июля 2018 года был проведён ретроспективный анализ 2053 случаев с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST и без элевации сегмента ST.

Пространственный анализ и Network Analyst проводились на программе QGIS 3.16 (Hannover) с целью определения плотности скопления вызовов с ОКС, в том числе с определением 10-, 15-, и 20-минутных зон доступности. Для определения степени перегруженности телефонных линий на один квадратный километр были использованы такие инструменты, как Hot Spot Analysis (теплокарта), и Kernel Density. Последний используется для вычисления показателя «площадь magnitude-per-unit» от точечных или полилинейных объектов с использованием функции Керна для подгонки плавно сужающейся поверхности к каждой точке или полилинии. Новый инструмент Service Area создаёт область, охватывающую все доступные улицы (т.е. улицы с установленным импедансом). Статистическая значимость была установлена на уровне 95% достоверности.

Результаты. Мы обнаружили наличие кластеров по наибольшему скоплению вызовов, отмеченные красным и оранжевым цветами, что также, как и анализ теплокарты соответствует плотно застроенным районам. Таким образом, используя анализ Kernel density, мы выявили 6 отдельных кластеров с плотностью вызовов более 42 обращений на 1 км²: 4 кластера расположены на северо-западе, севере и северо-востоке города, и 2 кластера на юго-западе и юго-востоке города. Из остальных других районов города, которые представлены в зонах многоэтажных домов, поступает от 18,8 до 32,8 обращения на 1 км². С окраин города и районов, преимущественно застроенных частными домами, поступает не более 18 вызовов на 1 км².

В плотно застроенных многоэтажными домами участки, а также кластерные участки, карета скорой медицинской помощи (СМП) успевает доехать в течении 5-ти минут, с момента поступления вызова. Участки с низкой плотностью вызовов карета СМП достигает в течение 10 минут. Окраины города и пригород могут быть обслужены в течение 15 минут.

Выводы. Основываясь на данных, которые были изложены выше, возможно предположить, что необходимо проведение дополнительных исследований в этой области с применением геоинформационных систем.

Ключевые слова: Геоинформационная система (ГИС), Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКСпST), Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST (ОКСбпST).

Түйіндеме

ПАВЛОДАР ҚАЛАСЫ (ҚАЗАҚСТАН) БОЙЫНША ЖЕДЕЛ КОРОНАРЛЫҚ СИНДРОМЫ КЕЗІНДЕГІ ЖЕДЕЛ КӨМЕК КӨРСЕТУ СТАНЦИЯСЫНЫҢ ТЕРРИТОРИЯЛЫҚ ҚОЛЖЕТІМДІЛІГІН КЕҢІСТІКТІ ТАЛДАУЫ**Аскар Абильтаев**¹, <https://orcid.org/0000-0003-4127-2347>**Аян Мысаев**², <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>**Айжан Абильтаева**¹, <https://orcid.org/0000-0002-0172-9202>**Мария Прилуцкая**¹, <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>**Жанар Жагипарова**¹, <https://orcid.org/0000-0002-5619-3505>**Асхат Шалтынов**³, <https://orcid.org/0000-0001-5387-3356>**Бакытжан Конабеков**³, <https://orcid.org/0000-0003-0844-3407>**Улжан Джамединова**³, <https://orcid.org/0000-0001-5387-3356>**Сабит Жусупов**⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

¹ Павлодар қаласының филиалы КеАҚ «Семей медицина университеті», Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы, Павлодар, қ., Қазақстан Республикасы;

² Денсаулық сақтау министрлігінің Ғылым және адами ресурстар департаменті директорының орынбасары, Нур-Султан қ., Қазақстан Республикасы;

³ КеАҚ «Семей медицина университеті», Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ ШЖҚ «№1 Павлодар қалалық ауруханасы» КМК, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Жүрек-қантaмыр жүйесі аурулары бүгінгі күнге дейін әлемде өлімнің негізгі себебі болып қала береді. Жүрек ауруы бүгінде әлемдегі барлық өлім-жітімнің 16% құрайды. Бұл көрсеткіш Қазақстан Республикасында жыл сайын жетекші орын алып келеді. Жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) жүрек-қантaмыр жүйесі ауруы арасында өлімнің негізгі себебі болып қала береді. Науқастардың жартысы медициналық көмекті күтпестен, ауруханаға дейінгі кезеңде қайтыс болады, ал тірі қалғандардың көпшілігі мүгедек болып қалады. Жедел миокардиялық ишемияны (ЖМИ) емдеуде уақыт факторы өте маңызды рөл атқарады.

Зерттеудің мақсаты – географиялық ақпараттық жүйені (ГАЗ) пайдалана отырып, уақытты ескере отырып, Павлодар қаласында жедел кардиохирургиялық көмектің аумақтық қолжетімділігін анықтау мақсатында кеңістіктік талдау жүргізу.

Зерттеу материалдары мен әдістері. 2017 жылдың 1 тамызы мен 2018 жылдың 30 шілдесі аралығында Павлодар қаласындағы Жедел Медициналық Көмек (ЖМК) станциясына келіп түскен, ST сегментінің көтерілуі және ST сегментінің көтерілуі жоқ жедел коронарлық синдромы бар науқастардың 2053 карталарына ретроспективті талдау жасалынды.

Кеңістіктік талдау және желілік талдаушы (Network Analyst) QGIS 3.16 бағдарламасын (Hannover) пайдаланып, жедел коронарлық синдром ЖКС-нан келетін қоңыраулардың жиынтығының тығыздығын анықтау және 10, 15 және 20 минуттық қолжетімділік аймақтарын табу үшін жүргізілді. Hot Spot Analysis (жылу картасы) сияқты құралдар бір шаршы шақырымдағы қоңыраулардың шамадан тыс жүктелуін анықтау үшін пайдаланылды, ал Kernel Density құралы Kernel функциясын қолдана отырып, нүктеден немесе көп сызықты сипаттамалардан бір ауданның мөлшерін әр нүктеге немесе полилинияға тегіс жерге орналастыру үшін есептейді. Service Area жаңа құралы барлық қол жетімді көшелерді қамтитын аймақты жасайды (яғни, импеданс орнатылған көшелер). Статистикалық маңыздылығы 95% сенімділік деңгейінде белгіленді.

Нәтижелер мен талқылау. Біз қызыл және қызғылт сары түспен белгіленген қоңыраулардың ең үлкен кептелісі бойынша кластерлердің болуын анықтадық, бұл жылу картасының талдауы сияқты, тығыз елді мекендерге сәйкес келеді. Осылайша, Kernel density тығыздығының талдауын пайдалана отырып, біз 1 км²-ге 42 шақырудан асатын шақыру тығыздығы бар 6 бөлек кластерді анықтадық: 4 кластер қаланың солтүстік-батысында, солтүстігінде және солтүстік-шығысында, ал 2 кластер оңтүстік-батыста және оңтүстік-шығыс аумақтар. Көпқабатты үйлер болып табылатын қаланың қалған аудандарынан 1 км²-ге 18,8-ден 32,8-ге дейін жолдама алынған. Негізінен жеке тұрғын үйлер салынған қала және аудандардың шет аймақтарынан 1 км²-ге 18-ден аспайтын өтініш түседі.

Көпқабатты үйлер тығыз орналасқан аумақтар, сондай-ақ қызыл түспен белгіленген аумақтарға жедел жәрдем көлігі қоңырау түскен сәттен бастап 5 минут ішінде жетеді. Шақырулардың төмен тығыздығы бар аудандарда ЖМК тасымалы 10 минут ішінде жетеді. Шеткі және қала маңындағы аудандарға 15 минут ішінде қызмет көрсетуге болады.

Қорытынды. Жоғарыда келтірілген деректерге сүйене отырып, географиялық ақпараттық жүйелерді пайдалана отырып, осы ЖМК саласында қосымша зерттеулер қажет деп болжауға болады.

Түйінді сөздер: Геоақпараттық жүйелер (ГАЗ), ST тісшесінің жоғарылауымен миокард инфарктісі, ST тісшесінің жоғарылауынсыз миокард инфарктісі.

Bibliographic citation:

Abiltaev A., Myssayev A., Abiltaeva A., Prilutskaya M., Zhagiparova Zh., Shaltynov A., Konabekov B., Jamedinova U., Zhussupov S. Geospatial Analysis of Ambulance Station Coverage of the Acute Coronary Syndrome Incidents in Pavlodar (Kazakhstan) // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 30-38. doi:10.34689/SH.2022.24.1.004

Абильтаев А., Мысаев А., Абильтаева А., Прилуцкая М., Жагипарова Ж., Шалтынов А., Конабеков Б., Джамединова У., Жусупов С. Пространственный анализ территориальной доступности станции скорой медицинской помощи при остром коронарном синдроме в городе Павлодар (Казахстан) // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 1(Т.24). С. 30-38. doi: 10.34689/SH.2022.24.1.004

Абильтаев А., Мысаев А., Абильтаева А., Прилуцкая М., Жагипарова Ж., Шалтынов А., Конабеков Б., Джамединова У., Жусупов С. Павлодар қаласы бойынша жедел коронарлық синдромы кезіндегі жедел көмек көрсету станциясының территориялық қолжетімділігін кеңістікті талдауы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 1 (Т.24). Б. 30-38. doi: 10.34689/SH.2022.24.1.004

Background

The diseases of cardiovascular system (CVD) are the main cause of death across the world. According to that, heart diseases accounts for 16% of all deaths in the world [2]. This indicator in the Republic of Kazakhstan (RK) annually occupies a leading position. Ischemic heart diseases stay the leading cause of death [3].

According to the foreign recourses, prime purpose of medical service in acute myocardial infarction (MI) is the repairment of myocardial reperfusion [4]. According to the recommendation of Ministry of Healthcare of RK and international guidelines for the management of patients with MI, emergency cardiological care service has only 120 minutes, from diagnosis to transportation to the nearest percutaneous coronary intervention (PCI) center [6, 10], which is the most optimal for the treatment of myocardial infarction. After the diagnosis of MI, based on the clinical picture, electrocardiogram (ECG) and a troponin test, a doctor determines the further tactics owing to the time and the distance to the nearest PCI center. If the time from the moment of diagnosis to the moment of PCI center admission is more than 120 minutes, a doctor uses thrombolysis for a treatment, otherwise, a patient is delivered to the PCI center without thrombolytic therapy [11, 21].

The only controversial moment here is as follows: when do we start counting those 120 minutes? Until 2017, the countdown began from the moment of the index event, that is from the beginning of the first symptoms, e.g. chest pain. This period of time can be roughly divided into four time periods.

The first one starts from the beginning of MI symptoms till the primary medical contact, which consists of time from first symptoms until calling the emergency medical service, time to receive a call by a dispatcher, and the time of the ambulance arrival to a patient. Unfortunately, it takes a lot of time and is affected by many factors: a low level of public awareness, reduced self-criticism, underestimation of the severity of conditions, and so on.

The second one starts from the first contact with a doctor until the diagnosis, which is no more than 10 minutes.

The third one is transportation to hospital. It depends from many factors: the distance between an ambulance and a patient, a part of the day. Sophistication of the urban transport system and conditions of the weather may also affect the delay of ambulances [1, 14, 25].

The fourth one is the time from the admission to the hospital until the start of PCI (reperfusion).

According to British studies, more than 75% of patients receive medical care within 150 minutes [24].

There are many factors that are associated with time, and should be taken into account to reduce negative outcome in patients with an acute coronary syndrome (ACS).

Half of the patients die at the prehospital stage, without waiting for an ambulance. Those who survive become disable [9]. Such factor as time plays general role in treatment of MI. The more time medical staff have after patient arrives in the hospital, the greater the chances are to receive adequate and full medical care. These patients have a small area of myocardial necrosis, it means chances to be disabled are closer to zero. In that case, Emergency Medical Service (EMS) plays a very important role, which depends on localization of EMS Station, distance to a patient, presence of modern transport, credentials of EMS team to provide qualified assistance. A not-trivial moment is the experience of a driver, his awareness of the traffic state, presence of maintenance work on the road. This knowledge helps to reduce the time from diagnosis till the moment when a patient arrives to nearest PCI center.

Despite the fact that Geographic Information System (GIS) in medicine is a completely new concept to developing Kazakhstan, the methods of the GIS are widely used in medicine all over the world for the analysis of geographical patterns of disease, and the availability of hospitals [20]. The total area of Kazakhstan is 2 724 902 km². Considering the distances between the cities, population density is one of the lowest in the world, less than seven people per km². Economical, innovational and technological development, difference of climatic zones, and environmental conditions, are those factors that play an important role in the progress of healthcare system – by implementation of GIS. GIS is a basis for an integrated assessment of the population well-being, and complex solution in the infrastructure management and planning. Across Europe and Asia, GIS has proven to be a very useful and necessary tool and has found a wide application in health care, not only for the logistics of ambulance, but also for the transport of patients from home to the nearest hospital, in identification of disease clusters. GIS helps to improve logistics, reducing the economic costs of the organization [5, 22].

GIS analysis techniques allow to geo-reference and visualize different data, providing a more comprehensive analysis.

Previous studies showed that inappropriate logistics can worsen an access to PCI centers. Thus, the mere addition of hospitals with PCI can improve the situation in a country. GIS and mathematical modelling can be used to choose the optimal STEMI treatment option depending on the patient's location and the transportation time to PCI center [31].

The studies over the past 10 years have demonstrated that the problems of the rapid response and the correct location of an ambulance station remain relevant [5].

In addition, these concerns are supported by the growing demand for ambulances [15].

This study explores coverage of EMS stations for the patients suffered from ST-elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI), and unstable angina (UA).

Aim of the reported study is to conduct a spatial analysis to determine the territorial availability of emergency cardiac care in Pavlodar taking into account the time by means of a geographic information system.

Material and Methods

In order to achieve the goals, we conducted a retrospective analysis of 2053 cards with STEMI and non-STEMI ACS, which documented the calls received at the EMS station in Pavlodar (RK) for the period from 1st August 2017 to 30th July 2018.

Population of the Pavlodar region is 530,209, total area is a 267 km². The main EMS station serving emergency calls is located in the city center. All patients are hospitalized in the Pavlodar Regional Cardiology Center.

The analysed call cards contained the following data: sex, age, and nation, address of call, time (time of call application, time of ambulance arriving, time of hospitalization and call completion time), distance, and result of the call. According to the ambulance service

database, STEMI ACS was defined as I21.1, 21.9, I22, I23.0, I23.2, I23.3, and I23.4. Non-STEMI ACS was coded as I20.0, I21.2, I21.4, and I24.9 in accordance with ICD-10 classification.

Spatial analysis and Network Analyst was conducted on the program QGIS 3.16 (Hannover) to determine the density of ACS calls and find 10, 15 and 20-minute service areas. Tools such as the Hot Spot Analysis and a heat map were also used to identify a square kilometer congestion of calls, Kernel Density tool, which calculates a magnitude-per-unit area from point or polyline features using a kernel function to fit a smoothly tapered surface to each point or polyline, was also applied. New Service Area tool creates a region that encompasses all accessible streets (e.g. streets within specified impedance). Statistical significance was set at the 95% confidence level.

In QGIS program, we made the first layer for spatial analysis. The map was taken from the Google map, on which a layer of vector maps of the road were superimposed. It helped to calculate later the time spent on the road. These two layers were used as a template to create a vector map of the city in the QGIS program.

Upon creation of the base layer with a vector map, we added the geocodes got from Yandex server. After that, we did a preliminary analysis of the data and found that the largest call aggregation was definitely from the areas with predominantly high-rise, multi-drive houses, defined as well-established areas. More detailed information of the methods of analysis is contained in our early publication [12].

Results

At the beginning, with the help of a heat map, we determined the patients position on the map in accordance with the number of calls per 1km² and distributed them by color (Figure 1).

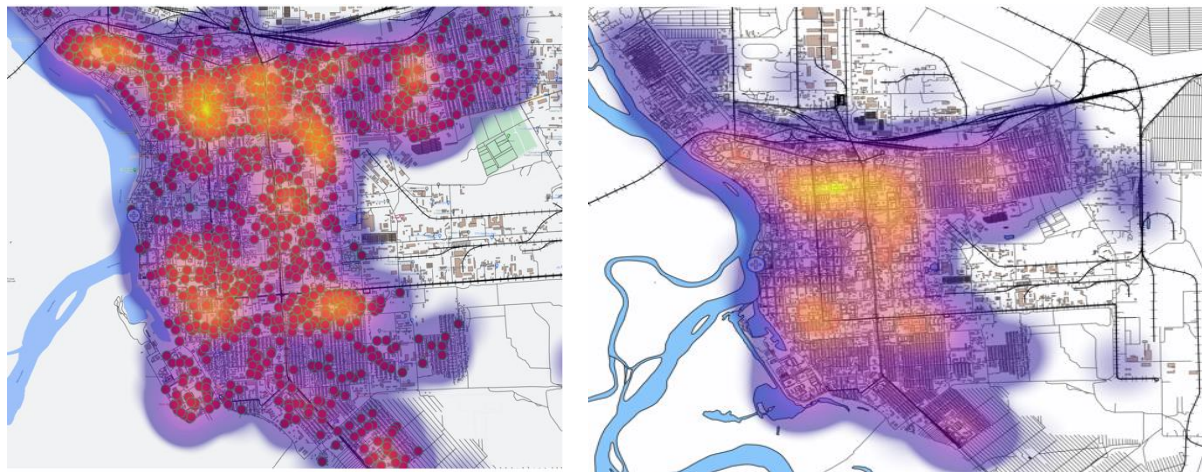


Figure 1. The map of ACS case density (left: The geographical distribution of ACS cases n=2053; right: Hotspot map)

The heat spectrum was presented from a purple colour (the smallest number of calls) to yellow colour (the largest number of calls). The figure depicts the areas painted in yellow, which are located in the districts with high-rise houses. Additionally, the area with high-rise houses colored in orange was found. The plots with the least number of calls are painted in lilac colour, these plots are mostly built by the private sector, and represented more often by single-storey, less frequent by two-storey houses, both on the outskirts and

in the inside of the city. That tool helped to identify the areas with high call concentrations.

The next step of our study included the detection of disease focuses defined as clusters. Applying Kernel density tool, we found clusters with the largest focus of calls, marked with red and orange, which, like in the heat map analysis, corresponded to the densely built-up areas. Results of the Kernel density analysis for the Pavlodar city is presented in Figure 2. The density zones are divided into seven categories

from white (from 0 to 3 cases per km²) to red (more than 42 cases per km²). Therefore, using Kernel density analysis, we identified six separate clusters with call density more than 42 hits per km²: four clusters were located in the northwest, north, and northeast areas of the city, and two clusters were located in the southwest and southeast territories of the city.

The rest of the city, represented by multi-storey houses, received between 18.8 and 32.8 visits per km². Visits from the outskirts of the city and from areas that are mostly privately built were registered at the level of not more than 18 visits per square kilometer.

Kernel density of ACS calls points (abs n per 1 square kilometer)

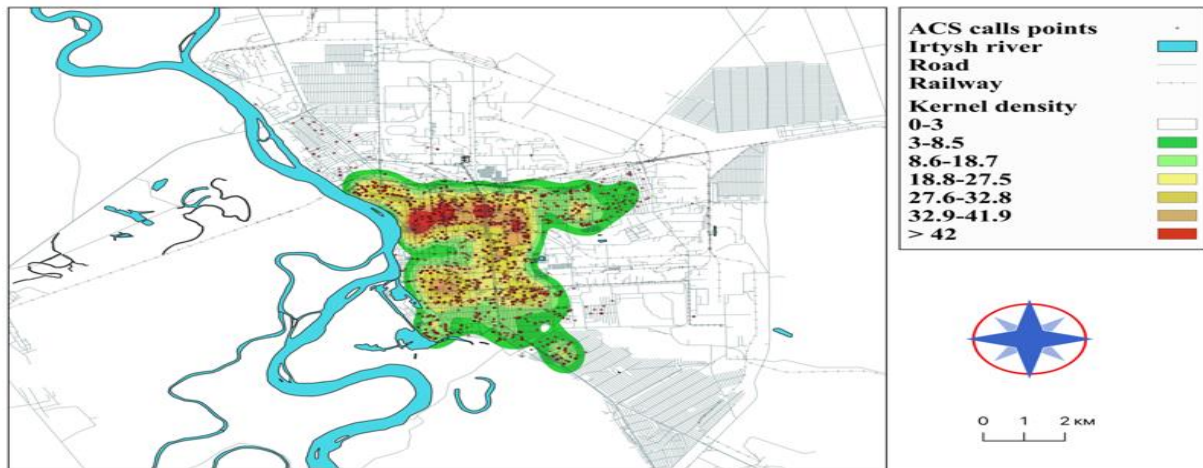


Figure 2. Hot spot map clusters and outliers of ACS incidents.

The final step was the analysis of territorial accessibility using roads and interchanges in the city applying Network Analysis and the analysis of ORS of Service Area. Our

default analysis was based on two conditions: the ambulance leaves the EMS station and ambulance moves at an average speed of 50 km/h (Figure 5).

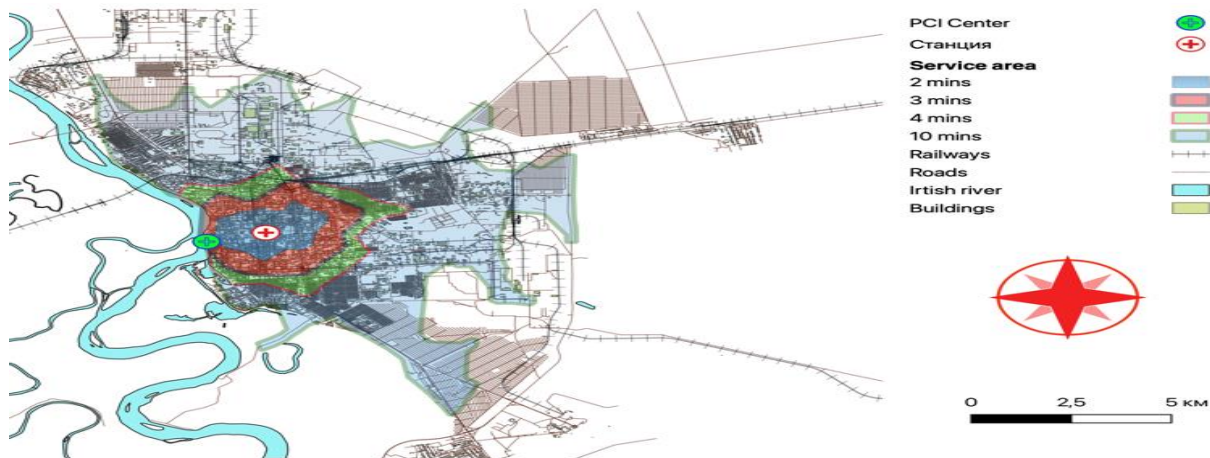


Figure 3. The map of ambulance service area.

In the zones, densely built by multi-storey houses, and in the areas colored in red (Hot Spots), ambulances reach patients within 5 minutes. Across the areas with low call density, ambulances reach patients within 10 minutes. Suburbs can be served in 15 minutes.

Discussion

In the RK, the first study of the emergency cardiological care accessibility was conducted in Semey city. A. Myssayev, et al. in their study determined that Semey residents were able to receive qualified emergency cardiac care within 15 minutes [12].

Our research is the second study that GIS-analyzed ambulance coverage zones considering time-factor in Kazakhstan. After Hot Spots and Kernel density analysis, we identified six clusters and areas of the city with the highest number of patients. The highest frequency of calls corresponded to the density of multi-storey housing. We

attributed it to the fact that neighbourhoods in the northern part were built and occupied more than 30 years ago. The opposite situation was in the south part of the city, which represented neighbourhoods that were also built with multi-storey houses but were inhabited more than 10 years ago, or in areas less than 5 years old where young families were housed under a government programme (these areas are represented in yellow in Figure 3).

The key findings were revealed in the work of EMS station. According to the decree, ambulance and emergency medical care, including sanitary aviation, is free for all population [7]. The SMP station operates 24/7. The ambulance team consists of a driver, a paramedic or a doctor, a nurse and optionally a specialist (cardiologists, neurologists, etc.). Pavlodar EMS station processes more than 215,000 calls per year, covering a total area of 267 km². In the course of the study, it was found that a single

SMP station covered the most part of Pavlodar with a 10-minute corridor. Based on the Network Analyst definition and the OS of Service Area analysis, we have determined that the average speed of an ambulance is 50 km/h, and that the suburban area can be served within 15 minutes. Prehospital access to advanced care in Pavlodar is similar to that observed in the New Zealand, USA and Canada [13,23].

In Kazakhstan, the applying of GIS in healthcare is still poorly studied. Meanwhile, international studies proved the key role of the investigations of these kinds. Over the years, Canadian governmental and non-governmental organizations have tried to find a link between geography and health [28].

Clark RA et al. in the GIS analysis compared the 1-hour availability of PCI centers and rehabilitation centers. They found that the rehabilitation service was available to 91 per cent, while PCI centers were available only to 71 per cent of the population, older patients and indigenous people, who bore a heavier burden of disease than the general population and were more disadvantaged in terms of access [16].

In earlier studies, Nallamothu B.K. et al. showed that about 80% of adults in the United States lived in 60 minutes from the nearest PCI center. Despite this, among patients living in the vicinity of the hospital, almost $\frac{3}{4}$ patients experienced a 30-minute delay. These results indicated that a more thorough planning of the service in the future was needed [25].

Other studies in Australia showed that 78% of PCI centers were located in large cities, a significant number of Australians did not have access to PCI within the time recommended in the guidelines [18, 26].

These results may help further strategic development of the cardiac service. In places where access is limited, it is necessary to mobilize and synchronize relevant organizations to optimize temporary access to evidence-based medical services such as PCI [30]. If necessary, EMS stations may be relocated [29] or used to determine the number and location of new stations [27]. Lilley R., et al. in their study showed that 700,000 New Zealanders did not have timely access to tertiary care, the study revealed important socio-demographic differences in timely access for indigenous Maori, New Zealand Europeans, elderly New Zealanders and South Islanders, reflecting the geographical distribution of the New Zealand population. According to Lilley R., et al. the next step in the study is to determine the optimal location of the hospital providing advanced healthcare and to prevent deaths [23].

We assume that it is possible to perform spatial analysis regarding other nosologies (diseases) in order to form a complete picture of the EMS station coverage according to road networks and interchanges. The GIS system can also be used in the control of disease incidence and spread in particular areas. Hasker et al. used the system to control the spreading of tuberculosis among the Comoros people living in the northern islands of Madagascar, with an estimated population of about 800,000 people [19].

GIS system can be used not only to evaluate ground services but also to investigate an air emergency service. Widener M.J. et al. showed the work of the Maryland Air Force Air Traffic Control Service, located at the Maryland

Emergency Medical Service Institute (n=2,208 geocodes) [17]. S. Schierbeck, et al., performed spatial analysis using a GIS model. They identified the required amount of drones with an external defibrillation function for cardiac arrest, for 100% coverage of the entire territory of Sweden, with 8 minutes access to patient. They concluded that only 70% of patients were reached in less than 20 minutes (Me 12 minutes) [29].

Currently, this problem remains one of the most important social issues and has been widely reflected in the State Health Development Programme for 2011 – 2015 and for 2016-2020, where one of the main missions is to improve diagnostics, providing the development and implementation of comprehensive diagnostic programs, introduction of international standards, diagnostic protocols and methodologies for all levels of health organizations, based on the principles of evidence-based medicine [8].

All the above-mentioned facts claim that GIS systems are widely used in many countries. The next research step should include the assessment of the service availability to identify available time, areas and zones that require reorganization for more productive work. As a practical result, mobilization and synchronization of all necessary services could be expected. In the next step we plan to carry out research in a real time mode with conditions that the ambulance team is located at the EMS station, and excluding the possibility of accepting a call while on the route. It will allow to study the real picture of EMS work, and, most importantly, a picture of the accessibility of the EMS service to the public and its various segments. This will have the beneficial effect of reducing travel time and increasing the number of timely service calls, which are far more cost-effective for the region.

Conclusion

Overall, our study revealed that emergency cardiac care is able to cover a large area of Pavlodar within the period of 10 minutes. Continuous development and urban growth warrant a repetitive analysis according to the reported methodology to establish proper and cost-effective emergency cardiac care system.

Any opinions and views represented in the article belong to the authors and represent authors' views, and do not represent any institutions, organization, or funders.

Conflict of interest - The authors declare that they do not have any competing interests.

Contribution of the authors: The authors claim a lack of funding.

This article and parts of the materials of the article were not previously published and are not under consideration in other publishers.

Литература:

1. Абылтайев А.М., Конабеков Б.Е., Селбосынова А.С., Джамединова У.С., Мантлер Н.В., Мансурова Г.Т., Калелова А.М., Кусаинова А.П., Кадырбеков Е.С., Шалтынов А.Т., Мысаев А.О. Сезонность вызовов скорой медицинской помощи по причине острого коронарного синдрома // Медицина (Алматы). 2019. №1 (199). С. 19-26

2. Гелис Л.Г. Острый коронарный синдром // Кардиология. Electronic resource available from: <http://www.cardio.by/treatkor> (Дата обращения: 23.09.2018).

3. ВОЗ «Ведущие причины смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг.» Electronic resource available from: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (Дата обращения: 22.05.2021).
4. "Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения". Electronic resource available from: <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/statistika-zdravookhraneniya-2> (Дата обращения: 22.05.2021).
5. Клинический протокол диагностики и лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. 2017. 1-63 p. Electronic resource available from: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol (Дата обращения: 22.05.2021).
6. Лукьяненко Н.В., Базарова Г.Х. Методологический подход использования ГИС технологий в эпиднадзоре за сибирской язвой на территории Алтайского края, Республики Алтай // Медицинский альманах. 2016. Т. 3. С.103-108.
7. Постановление Правительства Республики Казахстан от 29 ноября 2010 года. № 672. «Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан "Саламатты Қазақстан" на 2011 - 2015 годы» Указ Президента Республики Казахстан от 29 ноября 2010 года № 1113. Electronic resource available from: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/U1000001113> (Дата обращения: 22.05.2021)
8. Постановление Правительства Республики Казахстан от 15 октября 2018 года № 634. «Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан "Денсаулық" на 2016 – 2019 годы». Electronic resource available from: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1800000634> (Дата обращения: 22.10.2021)
9. Сыродоев А.М., Гулин А.В., Симонов С.Н. Современные особенности течения острого инфаркта миокарда. 2015. P. 2013–2016.
10. Amsterdam E.A. 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. Vol. 130, № 25. e344-e426 p.
11. Arso I.A. et al. In-hospital major cardiovascular events between STEMI receiving thrombolysis therapy and primary PCI // *Acta Med. Indones*. 2014. Vol. 46, № 2. P. 124–130.
12. Carr B.G., Bowman A.J., Wolff C.S., et al. Disparities in access to trauma care in the United States: a population-based analysis // *Injury* 2017. 48:332–8.
13. Chen X.Q., Liu Z.F., Zhong S.K., Niu X.T., Huang Y.X., Zhang L.L. Factors influencing the emergency medical service response time for cardiovascular disease in Guangzhou, China. *Curr Med Sci*. 2019. 39(3):463-71. <https://doi.org/10.1007/s11596-019-2061-z> PMID:31209820
14. Christensen E.F., Bendtsen M.D., Larsen T.M., Jensen F.B., Lindskou T.A., Holdgaard H.O., et al. Trends in diagnostic patterns and mortality in emergency ambulance service patients in 2007- 2014: A population-based cohort study from the North Denmark Region // *BMJ Open*. 2017. 7(8):e014508. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014508> PMID:28827233
15. Clark R.A., Coffee N., Turner D., Eckert K.A., van Gaans D., Wilkinson D., Stewart S., Tonkin A.M. Cardiac Accessibility and Remoteness Index for Australia (Cardiac ARIA) Project Group. Application of geographic modeling techniques to quantify spatial access to health services before and after an acute cardiac event: the Cardiac Accessibility and Remoteness Index for Australia (ARIA) project // *Circulation*. 2012 Apr 24. 125(16):2006-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.083394. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22451583).
16. Diaz M.A., Hendey G.W., Bivins H.G. When is the helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times // *J Trauma*. 2005. 58:148–53.
17. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., McMurray J.J., Ponikowski P., Poole-Wilson P.A., Stromberg A., van Veldhuisen D.J., Atar D., Hoes A.W., Keren A., Mebazaa A., Nieminen M., Priori S.G., Swedberg K. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *Eur J Heart Fail*. 2008. 10:933–989.
18. Hasker E., Assoumani Y., Mzembaba A., Zakir A.M., Ortuno-Gutierrez N., de Jong B.C. Using a geographic information system as a management tool for tuberculosis control. // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Volume 24, Number 3, 1 March 2020, pp. 354-356(3) <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0704>
19. Hewins K. 2014 NSTE-ACS Guidelines Overview. *Acute Coronary Syndrome Summit*. 2016. 47 p.
20. Ibanez B. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J*. 2018. Vol. 39, № 2. P. 119–177.
21. Jamedinova U., Shaltynov A., Konabekov B., Abiltayev A., Myssayev A.O. Application of geoinformation systems in health care: literary review. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2018, (Vol.20) 6, pp. 39-47.
22. Lilley R., et al. Geographical and population disparities in timely access to prehospital and advanced level emergency care in New Zealand: A cross-sectional study // *BMJ Open* 2019. 9:e026026. doi:10.1136/bmjopen-2018-026026
23. Myocardial Ischaemia National Audit Project Heart attack in England, Wales and Northern Ireland Annual Public Report | April 2015 – March 2016/ published on 27th June 2017. P. 14.
24. Nallamothu B.K., Bates E.R., Wang Y., Bradley E.H., Krumholz H.M. Driving times and distances to hospitals with percutaneous coronary intervention in the United States: implications for prehospital triage of patients with ST-elevation myocardial infarction // *Circulation*. 2006. 113:1189 –1195.

25. O'Connor R.E., Brady W., Brooks S.C., Diercks D., Egan J., Ghaemmaghami C., Menon V., O'Neil B.J., Travers A.H., Yannopoulos D. Part 10: acute coronary syndromes: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care // *Circulation*. 2010. 122. S787–S817.

26. Reshadat S., Saeidi Sh., Zangeneh A. Using a geographic information system to identify the number and location of new health centres needed in the city of Kermanshah, Islamic Republic of Iran // *East Mediterr Health J*. 2020. 26(8): 888–898. <https://doi.org/10.26719/emhj.20.022>

27. Rytkonen M.J.P. Not all maps are equal: GIS and spatial analysis in epidemiology // *International Journal of Circumpolar Health*, 2004; 63 (1): 9–23. Available from: <https://doi.org/10.3402/ijch.v63i1.17642>. PMID:15139238.

28. Schierbeck S., Nord A., Svensson L., Rawshani A., Hollenberg J., Ringh M., Forsberg S., Nordberg P., Hilding F., Claesson A. National coverage of out-of-hospital cardiac arrests using automated external defibrillator-equipped drones - A geographical information system analysis // *Resuscitation*. 2021, Jun. 163:136-145. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.040. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33675868.

29. Scuffham P.A., Tippett V.I. The cost-effectiveness of thrombolysis administered by paramedics // *Current Medical Research and Opinion*. 2008. 24: 2045–2058

30. Shaltynov A., Abiltaev A., Konabekov B., Jamedinova U., Aldyngurov D., Utegenova A., Myssayev A. Geospatial Analysis of Ambulance Station Coverage of the Acute Coronary Syndrome Incidents in Semey, Kazakhstan // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020 Sep 20. 8(E):638-646. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.5160>.

31. Stassen W., Olsson L., Kurland L. The application of optimisation modelling and geospatial analysis to propose a coronary care network model for patients with ST-elevation myocardial infarction // *Afr J Emerg Med* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.afjem.2020.04.008>

Referensec:

1. Abiltaev A.M., Konabekov B.E., Sepbosynova A.S., Dzhamedinova U.S., Mantler N.V., Mansurova G.T., Kalendarova A.M., Kusainova A.R., Kadyrbekov E.S., Shaltynov A.T., Maysaev A.O. Sezonnost' vyzovov skoroi meditsinskoj pomoshchi po prichine ostrogo koronarnogo sindroma [Seasonality of emergency medical calls due to acute coronary syndrome]. *Medicine [Meditsina]*. 2019. №1 (199). pp. 19-26 [in Russian]

2. VOZ «Vedushchie prichiny smertnosti i invalidnosti vo vsem mire za period 2000–2019 gg» [WHO Leading Causes of Death and Disability Worldwide 2000-2019] [Electronic resource available from]: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals->

leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019 (accessed: 22.05.2021). [in Russian]

3. "Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatelnost' organizatsii zdravookhraneniya" ["The health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health-care organizations"]. Electronic resource available from: <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/statistika-zdravookhraneniya-2> (accessed: 22.05.2021). [in Russian]

4. Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniya infarkta miokarda s pod'emom segmenta ST. 2017. 1-63 p. [Clinical protocol of diagnosis and treatment of myocardial infarction with segment ST. 2017. Electronic resource available from: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol (accessed: 22.05.2021). [in Russian]

5. Luk'yanenko N.V. Bazarova G.Kh. Metodologicheskii podkhod ispol'zovaniya GIS tekhnologii v epidnadzore za sibirskoi yazvoi na territorii Altaiskogo kraya, Respubliki Altai [Methodological approach of the use of GIS technologies in disease surveillance for anthrax in territory of Altai Territory, Republic of Altai]. *Meditsinskii al'manakh* [Medical almanac]. 2016. T. 3. pp.103-108. [in Russian]

6. Gelis L.G. Ostryi koronarnyi sindrom [Acute Coronary Syndrome]. *Kardiologiya*. [Cardiology]. Electronic resource available from: www.cardio.by/treatkor (accessed: 23.09.2018). [in Russian]

7. Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazakhstan ot 29 noyabrya 2010 goda. № 672. «Ob utverzhdenii Gosudarstvennoi programmy razvitiya zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan "Salamatty Kazakstan" na 2011 - 2015 gody» Ukaz Prezidenta Respubliki Kazakhstan ot 29 noyabrya 2010 goda № 1113.

[Decision of the Government of the Republic of Kazakhstan of 29 November 2010. №672. «On the approval of the State Program for the Development of Health Care of the Republic of Kazakhstan "Salamatty Kazakstan" for 2011-2015» Decree of the President of the Republic of Kazakhstan from 29 November 2010 №1113]. Electronic resource available from: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/U1000001113> (accessed: 22.05.2021) [in Russian]

8. Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazakhstan ot 15 oktyabrya 2018 goda № 634. «Ob utverzhdenii Gosudarstvennoi programmy razvitiya zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan "Densaulıq" na 2016 – 2019 gody» [Decision of the Government of the Republic of Kazakhstan of 15 October 2018 #634. «On approval of the State Program for Health Development of the Republic of Kazakhstan "Densaulıq" for 2016 - 2019»]. Electronic resource available from: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1800000634> (accessed: 22.10.2021) [in Russian]

9. Syrodoev A.M., Gulin A.V., Simonov S.N. Sovremennye osobennosti techeniya ostrogo infarkta miokarda [Current features of acute myocardial infarction]. 2015. P. 2013–2016. [in Russian]

Corresponding Author:

Abiltayev Askar Muratovich - MD, Department of Public Health, Pavlodar branch of NCJSC "Semey Medical University", Pavlodar c., Republic of Kazakhstan.

Address: Republic of Kazakhstan, Pavlodar c., 140002, str. Toraigyrov 72/1

Email: Ali_argin@mail.ru

Phone: +7 (775)080-08-19

Received: 03 August 2021 / Accepted: 21 Desember 2021 / Published online: 28 February 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.005

УДК 575.174.015.3

INTERLEUKINS 10 AND 17A: THE RELATIONSHIP OF GENE POLYMORPHISMS TO DISEASE AND CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH BRUCELLOSIS IN THE KAZAKH POPULATION

Lidiya A. Mukovozova¹, Nazira B. Bekenova¹, Alma Z. Tokayeva¹,
Laura T. Kassym², Yerbol M. Smail¹

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

² Nazarbayev University, Nur-Sultan c., Republic of Kazakhstan.

Abstract

Актуальность: In predicting the clinical course of brucellosis, the participation of a genetic factor, in particular, gene polymorphism of some cytokines, which are essential in the development of the disease, is not excluded. In this regard, the search for genetic markers of susceptibility and features of the course of the disease among the alleles of cytokine gene polymorphisms is of theoretical and practical interest.

Aim of research was to study the associations of the polymorphisms of the IL10 and IL17 genes with brucellosis, as well as their connection with the production of the same cytokines in patients with brucellosis of Kazakh nationality.

Materials and Methods. In the case-control study, there were 89 patients and 422 healthy individuals of the Kazakh population. Genotyping was performed by real-time PCR. The determination of cytokine levels in the blood plasma was carried out by enzyme immunoassay.

Results. It has been established that susceptibility factors for brucellosis can be C allele and CC genotype (OR=4.42 and 7.32; 95% CI: 3.0–6.51 and 4.39–12.20, respectively), and T allele, CT, and TT genotypes of the rs8193036 polymorphism are resistance factors. Relationship was found with susceptibility to brucellosis in carriers of the G allele and GG genotype of the rs2275913 polymorphism (OR=2.26 and 2.25; 95% CI: 1.51-3.38 and 1.40-3.61), and with resistance - A allele and genotypes AA and AG. The concentration of IL-17A in patients with brucellosis with CC, CT and GG genotypes was higher compared with the control group (p=0.054, 0.002 and 0.012, respectively).

Conclusions. Thus, IL17A gene polymorphisms can be associated with brucellosis disease, with the level of the cytokine itself in the Kazakh population.

Keywords: brucellosis, gene polymorphism, interleukins, association, Kazakh population.

Резюме

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ 10 и 17А: СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ И УРОВНЕМ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ БРУЦЕЛЛЕЗОМ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Лидия А. Муковозова¹, Назира Б. Бекенова¹, Алма З. Токаева¹,
Лаура Т. Касым², Ербол М. Смаил¹

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

² Nazarbayev University, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Актуальность. В прогнозировании клинического течения бруцеллеза не исключается участие генетического фактора, в частности, полиморфизма генов некоторых цитокинов, имеющих существенное значение в развитии заболевания. В связи с этим поиск генетических маркеров восприимчивости и особенностей течения заболевания среди аллелей полиморфизмов генов цитокинов представляет теоретический и практический интерес.

Целью нашего исследования является изучение ассоциаций полиморфизмов генов ИЛ10 и ИЛ17 с бруцеллезом, а также их связи с продукцией одноименных цитокинов у больных бруцеллезом лиц казахской национальности.

Материалы и методы. В исследовании случай-контроль было 89 больных и 422 здоровых лиц казахской популяции. Набор материала проводился на базе Клинической инфекционной больницы г. Семей, Казахстан. Генотипирование выполнялось методом ПЦР в режиме реал-тайм. Определение уровней цитокинов в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа. Для статистической обработки использовались критерий χ^2 Пирсона и отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ), критерии Краскела-Уоллеса и Манна-Уитни.

Результаты исследования: Установлено, что факторами предрасположенности к бруцеллезу могут быть С аллель и СС генотип (ОШ = 4,42 и 7,32; 95% ДИ: 3,0-6,51 и 4,39-12,20, соответственно), а Т аллель, СТ и ТТ

генотипы полиморфизма rs8193036- факторами резистентности. Выявлена связь с предрасположенностью к бруцеллезу у носителей Галлеля и GG генотипа полиморфизма rs2275913 (ОШ = 2,26 и 2,25; 95% ДИ: 1,51-3,38 и 1,40-3,61), а с резистентностью - А аллеля и генотипов AA и AG. Концентрация ИЛ-17 А у больных бруцеллезом с СС, СТ и GG генотипами была выше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,054, 0,002$ и $0,012$, соответственно). У больных с генотипами AA и GA уровень ИЛ-10 был ниже по сравнению с лицами контрольной группы ($p < 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно).

Выводы: Таким образом, полиморфизмы гена *IL17A* могут быть связаны с заболеванием бруцеллезом, с уровнем самого цитокина, а полиморфизм гена *IL10* с уровнем ИЛ-10 у больных бруцеллезом в казахской популяции.

Ключевые слова: бруцеллез, полиморфизм генов, интерлейкины, ассоциация, казахская популяция.

Түйіндеме

10 ЖӘНЕ 17А ИНТЕРЛЕЙКИНДЕРІ: ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА ГЕН ПОЛИМОРФИЗМДЕРІНІҢ БРУЦЕЛЛЕЗ АУРУЫМЕН ЖӘНЕ ЦИТОКИНДЕР ДЕҢГЕЙІМЕН БАЙЛАНЫСЫ

Лидия А. Муковозова¹, Назира Б. Бекенова¹, Алма З. Тоқаева¹,
Лаура Т. Қасым², Ербол М. Смаил¹

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы;

² Nazarbayev University, Нұр-Сұлтан қаласы, Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Бруцеллездің клиникалық ағымын болжамдау кезінде аурудың пайда болуында маңызы бар генетикалық фактордың (кейбір цитокиндердің полиморфизмдері) қатысуы жоққа шығарылмайды. Сондықтан, ауруға бейімділік пен оның ағымының ерекшеліктерінің генетикалық маркерларын іздеу теоретикалық және практикалық қызығушылық тудырады.

Зерттеудің мақсаты: Бруцеллезбен ауыратын қазақ науқастарында ИЛ10 және ИЛ17 гендік полиморфизмдерінің бруцеллез ауруымен және осы цитокиндердің деңгейімен байланысын анықтау.

Құралдар мен әдістер. Зерттеуде 89 науқас және 422 сау қазақ қатысты. Науқастардан материалдар Семей қаласының Жұқпалы аурулар ауруханасында жиналды. Набор материала проводился на базе Клинической инфекционной больницы г. Семей, Казахстан. Генотиптеу нақты уақыт режимінде полимеразды тізбекті реакция әдісімен жасалды. Плазмадағы цитокиндер деңгейі иммуноферменттік сараптама әдісімен анықталды. Определение уровней цитокинов в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа. Статистикалық өңдеу χ^2 Пирсон критерийін және 95% сенімді интервалымен (СИ) шанстар қатынасын (ШҚ), Краскел-Уоллес және Манна-Уитни критерийлерін қолданумен жүргізілді.

Зерттеудің нәтижелері: rs8193036 полиморфизмінің С аллель және СС генотип (ШҚ = 4,42 және 7,32; 95% СИ: 3,0-6,51 және 4,39-12,20, сәйкес) бруцеллезге бейімділік факторлары болып, Т аллель, СТ және ТТ генотиптері аурудан қорғайтын факторлары болуы мүмкін. Бруцеллезге бейімділікпен rs2275913 полиморфизмінің Галлель және GG генотип (ШҚ = 2,26 және 2,25; 95% СИ: 1,51-3,38 және 1,40-3,61) тасымалдаушыларында, ал резистенттілікпен А аллель және AA, AG генотип тасымалдаушыларында байланыс анықталды. ИЛ-17 А деңгейі бруцеллезбен ауыратын науқастарда СС, СТ және GG генотиптерімен сау адамдарға қарағанда жоғары болды ($p = 0,054, 0,002$ және $0,012$). AA және GA генотиптерімен науқастарда ИЛ-10 деңгейі сау адамдарға қарағанда төмен болды ($p < 0,001$ және $p < 0,001$).

Қортынды: Сонымен, *IL17A* генінің полиморфизмдері бруцеллез ауруымен және цитокин деңгейімен, ал *IL10* гендік полиморфизмі ИЛ-10 деңгейімен бруцеллезбен ауыратын қазақ науқастарда байланысты болуы мүмкін.

Түйінді сөздер: бруцеллез, гендік полиморфизм, интерлейкиндер, байланыс, қазақ популяциясы.

Bibliographic citation:

Mukovozova L.A., Bekenova N.B., Tokayeva A.Z., Kassym L.T., Smail E.M. Interleukins 10 and 17A: the relationship of gene polymorphisms to disease and cytokine levels in patients with brucellosis in the Kazakh population // Nauka i Zdravookhraneniye [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 39-46. doi 10.34689/SH.2022.24.1.005

Муковозова Л.А., Бекенова Н.Б., Тоқаева А.З., Қасым Л.Т., Смаил Е.М. Интерлейкины 10 и 17А: связь полиморфизмов генов с заболеванием и уровнем цитокинов у больных бруцеллезом в казахской популяции // Наука и Здравоохранение. 2022. 1(Т.24). С. 39-46. doi 10.34689/SH.2022.24.1.005

Муковозова Л.А., Бекенова Н.Б., Тоқаева А.З., Қасым Л.Т., Смаил Е.М. 10 және 17А интерлейкиндері: қазақ популяциясында ген полиморфизмдерінің бруцеллез ауруымен және цитокиндер деңгейімен байланысы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 39-46. doi 10.34689/SH.2022.24.1.005

Introduction. Brucellosis belongs to the number of zoonoses that represents the most important problem for many countries, including the Republic of Kazakhstan. The urgency and socio-economic significance of this infection is determined not only by the high incidence of disease, but also by a high percentage of the chronicity of the infection process (40-50%) and disability of patients (up to 13% and above) [22, 38].

The individual susceptibility of the organism to infections depends on the pathogenicity of the microorganism, the condition of the body's immune system and environmental factors [31]. Differences in genes controlling the defense reactions of the organism, which also include cytokine genes, can cause a different nature of the inflammatory response and specific immunological responses when introducing pathogens. The most frequent change in the structure of cytokine genes is single nucleotide polymorphism (SNP) [29, 31].

It is believed that it is the single-point mutations due to the formation of specific alleles of genes that cause phenotypic differences between people, including individual development features of protective reactions, as well as a predisposition to a number of diseases [29].

The importance of studying polymorphisms of cytokine genes is due not only to the fact that they can serve as markers of predisposition and resistance to the disease, but also their effect on the level of protein production (cytokine). Imbalance of cytokines, associated with the hyper production of some of them and the hypo production of others, plays a very important role in the progress and outcome of any infectious disease.

Currently, there are a significant number of studies in the literature in which associations between variants of alleles of regulatory molecule genes and predisposition to various diseases, including infectious ones, have been revealed.

Thus, *in vitro*, polymorphism gene of the IL10 at position -1082 G / A (rs1800896) plays an important role in infectious diseases, as it is associated with the level of the cytokine itself [28]. Besides, it can affect the balance of cytokines of T helpers type 1 and T helpers type 2 (Th1 / Th2) and thereby affect the sensitivity to infectious diseases and their outcomes [21]. According to some authors [1, 2, 9, 28, 35], the G allele is associated with IL-10 production at higher concentrations, while the A allele is associated with a low level of this cytokine [25, 35].

According to the meta-analysis, the AA polymorphism genotype IL-10 -1082 GA (rs1800896) was associated with a significantly lower risk of infection with the hepatitis B virus in the Chinese population [39]. However, it is assumed that the polymorphisms of the IL10 gene increase the risk of developing hepatocellular carcinoma among Korean, Taiwanese and Chinese populations.

Afzal M. *et al.* [1], based on their studies conducted in Pakistan, suggest that the GG carriers of a genotype have a predisposition to chronic viral hepatitis C higher than those of carriers of other genotypes. Similar conclusions that the GG genotype of polymorphism -1082 G / A is associated with chronic viral hepatitis C were made by other scientists [9]. According to these authors [9], this genotype also determines the increased production of IL-10. At the same time, according to a number of authors [1, 11], the carriage

of the heterozygous variant of GA was associated with resistance to chronic viral hepatitis B, as well as spontaneous elimination of the hepatitis virus C, showing the protective role of this genotype in this infection [11].

As for the bacterial infections, the results of research available in the literature now in this direction are few and contradictory. Thus, a significant association of AA genotype polymorphism of the IL10 gene in the position -1082 G / A with tuberculosis was revealed in studies conducted among the Chinese population. At the same time, other authors [20] in their studies suggest that the risk of tuberculosis was associated with a GA genotype. Authors [20] found statistically significant differences in the GG genotype in patients with tuberculosis with individuals in the controlled group. The GG genotype was more common in healthy individuals. In contrast to these findings, studies conducted in children in Egypt did not reveal a significant relationship between this polymorphism with the tuberculosis infection [21].

In our studies performed in the erysipelas infected individuals of the Kazakh population, there was no statistically significant association between the polymorphism of the IL-10 gene-1082 GA (rs1800896) and the erysipelas, irrespective of the nature of the disease course [4].

As for the association of the polymorphism of IL-10 gene-1082 GA (rs1800896) with brucellosis, there are very contradictory opinions in the literature.

The results of the study of the polymorphism of IL-10 (-1082 G / A) in the studies of Kazemi S. *et al.* showed that the GG genotype can be considered as a risk factor for brucellosis, while the AG genotype can be a factor of resistance to the disease [16]. Similar conclusions were made in a study conducted among the Turkish population. The authors believe that this polymorphism can affect susceptibility to brucellosis and increases the risk of developing the disease [8]. Although, in studies of Karaoglan I. *et al.* were not found significant differences between the allele frequency and the distribution of the genotypes of the IL10 polymorphisms (-1082) between patients and the control group [15]. Another study indicates the absence of a link between the polymorphism of the IL10 gene and brucellosis, as well as with complicated course [7].

The interleukin gene -17A (IL17A) consists of 3 exons (2 introns) and is localized on the 6 chromosomes: 6p12.2. The most studied two polymorphisms of this gene are rs2275913 and rs8193036 located in the 5'-protein-coding region [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3605>].

It is suggested that the T allele of the rs8193036 polymorphism in the 5'-protein coding region is associated with a decrease in the transcriptional activity of the IL-17A gene [14]. Low transcriptional activity, in turn, may be the cause of delayed protein synthesis, in this case, IL-17A. At the same time, in our previous studies it was found that the polymorphism of rs8193036 of the IL-17A gene, in particular the CC genotype, can be associated with hyper production of IL-17A [5].

Polymorphism gene of IL-17A rs2275913 may be associated with the risk of developing hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis B, by influencing on the production of the IL-17A itself. The authors suggest that the

GG genotype is associated with an increase of the level of IL-17A and Ig E level in viral hepatitis [18].

In addition, in studies conducted in patients with bronchial asthma in Saudi Arabia, a hypo production of IL-17A in carriers of the genotype CT of the polymorphism gene of IL-17A was detected [3]. In Kazakh patients with erysipelas, hyper production of IL-17A in carriers of GA genotype was also found [5].

In our previous studies it was shown that the polymorphism rs2275913 of IL-17A can be associated with erysipelas among the people of Kazakh nationality [6].

Contradictory results were obtained by studying the polymorphism rs2275913 of the IL-17A gene in patients with tuberculosis. Significant associations of this polymorphism with a predisposition to pulmonary tuberculosis were established in the Spanish population [24], whereas among the Chinese population no such link was identified [10].

The role of cytokine IL-17A in the pathogenesis of brucellosis, some authors explain by its influence on the induction of an immune response mediated by Th1, which is necessary to control brucella. It is also assumed that the balance of cytokines Th1 / Th2 may be involved in the processes of resistance or susceptibility to brucellosis: Th1 cytokines provide resistance, whereas Th2 cytokines predispose to brucellosis [27].

The AA genotype of the IL17A gene polymorphisms (rs4711998, rs8193038, rs3748067) according to Rasouli M. et al, are considered as susceptibility factors to brucellosis, while GG and AA genotypes of rs3819025 and rs3819025 polymorphisms as resistance factors, respectively [27].

It should be noted that the results of most studies indicate the presence of associations between polymorphisms of cytokine genes and predisposition / resistance to various infectious diseases, but they differ significantly in different populations.

Until now, there is no information in the literature related to the study of polymorphisms of the IL10 and IL17A genes and their connection with the production of these cytokines in patients with brucellosis of Kazakh population.

Consequently, **the purpose of our study** is to study the associations of polymorphisms of IL10 and IL17 genes with brucellosis, as well as their connection with the production of the same cytokines in patients with brucellosis of Kazakh people.

Materials and methods

The total number of involved patients with brucellosis was 89 people. Of these, 80 patients from 89 were genotyped by polymorphism rs1800896 of the IL10 gene, polymorphism rs8193036 of the IL17A-83 gene, and polymorphism rs2275913 of the IL17A gene-89 patients with brucellosis. The design of the study is "case-control" [13]. Selection in the group of cases diagnosed with brucellosis was carried out by a continuous method from the patients admitted to the hospital of infectious diseases in Semey (Kazakhstan), consistently for the period from 2015 to 2017. In addition, a number of patients were admitted in the family-doctor outpatient clinics and clinics in Semey. The control group was formed from the persons who underwent prophylactic examinations in the same family-doctor outpatient clinics and clinics. The number of

patients studied in the control group was 422 in total, of which 422 people of control group were genotyped by the polymorphism rs1800896 of the IL10 gene, and 414 by the polymorphisms of the IL17A gene (rs8193036, rs2275913).

The levels of IL-10 and IL-17A were identified in patients and persons in the control group who were genotyped. Of the 422 persons included in the control group, the levels of IL-10 and IL-17A were randomly selected to achieve an equal number of participants (89 persons). However, in 1 patient out of 89 due to failure, the level of IL-17A and IL-10 was not determined.

The criteria for inclusion in the group of cases were: a determined diagnosis of brucellosis, age of 18 years and older, Kazakh nationality, residence in the city of Semey. The criteria for exclusion were genetic diseases in anamnesis, oncological diseases, chronic viral hepatitis, immunodeficiency in the anamnesis, kidney disease, cardiovascular system, liver, end-stage blood and other diseases that can affect the level of cytokines IL-17A and IL-10.

The inclusion criteria for the control group were: the excluded diagnosis of brucellosis and the absence of a history of disease, age 18 and over, Kazakh nationality, residence in the city of Semey. The exclusion criteria were similar to those in the group of cases.

All participants in the study were genotyped using the polymorphisms rs1800896 of the gene IL10, rs8193036 and rs2275913 of the IL-17A gene. Isolation of genomic DNA from the blood was performed using QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Germany) in accordance with the manufacturer's instructions. The DNA concentrations were measured with a help of Nanophotometer P330 (Implen). DNA genotyping was carried out on the CFX96™ Real-Time PCR (Bio-Rad) amplifier. The amplification program included preliminary denaturation at 94 °C for 3 minutes, then 50 cycles at 94 °C for 10 seconds and at 58 °C for 50 seconds. The research was carried out on the basis of the Republican State Enterprise (RGP) "National Center for Biotechnology", Astana, Republic of Kazakhstan.

The level of IL-17A and IL-10 was determined by the method of enzyme immunoassay using commercial test systems Vector-Best (Novosibirsk, Russia) [23] on the basis of the Joint Research Laboratories of the Semey Medical University. For this purpose, patients with brucellosis were collected blood in a volume of 5 ml in tubes with EDTA (ethylenediaminetetraacetate).

Statistical processing of data

A comparison of the frequency of occurrence of genotypes between a group of cases and a control group was carried out using the Pearson χ^2 criterion and odds ratio (OR) with 95% of confidence intervals (CI) [12]. The ratio of frequencies of genotypes and allelic variants of genes was checked for compliance with the Hardy-Weinberg law. Statistical calculations were carried out on a calculator for genetic calculations under the Gene Expert program (http://gen-exp.ru/calculator_or.php).

The content of IL-17A and IL-10 in the blood plasma was analyzed using medians and quartiles (Me, Q1 and Q3, respectively). Considering the fact that the distribution of IL17A in plasma differed from normal, nonparametric criteria were used for intergroup comparisons [12, 33]. Next, we compared the levels of IL-10 and IL-17A within the same

genotype in patients with faces of control group. These group comparisons were performed using the Mann-Whitney test, and the differences were considered significant at $p < 0.05$. The Data was processed using STATA 13 (Stata Corp. TX, USA) [34].

Ethical Compliance

The study protocol was developed and approved at the meeting of the Ethical Committee of the Semey Medical University (Kazakhstan) (Minutes No. 2 dated November 13, 2013). All participants of the study were informed of the purpose and methods of the study and gave their written consent for participation.

The results

Association of polymorphisms of cytokine genes IL17A and IL10 with brucellosis.

Genotyping by the polymorphism of the gene IL17A (rs193036) made it possible to identify the presence of the link between alleles and genotypes of this polymorphism with brucellosis. As a result of our research, it has been determined that the factors of predisposition to brucellosis can be the C allele and the CC genotype, and the T allele, CT and TT genotypes of polymorphism rs193036 of the IL17A gene are the factors of resistance. The data are presented in Table 1.

Table 1.

Association of polymorphism rs193036 of the IL17A gene with brucellosis.

Compared groups	Allele/genotype	χ^2	p	OR (95% CI)
Patients with brucellosis (n=82) and persons of the control group (n=414)	C	63.19	0	4.42 (3,00 – 6,51)
	T			0.23 (0.15 – 0.33)
	CC	71.07	0	7.32 (4,39 – 12,20)
	CT			0.43 (0,26 – 0,72)
	TT			0.19 (0,09 – 0,43)

In our study, both cases (patients with brucellosis) and those people in the control group were in the Hardy-Weinberg equilibrium ($p=0.11$ and $p=0.98$).

Statistically significant associations with brucellosis, as a result of our study, have been identified with the polymorphism rs2275913 of the IL17A gene. The results of

the study showed that there is a possible connection with a predisposition to brucellosis in carriers of the G allele and the GG genotype. Thus the protective factors can be presented with the carriage of the A allele and the genotypes AA and AG. The data are presented in Table 2.

Table 2.

Association of polymorphism rs2275913 of the IL17A gene with brucellosis.

Compared groups	Allele/genotype	χ^2	p	OR (95% CI)
Patients with brucellosis (n=89) and persons of the control (n=414)	A	16,8	0,0001	0,44 (0,30 – 0,66)
	G			2,26 (1,51 – 3,38)
	AA	16,09	0,0003	0,08 (0,01 – 0,61)
	AG			0,69 (0,43 – 1,11)
	GG			2,25 (1,40 – 3,61)

Table 3.

Association of polymorphism rs1800896 of the IL10 gene with brucellosis.

Allele/genotype	χ^2	p	OR (95% CI)
A	0,70	0,4	1,17 (0,81 – 1,71)
G			0,85 (0,58 – 1,24)
AA	7.06	0.03	0.92 (0,57 – 1,49)
AG			1.54 (0,95 – 2,49)
GG			0.20 (0,05 – 0,86)

The results of our study on the association of polymorphism IL10 gene (rs1800896) with brucellosis disease have shown that the GG genotype can be the factor of resistance to brucellosis. However, the cases (patients with brucellosis) were not in the Hardy-Weinberg equilibrium in these samples ($p=0.02$). The Hardy-Weinberg

test for the controls showed that the controls corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium ($p=0.11$). Data on the study results of the relationship of the genetic marker (IL10 (rs1800896) with the development of brucellosis are presented in Table 3.

Relationship between gene polymorphisms and cytokine levels.

When the IL-17A levels were compared within the same genotype, statistically significant differences of the IL-17A content were observed in the cases and people in the control group with the HS and CT genotypes. In patients with brucellosis, the level of IL-17A was higher in comparison with the control group people both in the carriers of the SS genotype and in the carriers of the CT genotype. The data are presented in Table 4.

Table 4.

Comparison of IL-17A levels in patients with brucellosis and control group, depending on genotypes.

Genotypes	Number of patients and persons of control group with genotype		Me	Q ₁	Q ₃	P
CC	cases	52	7,730	1,607	10,567	p=0,054
	control	12	2,965	1,618	5,003	
CT	cases	24	3,526	2,860	10,567	p=0,002
	control	46	3,519	0,600	6,749	
TT	cases	7	2,321	0,356	3,035	p=0,11
	control	30	5,276	2,175	6,860	

Statistically significant differences in the level of IL-17A between patients and healthy individuals within the same genotype were detected only in carriers of the genotype GA.

In patients with brucellosis of GA genotype, hyper production of IL-17A was observed in comparison with those of the control group. The data are presented in Table 5.

Table 5.

Comparison of IL-17A levels in patients with brucellosis and control group, depending on genotypes.

Genotypes	Number of patients and persons of control group with genotype		Me	Q ₁	Q ₃	P
GG	cases	57	5,937	1,922	10,509	p=0,012
	control	39	5,000	0,600	6,671	
GA	cases	31	7,647	1,428	10,391	p=0,10
	control	34	4,352	1,993	6,860	
AA	cases	1*				p=0,875
	control	15	3,330	0,352	5,004	

Note: * The median, quartiles 1 and 3 in the carriers of AA genotype in patients with brucellosis not shown, because the level of IL-17A with this genotype is defined only in one case.

As for comparing the levels of IL-10 in patients with brucellosis and persons of the control group within the same genotype, the statistically significant differences in the content of IL-10 have been identified among the carriers of AA and GA heterozygous genotype. In patients with genotypes AA and GA level of IL-10 was lower compared with those in the control group carriers of the same genotype. The data are presented in Table 6.

Discussion

Thus, the results of our studies, brucellosis associated with allele C, CC genotype polymorphism rs8193036, allele G and GG genotype polymorphism rs2275913 IL17A gene as possible predisposition factors and allele T and TT genotypes (rs8193036), the allele A and AA (rs2275913) polymorphism genotype IL17A gene are resistance-associated. Also IL17A levels are associated with the genotypes CC and CT (rs8193036), GG (rs2275913) polymorphism IL17A gene heterozygous GA.

So far, studies have been conducted, the results of which indicate the existence of a connection between polymorphism rs8193036 and other diseases. Thus, Wang J. et al. [36] in their studies have shown that the carriers of the CC genotype polymorphism rs8193036 of the IL17A gene increase the risk of developing bronchial asthma in children of the Taiwan population. Stappers M. et al. [32] believe that the polymorphism rs8193036 of the IL17A gene and the polymorphisms of the genes of other cytokines affect the predisposition to skin diseases of infectious genesis. At the same time, according to Bekenova N. et al. [5], the CC genotype of the polymorphism rs8193036 of the IL17A gene was less common in patients with erysipelas than in those of the control group. As a result of our study, we found that the CC genotype of polymorphism rs8193036 is more common in patients with brucellosis, which gives grounds to suggest that it may be a predisposition factor to the disease.

According to several authors, the polymorphism rs2275913 of the IL17A gene is associated with an increased risk of cancer. Of the 3 polymorphisms of the IL17A gene (rs2275913, rs3819025 and rs3748067) and 5 IL-17F (rs763780, rs7771511, rs12203582, rs9382084 and rs1266828), only rs2275913 was associated with a risk of developing breast cancer in women in the Chinese population [37]. In studies conducted in Iran, the

polymorphism rs2275913 of the IL17A gene was associated with a risk of stomach cancer [26] (Rafiei A. et al., 2013).

Similarly to our studies, Bekenova N. et al. [6], it was found that in patients with erysipelas, the allele G and GG genotype of the polymorphism rs2275913 of the IL17A gene are more likely to be associated with predisposition to the erysipelas, whereas the allele A may be associated with resistance to this disease. According to the results of our study, the factor of resistance to brucellosis can also be AA genotype polymorphism rs2275913 of the IL17A gene.

Han R. et al. [14] suggest that the allele T of the polymorphism rs8193036 of the IL17A gene in the 5'-protein coding region is associated with a decrease in the transcriptional activity of the IL17A gene, which in turn can be the cause of delayed protein synthesis, in this case IL-17A. According to our data, the level of cytokine in patients with HS and CT polymorphism rs8193036 of the IL17A gene was higher in patients than in the people of the control group.

According to the literature, low production of IL-10 was associated with the presence of a homozygous AA genotype of polymorphism of the IL10 gene (rs1800896) in patients with tuberculosis and in people of the control group [19]. Similar results were also found in our study. In carriers of AA and GA among patients with brucellosis, hypo production of IL-10 was observed. However, the cases during genotyping of the IL10 gene (rs1800896) did not correspond to the Hardy – Weinberg equilibrium. In this regard, we cannot talk about the association of the level of a given cytokine with its polymorphism at the position –1082 GA. Also, in patients with bronchial asthma with the genotypes GG and GA of the polymorphism of the IL10 gene (rs1800896) [17] at position -1082 GA, no differences in the level of IL-10 were revealed (the authors do not describe the AA genotype).

The design of the study can be attributed to the shortcomings of our research, since systematic mistakes can play an essential role in case-control studies. Selection of a group of cases and a control group was conducted within the city of Semey (Kazakhstan). In this regard, we can not extrapolate our results to the entire Kazakhstani population. Also to the shortcomings of our study we refer a small sample size, which allows us to identify only relatively strong links. Nevertheless, even this sample size allowed us to reveal statistically significant differences.

However, for the first time we conducted a case-control study to determine the polymorphisms of the IL17A genes (rs8193036 and rs2275913), IL10 (rs1800896) in order to identify their associations with brucellosis, that is, for the first time an attempt was made to elucidate the role of the genetic factor in the development of brucellosis in persons of Kazakh nationality. Also, the merits of our study can be attributed to the fact that in this study we first estimated the relationship between interleukin levels (IL-17A and IL-10) with polymorphisms of the genes of these interleukins.

As a result of our study, we determined that polymorphisms of the IL17A (rs8193036 and rs2275913) gene are associated with brucellosis disease. We also revealed the relationship between genotypes polymorphisms of cytokine gene and immunological parameters of blood, in particular, with the production of cytokines themselves. Based on the results of our study, we can assume that carriers of different genotypes among patients with brucellosis and healthy individuals may have different concentrations of IL-17A. Unfortunately, we can not talk about the influence of genotypes on the level of cytokines and the development of the disease, due to the shortcomings of this study design (case-control). In this regard, further research is needed to determine the immuno-genetic mechanisms of the development of brucellosis.

Funding Source

Funds for research were provided by grant financing "Molecular genetic bases for predicting the outcomes of chronic viral hepatitis, erysipelas and brucellosis" (State registration number 0115RK 01852).

Authors' contributions: Each of the authors made an equal contribution.

Financing: Funds for research were provided by grant financing "Molecular genetic bases for predicting the outcomes of chronic viral hepatitis, erysipelas and brucellosis" (State registration number 0115RK 01852).

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

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

References:

1. Afzal M. S., Tahir S., Saiman A., Baig T.A., Shafi T., Zaidi N., Qadri I. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan // The Journal of Infection in Developing Countries. 2011. Vol.06. P. 473-479.
2. Ansari A., Talat N., Jamil B., Hasan Z., Razzaki T., Dawood G., Hussain R. Cytokine gene polymorphisms across tuberculosis clinical spectrum in Pakistani patients // PloS one. 2009. Vol.4 (3). P. 1-7.
3. Bazzi M. D., Sultan M. A., Al Tassan N., Alanazi M., Al-Amri A., Al-Hajjaj M. S., Warsy A. Interleukin 17A and F and Asthma in Saudi Arabia: Gene Polymorphisms and Protein Levels // Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 2011. Vol. 7. P. 551-555.
4. Bekenova N.B., Grijbovski A.M., Mukovozova L.A., Aukenov N.E. Polymorphism of IL10 gene at -1082G/A position in patients with erysipelas // Science & Healthcare. 2016. Vol. 3. P. 55-66.
5. Bekenova N.B., Grijbovski A.M., Mukovozova L.A., Smail E.M., Tokaeva A.Z. rs8193036 polymorphism of IL-17A gene in a Kazakh population and its association with plasma IL-17A among erysipelas patients. // Human Ecology. 2016. Vol. 4. P.50-55.
6. Bekenova N.B., Mukovozova L.A., Grijbovski A. M. Association of polymorphism rs 2275913 of the gene IL-17A with the level of IL-17 A in patients of Kazakh nationality with erysipelas. // Bulletin of KazNMU. 2016. Vol.1. P. 119-122.
7. Bravo M. J., de Dios Colmenero J., Alonso A., Caballero A. Polymorphisms of the interferon gamma and interleukin 10 genes in human brucellosis. // European journal of immunogenetics. 2008. Vol. 30. P.433-435.
8. Budak F., Göral G., Heper Y., Yilmaz E., Aymak F., Baştürk B., Oral H. B. IL-10 and IL-6 gene polymorphisms as potential host susceptibility factors in Brucellosis // Cytokine. 2008. Vol. 38. P. 32-36.
9. da Silva N., Germano F., Vidalez -Braz B., Carmo Zanella Rd, dos Santos D., Lobato R, de Martinez A. Polymorphisms of IL-10 gene in patients infected with HCV under antiviral treatment in southern Brazil // Cytokine. 2015. Vol. 73(2). P. 253-257.
10. Du J., Han J., Li X., Zhang Y., Li H., Yang S. StIL-17 gene polymorphisms in the development of pulmonary tuberculosis // International journal of clinical and experimental pathology. 2015. Vol. 3. P. 3225-3229.
11. Gao Q. J., Liu D. W., Zhang S. Y., Jia M., Wang L. M., Wu L. H., Tong L. X. Polymorphisms of some cytokines and chronic hepatitis B and C virus infection // World J Gastroenterol. 2009. Vol. 44. P. 5610-5619.
12. Grijbovski A. The choice of statistical criterion for testing hypotheses // Human Ecology. 2008. Vol. 11. P. 48-57.
13. Grijbovski A., Ivanov S., Gorbatova M. Case-control studies in health care // Science and Health care. 2015. Vol. 4. P. 5-17.
14. Han R., Ji X., Wu B., Wang T., Han L., Yang J., Ni C. Polymorphisms in interleukin 17A gene and coal workers' pneumoconiosis risk in a Chinese population // BMC pulmonary medicine. 2015. Vol. 1. P. 1-8.
15. Karaoglan I., Pehlivan S., Namiduru M., Pehlivan M., Kiliñçarslan C., Balkan Y., Baydar I. TNF-alpha, TGF-beta, IL-10, IL-6 and IFN-gamma gene polymorphisms as risk factors for brucellosis // New Microbiology. 2009. Vol.32(2). P. 173-178.
16. Kazemi S., Saidijam M., Hashemi S. H., Karami M., Vaisi-Raygani A., Alikhani M. Y. Analysis of IL-10 and IL-6 gene polymorphisms and their serum levels in patients with brucellosis: a case control study // Immunological investigations. 2016. Vol.45(2). P. 107-115.
17. Kostina E., Molotilov B., Baranova N., Levashova O. Features of polymorphism of cytokine genes IL-4, IL-10, IL-17 A and TNF- α in patients with various clinical and pathogenetic variants of infectious-dependent bronchial asthma // Allergology and Immunology. 2013. Vol. 1. P. 5-9.
18. Li N., Zhu Q., Li Zh., Han Q., Zhang G., Chen J., Xing F., Chen Y., Zeng X., Liu J. IL17A gene polymorphisms, serum IL-17A and IgE levels, and hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection // Molecular carcinogenesis. 2014. Vol. 6. P. 447-457.
19. López-Maderuelo D., Arnalich F., Serantes R., Gonzalez A., Codoceo R., Madero R., Montiel C. Interferon-

γ and interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis // American journal of respiratory and critical care medicine. 2003. Vol. 7. P. 970-975.

20. Meenakshi P., Ramya S, Shruthi T, Lavanya J, Mohammed H.H., Vijayalakshmi V, Sumanlatha G. Association of IL-1β+ 3954 C/T and IL-10-1082 G/A Cytokine Gene Polymorphisms with Susceptibility to Tuberculosis // Scandinavian journal of immunology. 2013. Vol. 78(1). P. 92-97.

21. Mosaad Y., Soliman O.E, Tawhid Z.E, Sherif D.M. Interferon-gamma+ 874 T/A and Interleukin-10-1082 A/G Single nucleotide Polymorphism in Egyptian Children with Tuberculosis // Scandinavian journal of immunology. 2010. Vol. 72(4). P. 358-364.

22. Myrzabekova A. A modern characteristic of the epizootic and epidemiological situation of brucellosis in the Republic of Kazakhstan // Journal of Infectology. Application. 2015. Vol. 2. P. 68-72.

23. Obukhov A. Overview of the Novosibirsk market of medical laboratory-diagnostic test systems // Bulletin of new medical technologies. 2013. Vol. 3. P. 164-167.

24. Ocejó-Vinyals J., de Mateo E., Hoz M. The IL-17 G-152A single nucleotide polymorphism is associated with pulmonary tuberculosis in northern Spain // Cytokine. 2013. Vol. 1. P. 58-61.

25. Pereira V., Sánchez-Arcila J.C, Teva A, Perce-da-Silva D.S, Vasconcelos M.P., Lima C.A., Aprigio C.J., Rodrigues-da-Silva R.N., Santos D.O., Banic D.M., Bonecini-Almeida M.G., Lima-Júnior J.C, Oliveira-Ferreira J. IL10A genotypic association with decreased IL-10 circulating levels in malaria infected individuals from endemic area of the Brazilian Amazon // Malaria journal. 2015. Vol. 28(14). P. 1-12.

26. Rafiei A., Hosseini V., Janbabai G., Ghorbani A., Ajami A., Farzmandfar T., Merrell D. S. Polymorphism in the interleukin-17A promoter contributes to gastric cancer // World J Gastroenterol. 2013. Vol. 34. P. 5693-5699.

27. Rasouli M., Asaei S., Kalani M., Kiany S., Moravej A. Interleukin-17A genetic variants can confer resistance to brucellosis in Iranian population // Cytokine. 2013. Vol. 61(1). P. 297-303.

28. Rattanasiri S., McDaniel DO, McEvoy M., Anothaisintawee T., Sobhonslidsuk A., Attia J., Thakkestian A. The association between cytokine gene polymorphisms and graft rejection in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis // Transplant immunology. 2013. Vol. 1. P. 62-70.

29. Rizvanova F., Pikuza O., Faizullina R., Gayfullina R., Rizvanov A., Kravtsova O. Genetic diagnostics:

polymorphism of cytokine genes. Practical medicine//2010.Vol.6. P. 41-43.

30. Sepahi S., Pasdar A., Ahadi M., Gerayli S., Rostami S., Meshkat Z. Haplotype Analysis of Interleukin-10 Gene Promoter Polymorphisms in Chronic Hepatitis C Infection: A Case Control Study // Viral immunology. 2014. Vol. 27(8). P. 398-403.

31. Simbirtsev A., Gromova A. Functional polymorphism of the genes of regulatory molecules of inflammation // Cytokines and inflammation. 2005. Vol. 1. P.1-10.

32. Stappers M., Thys Y., Oosting M., Plantinga T., Ioana M., Reimnitz P., Mouton J., Netea M., Joosten L. Polymorphisms in cytokine genes IL6, TNF, IL10, IL17A and IFNG influence susceptibility to complicated skin and skin structure infections // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2014. Vol. 33(12). P. 2267-2274.

33. Subbotina A., Grjibovski A. Descriptive statistics and verification of the normality of quantitative data distribution // Human ecology. 2014. Vol. 2. P.51-57.

34. Ungureanu T., Grjibovski A. Software for statistical data processing STATA: introduction // Human ecology. 2014. Vol. 1. P. 60-63.

35. Wang J., Liu Y., Xie L., Li S., Qin X. Interleukin-10 promoter polymorphisms in patients with hepatitis B virus infection or hepatocellular carcinoma in Chinese Han ethnic population // HepatobiliaryPancreat Dis Int. 2005. Vol. 1. P.60-64.

36. Wang J., Shyur S., Wang W., Liou Y., Lin C., Wu Y., Wu L. The polymorphisms of interleukin 17A (IL17A) gene and its association with pediatric asthma in Taiwanese population // Allergy. 2009.Vol. 64(7). P.1056-1060.

37. Wang L., Jiang Y., Zhang Y., Wang Y., Huang S., Wang Z., Pang D. Association analysis of IL-17A and IL-17F polymorphisms in Chinese Han women with breast cancer // PloS one. 2012. Vol.7 (3). P.1-7.

38. Zhandosov Sh.U. Analysis of the epidemiological situation of brucellosis in the Republic of Kazakhstan for 2008-2010. Materials of the International Scientific and Practical Conference "Zoonotic infections: yesterday, today, tomorrow", Almaty, Kazakhstan. December 24-25. 2011; 7-9.

39. Zhang T., Pan F. M, Zhang L. Z, Gao Y. F, Zhang Z. H, Gao J, Ge R, Mei Y, Shen B. B, Duan Z. H, Li X. A meta-analysis of the relation of polymorphism at sites- 1082 and- 592 of the IL-10 gene promoter with susceptibility and clearance to persistent hepatitis B virus infection in the Chinese population // Infection. 2011. Vol. 39(1). P. 21-27.

Corresponding Author:

Bekenova Nazira, PhD, Department of dermatovenerology and cosmetology, NJSC "Semey Medical University", Semey c., Republic of Kazakhstan.

Postal address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, Abaya st. 103.

Phone: +7 705 101 17 09

E-mail: nazira.bekenova@mail.ru

Получена: 30 июня 2021 / Принята: 27 декабря 2021 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.006

УДК 616.62-002

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ УРОИНФЕКЦИЙ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ

Неля М. Бисенова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8722-0398>

Эльмира А. Тулеубаева¹, Екатерина В. Трофимчук¹,

Айгерим С. Ергалиева¹, <http://orcid.org/0000-0003-2111-9888>

Дмитрий А. Ким², Еркебулан М. Ермаганбетов¹

¹ АО «Национальный научный медицинский центр», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №7», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Инфекции мочевыводящих путей являются одними из самых распространенных инфекций, диагностируемых как у амбулаторных, так и у госпитализированных пациентов, однако изучение бактериальной структуры и резистентности возбудителей не так широко исследуется на амбулаторном этапе.

Цель данного исследования - определение микробного пейзажа и изучение чувствительности к антимикробным препаратам штаммов, выделенных из мочи амбулаторных пациентов с ИМП.

Материалы и методы: Проведено проспективное микробиологическое исследование микробного пейзажа и антибиотикочувствительность штаммов, выделенных из мочи амбулаторных пациентов с ИМП. Выделение и идентификация штаммов проводилась на базе микробиологической лаборатории АО «Национальный научный медицинский центр», г. Нур-Султан.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью Microsoft Excel, определяли среднюю величину, ошибку средней, динамические изменения определяли методом линейной регрессии. Различия средних значений считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты: За исследуемый период было получено 158 образцов мочи, всего было выделено 75 штаммов микроорганизмов, из которых основным патогеном уроинфекций у обследованных пациентов является *E. coli* – 76%. Чувствительность уроштаммов *E. coli* к ампициллину составила 43,8%, к цефалоспорином III поколения и хинолонам 66,6% и 68,4% соответственно, к аминогликозидам 77,1%. Наибольшая чувствительность отмечается к нитрофурантоину 94,7% и ко-тримоксазолу 89,4%.

Заключение: В ходе проведенного нами микробиологического исследования было установлено что, основным патогеном неосложненных ИМП у амбулаторных пациентов являются штаммы *E. coli*, которые обладали высоким уровнем чувствительности к нитрофурантоину и ко-тримоксазолу.

Ключевые слова: бактериальные инфекции, антибиотикочувствительность, неосложненные инфекции мочевыводящих путей.

Abstract

MICROBIOLOGICAL INDICATORS OF OUTPATIENTS' UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

Nelya M. Bissenova¹, <http://orcid.org/0000-0001-8722-0398>

Elmira A. Tuleubayeva¹, Yekaterina V. Trofimchuk¹,

Aigerim S. Yergaliyeva¹, <http://orcid.org/0000-0003-2111-9888>

Dmitryi A. Kim², Erkebulan M. Ermaganbetov¹

¹ National Scientific Medical Research Center, Nur-Sultan c., Republic of Kazakhstan;

² Municipal Polyclinic №7, Nur-Sultan c., Republic of Kazakhstan.

Introduction: Urinary tract infections are among the most common infections diagnosed in both outpatient and hospitalized patients, but the study of the bacterial structure and resistance of pathogens is not so widely studied at the outpatient stage.

We aimed to study microbiologic landscape and antibiotic susceptibility of strains isolated from outpatient's urine samples.

Materials and methods: A prospective microbiological study of bacterial landscape and antibiotic susceptibility of strains isolated from 202 outpatients' urine samples based on Microbiology Laboratory of National Scientific Medical Research Center during September 2019 to October 2020. Identification of isolates were performed by Vitek-2 automated system.

Statistical processing of the obtained data was carried out using Microsoft Excel, the average value, the error of the mean were determined, dynamic changes were determined by the method of linear regression. Differences in mean values were considered statistically significant at $p < 0.05$

Results: During study period, 158 clinical samples were included, 75 strains were isolated; of them and the most frequently isolated microorganisms was *E.coli* - 76%. Antibiotic susceptibility of *E.coli* strains was to ampicillin – 43.8%, to III generation cephalosporins – 66.6%, to quinolones – 68.4% and to aminoglycosides – 77.1%. The highest sensitivity is observed to nitrofurantoin 94.7% and co-trimoxazole 89.4%.

Conclusion: Based on our results the most frequently pathogens of outpatients' uncomplicated urinary tract infection was *E.coli* with high level of susceptibility to nitrofurantoin 94.7% and co-trimoxazole 89.4%.

Key words: bacterial infections, antibiotic susceptibility, uncomplicated urinary tract infection.

Түйіндеме

АМБУЛАТОРИЯЛЫҚ ПАЦИЕНТЕРІНІҢ АСҚЫНБАҒАН УРОЛОГИЯЛЫҚ ИНФЕКЦИЯЛАРДЫҢ МИКРОБИОЛОГИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІ

Неля М. Бисенова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8722-0398>

Эльмира А. Тулеубаева¹, Екатерина В. Трофимчук¹,

Айгерим С. Ергалиева¹, <http://orcid.org/0000-0003-2111-9888>

Дмитрий А. Ким², Еркебулан М. Ермаганбетов¹

¹ АҚ «Ұлттық ғылыми медициналық орталық», Нұр-Сұлтан қ. Қазақстан Республикасы;

² №7 Қалалық емхана, Нұр-Сұлтан қ. Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Зәр шығару жолдарының инфекциясы амбулаториялық және ауруханаға жатқызылған науқастарда диагноз қойылған ең көп таралған инфекциялардың бірі болып табылады, бірақ қоздырғыштардың бактериялық құрылымы мен төзімділігін зерттеу амбулаториялық кезеңде онша кең зерттелмеген.

Нақты зерттеудің мақсаты – амбулаториялық науқастардың несесінің негізгі қоздырғыштарының бактериялық құрылымын және антибиотикке сезімталдық деңгейін зерттеу болды.

Материал дар және әдістер: «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ-ның микробиологиялық зертханасы негізінде 2019 жылдың қыркүйек айынан бастап 2020 жылдың қазан айына дейінгі кезеңде амбулаториялық науқастардың несесінің жолдарынан бөлінген штамдардың микробтық өрнегімен антибиотикке сезімталдығын проспективтік микробиологиялық зерттеу жүргізілді. Оқшауланған микроорганизмдерді анықтау «Vitek 2» (bioMérieux) микробиологиялық анализаторында жүргізілді. Алынған мәліметтерді статистикалық өңдеу Microsoft Excel көмегімен жүргізілді, орташа мән анықталды, орташа қате анықталды, динамикалық өзгерістер сызықтық регрессия әдісімен анықталды. Орташа мәндердің айырмашылықтары $p < 0,05$ кезінде статистикалық тұрғыдан сенімді деп саналды.

Нәтижелер: Зерттеуге оқшаудан 158 клиникалық несеп енгізілді. Зерттеу кезеңінде клиникалық материалдан 75 микроорганизмдер штамдары бөлініп алынды. Оқшауланған микроорганизмдердің көп саны 76% *E.coli* тиесілі. Зерттеу нәтижелері *E.coli* штамдарының III-IV буынды цефалоспориндерге -66,6%, хинолондарға - 68,4%, аминогликозидтерге - 77,1% сезімталдығы жоғары екенін көрсетті. *E.coli* штамдарының ең жоғары антибиотикке сезімталдығын нитрофурантоин – 94,7% және ко-тримоксазол - 89,4% болды.

Қорытынды: Біздің проспективтік микробиологиялық зерттеудің нәтижелері *E.coli* оқшаулауының жоғары пайызын көрсетті және ең жоғары антибиотикке сезімталдығын нитрофурантоин және ко-тримоксазол болды.

Түйінді сөздер: бактериялық инфекциялар, антибиотикке сезімталдық, асқынбаған урологиялық инфекциялар.

Библиографическая ссылка:

Бисенова Н.М., Тулеубаева Э.А., Трофимчук Е.В., Ергалиева А.С., Ким Д.А., Ермаганбетов Е.М. Микробиологические показатели неосложненных уроинфекций у амбулаторных больных // Наука и Здравоохранение. 2022. 1(Т.24). С. 47-53. doi 10.34689/SH.2022.24.1.006

Bissenova N.M., Tulebyeva E.A., Trofimchuk Ye.V., Yergaliyeva A.S., Kim D.A., Ermaganbetov E.M. Microbiological indicators of outpatients' uncomplicated urinary tract infection // Nauka i Zdravookhraneniye [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 47-53. doi 10.34689/SH.2022.21.1.006

Бисенова Н.М., Тулеубаева Э.А., Трофимчук Е.В., Ергалиева А.С., Ким Д.А., Ермаганбетов Е.М. Амбулаториялық пациенттерінің асқынбаған урологиялық инфекциялардың микробиологиялық көрсеткіштері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 47-53. doi 10.34689/SH.2022.24.1.006

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) остаются часто распространенными инфекциями, диагностируемыми как у амбулаторных, так и у госпитализированных пациентов [17,3,1]. Бактериальная структура и резистентность возбудителей ИМП на амбулаторном этапе изучается не так широко, как у госпитализированных пациентов [10].

Микробиологическое исследование направлено на выделение возбудителя и на количественное определение степени бактериурии. Также стоит отметить, что спектр патогенов, вызывающих ИМП, может варьироваться в зависимости от географического положения, периода времени и индивидуальных особенностей [5]. Тем не менее, основными возбудителями воспалительных процессов в мочевой системе наиболее часто являются условно-патогенные бактерии: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*.

Рекомендации при терапии неосложненных ИМП антибиотиками первого выбора должны основываться на локальных данных о чувствительности, однако, во многих странах существует практика назначения эмпирического лечения без микробиологического исследования, и как следствие, возникает один из нескольких факторов риска лечения – несоответствующая антибактериальная терапия.

Между тем, именно на амбулаторном этапе происходит первичный выбор антибактериальной терапии при неосложненных ИМП. В некоторых исследованиях было показано, что устойчивость к антибиотикам связана с возрастом и полом пациента, предыдущей антимикробной терапией и может быть динамичной, реагируя на разные схемы лечения [7,4].

Знание о локальных данных чувствительности к антибактериальным препаратам является важным фактором при выборе эмпирической терапии ИМП. Поскольку эмпирическая терапия широко используется, возникает необходимость регулярного проведения исследований как микробного пейзажа, так и определения антибиотикочувствительности основных патогенов ИМП.

Целью данного исследования было определение микробного пейзажа и изучение чувствительности к антимикробным препаратам штаммов, выделенных из мочи амбулаторных пациентов с ИМП.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено инициативное проспективное микробиологическое исследование микробного пейзажа и антибиотикочувствительности штаммов, выделенных из мочи 158 амбулаторных пациентов с ИМП в период с сентября 2019 по октябрь 2020 года. Выделение и идентификация штаммов проводилась на базе микробиологической лаборатории АО «Национальный научный медицинский центр», г Нур-Султан.

Сбор исследуемого материала

Микробиологическому исследованию подвергалась моча (средняя порция утренней мочи) пациентов, с подозрением на уроинфекцию, которые имели направления на данный анализ от врачей-урологов

поликлиник г. Нур-Султан. Клинический материал собирался и транспортировался в микробиологическую лабораторию согласно методическим рекомендациям [2], не позднее 2 часов после сбора клинического материала.

Культивирование образцов

Количественный анализ исследуемого материала проводили с использованием питательных сред (кровяной агар, среда Эндо, желточно-солевой агар, *Candida* агар, Калина агар) методом секторных посевов. Посевы культивировали 24 часа при 37°C, чашки с *Candida* агар культивировали 5 суток при 22°C. Этиологическую степень воспалительного процесса считали степень бактериурии равной и выше 10⁵ микробных клеток в 1 мл мочи.

Идентификация изолятов

Согласно методическим рекомендациям для идентификации изолятов изучались морфологические свойства, окраска по Граму, оксидазный и каталазный тесты, тест на плазмокоагулазу, тест на индолообразование. Заключительная идентификация выделенных чистых культур микроорганизмов проводилась на микробиологическом анализаторе «Vitek 2 – Compact» (bioMérieux, Marcy l’Etoile, France).

Исследование антибиотикочувствительности

Определение чувствительности выполнялась диско-диффузионным методом на агаре Мюллер-Хинтон к следующим антибиотикам: ампициллину, ампициллину / сульбактаму, амоксициллин / клавуланату, цефтриаксону, цефтазидиму, ципрофлоксацину, левофлоксацину, гентамицину, ко-тримоксазолу, нитрофурантоину. Анализ антибиотикочувствительности и интерпретация полученных результатов к антимикробным препаратам проводились в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам. Результаты исследования интерпретировались в соответствии с критериями EUCAST 8.1 [19].

Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью Microsoft Excel, определяли среднюю величину, ошибку средней, динамические изменения определяли методом линейной регрессии. Различия средних значений считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Бактериальный рост отмечался в 47,4% (75) случаях, всего было выделено 75 штаммов микроорганизмов (рисунок 1). На рис.1 представлен видовой состав микрофлоры, выделенной из мочи амбулаторных больных.

Как видно из рис.1, на долю грамотрицательной флоры приходится 85,3% микробного пейзажа. Основным патогеном уроинфекций у обследованных пациентов является *E.coli* – 76% (57) от общего количества выделенных микроорганизмов. Во втором месте находились штаммы коагулазоотрицательных стафилококков – 9,3% (7), далее штаммы *K.pneumoniae* 8% (6), штаммы *E.faecalis* и *S.aureus* по 2,6% (2).

Таким образом, положительная бактериурия отмечалась у 47,4% амбулаторных пациентов и в 76% этиологическим патогеном уроинфекции являлась *E.coli*.

Результаты определения уровня антибиотико-чувствительности штаммов *E.coli* к основным классам антимикробных препаратов пенициллинам, цефалоспорином, хинолонам, аминогликозидам и другим - представлены на рисунке 2.

Чувствительность уроштаммов *E.coli* к ампициллину составила 43,8%, к цефалоспорином III поколения 66,6%, к хинолонам практически на том же уровне – 68,4%, к аминогликозидам 77,1%. Наибольшая чувствительность отмечается к нитрофурантоину 94,7%, ко-тримоксазолу 89,4% и амоксициллин/клавуланату 84,2%.

Нам представилось интересным сделать сравнительный анализ микробного пейзажа (таблица 1) и чувствительности к антибиотикам штаммов *E.coli* (таблица 2), как основного этиологического агента при инфекциях мочевыводящих путей у амбулаторных больных, с результатами, полученными при исследовании мочи больных уроинфекцией у 180

стационарных пациентов отделения урологии в это же самое время.

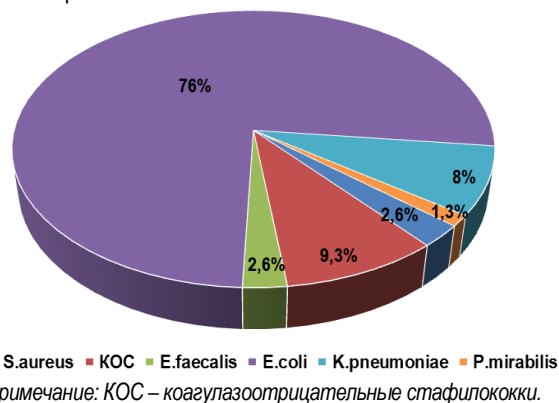


Рисунок 1. Микробный пейзаж мочи амбулаторных пациентов. (Figure 1. Microbiologic landscape of outpatient's urine samples).

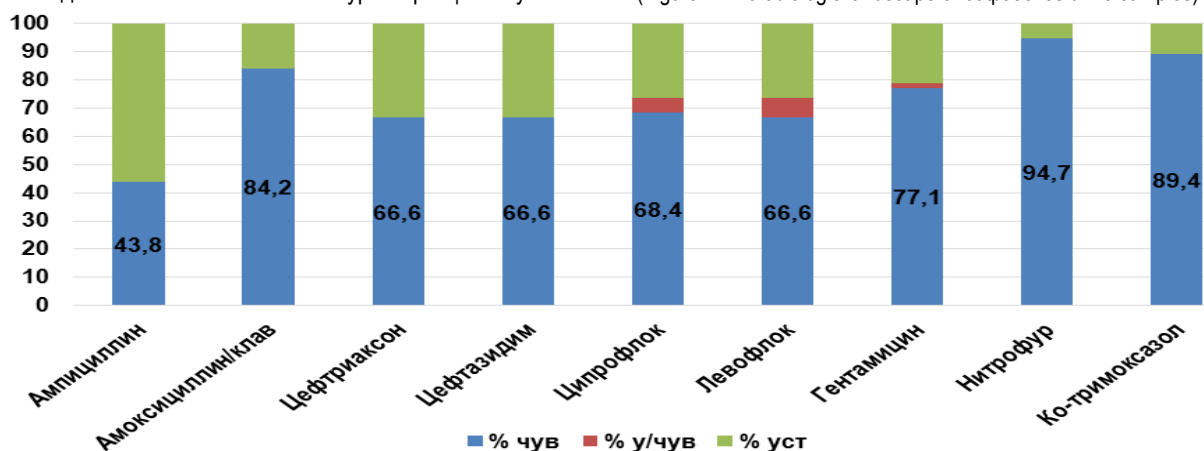


Рисунок 2. Антибиотикочувствительность штаммов *E.coli*, выделенных от амбулаторных пациентов с ИМП. (Figure 2. Antibiotic resistance of *E.coli* strains isolated from outpatients with UTI).

Таблица 1.

Сравнительный микробный пейзаж мочи, выделенный у амбулаторных и стационарных пациентов.

(Table 1. Comparative microbiologic landscape of urine samples between outpatients and hospital patients).

Вид микроорганизма	Микробный пейзаж мочи амбулаторных пациентов (n=75)		Микробный пейзаж мочи стационарных пациентов (n=180)		p
	абс	%M±m	абс	%M±m	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2,6±1,8	6	3,3±1,3	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	6,6±2,8	10	5,5±1,6	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	2,6±1,8	1	0,5±0,5	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	-		2	1,1±0,7	
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2,6±1,8	28	15,4±2,6	p<0,001
<i>Enterococcus faecium</i>	-		4	2,2±1,0	
<i>Citrobacter freundii</i>	-		1	0,5±0,5	
<i>Enterobacter cloacae</i>	-		4	2,2±1,0	
<i>Escherichia coli</i>	57	76,0±4,9	51	28,1±3,3	p<0,001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	8,0±3,1	40	22,0±3,0	p<0,001
<i>Serratia fonticola</i>	-		1	0,5±0,5	
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,3±1,3	5	2,7±1,2	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-		19	10,4±2,2	p<0,001
<i>Pseudomonas putida</i>	-		2	1,1±0,7	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-		1	0,5±0,5	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-		2	1,1±0,7	
<i>Candida albicans</i>	-		4	2,2±1,0	
Итого	75		181		

Примечание: p – линейная регрессия.

Таблица 2.

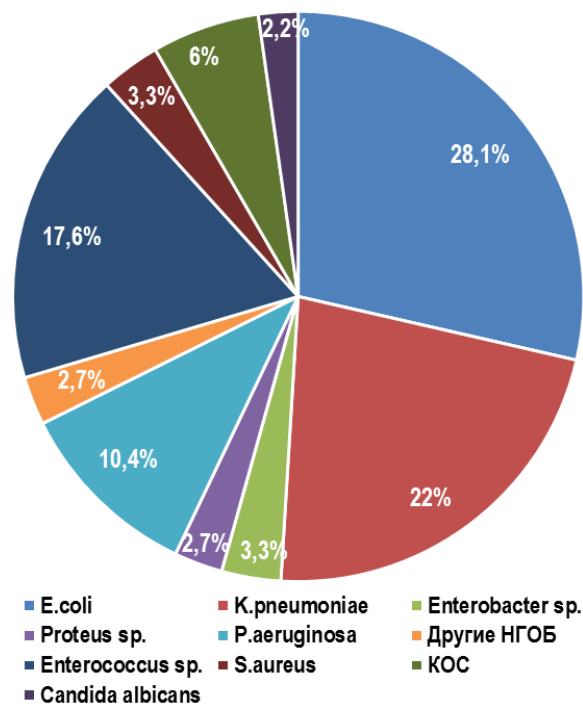
Сравнительная антибиотикочувствительность уроштаммов *E.coli*, выделенных у амбулаторных и стационарных пациентов.

(Table 2. Comparative antibiotic resistance of *E.coli* strains between outpatients and hospital patients).

Антимикробный препарат	Уроштаммы <i>E.coli</i> , выделенные от амбулаторных пациентов (n=57)		Уроштаммы <i>E.coli</i> , выделенные от стационарных пациентов (n=51)		p
	абс	%M±m	абс	%M±m	
Ампициллин	25	43,8±6,5	10	19,3±5,5	p<0,01
Ампициллин/сульбактам	33	57,8±6,5	20	39,3±6,8	p>0,5
Амоксициллин/клавуланат	48	84,2±4,8	33	64,7±6,6	p<0,05
Цефтриаксон	38	66,6±6,2	24	47,0±6,9	p<0,05
Цефтазидим	38	66,6±6,2	25	49,0±7,0	p<0,05
Гентамицин	44	77,1±5,5	36	70,5±6,3	p>0,5
Ципрофлоксацин	39	68,4±6,1	17	33,3±6,5	p<0,01
Левифлоксацин	38	66,6±6,2	16	31,3±6,4	p<0,01
Ко-тримоксазол	51	89,4±4,0	26	50,9±7,0	p<0,001
Нитрофурантоин	54	94,7±2,9	44	86,2±4,8	p>0,5

Примечание: p – линейная регрессия.

Микробный пейзаж мочи стационарных пациентов отделения урологии отображен на рис.3, всего выделено 181 штамм микроорганизма, на долю грамотрицательной флоры приходится 87,2%, на грамположительную – 10,4%, грибы *r.Candida* составили 2,2% (рисунок 3).



Примечание:

КОС – коагулазоотрицательные стафилококки, НГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии.

Рисунок 3. Микробный пейзаж мочи стационарных пациентов отделения урологии.

(Figure 3. Microbiologic landscape of urine samples from hospital patients).

Как видно из рисунка 3, основными патогенами уроинфекций у данной категории пациентов является штаммы *E.coli* 28,1% (51), *K.pneumoniae* 22,0% (40), микроорганизмы рода *Enterococcus* 17,6% (32), а именно *Enterococcus faecalis* 15,4% (28) и штаммы синегнойной палочки 10,4% (19) от общего количества выделенных микроорганизмов. Из грамположительной флоры *S.aureus* выделялся в 3,3% случаях (6), коагулазоотрицательные стафилококки в 6,0% (10).

В таблице 1 представлены сравнительные данные по микрофлоре мочи амбулаторных и стационарных пациентов. Видно, что микробный пейзаж мочи стационарных больных намного разнообразнее, чем у амбулаторных пациентов. В моче амбулаторных пациентов семейство кишечных бактерий было представлено тремя видами: *E.coli*, *K.pneumoniae* и *Proteus sp.*, причем на долю *E.coli* приходилось 76% от всех выделенных микроорганизмов. В таком же биоматериале стационарных пациентов *E.coli* выделялась только в 28,1% случаях (p<0,001). Следует также отметить, что видовой состав кишечных бактерий в моче стационарных пациентов представлен шире: *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia fonticola*. Необходимо также отметить выделение в моче больных отделения урологии в 13,1% случаях представителей семейства неферментирующих бактерий, отличающихся повышенной резистентностью к антибиотикам. Но ни одного представителя данного семейства, не было обнаружено в моче пациентов из поликлиник (p<0,001).

Таким образом, сравнительный анализ микрофлоры мочи пациентов поликлиники и стационара показал существенные различия, как в качественном, так и в количественном микробном пейзаже.

В моче стационарных больных штаммы синегнойной палочки были выделены в 10,4% случаях (p<0,001). У стационарных больных также достоверно чаще выделялись из мочи и бактерии вида *Enterococcus faecalis* - 15,4%, а в таком же биоматериале пациентов

из поликlinik бактерии данного вида были обнаружены только в 2,6% ($p < 0,001$).

В таблице 2 представлен анализ результатов определения чувствительности двух сравниваемых групп, где выявлены статистически достоверно значимые различия: к ампициллину 43,8% у амбулаторных пациентов и 19,3% у стационарных пациентов ($p < 0,01$), к цефалоспорином III поколения 66,6% против 47,0% ($p < 0,05$), к хинолонам 68,4% и 33,3% ($p < 0,01$) соответственно; наибольшая разница между двумя группами отмечалась к ко-тримоксазолу – 89,4% у амбулаторных пациентов и 50,9% у стационарных пациентов ($p < 0,001$).

Обсуждение

Результаты нашего исследования микробного пейзажа мочи у амбулаторных пациентов с ИМП оказались ожидаемыми, более 85% выделенных штаммов относились к грамотрицательной флоре, среди которых лидирующую позицию занимает *E. coli* (76% от общего количества выделенных микроорганизмов), и совпадают с данными других исследований [9,11,13,18,15,14]. Следует отметить, что видовой состав выделенной микрофлоры не отличается таким разнообразием, как у пациентов стационарного профиля, где чаще всего основными бактериальными агентами являются условно-патогенные энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ), а также энтерококки, что несомненно повышают степень осложнения ИМП. При сравнении микробного пейзажа стационарных пациентов анализ данных показал, что основным патогеном осложненных ИМП является *E. coli*, однако процент обнаружения составил всего 28,1% (у амбулаторных пациентов этот показатель составил 76%), на втором месте оказались штаммы *K. pneumoniae* 22,0%, замыкает тройку лидеров по частоте обнаружения патогенов – штаммы *Enterococcus spp.* 17,6%. Необходимо отметить высокую частоту встречаемости НГОБ – 13,2%, среди которых *P. aeruginosa* обнаруживалась в 10,4% случаях.

Анализ результатов оценки чувствительности уроштаммов кишечной палочки у амбулаторных пациентов показал переменный уровень чувствительности к антимикробным препаратам. Как известно, β -лактамы антибиотики считаются альтернативными препаратами при лечении несложных ИМП. Результаты нашего исследования подтверждают это, так, например, у штаммов *E. coli*, полученных от амбулаторных пациентов чувствительность к цефалоспорином III поколения – цефтазидиму и цефтриаксону была на уровне 66,6%. При сравнении результатов исследования чувствительности, уроштаммов кишечной палочки, полученных от стационарных пациентов оказались статистически достоверно ниже ($p < 0,05$) – 49,0%; к ампициллину 43,8% и 19,3% ($p < 0,05$) соответственно.

Среди ингибитор защищенных пенициллинов наибольшая чувствительность наблюдается к амоксициллин/клавуланату – 84,2%, полученные данные схожи с исследованием проводимом в Нидерландах [8], где чувствительность к

амоксициллин/клавуланату и ко-тримоксазолу составила 88%, в Германии [12] этот показатель составил 72,7%.

Как известно, фторхинолоны, ко-тримоксазол и нитрофурантоин по-прежнему являются подходящими эмпирическими вариантами для лечения неосложненных ИМП [5]. Так чувствительность штаммов *E. coli* к ципрофлоксацину выше 85% показана в исследовании неосложненных ИМП у внебольничных пациентов, проводимом в шести европейских странах [16], однако наши результаты оценки чувствительности к хинолонам не превышают 70%. Исследование чувствительности к нитрофурантоину показало высокую активность в отношении уроштаммов *E. coli* как у амбулаторных (94,7%), так и у стационарных (86,2%) пациентов без статистически достоверной разницы.

Согласно данным исследования SARHA, проводимом в Германии при внебольничных неосложненных ИМП, чувствительность штаммов *E. coli* к ко-тримоксазолу составила 86% [12]. *B. Bedenic (2006)* в своем исследовании показал высокую эффективность ко-тримоксазола в отношении наиболее частых возбудителей инфекции мочевыводящих путей: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* [6]. Результаты нашего исследования показали, что у амбулаторных пациентов уроштаммы кишечной палочки обладали чувствительностью к ко-тримоксазолу в 89,4% случаев, у стационарных пациентов этот показатель составил всего 50,9% ($p < 0,001$).

Заключение

В ходе проведенного нами микробиологического исследования было установлено что, основным патогеном неосложненных ИМП у амбулаторных пациентов являются штаммы *E. coli*, которые обладали высоким уровнем чувствительности к нитрофурантоину и ко-тримоксазолу.

Вклад авторов – все авторы внесли равноценный вклад при подготовке данного материала.

Конфликт интересов – авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование – работа выполнена без финансовой поддержки.

Авторы заверяют, что результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других изданиях и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Рязанцев В.Е., Власов В.В., Румянцев Ф.В., Куишкин В.О. Динамика антибиотикорезистентности у больных урологического профиля // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 3. С. 8–13.
2. Методические указания по стандартам микробиологических исследований в лаборатории клинической микробиологии. Астана. 2008. С.11-12
3. Akram M., Shahid M., Khan A.U. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2007.6(4). doi.org/10.1186/1476-0711-6-4
4. Alos J.I., Serrano M.G., Gomez-Garcés J.L., Perianes J. Antibiotic resistance of Escherichia coli from

community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data // *Clinical Microbiology and Infection*. 2005. 11 (3): P. 199-203

5. Bader M.S., Hawboldt J., Brooks A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. 2010 // *Postgraduate Medicine*. 2010. 122(6):7-15

6. Bedenic B. Urinary bactericidal activity of oral antibiotics against common urinary tract pathogens in an ex vivo model // *Chemotherapy*. 2006. 52(6):6293-7

7. Butler C.C., Hillier S., Roberts Z., Dunstan F., Howard A., Palmer S. Antibiotic-resistant infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: outcomes for patients with E.coli UTIs // *Br J Gen Pract*. 2006. 56:686-692

8. Driel A.A., Notermans D.W., Meima A., Mulder M., Donker G.A., Stobberingh E.E., Verbon A. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolated from uncomplicated UTI in general practice patients over a 10-year period // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019. 38(11):2151-2158.

9. Erdem I., Ali R.K., Ardic E., Omar S.E., Mutlu R., Topkay A.E. Community-acquired lower urinary tract infections: etiology, antimicrobial resistance, and treatment results in female patients // *J Glob Infect Dis*. 2018. 10(3):129-132. doi: 10.4103/jgid.jgid_86_17

10. Goldstein F.W. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000, 19: 112-117

11. Keyhan H., Sedighi S., Mashayekhi B., Fathi M., Mokhtari M. Community acquired urinary tract infections' etiological organisms and antibiotics susceptibility patterns // *Nephro-Urol*. 2017.9(5):e62146. doi: 10.5812/numonthly.62146.

12. Klingeberg A., Noll I., Willrich N. et al. Antibiotic-resistant *E.coli* in uncomplicated community-acquired urinary tract infection. A prospective cohort study from 2015/16 (the SARHA Study) compared with data from the Antimicrobial resistance surveillance system (ARS) // *Dtsch Arztebl Int*. 2018. 115 (29-30): 494-500.

13. Lee D.S., Lee S.J., Choe H.S. Community-acquired urinary tract infection by *Escherichia coli* in the era of antibiotic resistance // *BioMed Research International*. 2018. doi.org/10.1155/2018/7656752

14. Lee S.J., Lee D.S., Choe H.S., Shim B.S., Kim C.S., Kim M.E., Cho Y. Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections: results from the Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System // *J Infect Chemother*. 2011. 17:440-446.

15. Mclsaac W.J., Moineddin R., Meaney C., Mazzulli T. Antibiotic-resistant *Escherichia coli* in women with acute cystitis in Canada // *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2013.24:143-149.

16. Ny S., Edquista P., Dumpisc U. et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia // *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2019. 17:25-34

17. Schito G.C., Naber K.G., Botto H., Palou J., Mazzei T., Gualco L., Marchese A. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections // *Int J Antimicrob Agents*. 2009. 34(5):407-13.

18. Stapleton A.E., Wagenlehner F.M.E., Mulgirigama A., Twynholm M. *Escherichia coli* resistance to fluoroquinolones in community-acquired uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review // *Antimicrob Agents Chemother*. 2020.64:e00862-20. doi.org/10.1128/AAC.00862-20

19. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2018. Version 8.1.

References [1-2]:

1. Ryazantsev V.E., Vlasov V.V., Rumyantsev F.V., Kiushkin V.O. Dinamika antibiotikorezistentnosti u bol'nykh urologicheskogo profilya [Dynamics of antibiotic resistance in patients with urological profile]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy]. 2020. T. 16. № 3. pp. 8-13. [in Russian]

2. Metodicheskie ukazaniya po standartam mikrobiologicheskikh issledovaniy v laboratorii klinicheskoi mikrobiologii [Guidelines for standards of microbiological research in the Laboratory of Clinical Microbiology]. Astana. 2008. pp.11-12 [in Russian]

Контактная информация:

Ергалиева Айгерим Сакеновна - ст.ординатор микробиологической лаборатории АО «Национальный научный медицинский центр». г.Нур-Султан, Республика Казахстан

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 010009, г.Нур-Султан, пр.Абылайхана, 42

Email: ergaliaigerim@gmail.com

Телефон: +77752031270

Получена: 30 сентября 2021 / Принята: 10 февраля 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.007

УДК 614.2:616.2

ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫНЫҢ ӘСЕРІНЕН ЖҮРЕК - ҚАНТАМЫР ЖҮЙЕСІ АУРУЛАРЫ БОЙЫНША МҮГЕДЕКТІК ДЕҢГЕЙІН АРТТЫРУ МҮМКІНДІГІН АНЫҚТАУДАҒЫ БОЛЖАМДЫ КЕСТЕНІҢ РӨЛІ

Мырзатай А. Булешов¹, <http://orcid.org/0000-0002-7472-1703>

Турехан Б. Дауытов¹, <http://orcid.org/0000-0002-6876-8396>

Данияр М. Булешов², <http://orcid.org/0000-0003-3722-6321>

Берікбай Қ. Есенбеков², <http://orcid.org/0000-0002-5604-8658>

Айжан М. Булешова¹, <http://orcid.org/0000-0001-9705-1119>

¹ Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік Университеті,
Түркістан қаласы, Қазақстан Республикасы;

² Шымкент қалалық кардиологиялық орталық, Шымкент қаласы, Қазақстан Республикасы.

Түйіндеме

Зерттеудің өзектілігі. Тұрғын халықтардың мүгедектікке ұшырап, оларды өлімге алып келетін негізгі қатерлі себептерге жүрек және қан айналу жүйесінің аурулары жататындығы белгілі. Ал осы көрсеткіштерді төмендетудің тиімді және нақты жолдары ретінде алғашқы профилактиканың ролін арттырып, жоғары технологиялық инновациялық медициналық көмек беруде әділеттілікті қамтамасыз ету қажет. Сондықтан осы патологиялардан туындайтын асқынулардың алдын алуды жетілдіру мен емдеу сапасын арттырудың әлеуметтік-медициналық маңызы аса жоғары.

Зерттеу жұмысының негізгі **мақсаты:** жүрек-қан айналу жүйесінің ауруларынан туындайтын мүгедектіктің алдын алуға бағытталған профилактикалық шаралардың ғылыми негізін жасау болып табылады.

Зерттеу материалдары мен әдістемесі: Зерттеу материалдары ретінде емханалық ұйымдағы кардиологтардың диспансеризациясына алынған 270 пациенттің амбулаторлық карталары және кардиологиялық орталықта тіркелген 143 пациенттердің медициналық құжаттары алынды. Жұмыстың алдындағы мақсатты шешу жолы ретінде аурудың асқынуына алып келетін қатерлі себептердің әсерінен мүгедектіктің туындау дәрежесін анықтайтын болжамдау кестесін таңдап алдық.

Зерттеу нәтижелері: Ұсынылған дифференциалдық профилактика жүрек-қан айналым жүйесі ауруларына (ЖҚАЖА–на) көрсетілетін медициналық көмекті ұйымдастыруды жетілдірудің өте тиімді жолы болып табылады. Дифференциалдық диспансеризациялау әдістемесі қолдану ЖҚАЖА арасында ұйымдастырылатын профилактикалық жұмыстың белсенділігін арттырып, аурулардың тұрмыстық және үй жағдайын өмірге ыңғайлы ұйымдастыруды, салауатты өмір сүруді насихаттап, үйдегі стационардың, медицина бикелері мен әлеуметтік қызметкерлердің жұмысын сапалы етіп ұйымдастыруға көмектесті. Сонымен қатар әсер етуге ыңғайлы қатерлі себептердің санын бір ауруға балап есептегенде 2016 жылғы 16–дан 2019 жылы 11-ге дейін төмендетті.

Түйінді сөздер: жүрек-қан айналу жүйесі, мүгедектік, болжамды кесте, дифференциалды диспансеризациялау, басқаруға келетін қатерлі себептер, тиімділік, сапаның жоғарылауы.

Abstract

ROLE OF FORECAST TABLE IN DETERMINING THE POSSIBILITY OF INCREASING THE DISABILITY LEVEL FOR CARDIOVASCULAR SYSTEM DISEASES UNDER THE INFLUENCE OF RISK FACTORS

Myrzatay A. Buleshov¹, <http://orcid.org/0000-0002-7472-1703>

Torekhan B. Dautov¹, <http://orcid.org/0000-0002-6876-8396>

Daniar M. Buleshov², <http://orcid.org/0000-0003-3722-6321>

Berikbay K. Esenbekov², <http://orcid.org/0000-0002-5604-8658>

Aizhan M. Buleshova¹, <http://orcid.org/0000-0001-9705-1119>

¹ Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University,
Turkistan c., Republic of Kazakhstan;

² Cardiological Center, Shymkent, Republic of Kazakhstan.

Relevance: It is known that the main risk factors for disability and death of the population are diseases of the cardiovascular system. Therefore, the social and medical significance of improving the prevention and quality of treatment of complications arising from these pathologies is very high.

Aim: The main goal of the study is to create a scientific basis for preventive measures aimed at preventing disability caused by diseases of the cardiovascular system.

Materials and methods: For this study were taken 270 outpatient cards of patients who are under dispensary observation of cardiologist in polyclinic and 143 disease history of patients from Shymkent cardio center. As the main method of its implementation, we have chosen a forecasting schedule that determines the degree of disability due to risk factors leading to complications.

Results: The proposed differential prevention of cardiovascular diseases is a very effective way to improve the organization of medical care. The use of the method of differential medical examination increased the activity of preventive work among diseases of the cardiovascular system, contributed to a comfortable organization of life and living conditions for patients, promoted a healthy lifestyle, and contributed to improving the work quality of home hospitals, nurses and social workers. It also helped reduce the number of susceptible malignant causes from 16 in 2016 to 11 in 2019 per patient.

Keywords: cardiovascular system, disability, prognostic table, differential medical examination, controllable factors, efficiency, quality improvement.

Резюме

РОЛЬ ПРОГНОЗНОЙ ТАБЛИЦЫ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ИНВАЛИДНОСТИ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ ФАТОРОВ РИСКА

Мырзатай А. Булешов¹, <http://orcid.org/0000-0002-7472-1703>

Турехан Б. Дауытов¹, <http://orcid.org/0000-0002-6876-8396>

Данияр М. Булешов², <http://orcid.org/0000-0003-3722-6321>

Берікбай Қ. Есенбеков², <http://orcid.org/0000-0002-5604-8658>

Айжан М. Булешова¹, <http://orcid.org/0000-0001-9705-1119>

¹ Международнй казахско-турецкий университет имени Ходжа Ахмета Ясави,
г. Туркестан, Республика Казахстан;

² Шымкентский городской центр кардиологии, г. Шымент, Республика Казахстан.

Актуальность. Известно что, основными факторами риска развития инвалидности и преждевременной смертности населения являются болезни сердечно-сосудистой системы. По этой причине высока медико-социальная значимость совершенствования профилактики и повышение качества лечения осложнений вышеуказанных заболеваний.

Цель исследования: разработка научно-обоснованных профилактических мероприятий, направленных на предупреждение инвалидности, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. Материалы исследования - амбулаторные карты 270 пациентов, состоящих на диспансерном учете у врача кардиолога амбулаторно-поликлинической организации, а также истории болезни 143 пациентов кардиологического центра г. Шымкент. Основным способом решения оценки влияния факторов риска на степени развития инвалидности использована прогнозная таблица.

Результаты исследования. Дифференциальная профилактика, разработанная на основе прогностической таблицы является наиболее эффективным подходом для совершенствования организации медицинской помощи больным с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Использование способа дифференцированной диспансеризации пациентов с болезнями сердечно-сосудистой системы способствует активизации профилактической работы, приводит жилищно-бытовые условия больных в соответствие с требованиями ведения здорового образа жизни. Улучшает работу медицинских сестер и социальных работников по организации домашнего стационара. Она способствовала уменьшению количества управляемых факторов риска развития инвалидности от 16 случаев 2016 года до 11 случаев в 2019 году.

Ключевые слова: Сердечно-сосудистая система, инвалидность, прогностическая таблица, дифференциальная диспансеризация, управляемые факторы, эффективность, повышение качества.

Библиографиялық сілтеме:

Булешов М.А., Дауытов Т.Б., Булешов Д.М., Есенбеков Б.Қ., Булешова А.М. Қауіп факторларының әсерінен жүрек - қантамыр жүйесі аурулары бойынша мүгедектік деңгейін арттыру мүмкіндігін анықтаудағы болжамды кестенің рөлі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 54-63. doi 10.34689/SH.2022.24.1.007

Buleshov M.A., Dautov T.B., Buleshov D.M., Esenbekov B.K., Buleshova A.M. Role of forecast table in determining the possibility of increasing the disability level for cardiovascular system diseases under the influence of risk factors // *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 54-63. doi 10.34689/SH.2022.21.1.007

Булешов М.А., Дауытов Т.Б., Булешов Д.М., Есенбеков Б.Қ., Булешова А.М. Роль прогнозної таблиці в определении возможности повышения уровня инвалидности по заболеваниям сердечно - сосудистой системы под влиянием факторов риска // Наука и Здоровоохранение. 2022. 1(Т.24). С. 54-63. doi 10.34689/SH.2022.24.1.007

Зерттеудің өзектілігі

Жүрек - қан айналу жүйесінің аурулары әлеуметтік маңызы үлкен патологияларға жатады. Өзге аурулармен салыстырғанда сырқаттылық көрсеткішінің деңгейі аса жоғары болмаса да, өлімнің жалпы көрсеткіштері ішінде бірінші орынды иеленеді. [1,8,9,10,19,24,25,27,28]. Айта кететін мәселе, тұрғындардың орташа өмір сүру ұзақтығының деңгейі бірінші кезекте жүрек және қан айналу жүйесі аурулары мен одан туындайтын өлім көрсеткішінің таралу деңгейлеріне тікелей байланысты. Тұрғын халықтардың әрбір екінші өлім оқиғасының себебі жүрек және қан айналу жүйесінің аурулары екендігі барлық зерттеушілердің еңбегінде кездеседі [11,12,16,21,22,23,25,26]. Сондықтан осы патологиялардың профилактикасын жетілдіру мен емдеу сапасын арттырудың әлеуметтік-медициналық маңызы аса жоғары. [13,14,15,17,18,20,22,29]. Зерттеу жұмысының негізі жүрек-қан айналу жүйесінің ауруларынан туындайтын мүгедектіктің алдын алуға бағытталған профилактикалық шаралардың ғылыми негізін жасау болып табылады. Оны жүзеге асырудың негізгі жолы ретінде аурудың асқынуына алып келетін қатерлі себептердің әсерінен мүгедектіктің туындау дәрежесін анықтау үшін болжамдау кестесіне сүйендік. [21,23,26,27]. Осы патологиялар бойынша Республикамыздың оңтүстік аймағында сырқаттылық, мүгедектік және өлім көрсеткіштерінің деңгейі жылдан жылға өсім беруде екендігін байқалады. Бұл патологиялардың әлеуметтік маңызының артуына жастармен еңбек ету жасындағы тұрғындардың арасында жүрек ишемиясынан туындайтын мүгедектік пен өлім оқиғалары деңгейінің динамикалық тұрғыда жоғарылай түсуі себеп болуда. Осы патологиялардың әлеуметтік маңызының артуына аурулардың жұмыссыздығы мен жанұяға тұрмыстық саладан түсетін қаржылай салмақтың жоғарылай түсуі алып келеді. [2,3,30,31,33,34]. Осы себептер аурулардың өмір сүру сапасының төмендеуіне ықпал етеді. Жүрек-қан айналу жүйесі аурулары дамыған Европа мен солтүстік Америка құрлығы мемлекеттері тұрғындарының жалпы мүгедектік көрсеткішінің 47,8% құраса, өлім көрсеткішінің 53,1% түзейді. Осы аурулардың жиі өлімге ұшырау себептеріне байланысты тұрғындардың орташа өмір сүру ұзақтығы 100000 адамға балап есептегенде 12,8 жылға дейін қысқарады екен. Айта кететін мәселе, осындай ауруларды емдеу жанұя мен мемлекет бюджетіне орасан зор ауыртпалық түсіреді. [32,33,34]. Осы күнге дейін бұл ауруларға көрсетілетін медициналық-әлеуметтік көмекті жақсарту мәселесі экологиялық, әлеуметтік-гигиеналық, медициналық-демографиялық және де басқа денсаулыққа қатерлілік туғызып, жүрек-қан айналу жүйесі ауруларының асқынуына алып келетін себептерден тыс қарастырылған. Бірақ сырқаттылық, мүгедектік және өлім көрсеткіштерінің деңгейі мен әлеуметтік себептердің таралуы арасында тығыз детерминация байқалады. Кардиологиялық қызметтің атқарған жұмысын сараптау, сырқаттылық, мүгедектік және өлім оқиғаларының деңгейін төмендету үшін, олардың арасында ұйымдастырылатын диспансеризациялау жұмысын, емдеу және

реабилитация шараларын әдістемелік тұрғыда қайта құру қажет [4,5,7,14,30,35].

Сондықтан да **зерттеудің мақсаты** жүрек-қан айналу жүйесі ауруларының болжамдық индексіне сүйене отырып жіктелмелі профилактикалық шаралар әдістемесін құрастыру.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Зерттеу материалдары ретінде емханалық ұйымдағы кардиологтардың диспансеризациясына алынған 270 пациенттің амбулаторлық карталары және кардиологиялық орталықта тіркелген 143 пациенттердің медициналық құжаттары алынды. Зерттеу барысында жүрек-қан айналу жүйесімен аурушандықтың 1000 адамға балап есептегендегі ресми көрсеткіштерімен қатар, қатерлі себептерге байланысты жіктелген аурулардың көрсеткіштер топтамалары қолданылды. Алғашқыда зерттеу үшін қатерлі себептері бар ауруларды 25 топқа бөлшектел, екі себепті дисперсиялық жүйелер құрастырдық. Аурушандық көрсеткіштерінің барлық топтарға тиесілі деңгейі есептеп, қатерлі себептердің мүгедектіктің қалыптасуына алып келуін бағалауға қажетті болжамдық матрицасын құрастырдық. Сонымен жүрек-қан айналу жүйесімен ауруынан (ЖҚАЖА) мүгедектіктің туындау мүмкіндігін бағалау көрсеткіші ретінде осы аурушандықтың 1000 адамға балағандағы деңгейлері алынды. Әрбір қатерлі себептің мүгедектіктің туындауына алып келу дәрежесі салыстырмалы қатерлілік көрсеткішінің (СҚК) көмегімен анықталды. Салыстырмалы қатерлілік көрсеткішін қатерлі топтағы аурушандық көрсеткішінің максималды деңгейінің (С) минималдық көрсеткіші (d) деңгейіне қатысы арқылы есептедік. Оны есептеу формуласы $СҚК=C:d$ деп алу қажет. Мысалы, «Тұрмыстық жағдайының» нашар болуына байланысты аурушандыққа ұшырау мүмкіндігі $СҚК= 203,64:166,91=1,22$. Бұл жерде, $203,64\%$ - тұрғын үй жағдайы нашар тұлғалардың аурушандық көрсеткіші, ал $166,91\%$ -тұрғын үй жағдайы жақсы және қатерлілігі жоқ тұлғалардың аурушандық көрсеткіші екендігін айту қажет. Егер салыстырмалы қатерлілік көрсеткішінің деңгейі бірлікке тең болса, онда қатерлі себеп аурушандықтың қалыптасуына әсер етпейді. Ал бұл көрсеткіштің деңгейі бірліктен жоғары болған сайын, қатерлі көрсеткіштің зияндылық қуаты да жоғарылай түседі. Біз барлық қатерлі себептердің топтарында да осындай есептеулер жүргіздік, ал статистикалық жиынтық бойынша немесе барлық қатерлі себептер бойынша орташа салыстырмалы қатерлілік көрсеткішінің деңгейін ($\sum СҚКм$) анықтау үшін, осы көрсеткіштердің ($\sum СҚКж$) барлық қатерлі себептер бойынша жиынтығын қатерлі себептердің жалпы санына ($ҚЖС$) бөлу қажет; $\sum СҚКм = \sum СҚКж : \sum ҚЖС = 430,92:25=3,55$. Бұл жерде, $\sum СҚКж$ - барлық салыстырмалы қатерлілік көрсеткіштерінің қосындысы немесе жиынтығы ($\sum СҚКж=10772,89$), қатерлі себептердің жалпы саны $\sum ҚЖС= 25$, салыстырмалы қатерлілік көрсеткішінің орташа деңгейі $\sum СҚКм$. Одан кейінгі міндет болжамды коэффициентті (X) табу қажет. Бастапқыда қалыптастырылған жиілік көрсеткішін анықтап алу керек (ҚЖК). Бұл көрсеткішті шығару үшін әрбір жеке қатерлі топқа қалыптасқан аурушандықтың ең жоғарғы көрсеткішін, мысалы, алкогольдік ішімдікке

салынғандардың аурушандығын (*Ралкоголь*=612,51%) аурушандық көрсеткішінің жалпы статистикалық жиынтыққа есептелген орташа деңгейіне (*РСҚК*=430,92%) бөлу керек. $ҚЖК = P \text{ алкогольдік ішімдікті қабылдайды}$. $РСҚК = 612,51 : 430,92 = 1,42$. Ал болжамдық коэффициентті (X) анықтау үшін мынандай формуланы қолданады: $X = P \text{ алкогольдік ішімдікті қабылдайды}$ x $ҚЖК = 612,51 \times 1,42 = 869,76$. Жоғары біліктілігі бар кардиологтар дан құрылған сарапшылардың күшімен болжамдық индекстің мүгедектіктің туындау мүмкіндігіне алып келетін шамаларын анықтадық. Осы ауруларға диспансерлік бақылау топтарын белгілеу мақсатында лабораторлық-инструменталдық зерттеу жұмыстары жүргізілді. Зерттеу нәтижелерінің көмегімен аурудың даму кезеңі мен ауруға байланысты ішкі ағзалардың қызметтік бұзылыстарының дәрежесі анықталды. Болжамның сипатына қарай диспансерлік бақылаудың тобы мен науқастың организміндегі ағзалардың қызметтік ауытқуларын орнына келтіруге қажетті профилактикалық шаралардың қатарын анықтадық. Жүрек-қан айналу жүйесінің асқынуынан туындайтын жеке адамдардың мүгедектігін болжамдау жұмысын аурулардың арасында

жүргізілетін медициналық тексеру барысында жүзеге асыру қажет. Жұмыстарды жүзеге асыру Түркістан қаласының Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің сараптамалық кеңесінің 2019 жылғы 15 желтоқсандағы №4 отырысында берілген рұқсатымен орындалды. Пациенттер өз еріктерімен зерттеуге қатысуға рұқсат берді.

Зерттеу барысында биостатистикалық, әлеуметтік-гигиеналық, математикалық модельдеу, болжамдау әдістерін қолдандық. Осы әдістерді статистикалық есептеу жолдары мақаланың негізгі бөлімінде толық баяндалды.

Зерттеудің негізгі нәтижелері.

Гипертониялық аурумен қатар келетін ЖҚАЖА-нан мүгедектікке алып келетін қатерлі себептерді дұрыс топтастыруы және медицина қызметкерлерінің оларға қарсы профилактикалық шараларды орынды пайдалануы үшін біз қатерлі себептерді төрт топқа жіктедік. Бірінші топқа әлеуметтік қатерлі себептерді, екінші топқа – әлеуметтік-гигиеналық, үшінші топқа - әлеуметтік-психологиялық, ал төртінші топқа - медициналық-биологиялық себептер жатқызылды (1 кесте).

1 кесте.

Жүрек-қан айналу жүйесі ауруларына қатерлі себептердің тигізетін зияндылық әсерінен мүгедектіктің қалыптасу мүмкіндігін кешенді бағалау кестесі.

(Table 1. Graph of a comprehensive assessment of the possibility of disability formation due to the harmful effects of the cardiovascular system diseases).

№ қ/с	Қатерлі себептер	Себептердің денсаулыққа қатерлілігін анықтайтын деңгейлері (дисперсиялары)	1000 тұрғынға балап есептегендегі аурушандық көрсеткіші	СҚК - салыс тырмалы қатерлілік көрсеткіші	ҚЖК- қалыптас тырылған жиілік көрсеткіші	Болжам- дық коэффи- циент (X)
1	2	3	4	5	6	7
1.0 Әлеуметтік себептер						
1.1	Білімі	Төмен деңгейде Жоғары деңгейде	425,87 92,98	4,58	1,79 0,39	762,30 36,26
1.2	Жанұяның материалдық тұрғыда қамсыздандырылуы	Нашар жақсы	201,90 77,06	2,62	0,85 0,32	171,62 24,65
1.3	Отбасылық жағдайы	Жалғыз басты Үйленген	193,85 97,90	1,98	0,81 0,41	157,02 40,14
1.4	Тұрмыстық жағдайы	Нашар Жақсы	203,64 91,72	2,22	0,85 0,38	174,09 34,85
1.5	Үйінде орталықтандырылған канализация мен жылыту жүйесі	Жоқ Бар	431,82 104,81	4,12	1,81 0,44	781,59 46,11
2.0 Әлеуметтік-гигиеналық себептер						
2.1	Селителік атмосфералық ауаның ластығы	Ия Таза	312,79 81,88	3,82	1,31 0,34	409,75 27,84
2.2	Физикалық ауыртпалығы бар жұмыс	Ия Жоқ	437,56 103,29	4,24	2,05 0,31	897,00 32,00
2.3	Жұмыста денсаулыққа әсер ететін зиянды заттар мен аллергиялар бар	Ия Жоқ	286,38 113,19	2,53	1,20 0,47	343,65 53,19
2.4	Жұмыстағы жүйке-эмоционалдық ауырпалық	Ия Жоқ	419,87 102,27	4,10	1,76 0,42	738,97 42,95
2.5	Жұмыс орнында жайсыз жағдай	Ия Жоқ	292,28 82,10	3,56	1,22 0,34	356,58 27,91
2.6	Медициналық ұйымның қашықтығы 4 км. асады.	Ия Қысқа	351,64 131,70	2,67	1,47 0,55	516,91 12,45
2.7	Кардиолог маманының жоқтығы	Ия Бар	422,32 103,51	4,08	1,77 0,43	747,50 44,50

1 кестенің жалғасы.

1	2	3	4	5	6	7
2.8	Жұмысқа жетуге кететін уақыт 30 минуттан асады	Ия	232,90	1,41	0,97	225,91
		Жоқ	165,18		0,69	113,97
2.9	Қосымша жұмыс атқарады	Ия	298,96	2,84	1,25	373,70
		Жоқ	105,26		0,32	33,68
3.0	Әлеуметтік-психологиялық себептер					
3.1	Диетаны сақтамайды	Төмен деңгейде	255,00	2,58	1,07	272,85
		Жоғары деңгейде	98,84		0,41	40,52
3.2	Дене тәрбиесімен айналысу	Айналыспайды	448,59	4,32	1,88	843,34
		Айналысады	103,84		0,44	45,69
3.3	Апталық және жылдық демалысын ұйымдастыру	Ұйымдастыра алмайды	405,88	4,27	1,70	690,00
		Ұйымдастыра алады	95,12		0,39	37,09
3.4	Дәрігердің тапсырмасын орындау	Орындамайды	415,93	4,05	1,74	723,72
		Орындайды	102,69		0,43	44,15
3.5	Майлы тағамдарды көп қабылдайды	Ия	365,92	2,89	1,53	559,85
		Жоқ	126,61		0,53	67,10
3.6	Созылмалы аурудың асқынуна байланысты дәрігерге қаралуы	Дәрігерге бірден көрінбейді	229,28	1,35	0,96	220,11
		Дәрігерге бірден көрінеді	169,83		0,71	120,58
3.7	Алкогольге көз қарасы	Қабылдайды	426,07	4,10	1,79	762,67
		Қабылдамайды	103,92		0,43	44,68
3.8	Темекіге көз қарасы	Шегеді	305,48	3,22	1,28	391,01
		Шекпейді	94,86		0,39	36,99
4.0	Медициналық-биологиялық себептер					
4.1	Семіздік	Ия	427,29	4,76	1,79	764,84
		Жоқ	89,76		0,37	33,21
4.2	Бүйрек аурулары бар	Ия	419,10	4,04	1,76	737,62
		Жоқ	103,74		0,47	48,75
4.3	ЖҚАЖА алып келетін тұқым қуалағыштық себептер	Ия	418,54	4,91	1,76	736,63
		Жоқ	85,24		0,36	30,68
Σ	Барлық жиынтықтар (Σ)	Қатерлі себептер саны (R) - 25	(Σ РСҚКм) 237,90			

Кестедегі мәліметті деректерге қарағанда ЖҚАЖА туындауына алып келетін қатерлі себептердің ең жоғары деңгейі белсенді әсер етуге болатын себептерден түзелген. Осы аурулардың арасында қан айналу жүйесі ауруларынан туындайтын мүгедектіктің алдын алуға бағытталған профилактикалық шараларды белсенді ұйымдастыру қажет. Алайда қатерлі себептері жиі кездесетін кардиологиялық аурулар арасында ұйымдастырылатын профилактикалық шаралардың сапасы мен тиімділігін сараптамалық бағалау, бұл ауруларға емдеу-профилактикалық ұйымдардың медициналық қызметкерлері жөнді көңіл бөлмейтіндігін көрсетті. Басқаша айтқанда, қан айналу жүйесі патологиялары бар ауруларға көрсетілетін заманауи емханалық және стационарлық медициналық көмектің сапасын арттырып, санаторлық-курорттық ұйымдарда

реабилитациялық шараларды ұйымдастыруды барынша жетілдіру қажеттігі өте өзекті мәселеге айналып отыр. Зерттеу барысында қан айналу жүйесі патологиялары бар аурулардың 49,28+3,32%-на диагноз кеш қойылып, диспансеризация шараларының сапасының төмен болуы және сапасыз емдеудің салдарынан олардың мүгедекке айналуына себеп болуда. Қазақстан республикасының Денсаулық сақтау Министрлігінің қан айналу жүйесі патологиялары бар ауруларға көрсетілетін арнайы медициналық көмектің сапасын арттыруға бағытталған іс-шараларын белсенді қолға алуы, көптеген ұйымдастырушылық шараларды жүзеге асыруға алып келді.

Әрбір жеке тұлғалардың мүгедектікке шалдығу мүмкіндігін болжамдау үшін болжамдық индекстің ең төменгі және жоғарғы шектерін анықтадық (2 кесте).

2 кесте. Жүрек – қан айналу жүйесі ауруларынан туындаған мүгедектік оқиғасының даму мүмкіндігін анықтайтын болжамдық индекстердің шеткі мағыналары

(Table 2. Extreme values of prognostic indices that determine the possibility of developing disability due to diseases of the cardiovascular system).

Қатерлік себептердің қауыптілік шегі	Болжамдылық индекстің интервалы	Мүгедектіктің дамуын анықтайтын болжамдық индекс интервалының мағынасы
Төменгі интервал	45,00 - 290,00	Қауыпсіз
Жоғарғы интервал	291,00 - 535,00	Қуыпті

1. болжамдық индекстің ең төменгі шегін табу үшін қатерлі себептердің минималдық деңгейлерін бір біріне қосып, олардың жалпы санына бөлу керек, $\sum X \min = (X \min_1 + \dots + X \min_{25}) : 25 = (36,26 + 24,65 + 40,14 + 34,85 + 46,11 + 27,84 + 32,00 + 53,19 + 42,95 + 27,91 + 12,45 + 44,50 + 113,97 + 33,68 + 40,52 + 45,69 + 37,09 + 44,15 + 67,10 + 120,58 + 44,68 + 36,99 + 33,21 + 48,75 + 30,68) : 25 = 1125 : 25 = 45$ балл.

2. болжамдық индекстің ең жоғарғы шегін табу үшін қатерлі себептердің максималдық деңгейлерін бір біріне қосып, олардың жалпы санына бөлу керек $\sum X \max = (X \max_1 + \dots + X \max_{25}) : 25 = (762,30 + 171,62 + 157,02 + 174,09 + 781,59 + 409,75 + 897,00 + 347,65 + 738,97 + 356,58 + 516,91 + 747,50 + 225,91 + 373,70 + 272,85 + 843,34 + 690,00 + 723,72 + 559,85 + 220,11 + 762,67 + 391,01 + 764,84 + 737,62 + 736,63) : 25 = 535,00$ балл.

3. болжамдық индекстің орта шамасын анықтау үшін қатерлі себептердің максималдық және минималдық деңгейлерін бір біріне қосып, олардың жалпы санына (50) бөлу керек $\sum X \text{med} = (\sum X \min + \sum X \max) : 50 = (1125 + 13364) : 50 = 291$ балл. Болжамдық индекстің мүгедектік туғызбайтын денсаулыққа жайлы интервалы 45,00-290,00 болып шықса, ал мүгедектіктің шығу қауіптілігі бар болжамдық индекс интервалы 291,00-535,00 баллды құрады.

Болжамды индексті қолданып, ауруда ЖҚАЖА асқынуынан мүгедектіктің қалыптасу қатерлілігі мынандай жолмен анықтайды. Мысалыға, зерттелген аурудың білімі жоғары (36,26), отбасысының материалдық қамтамасыз етілуі жақсы (24,65), отбасылық жағдайы реттелген (40,14), тұрмыстық жағдайы жақсы (34,85), үйі орталықтандырылған канализация мен жылумен қамтылмаған (781,00), тұрғын аумақтың ауасы ластанған (409,75), жұмысы физикалық ауыртпалықты орындаумен байланысты (879,00), жұмыс орны кәсіби зиянды заттармен және аллергендермен ластанбаған (53,19), жұмыс жүйке-эмоциялық жүктемелермен байланысты (738,97), жұмыс жағдайы қанағаттанарлық (27,91), жақын орналасқан медициналық ұйымның қашықтығы 4 километрден кем емес (516,91), медициналық ұйымда кардиолог бар (44,50), жұмысқа баруға кететін уақыт 30 минуттан кем (113,97), қосымша атқаратын жұмысы жоқ (33,67), диетаны сақтамайды (272,85), дене тәрбиесімен айналыспайды (843,34), күнделікті және жылдық демалысын ұйымдастыра алмайды (690,00), дәрігердің тапсырмасын орындайды (44,15), ЖҚАЖА алғашқы белгілері көрініс бергенде дәрігерге бірден қаралуы (120,58), арақ ішпейді (44,68), темекі тартпайды (36,99), семіз (764,84), бүйрек ауруы жоқ (48,75), семіз (764,84), ЖҚАЖА алып келетін тұқым қуалағыштық себептер жоқ (30,68). Мысалы, Жүсіпов Ысқақ Тоқпанұлының жүрек қан айналу жүйесінің ауруына алып келген қатерлі себептерінің индексін анықтау барысында алынған нәтиже: $\sum X / \sum OR = (36,26 + 24,65 + 40,14 + 34,85 + 781,00 + 409,75 + 879,00 + 53,19 + 738,97 + 27,91 + 516,91 + 44,56 + 113,97 + 33,68 + 272,85 + 843,34 + 690,00 + 37,09 + 44,15 + 120,58 + 44,68 + 36,99 + 764,84 + 48,75 + 30,68) : 25 = 265,99$.

Қол жеткізген болжамдық индекс 265,99 баллды құрады. Оның деңгейін 2 кестедегі болжамдық индекстің мағынасымен салыстырғанда қауіпсіз

интервалдың жоғарғы деңгейінде екендігін көрсетті. Ұсынылған әдістемесінің көмегімен кез келген жүрек-қан айналу жүйесінде ауруы бар адамның мүгедектікке ұшырау мүмкіндік дәрежесін тез анықтап, осы аурудың жеке басына төнген мүгедектікке ұшырау қауіптілігіне қарсы нақты әлеуметтік-медициналық шараларды ұйымдастыруға жол ашылады. Бұл болжамдық индекстің құрамында бірнеше салмақты қатерлі себептер болуы мүмкін. Мысалы, Жүсіпов Ысқақ Тоқпанұлының жүрек қан айналу жүйесінің ауруына алып келуі мүмкіндігі бар қатерлі себептерінің ішінде: үйі орталықтандырылған канализация мен жылумен қамтылмаған (781,00 балл), тұрғын аумақтың ауасы ластанған (409,75), жұмысы физикалық ауыртпалықты орындаумен байланысты (879,00), жұмыс жүйке-эмоциялық жүктемелермен байланысты (738,97), жақын орналасқан медициналық ұйымның қашықтығы 4 километрден кем емес (516,91), диетаны сақтамайды (272,85), дене тәрбиесімен айналыспайды (843,34), күнделікті және жылдық демалысын ұйымдастыра алмайды (690,00), семіздік (764,84) сияқты себептер орын алған. Құрастырылатын әлеуметтік-гигиеналық шаралар бірінші кезекте бетін қайтаруға болатын себептерге қарсы жасалынуы тиіс. Сонда ғана қолданылған шаралардың тиімділігі өз нәтижесін береді. 1 схема-да ЖҚАЖА шалдыққан Шымкент қаласы тұрғындарының арасында жүргізілетін дифференциалдық профилактика жүйесінің ұйымдастыру және жүргізу моделі келтірілген. Оны жүзеге асыру үшін аймақтағы тұрғындар арасында мақсатты профилактикалық тексеру жүргізу керек. Оған міндетті түрде терапевт, кардиолог, ревматолог қатысуы керек. Ұсынылған модельге сәйкес бастапқыда ЖҚАЖА мен оны туындататын қатерлі себептері бар ауруларды анықтап алады. Сондықтан тұрғындардың арасында социологиялық сауалнама жүргізеді. Сауалнамада барлық 25 қатерлілікті тудыратын себептер бойынша сұрақтар қамтылған. Жиналған сұрақнамалар бойынша салыстырмалы қатерлілік көрсеткіші және болжамдылық индексі анықталады. Болжамдық көрсеткіш пен болжамдылық индекстің мағынасын салыстыра отырып, олардың арасында мүгедектік туындау мүмкіндігі бар адамдарды белгілейді. Мақсатты профилактикалық тексеру барысында патологиялық өзгеріске ұшыраған органдардың қызметтік ауытқу дәрежесін анықтау үшін лабораторлық-инструменталдық зерттеу жұмыстары жүргізіледі. Оның ішінде эндоскопия, доплер-эхокардиография, электро-кардиография және әрбір диспансерлік бақылау тобына тиесілі лабораторлық зерттеу жұмыстары жүзеге асырылады. Осының арқасында ЖҚАЖА даму деңгейі мен жүректе орын алған қызметтік ауытқулардың дәрежесі анықталады. ЖҚАЖА арасында жүргізілетін дифференциалдық профилактика жүйесі мен медициналық-әлеуметтік көмек моделіне сүйене отырып біз диспансерлік бақылауға алу барысында қалыптастыратын төрт топ құрастыруды ұсындық: I топқа - ЖҚАЖА-дан мүгедектік оқиғасының туу қауіптілігі жоғары, қатерлі себептері көп адамдар жатқызылды.

Олардың арасында жүргізілетін шараларға: а) салауатты өмір сүру салтын насихаттау; б) санитарлық

мәдениетті насихаттау; в) өз денсаулығын сақтауға жауапкершілікті арттыру; г) міндетті түрде кардиологтың кеңесі қарастырылуы жатады.

II топқа - 1-2 дәрежедегі ЖҚАЖА жатады. Олардың арасында алғашқы профилактикалық пен фармакотерапиялық емдік шаралар жүргізіледі.

III топқа - 1 және 11 топтағы мүгедектер жатады. Олардың арасында алдыңғы топтағыларға жасалған медициналық-профилактикалық көмекпен қатар, қосымша реабилитациялық шаралар жүзеге асырылады. Оның қатарында: а) рецидивке қарсы фармако-терапиялық шаралар; б) үй жағдайында

медбикенің және әлеуметтік сала қызметкерінің көмегін ұйымдастыру; в) тегін дәріменен қамтамасыз етуді қатаң сақтау шаралары жатады.

IV топқа – жүрек –қан айналу жүйесі қызметінде декомпенсациясы бар I топтағы мүгедектер жатады. Бұл ауруларға үй жағдайындағы стационар ұйымдастырып, тоқтаусыз дәрігерлік бақылау орнату қажет. Олар медбике мен әлеуметтік қызметкердің көмегіне үнемі мұқтаждық көреді. Соңында міндетті түрде емдік-профилактикалық, реабилитациялық және медициналық әлеуметтік көмектің тиімділігін анықтау қажет.

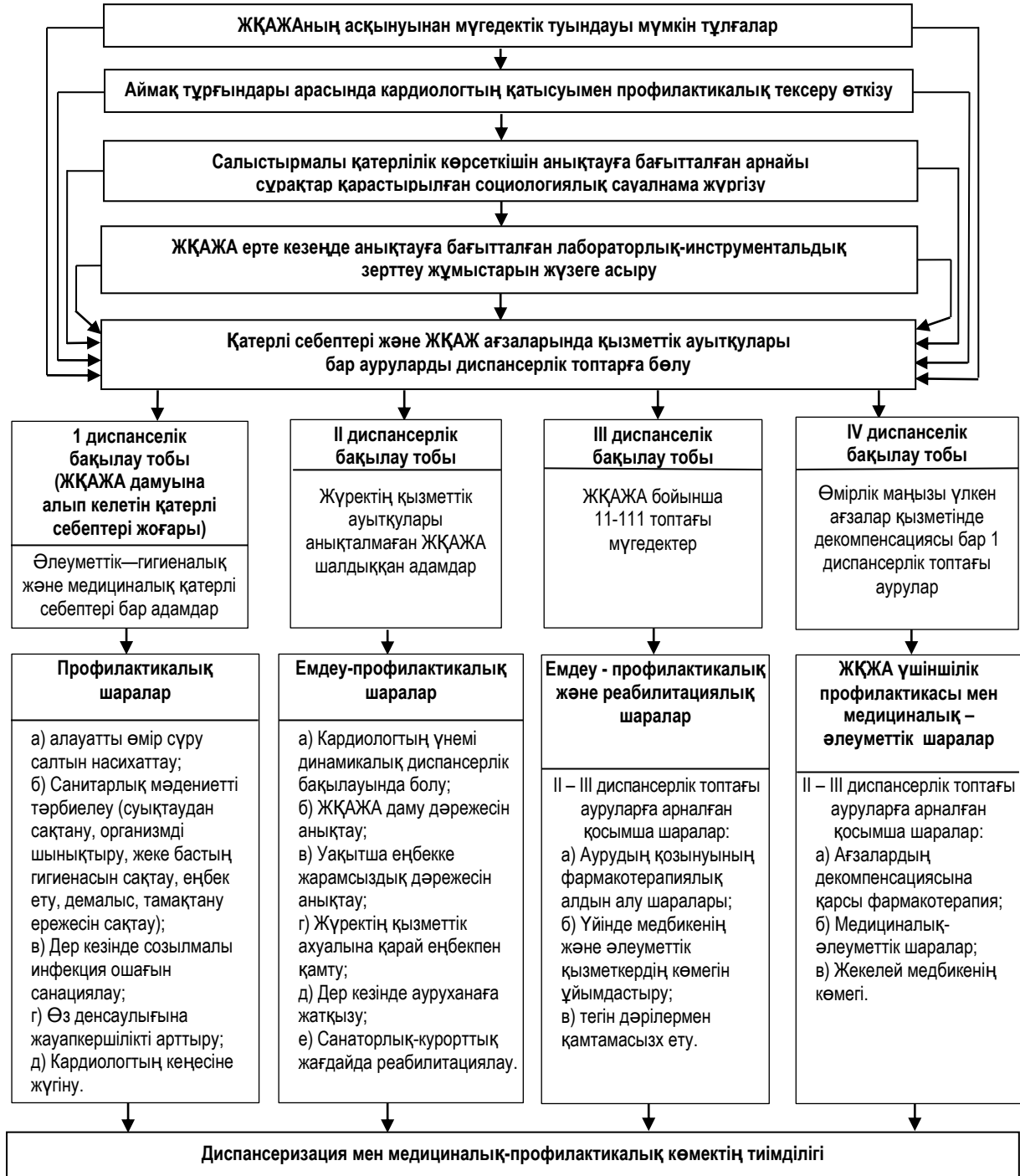


Схема 1. ЖҚАЖА арасында жүргізілетін дифференциалдық профилактика жүйесі мен медициналық - әлеуметтік көмек моделі.

(Scheme 1. The differential prevention system of cardiovascular system diseases and the model of medical and social care).

Нәтижелерді талқылау.

Әлемде жүрек-қан айналу жүйесінің ауруларының асқынуынан туындайтын мүгедектік пен өлім оқиғаларын төмендету қоғамдық денсаулық сақтау саласының аса маңызды әлеуметтік - гигиеналық мәселе болып табылады. Дүниежүзі денсаулық сақтау қоғамының 2008 жыл-ғы баяндамасында жыл сайын жер бетінде жүрек-қан айналу жүйесінің ауруларынан 17 миллион адам өлімге ұшыраса, 22 миллион адам әртүрлі топтағы мүгедектікке ұшырайды. Табысы жоғары Европа елдеріндегі еңбек ету жасындағы тұрғындардың осы аурулардан мүгедектікке ұшырауы жалпы мүгедектік көрсеткішінің 7% құраса, табысы төмен елдерде 43% жетеді екен [8]. Соңғы 20 жыл ішінде мүгедектік пен өлім оқиғаларының деңгейі табысы жоғары елдерде жылдам төмендесе, табысы төмен елдерде керісінше арту үстінде. Осы себептерден туындайтын мүгедектік пен өлім оқиғаларының артуына науқастарға медициналық көмек беруді ұйымдастырудың дұрыс еместігінен, оның ішінде емделудің өте қымбат стационарлық түрі мен инновациялық жоғары технологиялық көмектің кеңінен өріс алуында жатыр. Көп науқастардың осындай көмекті алуға қаржысы жетпегендіктен, оларға әлеуметтік маңызы үлкен аурулардың диагнозы дер кезінде қойылмайды және сапалы стационарлық ем мен инновациялық жоғары технологиялық көмек алуға қаржылары жетпейді. Ғылыми зерттеу жұмыстарының нәтижелері осы қарама қайшылықтарды жоюға медициналық көмектің сапалы профилактикалық жүйесіне көшу мен инновациялық жоғары технологиялық көмек алуда әділеттілікті қамтамасыз ету қажеттігін көрсетеді [23]. Тиімді профилактикалық бағдарламалардың бірі ретінде қатерлі себептерді басқаруға келетін және келмейтін себептерге жіктеп, тиімді профилактикалық шаралардың бағдарламасын құрастыру қажеттілігі ұсынылды [14]. Осындай бағдарламаны құрастыруға және тәжірибеде жүзеге асырылған профилактикалық шаралардың тиімділігін анықтауға біздің ұсынған болжамдылық кестесін қолданудың дұрыстығы қол жеткізген нәтижелерде айқын көрініс беріп отыр. ЖҚАЖА-ынан мүгедектікке шығаратын қатерлі себептердің болжамдылық индексінің максималды және минималды деңгейлерін үнемі бақылап отыруға қолайлы. Дифференциалдық диспансеризациялау ЖҚАЖА арасында ұйымдастырылатын профилактикалық жұмыстың белсенділігін арттырып, аурулардың салауатты өмір сүруге ынтасын жоғарылатып, үй жағдайында ұйымдастырылатын стационардың, медицина бикелері мен әлеуметтік қызметкерлердің жұмысын сапалы етіп ұйымдастыруға көмектесті. Барынша дұрыс ұйымдастырылған дифференциалдық диспансеризация әсер етуге ыңғайлы қатерлі себептердің санын бір ауруға балап есептегенде 2016 жылғы 16 –дан 2019 жылы 11-ге дейін төмендетті.

Қорытынды:

1. Біз ұсынған болжамдық кестенің максималдық және минималдық интервалдарын қолдану жүрек-қан айналу жүйесі ауруларының мүгедектікке алып келетін себептерінің қатерлілік қуатын нақты көрсетумен

қатар, жеке науқастар арасында өткізілуге тиісті дифференциалдық диспансеризацияның тиімді бағдарламасын құрастыруға жол ашады.

Авторлардың қосқан үлесі – бұл материалды даярлау барысында барлық авторлар бірдей үлесін қосты.

Мүдделер қақтығысы – авторлар арасында мүдделер қақтығысы (көзқарастық пікірталастар) жоқ.

Қаржыландыру – жұмыс қаржылай көмексіз жүзеге асырылды.

Авторлар бұл зерттеу жұмысының нәтижелері өзге басылымдарда жарияланбаған және басқа басылымдардың байқалуына тапсырылмағанына кепілдік береді.

Әдебиеттер:

1. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г., Зайченко Н.М. Ишемическая болезнь сердца в зеркале медицинской статистики // *Здоровоохранение*. 2005. № 5. С. 13-23.
2. Бокерия Л.А., Глянцев С.П., Милевская Е.Б. Система непрерывного повышения качества в кардиохирургическом стационаре: из века XX в век XXI // *Проблемы управления здравоохранением*. 2004. № 5(18). С.20-23.
3. Бочорошвили М.Л. Методология прогнозирования и рационального принятия управленческих решений в региональной и поликлинической системах здравоохранения на основе информационного мониторинга и многовариантного моделирования. Автореф. докт. мед. наук, Воронеж, 2005. с.32.
4. Булешов М.А., Турдалиева Б.С., Чулпанов У.Ю. Научное обоснование совершенствования организации высокотехнологичной медицинской помощи при болезнях системы кровообращения // *Бюллетень врачей рес-публики Казахстан*, 2018. №4. С.104-107.
5. Голиков А.П., Рябинин В.А. Лечение и профилактика неотложных состояний при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Терапевтический архив*. 2006. №8 (78). С.81-84.
6. Гринина О.В. Социально-гигиенические аспекты охраны здоровья семьи // *Советское здравоохранение*. 1984. №12. С.5-9.
7. Денисова Т.П., Шкода А.С., Малинова Л.И., Астафьева Н.Г. Социальный стресс как фактор риска ишемической болезни сердца // *Терапевтический архив*. 2005. №3(77). С.52-55.
8. Доклад по статистике сердечно-сосудистых заболеваний в 34 странах мира для Всемирной организации здравоохранения // *Здоровоохранение*. 2005. № 9. С.10.
9. Дроздецкий С.И. Лечение и профилактика артериальной гипертензии в условиях промышленного предприятия. - Нижний Новгород. НГАСА, 1995. 56 с.
10. Каусова Г.К. Инвалидность от сердечно-сосудистых заболеваний // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2005. №2. С. 24-25.
11. Липовецкий Б.М. Эпидемиология атеросклероза и артериальной гипертензии. - Санкт - Петербург, 2004. 191 с.
12. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Факторы риска и профилактика прогрессирования гипертрофии миокарда левого желудочка // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015. Т.11, № 2. С.141-145.

13. Обухова А.А., Дроздецкий С.И. Лечение и профилактика артериальной гипертензии в условиях промышленного предприятия. - Горький: Медицинский институт, 1985. 43 с.
14. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. №1. С.5-9.
15. Сажин В.П., Федотов В.А., Беликова О.Д. и др. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность лечения больных артериальной гипертензией врачами общей практики // Экономика здравоохранения. 2003. №3(72). С.35-37.
16. Сапожникова Н.Г. Рациональное управление больнично-поликлиническим комплексом муниципального района на основе информационного мониторинга, анализа и прогнозирования заболеваемости. Автореф. докт. мед. наук, Санкт-Петербург, 2008. 28с.
17. Ситина В.К., Дмитриев В.И., Шипова В.М., Лившиц А.А. Оценка эффективности мероприятий по борьбе с артериальной гипертензией в ЛПУ // Здравоохранение. 2005. №1. С.17-24.
18. Хальфин Р.А. Профилактические мероприятия должны стать реальными в здравоохранении // Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2007. №2. С. 52.
19. Топчий Н.В. Необходимость профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы семейным врачом // Вестник семейной медицины. 2006. №7. С.34-40.
20. Шахов Б.Е. Интервенционная кардиология — технология XXI века. Н.Новгород: Издат. НГМА, 2005.- 31с.
21. Шиган Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. Москва, 1986, с.206.
22. Янкин Ю.М. Проблемы и перспективы развития скорой медицинской помощи кардиологическим больным на до госпитальном этапе: дис. докт. мед. наук. Кемеровская медицинская академия. Кемерово, 2002. 185с.
23. Buleshov M.A., Turdalieva B.S., Chulpanov U.Yu.; Buleshov D.M., Buleshova A.M., Zhanabaev N.S., Ospanov K.E. Assessment of Medical and Social Effectiveness of Innovative High-tech Cardiac Surgery Care for Patients with Acute Myocardial Infarction // Geintec Gestao Inovacao e Tecnologias. www.revistageintec.net ISSN 2237-0722. Vol. 2021. №2(11), pp.229-237.
24. Buleshov M.A., Buleshov D.M., Dauitov T.B. et al. The choice of treatment for myocardial infarction based on individual cardiovascular risk and symptoms of coronary heart disease // Original Article Electron J Gen Med. 2019. 16(6):em183 ISSN:2516-3507 <https://doi.org/10.29333/ejgm/115860>
25. Field K., Thorogood M., Silagy C. et al. Strategies for reducing coronary risk factors in primary care: which is most cost effective? // BMJ. 1995. Vol. 310, № 6987. P.1109-1112.
26. Heizer J., Render B. Production and operations management: Strategies and tactics. 3rd ed. Boston: Allyn and Bacon, 1993. 238 p.
27. Jonson B. Measurement of health outcome and associated cost in cardiovascular disease // Europ. Heart J. 1996. Vol 17, Suppl. A. P.2-7.
28. Kannel W.B., Ho K., Thorn T. Changing epidemiologic features of cardiac failure // Br.Heart J. 1994. 72 (suppl). P.3-9.
29. Knox S.S., Siegmund K.D., Weidner G. et al. Hostility, social support and coronary heart disease in the Nation Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study // Cardiologia. 1998. Vol.82, № 10. P.1192-1196.
30. Mark D.B. Economic of treating heart failure // Am. J. Cardiol. 1997. Vol.80, № 8. P.33-38.
31. Maxwell R.J. Financing health care: Lessons from abroad // Brit. med. J. 1988. Vol.296, №6634. P. 1423-1426.
32. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. // Brit Med. J. (2014).Vol.371-P.624–34.
33. Schneider E.C., Zaslavski A.M., London B.E. et al. National quality monitoring of Medicare health plans: the relationship between enrollees' reports and the quality of clinical care // Med. Care. 2001. Vol.39, №12. P. 1313-1325.
34. Sturm R. Effect of managed care and financing on practice constraints and career satisfaction in primary care // J. Am. Board. Fam. Pract. 2002. Vol. 15, № 5. P.367-377.
35. Taylor R.B. Family medicine: Principles and Practice. New-York, 1994. 1029 p.

References:

1. Bokeriya L.A., Stupakov I.N., Gudkova R.G., Zaichenko N.M. Ishemicheskaya bolezn' serdtsa v zerkale meditsinskoi statistiki [Ischemic heart disease in the mirror of medical statistics]. *Zdravookhranenie* [Healthcare]. 2005. № 5. pp. 13-23. [in Russian]
2. Bokeriya L.A., Giliantsev S.P., Milevskaia E.B. Sistema nepreryvnogo povysheniya kachestva v kardiokhirurgicheskom stacionare: iz veka XX v vek XXI [The system of continuous quality improvement in a cardiac surgery hospital: from the 20th century to the 21st century]. *Problemy upravleniya zdavookhraneniem* [Problems of health management]. 2004. № 5(18). pp.20-23. [in Russian]
3. Bochoroshvili M.L. *Metodologiya prognozirovaniya i ratsionalnogo prinyatiya upravlencheskikh reshenii v regionalnoi i poliklinicheskoi sistemakh zdavookhraneniya na osnove informatsionnogo monitoringa i mnogovariantnogo modelirovaniya (avtoref. dokt. diss.)* [Methodology for forecasting and rational decision making in regional and outpatient healthcare systems based on information monitoring and multivariate modeling]. Author's Abstract of Doct. Diss., Voronezh, 2005. p.32. [in Russian]
4. Buleshov M.A., Turdalieva B.S., Chulpanov U.Yu. Nauchnoe obosnovanie sovershenstvovaniya organizatsii vysokotekhnologichnoi meditsinskoi pomoshchi pri boleznnyakh sistemy krovoobrashcheniya [Scientific rationale for improving the organization of high-tech medical care for diseases of the circulatory system]. *Biulleten vrachei respubliki Kazakhstan* [Bulletin of doctors of the Republic of Kazakhstan], 2018. №4. pp.104-109 [in Russian]
5. Golikov A.P., Riabinin V.A. Lechenie i profilaktika neotlozhnykh sostoyanii pri serdechno-sosudistykh

zabolevaniyakh [Treatment and prevention of emergency conditions in cardiovascular diseases]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive]. 2006. №8 (78). pp.81-84. [in Russian]

6. Grinina O.V. Sotsialno-gigienicheskie aspekty okhrany zdorovya semi [Socio-hygienic aspects of family health]. *Sovetskoe zdravookhraneniye* [Soviet healthcare] 1984. №12. pp.5-9. [in Russian]

7. Denisova T.P., Shkoda A.S., Malinova L.I., Astafieva N.G. Sotsialnyi stress kak faktor riska ishemicheskoi bolezni serdtsa [Social stress as a risk factor for coronary heart disease]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive] 2005. No. 3 (77). pp.52-55. [in Russian]

8. Doklad po statistike serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v 34 stranakh mira dlya Vsemirnoi organizatsii zdravookhraneniia [Report on cardiovascular disease statistics in 34 countries for the World Health Organization]. *Zdravookhraneniye* [Healthcare] 2005. №9. pp.10. [in Russian]

9. Drozdetskiy S.I. *Lecheniye i profilaktika arterialnoi gipertenzii v usloviyakh promyshlennogo predpriyatiya* [Treatment and prevention of arterial hypertension in an industrial enterprise]. Nizhnii Novgorod.: NGASA, 1995. 56 p. [in Russian]

10. Kausova G.K. Invalidnost ot serdechno-sosudistyykh zabolevaniy [Disability from cardiovascular diseases]. *Problemy sotsialnoi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny* [Problems of social hygiene, health care and medical history]. 2005. №2. pp.24-25. [in Russian]

11. Lipovetskiy B.M. Epidemiologiya ateroskleroza i arterialnoi gipertenzii [Epidemiology of atherosclerosis and arterial hypertension]. Sankt - Peterburg, 2004. 191 p. [in Russian]

12. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Faktory riska i profilaktika progressirovaniya gipertrofii miokarda levogo zheludochka [Risk factors and prevention of progression of left ventricular myocardial hypertrophy]. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research]. 2015. V.11, No.2. P.141-145. [in Russian]

13. Obukhova A.A., Drozdetskiy S.I. *Lecheniye i profilaktika arterialnoi gipertenzii v usloviyakh promyshlennogo predpriyatiya* [Treatment and prevention of arterial hypertension in an industrial enterprise]. Gorkii: Meditsinskii institut, 1985. - 43 p. [in Russian]

14. Oganov R.G. Profilaktika serdechno-sosudistyykh zabolevaniy: vozmozhnosti prakticheskogo zdravookhraneniya [Prevention of cardiovascular diseases: the possibilities of practical health care]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention.] 2002. №1. pp. 5-9. [in Russian]

15. Sazhin. V.P., Fedotov V.A., Belikova O.D. i dr. Klinicheskaya i farmakoeconomicheskaya effektivnost lecheniya bolnykh arterialnoi gipertenziei vrachami obshchei praktiki [Clinical and pharmaco-economic efficiency of treatment of patients with arterial hypertension by general practitioners]. *Ekonomika zdravookhraneniya* [Healthcare Economics] 2003. №3(72). pp.35-37. [in Russian]

16. Sapozhnikova N.G. *Ratsionalnoye upravleniye bolnichno-poliklinicheskim kompleksom munitsipalnogo raiona na osnove informatsionnogo monitoringa, analiza i prognozirovaniya zabolevaemosti (avtoref. dokt. diss.)* [Rational management of the hospital and polyclinic complex of a municipal district based on information monitoring, analysis and forecasting of morbidity. Author's Abstract of Doct. Diss.], Sankt-Peterburg, 2008. 28p. [in Russian]

17. Sitina V.K., Dmitriev V.I., Shipova V.M., Livshits A.A. Otsenka effektivnosti meropriyatiy po borbe s arterialnoi gipertoniei v LPU. [Evaluation of the effectiveness of measures to combat arterial hypertension]. *Zdravookhraneniye* [Healthcare]. 2005. №1. pp.17-24. [in Russian]

18. Khalfin P.A. Profilakticheskiye meropriyatiya dolzhny stat realnymi v zdravookhraneni [Preventive measures should become real in healthcare]. *Effektivnaya farmakoterapiya v kardiologii i angiologii* [Effective pharmacotherapy in cardiology and angiology] 2007. No.2. pp. 52. [in Russian]

19. Topchii H.B. Neobkhodimost profilaktiki zabolevaniy serdechno-sosudistoi sistemy semeinym vrachyom [The need for prevention of diseases of the cardiovascular system by a family doctor]. *Bulletin of family medicine* [Vestnik semeinoi meditsiny]. 2006. №7. pp.34-40. [in Russian]

20. Shakhov B.E. *Interventsionnaya kardiologiya — tekhnologiya XXI veka* [Interventional cardiology is a technology of the XXI century]. N.Novgorod: Publishing house. NGMA, 2005. - 31 p. [in Russian]

21. Shigan E.N. *Metody prognozirovaniya i modelirovaniya v sotsialno-gigienicheskikh issledovaniyakh* [Methods of forecasting and modeling in socio-hygienic research]. Moskva, 1986, pp. 206. [in Russian]

22. Iankin Iu.M. *Problemy i perspektivy razvitiya skoroi meditsinskoi pomoshchi kardiologicheskim bolnym na do gospitalnom etape: dis. dok. med. nauk.* [Problems and prospects for the development of emergency medical care for cardiological patients at the pre-hospital stage: Author's Abstract of Doct. Diss. Sciences] Kemerovskaya meditsinskaya akademiya. Kemerovo, 2002. 185 p. [in Russian]

Контактная информация:

Дауытов Турехан Бекбулатович – докторант МКТУ, город Туркестан, Республики Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, город Туркестан, 161200.

Email: dautov-mse@mail.ru

Телефон: +77017474595

Получена: 30 сентября 2021 / Принята: 10 февраля 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.008

УДК 616.7

INFORMING THE PATIENT ABOUT OF IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILLATORS IN KAZAKHSTAN

Temirkhan S. Begisbayev¹, <https://orcid.org/0000-0001-7536-3947>

Marzhan D. Brimzhanova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3517-4687>

Nazgul S. Akhtaeva², <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

Lyazzat K. Kosherbayeva², <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

Shattyk E. Toleugali², <https://orcid.org/0000-0001-6496-6849>

¹ Kazakhstans Medical University "Higher School of Public Health", Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction: The implantable cardioverter defibrillator (ICD) has been implemented in most countries for the treatment of patients at high risk of sudden death from arrhythmia, and has been proven to be effective. To provide high quality care it was identified that system have to patient-oriented. Thus the satisfaction of ICD patients with information about cardioverter-defibrillator implantation one of the crucial issue.

The **aim** is to study the satisfaction of ICD patients with information about technology cardioverter-defibrillator implantation.

Materials and methods: The online survey was conducted by phone. The oral consent to participate in the survey was obtained. The survey provided in Russian or Kazakh languages, depending patient preferences. The survey was conducted in the period 2020, among patients who received an ICD in the period from 2017 to 2020 in Almaty city and Kyzylorda region. Statistical processing was carried out using the SPSS 13 software. The Local Ethics Committee of Kazakhstan's Medical University «KSPH» (Almaty, Kazakhstan) approved the study.

Results: The high number of Almaty city respondents in comparison of the Kyzylorda region unsatisfactory with the level of the providing information on the effect of ICD ($P < 0.009$), the impact of ICD on driving a car, traveling, playing sports or other activities, what shock means and when they occur, and how daily life might change ($P < 0.046$). Only respondents from Almaty city assessed neutral or unsatisfactory ($P < 0.004$) on informing how to care for a wound after implantation and to manage pain, symptoms and medication when returning home ($P < 0.002$).

Conclusion: There are needs to improve in providing information on effects of ICD technology in Almaty city higher in comparison with Kyzylorda region.

Key words: ICD, patient satisfaction, informing about ICD, efficiency of ICD.

Резюме

ИНФОРМИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ ОБ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ КАРДИОВЕРТЕРАХ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРАХ В КАЗАХСТАНЕ

Темирхан Бегисбаев¹, <https://orcid.org/0000-0001-7536-3947>

Маржан Бримжанова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3517-4687>

Назгуль Ахтаева², <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

Ляззат Кошербаева², <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

Шаттык Е. Толеугали², <https://orcid.org/0000-0001-6496-6849>

¹ Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ» г. Алматы, Республика Казахстан;

² Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.

Введение. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) был введен в практику большинства стран для лечения пациентов с высоким риском внезапной смерти от аритмии, что доказало свою эффективность. Для обеспечения высокого качества медицинской помощи было определено, что система должна быть ориентирована на пациента. Следовательно, удовлетворенность пациентов с ИКД информацией об имплантации кардиовертера-дефибриллятора является одним из важных вопросов.

Цель исследования - изучить удовлетворенность пациентов с ИКД информацией о технологии имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Материалы и методы: Онлайн-опрос проводился по телефону. Было получено устное согласие на участие в опросе. Опрос проводится на русском или казахском языках, в зависимости от предпочтений пациента. Опрос

проводился в период 2020 года среди пациентов, получивших ИКД в период с 2017 по 2020 год в городе Алматы и Кызылординской области. Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 13. Локальный комитет по этике Казахского медицинского университета «ВШОЗ» (Алматы, Казахстан) одобрил исследование.

Результаты: Большое число респондентов города Алматы по сравнению с Кызылординской областью неудовлетворительно оценивают уровень предоставления информации о влиянии ИКД ($P < 0,009$), влиянии ИКД на вождение автомобиля, путешествия, занятия спортом или другие виды деятельности, что означает шок и когда они происходят, и как может измениться повседневная жизнь ($P < 0,046$). Только респонденты из города Алматы оценили нейтрально или неудовлетворительно ($P < 0,004$) информацию о том, как ухаживать за раной после имплантации и справляться с болью, симптомами и лекарствами по возвращении домой ($P < 0,002$).

Вывод: Необходимо улучшить предоставление информации о воздействии технологии ИКД в городе Алматы, которая выше по сравнению с Кызылординской областью.

Ключевые слова: ИКД, удовлетворенность пациентов, информирование о ИКД, эффективность ИКД.

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАНДА ИМПЛАНТТЫ КАРДИОВЕРТЕР-ДЕФИБРИЛЯТОРЛАР ТУРАЛЫ ПАЦИЕНТТЕРДІ ХАБАРЛАУ

Темирхан Бегисбаев¹, <https://orcid.org/0000-0001-7536-3947>

Маржан Бримжанова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3517-4687>

Назгуль Ахтаева², <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

Ляззат Кошербаева², <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

Шаттық Е. Толеугали², <https://orcid.org/0000-0001-6496-6849>

¹ «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақстандық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Имплантацияланатын кардиовертер дефибрилляторы (ИКД) көптеген елдерде аритмиядан кенеттен қайтыс болу қаупі жоғары науқастарды емдеу үшін енгізілді және тиімді екенін дәлелдеді. Медициналық көмектің жоғары сапасын қамтамасыз ету үшін жүйе пациентке бағытталуы керек екендігі анықталды. Сондықтан ИКД науқастарының кардиовертер-дефибрилляторлы имплантация туралы ақпаратпен қанағаттануы маңызды мәселе болып табылады.

Зерттеудің **мақсаты**-кардиовертер-дефибрилляторды имплантациялау технологиясы туралы ақпаратпен ИКД бар пациенттердің қанағаттанушылығын зерттеу.

Материалдар мен әдістері: онлайн-сауалнама телефон арқылы жүргізілді. Сауалнамаға қатысуға ауызша келісім алынды. Сауалнама пациенттің қалауына қарай орыс немесе қазақ тілдерінде жүргізіледі. Сауалнама 2020 жылы Алматы қаласы мен Қызылорда облысында 2017-2020 жылдар аралығында ИКД алған пациенттер арасында жүргізілді. Статистикалық өңдеу SPSS 13 бағдарламалық жасақтамасының көмегімен жүргізілді. "ҚДСЖМ" Қазақстандық медицина университетінің этика жөніндегі жергілікті комитеті (Алматы, Қазақстан) зерттеуді мақұлдады.

Нәтижелері: Алматы қаласы респонденттерінің көпшілігі Қызылорда облысымен салыстырғанда ИКД-ның әсері ($P < 0,009$), ИКД-ның автомобиль жүргізуге, саяхатқа, спортпен шұғылдануға немесе басқа да қызмет түрлеріне әсері туралы ақпарат беру деңгейін қанағаттанарлықсыз бағалайды, шок деген нені білдіреді және ол қашан орын алады және күнделікті өмір қалай өзгереді ($P < 0,046$). Тек Алматы қаласының респонденттері имплантациядан кейін жараны қалай күту және үйге қайтып келгенде ауырсынуды, симптомдарды және дәрі-дәрмектерді қалай жеңу туралы ақпаратты бейтарап немесе қанағаттанарлықсыз деп бағалайды ($P < 0,004$).

Қорытынды: Алматы қаласында ИКД технологиясының әсері туралы ақпарат беруді жақсарту қажет, ол Қызылорда облысымен салыстырғанда жоғары.

Түйінді сөздер: ИКД, пациенттердің қанағаттануы, ИКД туралы хабарлау, ИКД тиімділігі.

Bibliographic citation:

Begisbayev T.S., Brimzhanova M.D., Akhtaeva N.S., Kosherbayeva L.K., Toleugali Sh.E. Informing the patient about of implantable cardioverter defibrillators in Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022. (Vol.24) 1, pp. 64-70. doi 10.34689/SH.2022.21.1.008

Бегисбаев Т.С., Бримжанова М.Д., Ахтаева Н.С. Кошербаева Л.К., Толеугали Ш.Е. Информирование пациентов об имплантируемых кардиовертерах-дефибрилляторах в Казахстане // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 1(Т.24). С. 64-70. doi 10.34689/SH.2022.24.1.008

Бегисбаев Т.С., Бримжанова М.Д., Ахтаева Н.С. Кошербаева Л.К., Толеугали Ш.Е. Қазақстанда имплантты кардиовертер-дефибрилляторлар туралы пациенттерді хабарлау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 1 (Т.24). Б. 64-70. doi 10.34689/SH.2022.24.1.008

Introduction

Over the past decade, cardiovascular disease (CVD) has been one of the leading causes of death worldwide; in 2016, CVD mortality accounted for 31% of all deaths in the world, of which 85% of deaths are caused by heart attack and stroke [9,24]. In United States of America a third of deaths from cardiovascular diseases occur before the age of 75, in Europe before 70 years, more than 2,200 Americans die from CVD every day, in Europe every year 60 million potential life years are lost due to cardiovascular diseases [20, 27]. In Central Asia, the burden of coronary artery disease showed significantly higher age-standardized rates than global levels [14]. Although the age-standardized rates of cardiovascular disease (CVD) are significantly higher in men, the disease has the most serious impact in women worldwide, as it is the leading cause of death in women and one of the most common causes of lost disability-adjusted life years [29].

Implantable cardioverter defibrillators (ICDs) reduce mortality in patients implanted for primary and secondary prevention of sudden cardiac death [13]. The development of the ICD began in the late 1960s, while the ICD was first installed in 1980 [19,11]. Since this period, a number of studies have been carried out confirming the effectiveness and efficiency of this technology [23, 16, 28, 25]. ICD plays an important role in the treatment of ventricular tachyarrhythmias and prevention of sudden cardiac death [6, 3], and among patients with noninfectious cardiomyopathy and ejection fraction $\leq 35\%$ significantly improved survival [2].

ICD is cost-effective in UK at a threshold of £30 000 per quality adjusted life year (QALY) [18], the additional cost of QALY saved 46,729,026 Colombian pesos in Colombia, 246,016 Mexican pesos in Mexico and US \$ 1,213,614 in Uruguay in Uruguay [7].

According to the European Heart Rhythm Association, 105,730 ICD surgeries were performed in 2555 centers in 2016. At the same time, the average number of centers increased from 2.38 in 2015 to 2.65 per million population in 2016, with an approximately equal average number of ICDs per million inhabitants: 101 in 2016 and 102 in 2015 [22]. In Kazakhstan the contingent of patients to whom cardioverter-defibrillators are implanted, men predominate (83.9%), women account for 16.1%, as a rule, patients were admitted to the hospital for emergency medical care (60.2%), days of hospitalization consist averaged 10.8 \pm 2.93 [1, 15].

Patient-centered care in health care is defined as providing care that is consistent with the values, needs and desires of patients and is achieved when clinicians engage patients in discussions and decisions about health issues [5,17]. An increase in ICD surgical interventions is observed annually, and one of the tasks is to provide patients and family members with the information necessary to participate in future decisions about the end of the life of their device and other aspects [4,12].

The aim is to study the satisfaction of ICD patients with information about technology cardioverter-defibrillator implantation.

Materials and methods. In order to implement the set tasks, we have developed a questionnaire for patients with

the aim of studying the issues of informing patients about ICD. The questionnaire is adapted from the study by Pedersen S. co-authors [21]. Due to the epidemiological situation associated with COVID-19, the survey was conducted by phone. The patient's oral consent to participate in the survey was previously obtained. With the patient's consent, the survey was recorded, but not all patients agreed to the recording. The survey was conducted in the language preferred by the patient himself, Russian or Kazakh. The survey was conducted in the period 2020, among patients who received an ICD in the period from 2017 to 2020 in Almaty city and Kyzylorda region. Initially, it was planned to conduct a face-to-face survey, however, due to the epidemiological situation related to COVID, the results of an online survey were provided. It was also impossible to complete the survey of four respondents due to poor telephone connection.

Statistical processing was carried out using the SPSS 13 software (IBM, USA). The variables are presented as the median Me [Q1, Q3]. The analysis of frequency characteristics of qualitative indicators was carried out using nonparametric methods using the Pearson criterion (χ^2). Differences in the data were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The Local Ethics Committee of Kazakhstan's Medical University «Higher School of Public Health» (Almaty, Kazakhstan) approved the study.

Results

The Almaty city 20.6% and Kyzylorda region 6.7% respondents indicated neutral or unsatisfactory level of providing information on the effect of ICD ($P < 0.009$).

More than a third of the respondents assessed neutral or unsatisfactory level of the received information about the impact of ICD on driving a car, traveling, playing sports or other activities: in Almaty city 33.4% (not satisfied (14.6%) or little dissatisfied (4.2%) neutral (14.6%)) and that of the Kyzylorda region 20.0% (not satisfied (6.7%) or little dissatisfied (13.3%)) ($P < 0.021$). Only 39.7% of respondents are satisfied with the knowledge they received about what shock means and when they occur, where the participants in Almaty rated 12.5% as neutral and 62.5% (not satisfied (45.8%) or little dissatisfied (16.7%)) as unsatisfactory, while the respondents from Kyzylorda oblast totaled 13, 4% (not satisfied (6.7%) or little dissatisfied (6.7%)) ($P < 0.001$) and how daily life might change (not satisfied (6.7%) or little dissatisfied (13.3%) neutral (6.7%)) ($P < 0.046$). A negative trend is that only 10.4% of the respondents in Almaty and 46.6% of the Kyzylorda region ($P < 0.001$) assessed satisfactorily the information about what a family member or patient should expect in case of shock, as well as with whom it will be possible to contact when the state of shock occurs in the Kyzylorda region was 86.7% and in Almaty 33.4% ($P < 0.004$).

Only respondents from Almaty indicated neutral or unsatisfactory 27.1% (not satisfied (10.4%) or little dissatisfied (4.2%) neutral (12.5%)) ($P < 0.004$) on informing how to care for a wound after implantation and to manage pain, symptoms and medication when returning home 27.1% (not satisfied (8.3%) or little dissatisfied (4.2%) neutral (14.6%)) ($P < 0.002$) (see table 1).

Table 1.

Informing Patients About Cardioverter Defibrillator Implantation.

		Kyzylord a region	Almaty city	Total	P <	Male	Female	Total	P <
		N (%)	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	N (%)	
Reasons for getting an ICD	neutral		1 (2,1)	1 (1,6)	0,156	1 (2,1)		1 (1,6)	0,670
	satisfied enough		9 (18,8)	9 (14,3)		6 (12,5)	3 (20,0)	9 (14,3)	
	very satisfied	15 (100,0)	38 (79,2)	53 (84,1)		41 (85,4)	12 (80,0)	53 (84,1)	
	Total	15 (100,0)	48 (100,0)	63 (100,0)		48 (100,0)	15 (100,0)	63 (100,0)	
How ICD works	Not/little satisfied		2 (4,2)	2 (3,2)	0,275		2 (13,4)	2 (3,2)	0,073
	neutral		3 (6,3)	3 (4,8)		3 (6,3)		3 (4,8)	
	satisfied enough		8 (16,7)	8 (12,7)		5 (10,4)	3 (20,0)	8 (12,7)	
	very satisfied	15 (100,0)	35 (72,9)	50 (79,4)		40 (83,3)	10 (66,7)	50 (79,4)	
What are the benefits of ICD	Not/little satisfied		4 (8,4)	4 (6,4)	0,188		4 (26,7)	4 (6,4)	0,003
	neutral		3 (6,3)	3 (4,8)		3 (6,3)		3 (4,8)	
	satisfied enough		8 (16,7)	8 (12,7)		5 (10,4)	3 (20,0)	8 (12,7)	
	very satisfied	15 (100,0)	33 (68,8)	48 (76,2)		40 (83,3)	8 (53,3)	48 (76,2)	
Disadvantages of ICD	Not/little satisfied		5 (10,4)	5 (7,9)	0,188	1 (2,1)	4 (26,7)	5 (7,9)	0,019
	neutral		2 (4,2)	2 (3,2)		2 (4,2)		2 (3,2)	
	satisfied enough		8 (16,7)	8 (12,7)		5 (10,4)	3 (20,0)	8 (12,7)	
	very satisfied	15 (100,0)	33 (68,8)	48 (76,2)		40 (83,3)	8 (53,3)	48 (76,2)	
What to do if an ICD shock occurs	Not/little satisfied	10 (66,7)	29 (60,4)	39 (61,9)	0,127	31 (64,6)	8 (53,3)	39 (61,9)	0,239
	neutral	4 (26,7)	6 (12,5)	10 (15,9)		6 (12,5)	4 (26,7)	10 (15,9)	
	satisfied enough	1 (6,7)	6 (12,5)	7 (11,1)		4 (8,3)	3 (20,0)	7 (11,1)	
	very satisfied		7 (14,6)	7 (11,1)		7 (14,6)		7 (11,1)	
How to move your arm, where is the implant	Not/little satisfied		5 (10,5)	5 (8,0)	0,092	2 (4,2)	3 (20,0)	5 (8,0)	0,278
	neutral		2 (4,2)	2 (3,2)		1 (2,1)	1 (6,7)	2 (3,2)	
	satisfied enough	2 (13,3)	19 (39,6)	21 (33,3)		17 (35,4)	4 (26,7)	21 (33,3)	
	very satisfied	13 (86,7)	22 (45,8)	35 (55,6)		28 (58,3)	7 (46,7)	35 (55,6)	
What is the overall prognosis and how can my condition progress with ICD	Not/little satisfied	2 (13,3)	6 (12,5)	8 (12,7)	0,699	5 (10,4)	4 (20,0)	8 (12,7)	0,293
	neutral	4 (26,7)	7 (14,6)	11 (17,5)		10 (20,8)	1 (6,7)	11 (17,5)	
	satisfied enough	5 (33,3)	18 (37,5)	23 (36,5)		15 (31,3)	8 (53,3)	23 (36,5)	
	very satisfied	4 (26,7)	17 (35,4)	21 (33,3)		18 (37,5)	3 (20,0)	21 (33,3)	
Can ICD Protect Against Heart Attack?	Not satisfied	4 (26,7)	7 (14,6)	11 (17,5)	0,212	9 (18,8)	2 (13,3)	11 (17,5)	0,894
	a little dissatisfied		5 (10,4)	5 (7,9)		4 (8,3)	1 (6,7)	5 (7,9)	
	neutral	6 (40,0)	10 (20,8)	16 (25,4)		13 (27,1)	3 (20,0)	16 (25,4)	
	satisfied enough	4 (26,7)	15 (31,3)	19 (30,2)		13 (27,1)	6 (40,0)	19 (30,2)	
Impact of the ICD on the initial condition of the patient	Not satisfied		6 (12,5)	6 (9,5)	0,009	4 (8,3)	2 (13,3)	6 (9,5)	0,950
	a little dissatisfied	1 (6,7)	2 (4,2)	3 (4,8)		2 (4,2)	1 (6,7)	3 (4,8)	
	neutral		4 (8,3)	4 (6,3)		3 (6,3)	1 (6,7)	4 (6,3)	
	satisfied enough	1 (6,7)	19 (39,6)	20 (31,7)		15 (31,3)	5 (33,3)	20 (31,7)	
How daily life can change	Not satisfied	1 (6,7)	8 (16,7)	9 (14,3)	0,046	7 (14,6)	2 (13,3)	9 (14,3)	0,565
	a little dissatisfied	2 (13,3)	2 (4,2)	4 (6,3)		3 (6,3)	1 (6,7)	4 (6,3)	
	neutral	1 (6,7)	5 (10,4)	6 (9,5)		3 (6,3)	3 (20,0)	6 (9,5)	
	satisfied enough	1 (6,7)	18 (37,5)	19 (30,2)		16 (33,3)	3 (20,0)	19 (30,2)	
Impact of ICD on driving a car or other activities that you enjoy	Not satisfied	1 (6,7)	7 (14,6)	8 (12,7)	0,021	6 (12,5)	2 (13,3)	8 (12,7)	0,743
	a little dissatisfied	2 (13,3)	2 (4,2)	4 (6,3)		3 (6,3)	1 (6,7)	4 (6,3)	
	neutral		7 (14,6)	7 (11,1)		5 (10,4)	2 (13,3)	7 (11,1)	
	satisfied enough	1 (6,7)	16 (33,3)	17 (27,0)		15 (31,3)	2 (13,3)	17 (27,0)	
Effect of age on ICD performance	Not satisfied	5 (33,3)	15 (31,3)	20 (31,7)	0,219	14 (29,2)	6 (40,0)	20 (31,7)	0,921
	a little dissatisfied	1 (6,7)	4 (8,3)	5 (7,9)		4 (8,3)	1 (6,7)	5 (7,9)	
	neutral	4 (26,7)	7 (14,6)	11 (17,5)		9 (18,8)	2 (13,3)	11 (17,5)	
	satisfied enough	3 (20,0)	21 (43,8)	24 (38,1)		19 (39,6)	5 (33,3)	24 (38,1)	
	very satisfied	2 (13,3)	1 (2,1)	3 (4,8)		2 (4,2)	1 (6,7)	3 (4,8)	

Table 1 continue.

What you need to know about ICD for end-stage heart failure or death	Not satisfied	7 (46,7)	11 (22,9)	18 (28,6)	0,105	14 (29,2)	4 (26,7)	18 (28,6)	0,837
	a little dissatisfied		2 (4,2)	2 (3,2)		1 (2,1)	1 (6,7)	2 (3,2)	
	neutral	5 (33,3)	8 (16,7)	13 (20,6)		11 (22,9)	2 (13,3)	13 (20,6)	
	satisfied enough	2 (13,3)	21 (43,8)	23 (36,5)		17 (35,4)	6 (40,0)	23 (36,5)	
	very satisfied	1 (6,7)	6 (12,5)	7 (11,1)		5 (10,4)	2 (13,3)	7 (11,1)	
How to care for a wound after implantation	Not satisfied		5 (10,4)	5 (7,9)	0,004	4 (8,3)	2 (13,3)	6 (9,5)	0,714
	a little dissatisfied		2 (4,2)	2 (3,2)		2 (4,2)	2 (13,3)	4 (6,3)	
	neutral		6 (12,5)	6 (9,5)		8 (16,7)	2 (13,3)	10 (15,9)	
	satisfied enough	4 (26,7)	25 (52,1)	29 (46,0)		20 (41,7)	5 (33,3)	25 (39,7)	
	very satisfied	11 (73,3)	10 (20,8)	21 (33,3)		14 (29,2)	4 (26,7)	18 (28,6)	
How to manage pain, symptoms, and medication when you get home	Not/little satisfied		6 (12,5)	6 (9,5)	0,002	5 (10,4)	2 (13,4)	7 (11,1)	0,847
	neutral		7 (14,6)	7 (11,1)		5 (10,4)	1 (6,7)	6 (9,5)	
	satisfied enough	3 (20,0)	24 (50,0)	27 (42,9)		23 (47,9)	6 (40,0)	29 (46,0)	
	very satisfied	12 (80,0)	11 (22,9)	23 (36,5)		15 (31,3)	6 (40,0)	21 (33,3)	
What does shock mean when they happen	Not/little satisfied	2 (13,4)	30 (62,5)	32 (50,8)	0,001	23 (47,9)	9 (60,0)	32 (50,8)	0,914
	neutral		6 (12,5)	6 (9,5)		5 (10,4)	1 (6,7)	6 (9,5)	
	satisfied enough	9 (60,0)	5 (10,4)	14 (22,2)		11 (22,9)	3 (20,0)	14 (22,2)	
	very satisfied	4 (26,7)	7 (14,6)	11 (17,5)		9 (18,8)	2 (13,3)	11 (17,5)	
What to expect for your family member or you if shock occurs	Not/little satisfied	4 (26,6)	38 (79,9)	42 (66,7)	0,001	32 (66,7)	10 (66,6)	42 (66,7)	0,902
	neutral	4 (26,7)	5 (10,4)	9 (14,3)		6 (12,5)	3 (20,0)	9 (14,3)	
	satisfied enough	2 (13,3)	4 (8,3)	6 (9,5)		5 (10,4)	1 (6,7)	6 (9,5)	
	very satisfied	5 (33,3)	1 (2,1)	6 (9,5)		5 (10,4)	1 (6,7)	6 (9,5)	
Who can be contacted when a state of shock occurs	Not/little satisfied	2 (13,4)	29 (60,4)	31 (49,2)	0,004	24 (50,0)	7 (46,6)	31 (49,2)	0,729
	neutral		3 (6,3)	3 (4,8)		2 (4,2)	1 (6,7)	3 (4,8)	
	satisfied enough	3 (20,0)	7 (14,6)	10 (15,9)		9 (18,8)	1 (6,7)	10 (15,9)	
	very satisfied	10 (66,7)	9 (18,8)	19 (30,2)		13 (27,1)	6 (40,0)	19 (30,2)	

The largest number of female respondents rated the information received about the causes of ICD as satisfactory; among the answers, the female gender prevails at 100.0% compared to 97.9% for the male. Information about how the ICD works is little or completely dissatisfied with 13.4% of female respondent's $P < 0.073$.

The information received about the benefits of ICD was noted neutrally by 6.3% of males, and little or completely dissatisfied by 26.7% of females ($P < 0.003$).

Informing the participants about the deficiencies of the ICD, 6.3% of male and 26.7% of female, $P < 0.019$, indicated neutral or worse, not sufficiently satisfactory. From the presented answer to the question of what to do if a shock from ICD occurs, it was revealed that the largest number were not satisfied with the information received, 60.3% (of which 53.3% were female and 64.6 male). 6.3% of male and 26.7% of female were not satisfied with the information received on how to move the arm, where the implant is located ($P < 0.278$). What the prognosis and course of the disease with ICD and possible progression might be, 17.5% gave a neutral assessment (20.8% prevail among males, compared with 6.7% for females). 12.7% are not satisfied with the information received (female 20.0% and male 10.4% ($P < 0.293$)). 25.4% rated it as neutral and 25.4% as insufficiently satisfactory in informing the question regarding the possibility of protecting the ICD from heart attack. Of these, 27.1% of male and 20.0% of female gave a neutral assessment, as well as 27.1% of male and 20.0% of female were not satisfactory enough ($P < 0.894$). The largest number of respondents gave a satisfactory assessment of the information they received about the

impact of ICD on the initial state of the respondent 81.3% male and 73.3% female. When studying the question of satisfaction with the information received about the effect of ICD on driving a car, traveling, playing sports, having sex, or engaging in other activities, 29.2% of male and 33.3% of female rated it as neutral and worse ($P < 0.743$).

More than a third of respondents, 31.3% of male and 33.4% of female, rated the information received as not satisfactory what to know about ICD for end-stage heart failure or death ($P < 0.837$). On a positive note, 79.2% of male and 80.0% of female are satisfied with the knowledge of how to care for a wound after implantation and manage pain, symptoms and medication after returning home.

A negative trend is a low assessment of satisfaction of only 41.7% of men and 33.3% of female with the knowledge received about what shock means and when they occur ($P < 0.914$), as well as the information provided about what to expect a family member or to the patient with the occurrence of a state of shock in 20.8% of men and 13.4% of female. Only 45.9% of men and 46.1% of female ($P < 0.729$) were satisfied with the knowledge that something can be done to minimize the number of non-critical blows or shock.

Discussion

The role of communication in providing patient-centered care has been proven in various studies, especially for patients with ICD, who may experience negative effects associated with technology. Our results represent the first study in Kazakhstan to examine patient participation in decision-making in therapy. Studies on informing patients

with ICD presented by international authors note the importance of informing patients about the possible positive and negative effects of ICD, such as the occurrence of sudden shock, or about stopping the activity of the ICD [21,26]. Four topics were noted that must be voiced and explained without fail to the patient: the installation of an ICD for heart failure can seriously disrupt the lives of patients; patients had a positive but unrealistic view of the ICD; patients had negative / ambivalent opinions about ICD; medical decision making included aspects of participatory decision making and informed consent. Patients without ICD felt less benefit and were less supportive of decision making, therefore interventions needed should include the development and validation of processes for making informed decisions about ICD [10,8].

In the study of informing patients about ICD, in general, there is a positive trend among the respondents of the Kyzylorda region in comparison with the city of Almaty. Accordingly, primary care providers, in conjunction with the inpatient service, should strengthen their efforts to educate patients about ICD, possibly through the development of joint strategies. The study of informing patients about ICD revealed insufficient information among female representatives about the advantages of ICD ($P < 0.003$), and its disadvantages ($P < 0.019$).

In addition, there were no statistically significant results in informing patients about the reasons for receiving ICD ($P < 0.156$), how the ICD works ($P < 0.275$), about the advantages of ICD and its disadvantages ($P < 0.188$), what to do if shock from ICD occurs ($R < 0.127$), how to move the arm, where the implant is located ($P < 0.092$), prognosis and course of the disease with ICD and possible progression ($P < 0.699$), the ability to protect the ICD from a heart attack ($P < 0.212$), the effect of age on ICD performance ($P < 0.219$) what to know about ICD for end-stage heart failure or death ($P < 0.105$), however, prior to referring patients for ICD surgery, it is very important to focus the attention of healthcare providers on the above issues and educate patients on all points.

Future direction: guidelines for primary care physicians and nurses should be developed, including sections on ICD patient management, information to raise awareness of ICD I patients. Providing regular training on ICD patient management and new types of ICD for primary care specialist is essential to improve patient management. In order to improve medical literacy among patients with coronary artery disease, it is necessary to include the topic of ICD in patient education programs at the primary care level.

Conclusion

The implantation of a cardioverter-defibrillator is one of the effective technologies, however, it is associated with both positive and negative effects. Informing patients about the possible negative consequences, as well as changes in daily life with ICD is important, which is carried out at an insufficient level in Almaty in comparison with the Kyzylorda region.

Contribution of the authors: All authors have made an equal contribution to the writing of the article.

Begisbayev T.S. - this author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation

Begisbayev T.S., Brimzhanova M.D., Akhtaeva N.S., Toleugali Sh.E. - data collection, analysis, methodology, writing original draft.

Kosherbayeva L.K. - scientific management of the study, writing - review & editing.

The Conflict of interest: Authors declare that there are no conflicts of interest.

Authors claim a lack of funding. There is no financial support and sponsorship.

Information about the publication: The results of this study have not been previously published in other journals and are not awaiting review by other publishers.

Литература:

1. Камалиев М.А., Альмуханова А.Б., Банаева М., Перемитина А.Д. Медицинская эффективность после имплантации кардиовертер-дефибриллятора // Вестник КазНМУ. 2018. №03-2018 С.283-284

2. Anantha Narayanan M., Wakil K., Reddy Y.N., Baskaran J., Deshmukh A., Benditt D.G., Adabag S. Efficacy of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // JACC Clin Electrophysiol. 2017 Sep.3(9):962-970. doi: 10.1016/j.jacep.2017.02.006. Epub 2017 May 31. PMID: 29759721.

3. Bazoukis G., Tse G., Korantzopoulos P., Liu T., Letsas K.P., Stavrakis S., Naka K.K. Impact of Implantable Cardioverter-Defibrillator Interventions on All-Cause Mortality in Heart Failure Patients: A Meta-Analysis // Cardiol Rev. 2019 May/Jun. 27(3):160-166. doi: 10.1097/CRD.0000000000000226. PMID: 30052536.

4. Chute C.G. Coding patient information, reimbursement for care, and the ICD transition. Virtual Mentor. 2013 Jul 1. 15(7):596-9. doi: 10.1001/virtualmentor.2013.15.7.stas1-1307. PMID: 23890432.

5. Constand M.K., MacDermid J.C., et al. Scoping review of patient-centered care approaches in healthcare // BMC Health Serv Res. 2014. 14:271. Published 2014 Jun 19. doi:10.1186/1472-6963-14-271

6. Goldenberg I., Huang D.T., Nielsen J.C. The role of implantable cardioverter-defibrillators and sudden cardiac death prevention: indications, device selection, and outcome // Eur Heart J. 2020 Jun 1. 41(21):2003-2011. doi: 10.1093/eurheartj/ehz788. PMID: 31713598.

7. Higuera L., Holbrook R., Wherry K., et al. Comparison of cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillator therapy in patients for primary prevention in Latin America: an analysis using the Improve SCA study // J Med Econ. 2021 Jan-Dec. 24(1):173-180. doi: 10.1080/13696998.2021.1877451. PMID: 33471579.

8. Hill L.M., McIlpatrick S., Taylor B., Dixon L., Fitzsimons D. Implantable cardioverter defibrillator (ICD) functionality: patient and family information for advanced decision-making // BMJ Support Palliat Care. 2019 Nov 26;bmjspcare-2019-001835. doi: 10.1136/bmjspcare-2019-001835. Epub ahead of print. PMID: 31771959.

9. Cardiovascular diseases (CVDs) / Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (Accessed 28 August 2021).

10. Johnson A.E., Bell Y.K., Hamm M.E., Saba S.F., Myaskovsky L. A Qualitative Analysis of Patient-Related Factors Associated With Implantable Cardioverter Defibrillator Acceptance // *Cardiol Ther.* 2020 Dec. 9(2):421-432. doi: 10.1007/s40119-020-00180-9. Epub 2020 May 31. PMID: 32476091; PMCID: PMC7584700.
11. Kedia R., Saeed M. Implantable cardioverter-defibrillators: indications and unresolved issues // *Tex Heart Inst J.* 2012. 39(3):335-341.
12. Kitson A., Marshall A., Bassett K., Zeitz K. What are the core elements of patient-centred care? A narrative review and synthesis of the literature from health policy, medicine and nursing // *J Adv Nurs.* 2013 Jan. 69(1):4-15. doi: 10.1111/j.1365-2648.2012.06064.x. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22709336.
13. Konstantino Y., Shafat T., et al. Incidence of Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy and Mortality in Primary and Secondary Prevention of Sudden Cardiac Death // *Isr Med Assoc J.* 2015 Dec. 17(12):760-3. PMID: 26897978.
14. Lui M, Safiri S, Mereke A, et al. Burden of Ischemic Heart Disease in Central Asian Countries, 1990-2017 // *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021. 33:100726. Published 2021 Feb 7. doi:10.1016/j.ijcha.2021.100726
15. Bapayeva M.K., Almukhanova A.B., Kamaliyev M.A., et al. Organization of Interventional Arrhythmological Care in The Republic Of Kazakhstan Sys Rev Pharm // A multifaceted review journal in the field of pharmacy. 2020. 11(4): 419-421. E-ISSN 0976-2779 P-ISSN 0975-8453
16. Masri Ahmad et al. Wearable Cardioverter-Defibrillator Therapy for the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Systematic Review and Meta-Analysis // *JACC. Clinical electrophysiology* vol. 2019. 5,2: 152-161. doi:10.1016/j.jacep.2018.11.011
17. Mead N., Bower P. Patient-centredness: a conceptual framework and review of the empirical literature // *Soc Sci Med.* 2000. 14:1087–1110. doi: 10.1016/S0277-9536(00)00098-8.
18. Mealing S., Woods B., Hawkins N., et al. Cost-effectiveness of implantable cardiac devices in patients with systolic heart failure // *Heart.* 2016 Nov 1. 102(21):1742-1749. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308883. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27411837; PMCID: PMC5099208.
19. Mirowski M., Reid P.R., et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings // *N Engl J Med* 1980;303(6):322–4
20. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2016 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* 2016. 133:e38–e360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
21. Pedersen S.S., Knudsen C., et al. Living with an implantable cardioverter defibrillator: patients' preferences and needs for information provision and care options // *Europace.* 2017 Jun 1;19(6):983-990. doi: 10.1093/europace/euw109. PMID: 27267553
22. Pekka-Raatikainen M.J., Arnar D.O., et al. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017. Report from the European Heart Rhythm Association // *Europace.* 2017. Vol. 19. P.81-90.
23. Pick J.M., Batra A.S. Implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary and secondary prevention: indications and outcomes. *Cardiol Young.* 2017 Jan. 27(S1):S126-S131. doi: 10.1017/S1047951116002365. PMID: 28084973.
24. Roth G.A., Abate D., Abate K.H., et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet.* 2018. 392:1736-1788
25. Shun-Shin M.J., Zheng S.L., et al. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials // *Eur Heart J.* 2017 Jun 7. 38(22):1738-1746. doi: 10.1093/eurheartj/ehx028. PMID: 28329280; PMCID: PMC5461475. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28329280/>
26. Strachan P.H., de Laat S., Carroll S.L., et al. Readability and content of patient education material related to implantable cardioverter defibrillators // *J Cardiovasc Nurs.* 2012. 27(6):495-504. doi:10.1097/JCN.0b013e31822ad3dd
27. Townsend N., Kazakiewicz D., Lucy Wright F. et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe // *Nat Rev Cardiol.* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00607-3>
28. Vehmeijer J.T., Brouwer T.F., et al. Implantable cardioverter-defibrillators in adults with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis // *Eur Heart J.* 2016 May 7. 37(18):1439-48. doi: 10.1093/eurheartj/ehv735. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26873095; PMCID: PMC4914887. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873095/>
29. Woodward M. Cardiovascular Disease and the Female Disadvantage // *Int J Environ Res Public Health.* 2019. 16(7):1165. Published 2019 Apr 1. doi:10.3390/ijerph16071165

References: [1]

1. Kamaliev M.A., Al'muhanova A.B., Bapaeva M., Peremitina A.D. Meditsinskaya effektivnost' posle implantatsii kardioverter-defibrilyatora [Medical efficacy after implantation of a cardioverter defibrillator]. *Vestnik KazNMU [Bulletin of KazNMU].* 2018. №03-2018 C 283-284

Corresponding Author

Begisbaev Temirkhan – PhD student, Kazakhstans Medical University "Higher School of Public Health", Almaty, Republic of Kazakhstan.

Mailing address: 19A Gagarina Street, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Email: phhtahtaph@gmail.com

Phone: +7777 027 08 95

Получена: 30 сентября 2021 / Принята: 07 февраля 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.009

УДК 614.8:517(574)

АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ ОТ НЕСЧАСТНЫХ СЛУЧАЕВ, ТРАВМ И ОТРАВЛЕНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Роман Ни¹, <https://orcid.org/0000-0002-7562-2096>

Дарига С. Смаилова¹, <http://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

Серик Е. Ибраев², <https://orcid.org/0000-0002-7828-3042>

Кенес Р. Акильжанов³, <https://orcid.org/0000-0002-3342-2424>

Айнур М. Елисинова³, <https://orcid.org/0000-0002-3958-6809>

Алтын М. Арингазина⁴, <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

¹ Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

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

³ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

⁴ Каспийский Университет, Каспийская Международная школа медицины, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность. Травматизм имеет большую социально-экономическую значимость, поскольку приводит к высокому уровню нетрудоспособности и медико-социальным последствиям: инвалидности и смертности. Ежегодно во всем мире от травм умирает более 5 миллионов человек. Из насчитывающихся сейчас в мире 300 млн. инвалидов значительную часть составляют жертвы дорожно-транспортных происшествий.

Цель: изучение смертности от несчастных случаев, травм и отравлений в Республике Казахстан.

Материалы и методы. Проведен сравнительный ретроспективный анализ смертности от несчастных случаев, травм и отравлений в разрезе регионов Республики Казахстан за 2010-2020 годы по данным статистических сборников "Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения", в том числе Мединформ.

Результаты исследования. За последние 10 лет по Республике Казахстан в динамике отмечается значительное снижение смертности от несчастных случаев, травм и отравлений. Наблюдается высокая смертность в 2004-2006 годах, варьируя в пределах 148-150,2 на 100 тыс. населения. В 2019 году среднереспубликанский показатель смертности от несчастных случаев, травм и отравлений составил 65,35 на 100 тыс. населения. Наблюдается высокий показатель смертности в Восточно-Казахстанской (108,66) и Северо-Казахстанской (107,14) областях. Самая низкая смертность зарегистрирована в г. Нур-Султан (38,02) и Кызылординской области (38,55).

Заключение. Таким образом, в Казахстане в динамике отмечается снижение смертности от несчастных случаев, травм и отравлений. Несмотря на снижение смертности в регионах Северного Казахстана отмечается высокая смертность от несчастных случаев, травм и отравлений в данной части страны сравнительно с Южным и Западным Казахстаном.

Ключевые слова: травматизм, эпидемиология травматизма, экономическое бремя, смертность, несчастные случаи, травмы, отравления.

Abstract

ANALYSIS OF MORTALITY FROM ACCIDENTS, INJURIES AND POISONING IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Roman Ni¹, <https://orcid.org/0000-0002-7562-2096>

Dariga S. Smailova¹, <http://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

Serik E. Ibrayev², <https://orcid.org/0000-0002-7828-3042>

Kenes R. Akilzhanov³, <https://orcid.org/0000-0002-3342-2424>

Ainur M. Yelissinova³, <https://orcid.org/0000-0002-3958-6809>

Altyn M. Aringazina⁴, <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

¹ Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health, Almaty c., Republic of Kazakhstan;

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

³ NCJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan;

⁴ Caspian University, Caspian International School of Medicine, Almaty, the Republic of Kazakhstan.

Background. Injury has a great socio-economic importance, since it leads to a high level of disability and medical and social consequences: disability and mortality. More than 5 million people die from injuries worldwide every year. Of the 300 million people with disabilities in the world today, a significant proportion are victims of road traffic accidents.

The aim: is to study mortality from accidents, injuries and poisoning in the Republic of Kazakhstan.

Materials and methods. A comparative retrospective analysis of mortality from accidents, injuries and poisoning in the context of the regions of the Republic of Kazakhstan for 2010-2020 was carried out according to the statistical collections "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations", including Medinform.

Results. Over the past 10 years, a significant decrease in mortality from accidents, injuries and poisoning has been observed in the dynamics of the Republic of Kazakhstan. There is a high mortality rate in 2004-2006, varying in the range of 148-150.2 per 100 thousand population. In 2019, the national average mortality rate from accidents, injuries and poisoning was 65.35 per 100 thousand population. There is a high mortality rate in the East Kazakhstan (108.66) and North Kazakhstan (107.14) regions. The lowest mortality rate was recorded in the city of Nur-Sultan (38.02) and the Kyzylorda region (38.55).

Conclusion. Thus, in Kazakhstan, there is a decrease in mortality from accidents, injuries and poisoning in dynamics. Despite the decrease in mortality in the regions of northern Kazakhstan, there is a high mortality rate from accidents, injuries and poisoning in this part of the country compared to southern and western Kazakhstan.

Key words: *traumatism, epidemiology of traumatism, economic burden, mortality, accidents, injuries, poisonings.*

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ЖАЗАТАЙЫМ ОҚИҒАЛАРДАН, ЖАРАҚАТТАРДАН ЖӘНЕ УЛАНУДАН БОЛАТЫН ӨЛІМ-ЖІТІМДІ ТАЛДАУ

Ни Роман¹, <https://orcid.org/0000-0002-7562-2096>

Дарига С. Смаилова¹, <http://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

Серик Е. Ибраев², <https://orcid.org/0000-0002-7828-3042>

Кенес Р. Акильжанов³, <https://orcid.org/0000-0002-3342-2424>

Айнур М. Елисинова³, <https://orcid.org/0000-0002-3958-6809>

Алтын М. Арингазина⁴, <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

¹ Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

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

³ КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.

⁴ Каспий университеті, Каспий халықаралық медицина мектебі, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Зерттеудің өзектілігі. Жарақаттанудың үлкен әлеуметтік-экономикалық маңызы бар, өйткені ол еңбекке қабілетсіздік пен медициналық-әлеуметтік салдардың жоғары деңгейіне әкеледі: мүгедектік пен өлім. Жыл сайын әлемде 5 миллионнан астам адам жарақаттан көз жұмады. Қазіргі таңда әлемдегі 300 млн. мүгедектің басым бөлігін жол-көлік оқиғаларының құрбандары құрайды.

Мақсаты. Қазақстан Республикасында жазатайым оқиғалардан, жарақаттардан және уланудан болатын өлім-жітімді зерделеу болып табылады.

Материалдары мен әдістері. "Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі" статистикалық жинағының, оның ішінде Мединформның деректері бойынша 2010-2020 жылдары Қазақстан Республикасының өңірлері бөлінісінде жазатайым оқиғалардан, жарақаттардан және уланудан болатын өлім-жітімге салыстырмалы ретроспективті талдау жүргізілді.

Зерттеу нәтижелері. Соңғы 10 жылда Қазақстан Республикасы бойынша жазатайым оқиғалардан, жарақаттардан және уланудан болатын өлім-жітімнің айтарлықтай төмендеуі байқалады. 2004-2006 жылдары өлім-жітімнің жоғары болуы байқалады, 100 мың халыққа шаққанда 148-150,2 шегінде ауытқиды. 2019 жылы жазатайым оқиғалардан, жарақаттардан және уланудан болатын өлім-жітімнің орташа республикалық көрсеткіші 100 мың тұрғынға шаққанда 65,35-ті құрады. Өлім-жітімнің жоғары көрсеткіші Шығыс Қазақстан (108,66) және Солтүстік Қазақстан (107,14) облыстарында байқалады. Ең төменгі өлім-жітім Нұр-Сұлтан қаласында (38,02) және Қызылорда облысында (38,55) тіркелді.

Қорытынды. Осылайша, Қазақстанда жазатайым оқиғалардан, жарақаттардан және уланудан болатын өлім-жітімнің төмендеуі байқалады. Солтүстік Қазақстан өңірлерінде өлім-жітімнің төмендеуіне қарамастан, елдің осы бөлігінде Оңтүстік және Батыс Қазақстанмен салыстырғанда жазатайым оқиғалардан, жарақаттардан және уланудан болатын өлім-жітімнің жоғары болуы байқалады.

Түйінді сөздер: *травматизм, травматизм эпидемиологиясы, экономикалық ауыртпалық, өлім, жазатайым оқиғалар, жарақаттар, уланулар.*

Библиографическая ссылка:

Ни Р., Смаилова Д.С., Ибраев С.Е., Акильжанов К.Р., Елисинова А.М., Арингазина А.М. Анализ смертности от несчастных случаев, травм и отравлений в Республике Казахстан // Наука и Здравоохранение. 2022. 1(Т.24). С. 71-78. doi 10.34689/SH.2022.24.1.009

Ni R., Smailova D.S., Ibrayev S.E., Akilzhanov K.R., Yelissinova A.M., Aringazina A.M. Analysis of mortality from accidents, injuries and poisoning in the Republic of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 71-78. doi 10.34689/SH.2022.24.1.009

Ни Р., Смаилова Д.С., Ибраев С.Е., Акильжанов К.Р., Елисинова А.М., Арингазина А.М. Қазақстан Республикасында жазатайым оқиғалардан, жарақаттардан және уланудан болатын өлім-жітімді талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 71-78. doi 10.34689/SH.2022.24.1.009

Актуальность

Растущий спрос на ресурсы здравоохранения остается глобальной проблемой. Валидные и надежные методы количественной оценки бремени болезней и травм необходимы для определения приоритетов общественного здравоохранения, разработки соответствующей политики, планирования медицинских услуг и мониторинга воздействия вмешательств [17].

Травматизм имеет большую социально-экономическую значимость, поскольку приводит к высокому уровню нетрудоспособности и медико-социальным последствиям: инвалидности и смертности [18]. В современном мире причинами смерти чаще всего являются инфаркт, злокачественные опухоли, инсульт, возникающие у человека во второй половине его жизни, в первой же половине жизни человека (от 0 до 30 лет) среди причин летальности преобладают травмы [4]. У сельских жителей, людей с низким доходом и пожилых людей уровень травматизма выше. Поэтому лица, определяющие политику, и другие заинтересованные стороны могут отдавать приоритет этим уязвимым группам населения в рамках профилактических инициатив [20].

Ежегодно во всем мире от травм умирает более 5 миллионов человек [19]. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (далее-ВОЗ) в области глобального здравоохранения, в 2016 г. в Европейском регионе ВОЗ в результате насилия и травм произошло почти полмиллиона смертей (493 471) [3]. Из насчитывающихся сейчас в мире 300 млн. инвалидов значительную часть составляют жертвы дорожно-транспортных происшествий (далее-ДТП) [7]. В Республике Казахстан дорожно-транспортный травматизм занимает первое место среди причин смертности от механических повреждений и является одной из основных причин выхода на инвалидность граждан трудоспособного возраста [9]. Число погибших в результате ДТП продолжает неуклонно расти с 1,15 миллиона в 2000 году до 1,35 миллиона в 2018 году [16]. Большинство решений, принимаемых для повышения безопасности дорожного движения, основаны на данных о ДТП, что делает их основой системы безопасности дорожного движения любой страны [15].

В 2003-2012 годах отмечалось снижение показателей травматизма в Республике Казахстан: первое ранговое место занимала Карагандинская область, второе – Павлодарская, третье – Западно-Казахстанская область [2]. Смертность от травм, несчастных случаев и отравлений имеет тенденцию к

снижению: с 82,5 тыс. человек в 2015 году до 66,59 на 100 тыс. человек в 2018 году [8]. Причиной снижения травматизма и смертности в Республике Казахстан являются ранее предпринятые действия по созданию трассовых медико-спасательных пунктов (далее - ТМСП) на аварийно опасных участках дорог республиканского значения в стране (Послание Президента Республики Казахстан от 28 января 2011 года) [9].

С целью совершенствования оказания экстренной медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях (далее - ЧС) природного и техногенного характера были определены стратегические меры по созданию 12 ТМСП на трассе Алматы - Кокшетау и 28 ТМСП на казахстанском участке трассы "Западная Европа - Западный Китай", оснащению службы медицины катастроф аэромобильным госпиталем и многопрофильным мобильным госпиталем, а также по оснащению медицинских и спасательных структур службы ЧС санитарными вертолетами и реанимобилями (Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы) [14].

Согласно Государственной программе развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020-2025 годы с целью снижения уровня травматизма и дальнейшего совершенствования деятельности трассовых медико-спасательных пунктов на аварийно-опасных участках дорог данная служба будет передана в ведение системы здравоохранения.

Постановлением Правительства Республики Казахстан от 17 июня 2021 года утвержден План действий по обеспечению безопасного труда в Республике Казахстан до 2025 года [10].

Целью настоящего исследования является изучение смертности от несчастных случаев, травм и отравлений в Республике Казахстан.

Материалы и методы исследования. Проведен сравнительный ретроспективный анализ смертности от несчастных случаев, травм и отравлений в разрезе регионов Республики Казахстан за 2010-2020 годы по данным статистических сборников "Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения" [13], в том числе Мединформ [6].

Статистические расчёты: показатель наглядности — относительная величина, указывающая на соотношение однородных показателей для разных групп или разных периодов, вычисляемая путем принятия одной из сравниваемых величин за 100.

Результаты исследования.

За последние 10 лет по Республике Казахстан в динамике отмечается значительное снижение смертности от несчастных случаев, травм и отравлений. Наблюдается высокая смертность в 2004-2006 годах, варьируя в пределах 148-150,2 на 100 тыс.населения. Первый спад показателя смертности зарегистрирован в 2008 году, что составило 125,64 на 100 тыс.населения. В 2019 году отмечен самый низкий показатель смертности, что составило 65,35 на 100 тыс.населения. Темп роста в 2019 году составил 46,31% сравнительно к 2000 году (Табл.1).

В 2019 году показатель смертности от несчастных случаев, травм и отравлений составил 48,36 на 100 тыс.человек по городу Алматы, тогда как по городу Нур-Султан на 21,4% ниже, что составило 38,02 на 100 тыс. населения.

В целом, показатели смертности в двух крупных городах ниже среднереспубликанского показателя. В динамике за 10 лет в городах республиканского значения наблюдается снижение показателя смертности от несчастных случаев, травм и отравлений (Рис.1).

Таблица 1.

Показатель смертности от несчастных случаев, травм и отравлений в Республике Казахстан за 2000-2020 годы (на 100 тыс.населения).

(Table 1. Mortality rate from accidents, injuries and poisoning in the Republic of Kazakhstan for 2000-2020 (per 100 thousand population).

Год	Показатель смертности от несчастных случаев, травм и отравлений, на 100 тыс.населения	Показатель наглядности, %
2000	141,1	100
2001	146,6	103,90
2002	143,6	101,77
2003	125	88,59
2004	148	104,89
2005	147,9	104,82
2006	150,2	106,45
2007	145,2	102,91
2008	125,64	89,04
2009	108,37	76,80
2010	108,72	77,05
2011	102,6	72,71
2012	98,25	69,63
2013	95,85	67,93
2014	87,6	62,08
2015	82,5	58,47
2016	75,05	53,19
2017	69,38	49,17
2018	66,59	47,19
2019	65,35	46,31
2020	57,76	40,9

Примечание – Составлено на основании данных Мединформ и статистического сборника Республики Казахстан

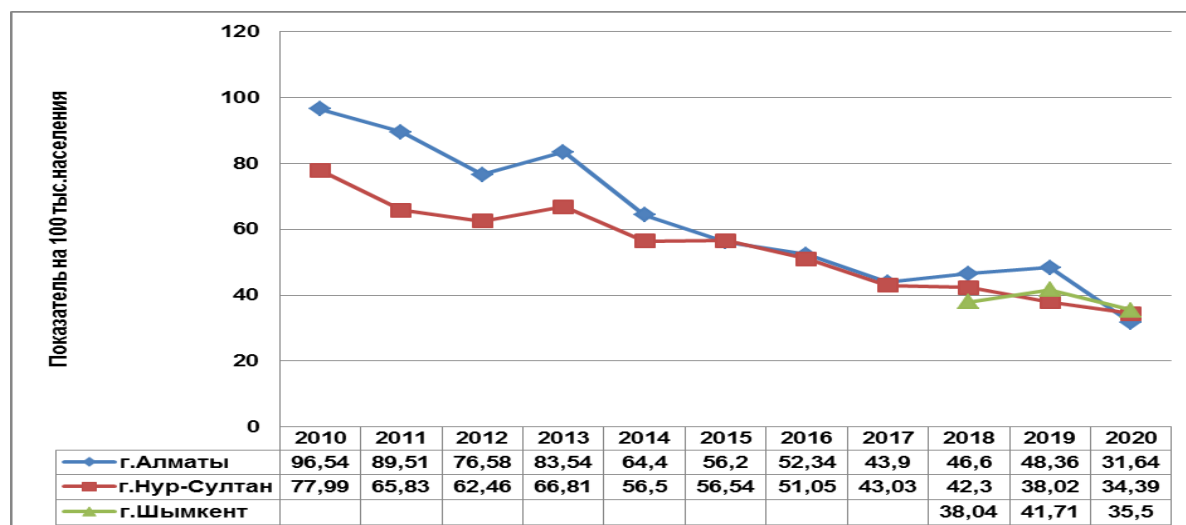


Рис.1. Показатель смертности от несчастных случаев, травм и отравлений за 2010-2020 годы по г. Алматы и Нур-Султан (Астана), Шымкент (на 100 тыс.населения).

(Fig.1. Death rate from accidents, injuries and poisoning for 2010-2020 in Almaty and Nur-Sultan (Astana), Shymkent (per 100 thousand population).

В 2019 году среднереспубликанский показатель смертности от несчастных случаев, травм и отравлений составил 65,35 на 100 тыс.населения. Наблюдается высокий показатель смертности в Восточно-

Казахстанской (108,66) (далее – ВКО) и Северо-Казахстанской (107,14) областях (далее - СКО). Самая низкая смертность зарегистрирована в г.Нур-Султан (38,02) и Кызылординской области (38,55) (Рис.2).

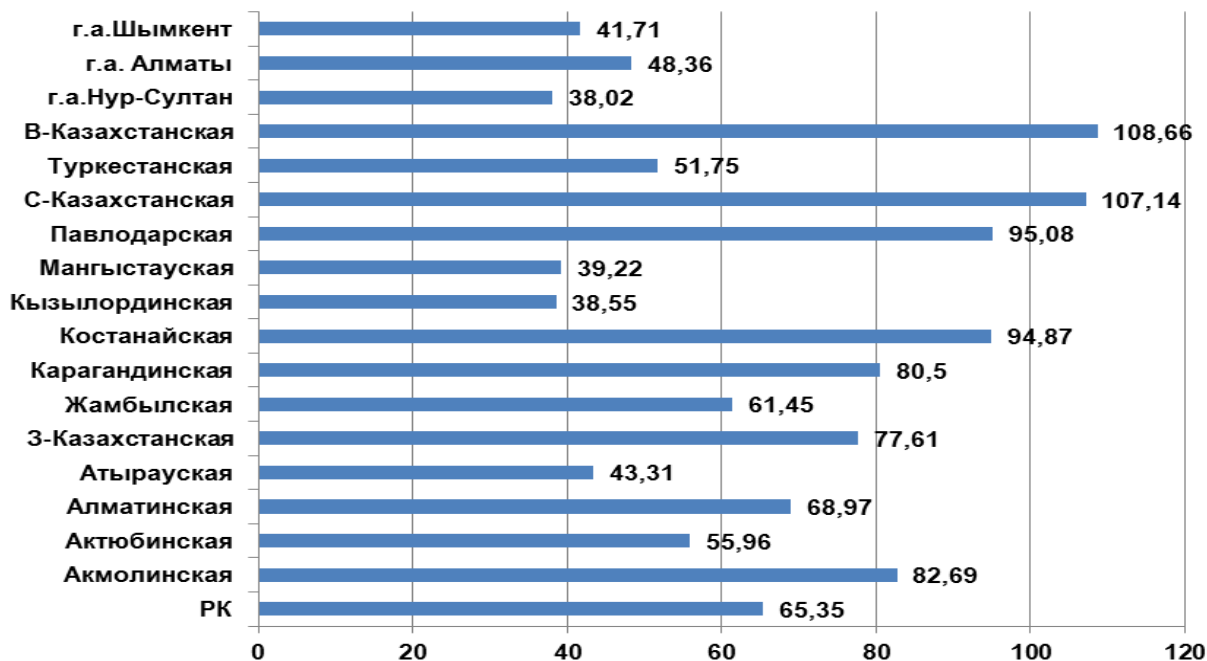


Рис.2. Показатель смертности от несчастных случаев, травм и отравлений в разрезе регионов Республики Казахстан за 2019 год (на 100 тыс.населения).

(Fig. 2. Death rate from accidents, injuries and poisoning in the context of the regions of the Republic of Kazakhstan for 2019 (per 100 thousand population)).

В разрезе регионов Северного Казахстана отмечается снижение смертности от несчастных случаев, травм и отравлений в 2010-2019 годах. В сравнении с 2010 годом в 2019 году в ВКО показатель смертности снизился на 25,4%, СКО – 35,2%, Костанайская область –

30,4%, Павлодарская область -39%, Карагандинская область – 46,3%, Акмолинская область – 28,6%. Отмечается значительное снижение в Карагандинской области с 150,04 на 100 тыс.населения в 2010 году до 80,5 на 100 тыс.населения в 2019 году (Рис.3).

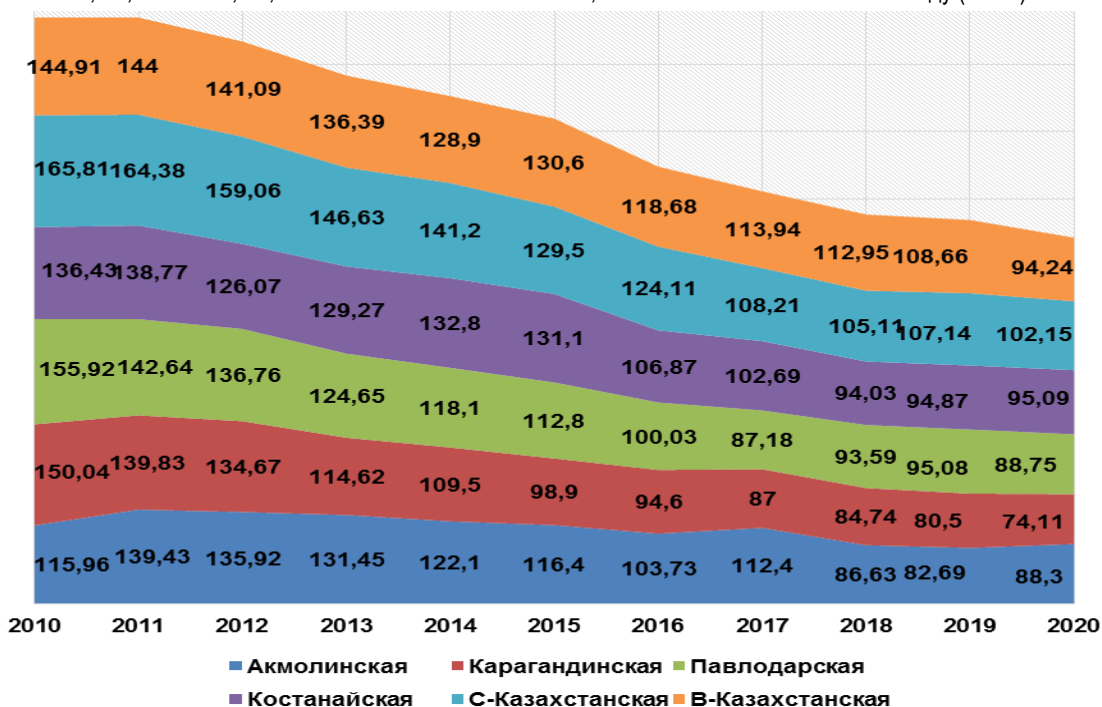


Рис.3. Анализ смертности от несчастных случаев, травм и отравлений глубиной за 2010-2020 годы в регионах Северного Казахстана (на 100 тыс.населения).

(Fig. 3. Analysis of mortality from accidents, injuries and poisonings in depth for 2010-2020 in the regions of Northern Kazakhstan (per 100 thousand population)).

Несмотря на снижение смертности в регионах Северного Казахстана отмечается высокая смертность от несчастных случаев, травм и отравлений в данной части страны сравнительно с Южным Казахстаном. Например, средний показатель смертности в Северном Казахстане составил 94,8 на 100 тыс.населения, тогда как в Южном Казахстане – 55,18 на 100 тыс.населения, что выше на 41,7%.

В Южно-Казахстанской / Туркестанской области смертность снизилась с 72,53 на 100 тыс.населения в 2010 году до 51,75 на 100 тыс.населения в 2019 году (28,6%), Кызылординская область – 37,4%, Жамбылская – 39,2%, Алматинская – 32,8%. Как было отмечено выше, в 2019 году самая низкая смертность зарегистрирована в Кызылординской области (Рис.4).

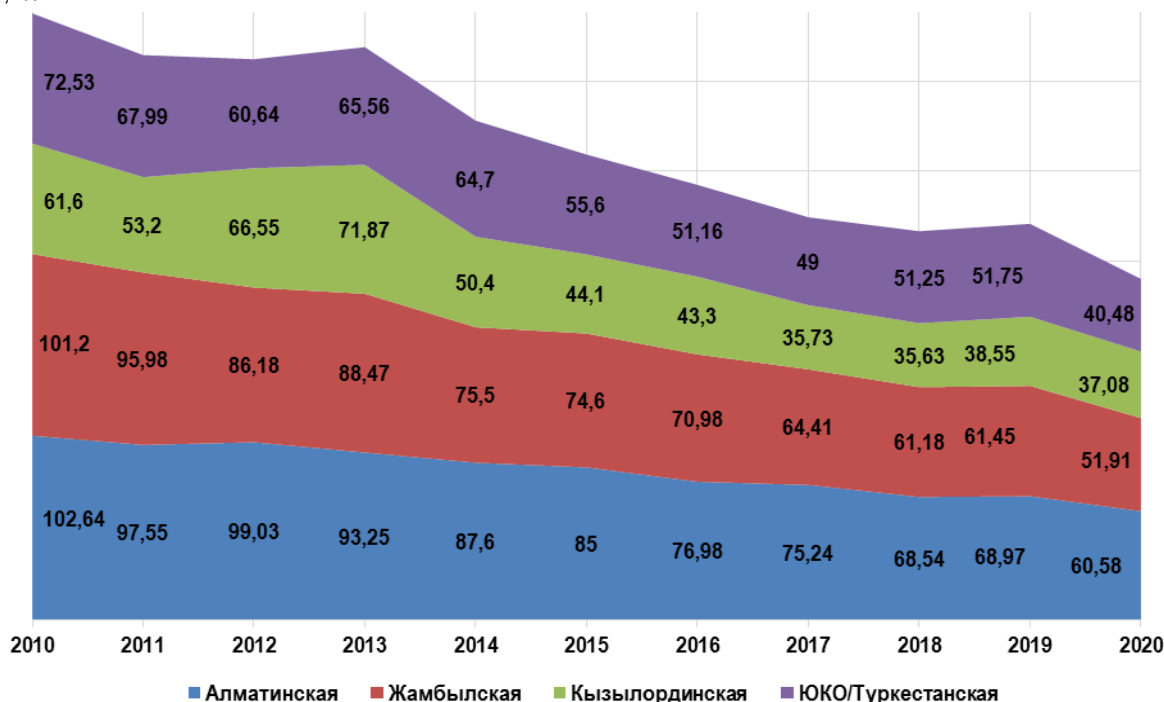


Рис.4 – Анализ смертности от несчастных случаев, травм и отравлений глубиной за 2010-2020 годы в регионах Южного Казахстана (на 100 тыс.населения).

(Fig. 4 - Analysis of mortality from accidents, injuries and poisonings in depth for 2010-2020 in the regions of South Kazakhstan (per 100 thousand population)).

В 2019 году средний показатель смертности от несчастных случаев, травм и отравлений в Западном Казахстане составил 54,02 на 100 тыс.населения, что ниже на 2,1% Южного Казахстана и 43% Северного Казахстана.

В 2019 году в Мангистауской области смертность снизилась с 62,49 на 100 тыс.населения до 39,22 на 100

тыс.населения (37,2%), Западно-Казахстанская область – 30,4%, Атырауская область 48,4%, Актыбинская – 34,5%. Отмечается значительное снижение в Атырауской области с 83,95 на 100 тыс.населения в 2010 году до 43,31 на 100 тыс.населения в 2019 году (Рис.5).

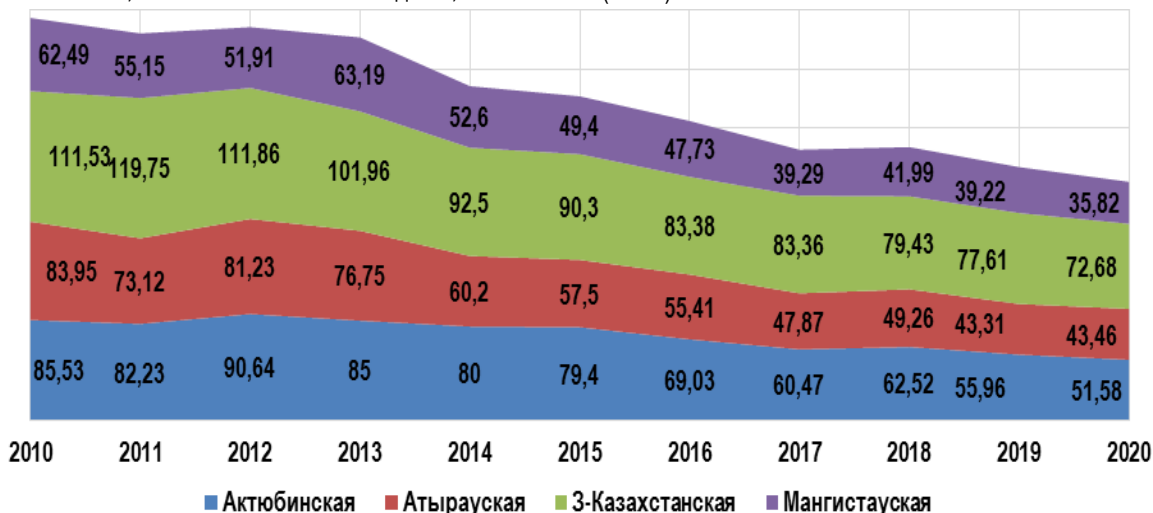


Рис.5 – Анализ смертности от несчастных случаев, травм и отравлений глубиной за 2010-2020 годы в регионах Западного Казахстана (на 100 тыс.населения).

(Fig. 5 - Analysis of mortality from accidents, injuries and poisonings in depth for 2010-2020 in the regions of Western Kazakhstan (per 100 thousand population)).

Обсуждение результатов.

Согласно данным исследования зарегистрирована высокая смертность в регионах Северного Казахстана. Причиной тому является регистрация производственных травм [12]. В 2016 году высокий уровень производственного травматизма зарегистрирован в Восточно-Казахстанской, Карагандинской, Павлодарской и Костанайской областях. На эти регионы приходится почти половина (45%) случаев производственного травматизма [5]. Поэтому немаловажную роль играют представленные меры в основополагающем документе «План действий по обеспечению безопасного труда в Республике Казахстан до 2025 года»: разработка дорожных карт по снижению производственного травматизма и рабочих мест с вредными и опасными условиями труда по наиболее рискованным отраслям экономики (горно-металлургическая, строительная, нефтегазовая и т.д.), разработка нового функционала автоматизированной информационной системы «Охрана труда и безопасность» по формированию отчета по производственному травматизму. В связи с предпринимаемыми мерами в перспективе, важно пересмотреть действующий Стандарт организации оказания травматологической и ортопедической помощи в Республике Казахстан, утвержденный приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 25 июня 2015 года №514 [11].

Заключение. Таким образом, в Казахстане в динамике отмечается снижение смертности от несчастных случаев, травм и отравлений. Несмотря на снижение смертности в регионах Северного Казахстана отмечается высокая смертность от несчастных случаев, травм и отравлений в данной части страны сравнительно с Южным и Западным Казахстаном.

Вклад авторов – все авторы внесли равноценный вклад при подготовке данного материала.

Конфликт интересов – авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование – работа выполнена без финансовой поддержки.

Авторы заверяют, что результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других изданиях и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

Благодарность. Научно-техническая программа «Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан», OR12165486. ClinicalTrials.gov ID:NCT05122832. Одобрено Локальной этической комиссией Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова). В составе временного научного коллектива КМУ «ВШОЗ» Ну Р.Р., Смаилова Д.С.

Литература:

1. Абдрахманова З.Б., Булешов М.А., Молдалиев И.С. и др. Эпидемиология дорожно-транспортного травматизма в Республике Казахстан в 2013-2015 годах // Экология человека. 2017. № 5. С.14-20.
2. Баймуратова М.А., Тьесова-Бердалина Р.А., Адырбекова Ж.Б. Динамика уровня производственного травматизма за десятилетний период (2003-2012 г.) в Казахстане. // Наука о жизни и здоровье. 2017. № 2. С.76-81.
3. ВОЗ | Насилие и травмы в Европе: бремя,

профилактика и приоритеты действий (2020 г.). <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/violence-and-injuries/publications/2020/violence-and-injuries-in-europe-burden,-prevention-and-priorities-for-action-2020> (дата обращения: 26.07.2021).

4. Гафаров Х., Гафаров Х.З., Муругов В.С. Травматизм - приоритетная медико-социальная проблема // Казанский медицинский журнал. 1999. Т. 80. № 4. С. 312–314.

5. Жанбасинова Н.М. Состояние производственного травматизма на предприятиях ТОО «Корпорация Казахмыс» // Гигиена труда и медицинская экология. 2017. Т. 2. № 55. С. 38–46.

6. *Мединформ* [Электронный ресурс]. URL: <http://www.medinfo.kz/> (дата обращения: 26.07.2021).

7. *Оспанова К.Ш.* Медико-социальные проблемы травматизма в Республике Казахстан // Медицина и экология. 2012. № 1 (62). С.44-45.

8. Постановление Правительства Республики Казахстан от 26 декабря 2019 года № 982 «Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020 – 2025 годы».

9. Послание Президента Республики Казахстан Н.А. Назарбаева народу Казахстана, г. Астана, 28.01.2011. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K1100002011> (дата обращения: 30.07.2021).

10. Постановление Правительства Республики Казахстан от 17 июня 2021 года № 419 «Об утверждении Плана действий по обеспечению безопасного труда в Республике Казахстан до 2025 года». URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2100000419#z9> (дата обращения: 29.07.2021).

11. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 25.06.2015 № 514 «Об утверждении Стандарта организации оказания травматологической и ортопедической помощи в Республике Казахстан». URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011738> (дата обращения: 30.07.2021).

12. Смагулов Д.Е., Тлемисов А.С. Анализ травматизма по данным города Павлодара с 2017 по 2019 гг. // Sci. Herit. 2021. № 59. С. 57–59.

13. Статистические сборники 'Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения'. http://www.rcrz.kz/index.php/ru/?option=com_content&view=article&id=973 (дата обращения: 26.07.2021).

14. Указ Президента Республики Казахстан от 29.11.2010 № 1113 «Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Казакстан» на 2011-2015 годы» // Указ. 2010. С. 56.

15. Ashar Ahmed, Ahmad Farhan Mohd Sadullah, Ahmad Shukri Yahya. Errors in accident data, its types, causes and methods of rectification-analysis of the literature // Accid. Anal. Prev. 2019. N. 130. P. 3–21.

16. Chang F.-R. et al. Global road traffic injury statistics: Challenges, mechanisms and solutions // Chinese J. Traumatol. 2020. V. 23. N 4. С. 216.

17. Challenges for measuring the burden of non-fatal injury | Australasian Epidemiologist [Электронный ресурс].

URL:<https://search.informit.org/doi/abs/10.3316/informit.160898262829433> (дата обращения: 29.07.2021).

18. Mironov S.P., Es'kin N.A., et al. Dynamics of traumatism in adult population of the Russian Federation // N.N. Priorov J. Traumatol. Orthop. 2019. V. 26. N3. P. 5–13.

19. Trauma Facts - The American Association for the Surgery of Trauma [Электронный ресурс]. URL: <https://www.aast.org/resources/trauma-facts> (дата обращения: 26.07.2021).

20. Wu Y., Zhang W., et al. Non-fatal injuries treated outside a hospital in Hunan, China: results from a household interview survey // Eur. J. Public Health. 2017. V. 27. N 2. P. 331.

References:

1. Abdrahmanova Z.B., Buleshov M.A., Moldaliev I.S. i dr. Jependiologija dorozhno-transportnogo travmatizma v Respublike Kazahstan v 2013-2015 godah [Epidemiology of road traffic injuries in the Republic of Kazakhstan in 2013-2015]. *Ekologijy cheloveka* [Human ecology]. 2017. № 5. pp.14-20. [in Russian]

2. Bajmuratova M.A., Tesova-Berdalina R.A., Adyrbekova Zh.B. Dinamika urovnya proizvodstvennogo travmatizma za desyatiletanii period (2003-2012 g.) v Kazahstane [Dynamics of the level of work accidents over a ten-year period (2003-2012) in Kazakhstan]. *Nauka o zhizni i zdorov'e* [Life and health science]. 2017. № 2. pp.76-81. [in Russian]

3. VOZ | Nasilie i travmy v Evrope: bremya, profilaktika i prioritety deistvii (2020 g.) [WHO | Violence and injuries in Europe: burden, prevention and priorities for action (2020)] [Elektronnyi resurs]. URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/violence-and-injuries/publications/2020/violence-and-injuries-in-europe-burden,-prevention-and-priorities-for-action-2020> (accessed: 26.07.2021). [in Russian]

4. Gafarov H., Gafarov H.Z., Murugov V.S. Travmatizm - prioritnaya mediko-sotsial'naya problema [Traumatism is a priority medical and social problem]. *Kazanskiy meditsinskii zhurnal* [Kazan medical journal]. 1999. T.80. № 4. pp. 312–314. [in Russian]

5. Zhanbasinova N.M. Sostoyanie proizvodstvennogo travmatizma na predpriyatiyakh TOO «Korporatsiya Kazakhmys» [The state of industrial injuries at the enterprises of LLP «Kazakhmys Corporation»]. *Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya* [Occupational health and medical ecology]. 2017. T.2. № 55. pp. 38–46. [in Russian]

6. Medinform [Medinform] [Elektronnyi resurs]. URL: <http://www.medinfo.kz/> (accessed: 26.07.2021). [in Russian]

7. Ospanova K.Sh. Mediko-sotsial'nye problemy travmatizma v Respublike Kazahstan [Medical and social problems of traumatism in the Republic of Kazakhstan]. *Meditsina i ekologiya* [Medicine and ecology]. 2012. №1 (62). pp.44-45. [in Russian]

8. *Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazahstan ot*

26 dekabrya 2019 goda № 982 «Ob utverzhdenii Gosudarstvennoi programmy razvitiya zdavookhraneniya Respubliki Kazahstan na 2020 – 2025 gody» [Decree of the Government of the Republic of Kazakhstan dated December 26, 2019 No. 982 „On approval of the State Health Development Program of the Republic of Kazakhstan for 2020-2025“]. [in Russian]

9. *Poslanie Prezidenta Respubliki Kazahstan N.A. Nazarbaeva narodu Kazahstana, g. Astana, 28.01.2011* [Message of the President of the Republic of Kazakhstan N.A. Nazarbayev to the people of Kazakhstan]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K1100002011> (accessed: 30.07.2021). [in Russian]

10. *Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazahstan ot 17 iyunya 2021 goda № 419 «Ob utverzhdenii Plana deustviu po obespecheniyu bezopasnogo truda v Respublike Kazahstan do 2025 goda»* [Message of the Government of the Republic of Kazakhstan dated 17.06.2021 No. 419 “On approval of the Action Plan to ensure safe labor in the Republic of Kazakhstan until 2025“]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2100000419#z9> (accessed: 29.07.2021). [in Russian]

11. *Prikaz Ministra zdavookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Respubliki Kazahstan ot 25.06.2015 № 514 «Ob utverzhdenii Standarta organizatsii okazaniya travmatologicheskoi i ortopedicheskoi pomoshhi v Respublike Kazahstan»* [Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated June 25, 2015 No. 514 “On approval of the Standard for organizing the provision of trauma and orthopedic care in the Republic of Kazakhstan“]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011738> (accessed: 30.07.2021). [in Russian]

12. Smagulov D.E., Tlemisov A.S. Analiz travmatizma po dannym goroda Pavlodara s 2017 po 2019 [Analiz travmatizma po dannym goroda Pavlodara s 2017 po 2019]. *Sci. Herit.* 2021. № 59. pp. 57–59. [in Russian]

13. *Statisticheskie sborniki 'Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazahstan i deyatelnost' organizatsii zdavookhraneniya'* [Statistical compilations “Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of a healthcare organization“]. http://www.rcrz.kz/index.php/ru/?option=com_content&view=article&id=973 (accessed: 26.07.2021). [in Russian]

14. *Ukaz Prezidenta Respubliki Kazahstan ot 29.11.2010 № 1113 «Ob utverzhdenii Gosudarstvennoi programmy razvitiya zdavookhraneniya Respubliki Kazahstan «Salamatty Kazakstan» na 2011-2015 gody»* [Decree of the President of the Republic of Kazakhstan dated November 29, 2010 No. 1113 On approval of the State Health Development Program of the Republic of Kazakhstan “Salamatty Kazakstan” 2011-2015]. Ukaz. 2010. pp. 56. [in Russian]

Контактная информация:

Ни Роман - докторант PhD, Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г.Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 050000, г.Алматы, ул.Утепова 19А

Email: niroman8888@gmail.com

Телефон: 87071077476

Получена: 27 декабря 2021 / Принята: 15 февраля 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.010

УДК 614.2:368.911.1:069.231

KAZAKHSTAN MODEL OF HEALTHCARE FINANCING THROUGH PUBLIC HEALTH PRINCIPLE: EXPERIENCE AND PROSPECTS

Denis V. Panchenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-0947-1074>

Assiya K. Turgambayeva², <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

Zaituna A. Khismetova³, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

¹State institution «Department of Public Health of the city of Nur-Sultan», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

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

³NCJSC “Semey medical university”, Semey, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. The relevance and the initial stage of the development of the issue of Kazakhstan's way of financing domestic healthcare, its theoretical and practical significance have become decisive in choosing the topic, goals and objectives of this study.

Objective. Assessment of the validity and necessity of changing the financing model of the healthcare system of the Republic of Kazakhstan, due to the introduction of compulsory social health insurance.

Materials and methods: financial aspects of the formation of new approaches to the healthcare system aimed at sustainability, efficiency and socio-economic growth. The theoretical and methodological basis of the study was the scientific works of Kazakhstani and foreign authors on the financing of healthcare systems, including domestic ones. The methods of theoretical (analysis and synthesis, induction and deduction), empirical (comparison) research, as well as statistical data processing were used.

Results and conclusion. It has been determined that the current model cannot be called fully insurance, but rather budgetary and insurance. It does not cover the entire population: at the end of 2020, the share of uninsured persons amounted to 16.2% of the total population of the country, in other words, health insurance, being de jure compulsory, is not de facto. At the same time, the state continues to bear significant costs to ensure the guaranteed volume of free medical care, their share in 2020 amounted to 66.6% of the total funding, and insurance of fifteen privileged categories of persons - 54% of all revenues fell on state contributions.

Keywords: health insurance, public health, financing model.

Резюме

КАЗАХСТАНСКАЯ МОДЕЛЬ ФИНАНСИРОВАНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПО ПРИНЦИПУ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Денис В. Панченко¹, <https://orcid.org/0000-0002-0947-1074>

Асия К. Тургамбаева², <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

Зайтуна А. Хисметова³, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

¹ Государственное учреждение «Управление здравоохранения города Нур-Султан», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

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

³ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Актуальность. Актуальность и начальный этап разработки вопроса казахстанского пути финансирования отечественного здравоохранения, его теоретическая и практическая значимость стали решающими при выборе темы, целей и задач данного исследования.

Цель. Оценить обоснованность и необходимость изменения модели финансирования системы здравоохранения Республики Казахстан в связи с внедрением обязательного социального медицинского страхования.

Материалы и методы. Финансовые аспекты формирования новых подходов к системе здравоохранения, направленных на устойчивость, эффективность и социально-экономический рост. Теоретической и методологической основой исследования послужили научные работы казахстанских и зарубежных авторов по вопросам финансирования систем здравоохранения, в том числе отечественных. Использовались методы теоретического (анализ и синтез, индукция и дедукция), эмпирического (сравнение) исследования, а также статистической обработки данных.

Результаты и выводы. Было выявлено, что сегодняшнюю модель нельзя назвать полностью страховой, а скорее бюджетной и страховой. Она не охватывает все население: на конец 2020 года доля незастрахованных лиц составляла 16,2 % от общей численности населения страны, иными словами, медицинское страхование, будучи де-юре обязательным, де-факто не является. В то же время государство продолжает нести значительные расходы по

обеспечению гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, их доля в 2020 году составила 66,6 % от общего объема финансирования, а страхование пятнадцати льготных категорий лиц - 54 % всех поступлений пришлось на государственные взносы.

Ключевые слова: медицинское страхование, общественное здравоохранение, модель финансирования.

Түйіндеме

ҚОҒАМДЫҚ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ҚАҒИДАТЫ БОЙЫНША ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДЫ ҚАРЖЫЛАНДЫРУДЫҢ ҚАЗАҚСТАНДЫҚ МОДЕЛІ: ТӘЖІРИБЕ МЕН ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

Денис В. Панченко¹, <https://orcid.org/0000-0002-0947-1074>

Асия К. Тургамбаева², <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

Зайтуна А. Хисметова³, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

¹ Мемлекеттік мекеме «Нұр-Сұлтан қаласының денсаулық сақтау басқармасы», Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

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

³ КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Отандық денсаулық сақтауды қаржыландырудың қазақстандық жолы мәселесін әзірлеудің өзектілігі мен бастапқы кезеңі, оның теориялық және практикалық маңыздылығы осы зерттеудің тақырыбын, мақсаттары мен міндеттерін таңдау кезінде шешуші болды.

Мақсаты. Міндетті элеуметтік медициналық сақтандыруды енгізуге байланысты Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау жүйесін қаржыландыру моделін өзгертудің негізділігі мен қажеттілігін бағалау.

Материалдары мен әдістері. Тұрақтылық, тиімділік және элеуметтік-экономикалық өсуге бағытталған денсаулық сақтау жүйесіне жаңа тәсілдерді қалыптастырудың қаржылық аспектілері. Зерттеудің теориялық және әдіснамалық негізі денсаулық сақтау жүйесін, оның ішінде отандық денсаулық сақтау жүйесін қаржыландыру мәселелері бойынша қазақстандық және шетелдік авторлардың ғылыми жұмыстары болды. Теориялық (талдау және синтез, индукция және дедукция), эмпирикалық (салыстыру) зерттеу, сондай-ақ деректерді статистикалық өңдеу әдістері қолданылды.

Нәтижелер және тұжырымдар. Бүгінгі модельді толығымен сақтандырудан бұрын, керісінше бюджеттік және сақтандыру деп атауға болады. Ол бүкіл халықты қамтымайды: 2020 жылдың соңында сақтандырылмаған адамдардың үлесі елдің жалпы халқының 16,2% құрады, басқаша айтқанда, де-юре міндетті болып табылатын медициналық сақтандыру іс жүзінде жоқ. Сонымен қатар мемлекет тегін медициналық көмектің кепілдік берілген көлемін қамтамасыз ету бойынша елеулі шығыстарды көтеруді жалғастыруда, олардың үлесі 2020 жылы қаржыландырудың жалпы көлемінің 66,6% - ын құрады, ал он бес жеңілдікті санаттағы адамдарды сақтандыру-барлық түсімдердің 54% - ын мемлекеттік жарналарға тиесілі болды.

Түйінді сөздер: медициналық сақтандыру, қоғамдық денсаулық сақтау, қаржыландыру моделі.

Библиографическая ссылка:

Panchenko D.V., Turgambayeva A.K., Khismetova Z.A. Kazakhstan model of healthcare financing through public health principle: experience and prospects // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022. (Vol.24) 1, pp. 79-89. doi 10.34689/SH.2022.21.1.010

Панченко Д.В., Тургамбаева А.К., Хисметова З.А. Казахстанская модель финансирования здравоохранения по принципу общественного здравоохранения: опыт и перспективы // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 1(Т.24). С. 79-89 doi 10.34689/SH.2022.24.1.010

Панченко Д.В., Тургамбаева А.К., Хисметова З.А. Қоғамдық денсаулық сақтау қағидаты бойынша денсаулық сақтауды қаржыландырудың қазақстандық моделі: тәжірибе мен перспективалары // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 1 (Т.24). Б. 79-89. doi 10.34689/SH.2022.24.1.010

Introduction

The national health system is an integral part of the social policy of any country. Its reforming in modern conditions and taking into account international trends is an extremely important issue, since it is not only about what should correspond to the prevailing realities, but also about the need to meet the needs of the entire population.

In other words, health care is one of the most important sectors contributing to the development of the economy, since the availability and quality of human resources depends on it [1,2,3].

The degree of scientific elaboration: theoretical and methodological issues of the formation and reform of the health care system in Kazakhstan, including its financing, at certain stages have already been analyzed by research scientists. These include the works of A.A. Akanov, M.A. Aliev, M.K. Kulzhanov, O.T. Zhuzzhanov, T.Sh. Sharmanov, V.N. Devyatko. Ilyasova K.K., Tuseeva M.Kh., Kim S.M., Isakhova P.B. paid special attention to the financing of health care.

Thus, despite the contribution of researchers to the development of the model of financing the health care system

in our country, all of them were carried out at various stages of its reform, in other words, the issues of the practical implementation of the next attempt to introduce compulsory health insurance at the present stage have not yet been analyzed in detail. The population in reality felt the changes only six months after its official introduction. In this regard, there are no in-depth scientific studies reflecting the positive and negative aspects of the ongoing processes, primarily related to the timeliness of receiving the necessary treatment and the adequacy of funding for medical organizations, including the proportionality of tariffs to real costs.

The relevance and the initial stage of the development of the issue of the Kazakhstani way of financing domestic health care, its theoretical and practical significance became decisive in choosing the topic, goal and objectives of this study.

Aim of the study: Assessment of the feasibility and necessity of changing the model of financing the health care system of the Republic of Kazakhstan, due to the introduction of compulsory social health insurance.

To achieve this goal, we are supposed to solve the following tasks:

1) study the previous experience of introducing compulsory health insurance and the prerequisites for the current actions of the state;

2) identify the risks requiring revision and changes in the implemented financing model;

3) develop practical recommendations on tariff policy aimed at further successful implementation of health insurance.

Materials and methods. Financial aspects of the formation of new approaches to the health care system aimed at sustainability, efficiency and socio-economic growth.

The theoretical and methodological basis of the study was the scientific works of Kazakhstani and foreign authors on the financing of health care systems, including domestic. The methods of theoretical (analysis and synthesis, induction and deduction), empirical (comparison) research, as well as statistical data processing were used.

The information base of the study was made up of scientific literature on the available global models of financing health systems, scientific articles, normative legal acts of the Republic of Kazakhstan that are in force earlier and at the present time, statistical data, materials of periodicals and reports, as well as practical developments of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, the Fund social insurance and the Republican Center for Healthcare Development.

Theoretical significance: the study made it possible to summarize and systematize at a sufficient level a large amount of material related to the main stages in the development of the model of financing the health care system in Kazakhstan.

Practical relevance: lies in the development of a number of recommendations aimed at further successful implementation of health insurance, including in tariff policy. The assessment of socio-economic processes that determine the use of financing mechanisms for the health care system in Kazakhstan, the principles of medical care provided within this framework, as well as the trend of modernization of the industry.

The state funding model to a greater extent guarantees the observance of the principle of social justice, since it provides predominantly the entire population with equal access to medical care. In contrast to the private model, it is based on the principle of allocating funds not according to citizens' ability to pay, but according to their needs [16].

Most often, the budget model surpasses the private model in terms of the efficiency of spending, since reliance on private funding can lead to an excessively sharp increase in health care costs [3]. Moreover, this tendency also takes place when using the insurance model, subject to the active development of the voluntary health insurance mechanism.

In the insurance model, informal employment can also develop, and as a result, the shortfall in funds due to the concealment of income by the employed and self-employed. It is also susceptible to the effects of an aging population, provided that the contributions for this category are fully paid by the government.

As noted above, the budget model is extremely sensitive to financial crises and related tax shortfalls.

Thus, the choice of this or that model depends on many factors, which should be based on an analysis of the available opportunities to ensure adaptation to changing priorities as soon as possible. That is why, in its pure form, none of these models is found in any country.

Until the beginning of the 20th century, the population living in the territory of modern Kazakhstan, for the treatment of diseases, resorted mainly to the services of the so-called traditional healers. Taking into account the fact that officially the great sanitary awakening in the world began at the beginning of the 19th century, the imperial government sought to organize medical care for ethnic Russian settlers, creating medical centers and hospitals. However, a large-scale fight against infectious diseases began only in the early 1920s, with the establishment of Soviet power - in October 1920, the People's Commissariat of Health of the Kazakh Autonomous Socialist Soviet Republic was created, and primary health care institutions began to be created in rural settlements. Each person had an assignment to a certain city clinic or rural medical assistant's point.

In the postwar 1950s, there was a shift in priorities towards specialized medical care and hospitals. By the late 1970s, funding for primary health care had declined, and many polyclinics and hospitals were built [6]. It was during this period that key mistakes were made, based on the principles of the Semashko model - an increase in the number of hospital beds and doctors, which does not take into account the effectiveness of medical care, in other words, the financing of the system, which does not depend either on its quality or on the volume of services provided by it.

Budget funds were allocated on the basis of expenditures for the previous year, the number of beds and the number of medical personnel, which deprived any interest in their rational use, leading to an artificial increase in the number of beds and staff.

The shortcomings of the existing system became apparent already in the 80s and were associated with the deterioration of the health care situation. Its funding has significantly decreased, contributing to the fact that the volume of medical services provided has ceased to meet

the needs of the population, in other words, the norms have ceased to be observed [18]. The centralized management made it impossible to take the initiative. All this favored the emergence of the shadow economy, when medical institutions became illegal, but forced, to charge fees for the services provided.

At the end of the Soviet regime, a number of reforms were undertaken, which could no longer correct the current situation. So, in 1989, an experiment was launched in five medical institutions to introduce a new economic mechanism, which was curtailed a year later, leaving only one of the directions of health policy.

Thus, the Kazakh health care system was formed during the Soviet era and was centralized, medical services were generally available and provided to the population free of charge.

The Ministry of Health of the Kazakh Soviet Socialist Republic implemented exclusively the policy of the union ministry.

After Kazakhstan gained independence, there were no significant changes in the health care system; priorities were sharply shifted to the area of economic and political transformations. At the same time, the socio-economic conditions in the country worsened, and there were not enough funds to improve the quality of medical services and improve the material and technical base. In early 1992, the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan was formed.

Against the background of this situation, an experiment was carried out in a number of regions of the country, during which methods of financing medical institutions through health insurance, reorganization of primary health care and the introduction of paid medical services were tested [10].

After the first major unsuccessful attempt to introduce compulsory health insurance since 1996, the pace of reform in the industry accelerated. Since this period, the Ministry of Health has been repeatedly reorganized, in 1997 into the Ministry of Education, Culture and Health of the Republic of Kazakhstan, and since 1999 into the Ministry of Health, Education and Sports of the Republic of Kazakhstan. In November 1999, the Agency of the Republic of Kazakhstan for Healthcare was established, which, a few years later, again received the status of a ministry. From the second half of 2014, his responsibilities also included social development. The ministry has been operating in its current format since January 2017.

The further terms of the introduction of compulsory health insurance in our country have been repeatedly shifted, another practical attempt, which was preceded by a long preparatory period, has been made since 2020.

Participants in the medical services market were: the state, the Mandatory Medical Insurance Fund, policyholders, insured persons, medical organizations and individuals engaged in private medical practice [18].

In the period from 1996 to 1998, the share of state budget expenditures on health care decreased from 88% to 55%, while the fund, on the contrary, increased from 12% to 40%, the difference over the past two years was citizens' own funds for paid services [5].

Paid medical services continued to limit the availability of medical care. First of all, citizens had to pay for

medicines, prostheses and other devices at the outpatient clinic level, as well as dental services and plastic surgery.

However, there were no clear criteria for identifying insured and uninsured persons.

Thus, over three years, an attempt was made in the republic to create a unified system of compulsory health insurance covering the entire population of the country, with the exception of military structures.

However, the Mandatory Health Insurance Fund failed to accumulate the planned volume of insurance premiums in its assets; at the end of 1996, their share in the health care budget was only 15%, while the plan was 25%, and in 1998 it was about 40%, it should be noted that half of these funds made up state contributions for non-working categories of persons [6].

At the same time, by the end of the same 1998, the regions' accounts payable to the fund amounted to 27 billion tenge [6].

All this led to the formation of indebtedness to medical institutions, which the fund subsequently abandoned in 1998. He was also accused of embezzlement of the collected funds and corruption.

Ultimately, in December 1998, the compulsory health insurance project was phased out. The reasons for this were the economic crisis, which affected the fact that many enterprises were not able to pay insurance premiums due to existing arrears, there was also a system of payment in kind for insurance payments, private entrepreneurs, small farmers and self-employed practically did not make contributions to health care. insurance, payment for medical services was carried out in the regions at different rates and methods, the country experienced an increase in unemployment, which increased the burden on local budgets, which simply did not have the ability to transfer the required amount of funds as contributions for this category of citizens.

In 1999, the Mandatory Health Insurance Fund was reorganized into the Center for Payment for Medical Services. The guaranteed set of medical care began to be funded by the state through the Health Committee of the Ministry of Health, Education and Sports of the Republic of Kazakhstan, medical services related to the basic set were financed from local budgets: regional, city, and since 2001 also regional budgets, as well as under contracts with the said center [5]. Decentralization of the system to the district level negatively affected its overall efficiency and the availability of health care. Paid medical services were also preserved, their lists were developed, in addition, fees were charged for visiting narrow specialists without a referral from a general practitioner. Medicines provided on an outpatient basis remained the main type of paid medical services, with the exception of some of the most vulnerable groups of the population and a number of categories of patients, in particular those with cancer.

The goal of all the reforms was the need to strengthen state control over the collection and spending of funds.

At the same time, starting from 2000, the republic again continued to study the issue of re-introduction of compulsory health insurance from the beginning of 2005 [11].

To this end, in the first half of 2000, and then in the second half of 2002, concepts were approved both for the

further development of health care and for improving its financing, the latter envisaged three stages of introducing an insurance model up to 2007 [12].

In 2004, the country adopted a program for the reform and development of health care, designed for 2005-2010, aimed mainly at further implementation of the budget financing model, within the framework of the provision of a free guaranteed package of medical services, as well as in addition to it in the voluntary health insurance system, primarily at the expense of employers. Responsibility for financing within the framework of the implementation of the new mechanism, the management of health care delivery and the ownership of most of the health facilities are consolidated at the level of regional authorities as single payers. Consideration of the issue of introducing compulsory health insurance was postponed to 2008 [18].

Since 2005, preparations have been under way for the implementation of the national health accounts planned for 2006-2007. This issue was implemented in 2010. Currently, they allow obtaining information and assessing the share of total, current, public and private expenditures on health care to the gross domestic product, in other words, on financial flows of the entire sector, and also provide an opportunity to assess the quality of health services provided.

In 2010, financing of most of the medical organizations in the country began to be carried out centrally from the republican budget by the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan through its department - the Committee for Payment for Medical Services [4].

Thus, the issue of transforming the model of financing the health care system, in terms of the introduction of insurance mechanisms, was worked out almost continuously a year after the first large-scale unsuccessful attempt to implement them. The greatest successes were achieved in the middle and end of the second decade of this century, which were reflected in the state program "Densaulyk", designed for 2016-2019 [11].

The World Health Organization has recommended a minimum level of health spending when using a budgetary financing model, which for developed countries should be in the range from 6% to 8% of gross domestic product and at least 5% in developing countries [17].

At the end of 2018, the share of healthcare expenditures in Kazakhstan was within 3% of the gross domestic product [18], in other words, the minimum recommended level was not met, the funds allocated by the state were not able to cover all existing needs.

The reasons for this were both demographic - an increase in life expectancy, and epidemiological changes - an increase in the number of major chronic non-communicable diseases, as well as an increase in the cost of treated cases, all of them subsequently became prerequisites for the transformation of the principles of healthcare financing in the republic.

The World Bank and independent international experts assisted in studying the world experience, primarily German, post-Soviet countries such as Russia and Lithuania, as well as the post-socialist camp in Eastern Europe - Poland, Czech Republic and Slovakia, based on the principle of the most similar health systems. Including taking into account the experience of the first unsuccessful attempt to introduce compulsory health insurance. By the

end of 2015, a basic law was adopted that regulates the basic principles of the functioning of the compulsory insurance part of the current model of health care financing in our country, and already in the middle of next year, the Social Health Insurance Fund was formed [14].

Mechanisms have been developed to guarantee its financial stability, namely, a non-commercial principle of operation, as in European states, non-return of made targeted contributions and deductions, audit of financial activities, ensuring separate accounting for assets and own funds: contributions, penalties, investment income and deductions, the use of these assets only in settlements with health care providers, as well as placement in financial instruments determined by the government, the formation of liabilities in strict accordance with income and a reserve to cover unexpected costs [2].

Results

In general, the financial support of the health care system consists of the following eight sources [4] (Figure 1).

It should be noted that the population of the republic is actually deprived of the opportunity to choose between insurance funds. The sole founder and shareholder of the operating fund in the organizational and legal form of a joint stock company is the Government of the Republic of Kazakhstan. Thus, there is no competitive environment with all the ensuing consequences in the form of a flexible tariff policy, promotions, bonuses, etc., but at the same time, at the initial stage, the fund, although lacking autonomy, seems to create a certain financial stability. At the same time, a large number of insurance funds are also not typical for European countries.

In the period from July 2017 to 2019, the fund managed to collect 246.9 billion tenge in the assets of the fund, of which 3.7% came as contributions from persons working under civil law contracts, as well as individual entrepreneurs, and 96.3% were deductions from employers [7,14,15].

Medical care in the voluntary insurance system is currently undergoing a stage of its formation with the aim of achieving universal coverage and ensuring the improvement of mechanisms for this type of insurance, primarily for labor migrants and foreign students studying in the Republic of Kazakhstan. Voluntary insurance mechanisms will allow them to receive not only the services included in the two main packages, but also will cover additional programs, the costs of which will be compensated by the insurance company.

To date, the minimum volume of the insurance product provided within the framework of voluntary medical insurance has not been established, the list of medical services is established by the insurance company (insurer) in agreement with the insured.

Currently, work is underway to improve the coverage mechanisms for this type of insurance, primarily to determine the volume of insurance products and the procedure for the provision of medical services.

In 2020, 1,549.3 billion tenge were allocated to medical organizations of the republic, including within the guaranteed volume - 1,031.1 billion tenge (66.6%), in the compulsory insurance system - 518.2 billion tenge (33.4%) [18]. Thus, the amount of financing increased by 49%, in 2019 it amounted to 1,039.4 billion tenge (Figure 2).

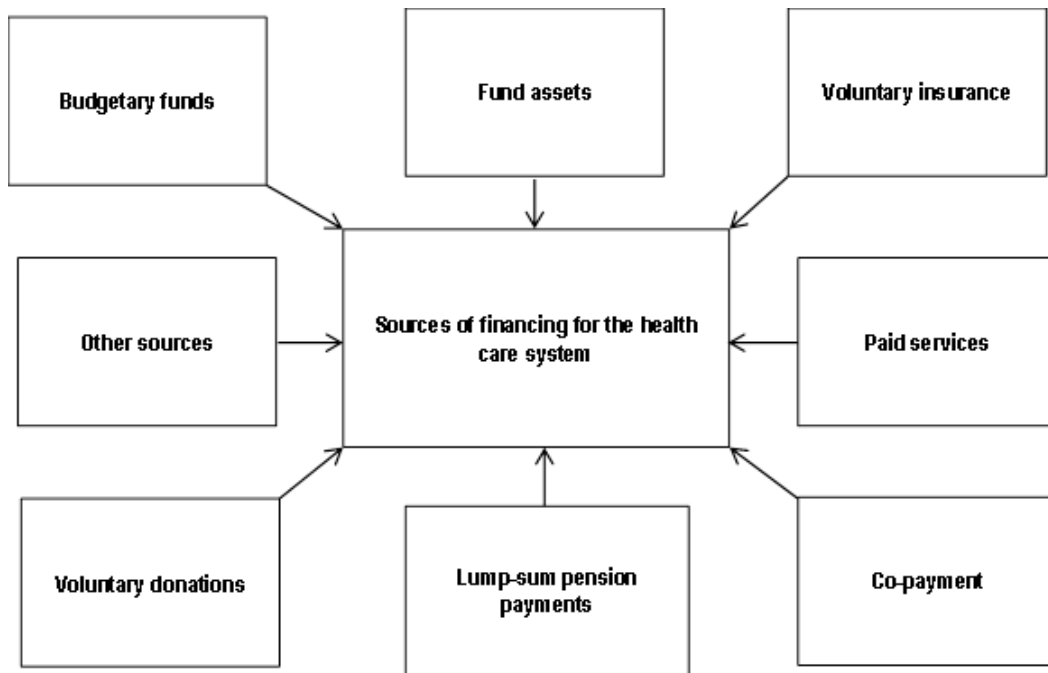


Figure 1 - Sources of funding for the health care system

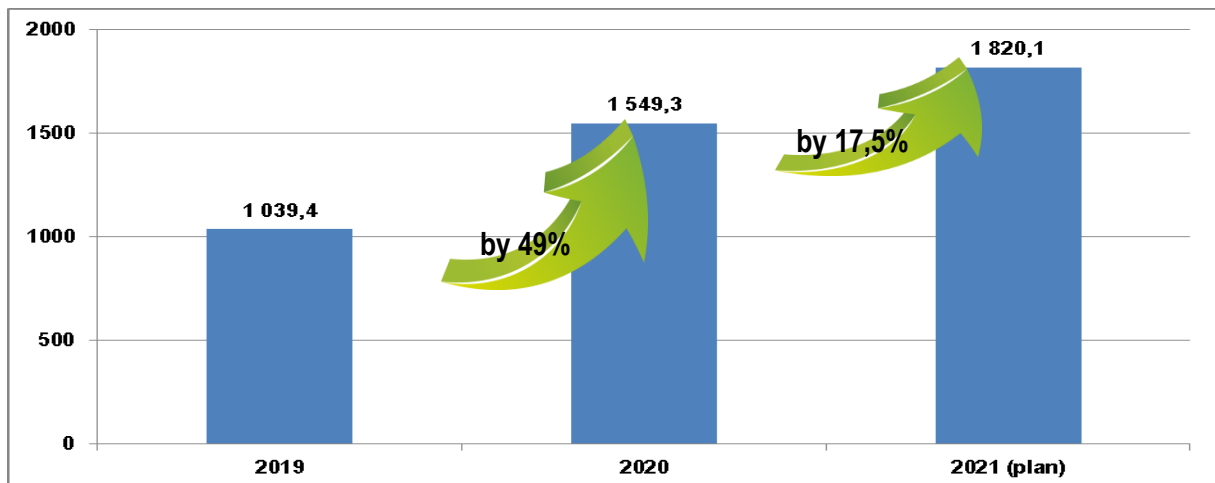


Figure 2. The volume of financing of the health care system, billion tenge.

All this made it possible to ensure the availability of all types of medical services, visits to organizations providing primary health care have doubled (2019 - 31 million visits, 2020 - 61.3 million visits), the number of consultative and diagnostic services - 2.8 times (2019 - 56.4 million services, 2020 - 159.5 million services), patient care in the admission departments of hospitals - by 7.2% (2019 - 5.1 million services, 2020 - 5.5 million services), treatment in 24-hour hospitals - by 1.6% (2019 - 2.7 million services, 2020 - 2.8 million services), medical rehabilitation in a 24-hour hospital - by 7.6% (2019 - 123.4 thousand services, 2020 - 132.8 thousand services), 25 thousand patients underwent rehabilitation in the day hospital, at the third stage at the level of organizations providing outpatient care, 2.8 million services were provided, an increase of 19.5 times, the provision of palliative care - by 1.2% (2019 - 13.6 thousand

services, 2020 - 13.8 thousand services), its provision increased by 18.9% (2019 - 2.8 million people, 2020 - 3.4 million people). The number of nosologies covered by outpatient drug supply increased from 45 to 138, an increase of more than 3 times, or from 452 names of drugs to 648, in other words, almost 1.5 times.

At the end of 2020, the number of patients waiting for planned hospitalization for 10 days or more decreased by 45% from 11.9 thousand to 6.6 thousand people [7].

According to the financing plan for 2021, KZT 1 820.1 billion is provided, or an increase of 17.5% compared to last year, including within the guaranteed volume - KZT 1 114.7 billion (61.2%), in compulsory insurance system - 705.4 billion tenge (38.8%) [18].

With all the visible positive aspects, a number of problematic issues remain (Table 1).

Table 1.

The number of insured and uninsured persons, people.

Population of the country [2]	Number of insured persons [23]	Number of uninsured persons [23]
18 877 128	15 828 351	3 048 777

Thus, at the end of 2020, 83.8% belonged to the category of insured persons, and 16.2% did not have such a status, which caused difficulties in providing them with medical services in addition to guaranteed free medical care.

It should also be noted that among the insured persons, the share of those for whom the state pays contributions was 70.5% or 11,154,203 people [23].

For a more detailed analysis, the share of each privileged category of the total number of insured beneficiaries was determined, Figure 3.

As can be seen from Figure 3, the largest share of the total number of fifteen privileged categories fell on children -

58.3%, followed by recipients of pension payments, including veterans of the Great Patriotic War - 20.3%, full-time students - 6.5%, non-working persons raising a child before reaching the age of 3 years - 5.9%, disabled people - 3.6%, non-working pregnant women - 2% and, finally, only 1.5%. Each of the remaining eight preferential categories was less than 1%.

Analysis of this trend in monetary terms showed that government contributions accounted for more than half of all receipts - 54%, employers' contributions amounted to 29%, employee contributions - 13%, the share of individual entrepreneurs' contributions - only 1.9%, and self-employed - 0.4% [18].

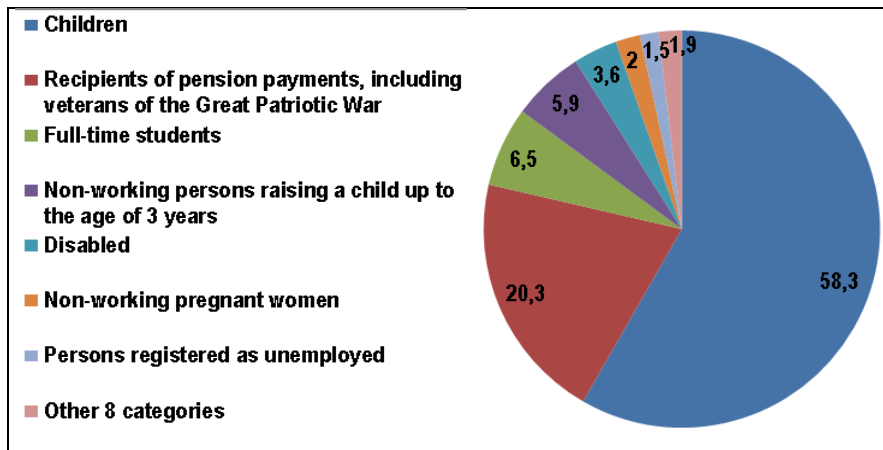


Figure 3. The share of each privileged category of the total number of insured beneficiaries, %

Thus, the current model of financing the health care system cannot be called fully insurance, rather budgetary and insurance, which continues to remain sensitive to financial crises, both domestic and international, as well as to the political priorities of the current government. It still does not cover the entire population, while the state continues to bear significant costs to provide guaranteed free assistance and insurance for fifteen privileged categories of persons.

For this reason, the addition of the existing budgetary model with insurance mechanisms is due, possibly, to the desire to expand the available sources of funding in order to obtain additional funds. This trend can be continued further.

As noted above, European pensioners are not exempt from paying contributions, paying them in full or on the principle of joint responsibility with the state. At the beginning of 2021, the average size of pension payments in our country amounted to 94,733 tenge [2,8,9].

Taking into account the fact that pensioners are the second largest benefit category, with the most frequently seeking medical care, the possibility of their involvement in the payment of insurance premiums should be considered by developing certain mechanisms, including based on the specific amount of pension payments to an individual.

For example, up to a certain amount, this category continues to be exempted from paying contributions, in excess of it, up to the established threshold, it pays on the principle of joint liability with the state, above a certain threshold it pays in full on its own. At the same time, veterans of the Great Patriotic War should continue to be exempted from paying insurance premiums.

This, at first glance, an unpopular measure from the point of view of social policy, will provide additional stability to the current model of financing the health care system.

Thus, the presented system allows medical organizations, at best, only to recoup their activities, but not to develop, and this despite the fact that some tariffs for a treated case require an upward revision.

Problematic issues of the current tariff policy. In the course of the first year of implementation of the updated model of financing the health care system of our country,

the central authorized body and the fund carried out a lot of work to improve the existing tariff policy, both within the guaranteed and compulsory insurance components.

In general, tariffs include the following costs:

- 1) wages, taxes and other payments to the budget;
- 2) purchase of consumables and medicines;
- 3) nutrition of patients and providing them with soft equipment;
- 4) development of the human capital of employees, including travel;
- 5) utilities;
- 6) service maintenance of medical equipment;
- 7) household goods and services [15].

For the current year 2021, the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan has planned a number of activities, the implementation of which is determined in ten key areas [7].

Among them, it is supposed to revise the methods of payment for treated cases of oncological profile. Malignant neoplasms are socially significant diseases that require constant, systematic work to prevent and identify them at early stages. For the treatment of cancer patients, strict adherence to protocols is necessary, which imply financial costs for the introduction of modern technologies and drug therapy. The financing of the oncological service is carried out at an integrated rate. The use of chemotherapy drugs - according to the actual costs, conducting sessions of radiation therapy - according to their actual implementation. When financing cancer-related care, payments for expensive medical devices and expensive reagents must be made at actual cost. Colony-stimulating drugs, hormonal and corrective drugs should be included in the list of reimbursable

drugs at actual cost, as they are included in the protocols for the diagnosis and treatment of cancer patients.

A certain part of the services provided by specialists at the level of outpatient care has a price that is several times lower than the cost of funds spent on these services and (or) cheaper in comparison with private providers of similar medical services. In this regard, it is impossible to refer a patient to a particular service in private medical organizations, which creates the problem of queues. For example, the cost of laparocentesis or puncture of the abdominal cavity according to the current tariff is 874.51 tenge [16], while in private medical organizations the price varies from 13.5 thousand to 25 thousand tenge, and in some cases even higher. Tariffs for these medical services should be revised upward.

Another issue that did not find reflection in ten key areas, but deserves attention, is the financing of the psychiatric service, carried out at a comprehensive tariff within the guaranteed free volume, established depending on the region in the range from 10 101.38 to 15 471.34 tenge [13,16,17]. Payment is made for one patient per month registered in the registries of narcological and (or) mental patients. The change in the current legislation is aimed at excluding the group of preventive registration of drug addicts. A reduction in the number of people with borderline mental disorders registered in these registers will lead to an underfunding of the service. The current comprehensive tariff requires revision, since it does not cover all actual costs, including for laboratory tests, maintenance of temporary adaptation and detoxification centers, remote medical services, namely the development of medical and social rehabilitation in the field of mental health, services aimed at preventing mental health and behavioral disorders (diseases), examination of the mental health of citizens who are not registered with dispensaries.

Noteworthy is the situation when one of the parents or another person directly caring for a child undergoing inpatient treatment, if his age is less than five years old or he needs additional care, is with him in a medical organization [7], which is forced to take all expenses related to this: analyzes, utility bills, etc. At the same time, they are not covered by tariffs. A similar situation arises with mothers who are nursing children under one year of age, who must be provided with free meals for the entire period of their stay in a medical organization for childcare [6]. In this regard, tariffs should be developed for the costs associated with the stay of these accompanying persons.

One of the determining factors in the effectiveness of a patient's treatment in a hospital is his recovery. It should be borne in mind that in some cases the patient has more than one disease and needs complex treatment. Patients with comorbid pathology, who often have a mass of concomitant and competing diseases, as well as patients with polytrauma, require special attention.

Thus, it is most expedient to pay for the treated case, taking into account, in addition to the underlying disease, the presence of competing and severe concomitant pathologies or injuries in the tariffs for clinical-cost groups, in addition to the underlying disease.

The cost of treated cases of seriously ill patients who are in the department of anesthesiology, resuscitation and intensive care for a long time, sometimes exceeding several

months, is always fixed, payment is made according to clinical-cost groups and may not cover all costs incurred. In this regard, it is necessary to consider the possibility of paying for the treatment of critically ill patients in intensive care at the actual costs per bed-days spent in the specified department.

An important problematic issue is emergency hospitalization of patients without identity documents entered into the portal of the Hospitalization Bureau as "unknown". For payment, the case is closed on the portal "Electronic register of inpatients" only on condition that there has been a lethal outcome. If the patient is discharged, but his identity has not been established, the specified case is not accepted for payment, all the costs incurred are forced to be borne by the medical organization.

Discussion

The research work made it possible to confirm the validity and necessity of changing the model of financing the health care system of the Republic of Kazakhstan. It served as the basis for conclusions and practical recommendations for all the tasks set.

It provides an overview of three classic models of health financing, with reference to the countries where they are implemented. Conclusions are made on their main features, strengths and weaknesses, as well as a small comparative analysis.

The issues of the formation of the domestic health care system, affecting the tsarist and Soviet periods, are analyzed.

Previous attempts to introduce compulsory health insurance in Kazakhstan are studied. It should be noted that work in this direction began almost from the first years of our country's independence and led to the first large-scale attempt to implement it, which was not crowned with success, but served as prerequisites for the current actions of the state, behind which there are numerous studies and repeated postponements of the transformation of the financing model. health care during the first twenty years of this century.

The paper analyzes the modern principles of financing, based on this, the current model in Kazakhstan is classified.

The issues related to how its transformation contributed to the improvement of the provision of medical care to the population are analyzed.

The study provided an opportunity to identify unresolved issues so far, including those related to voluntary health insurance issues, and weaknesses of the Kazakh model associated with the still high share of government spending, creating risks and requiring revision.

On the basis of this, a number of recommendations have been developed for the further improvement of the considered mechanisms, including on the basis of foreign experience, in particular of Western European countries.

In addition, some issues of the current tariff policy were not left without attention. The emphasis is made on the fact that the planned work does not affect all the necessary aspects in the provision of one or another medical care. In this regard, recommendations were also developed for further improvement of tariffs.

Conclusion

Thus, consideration should be given to the possibility of paying for treated cases of "unknown" patients with an outcome of recovery or improvement.

These facts of imperfection of the applied tariff policy in the provision of assistance to cancer patients, primary health care, psychiatric and inpatient care may lead to a situation where, in some cases, it will become unprofitable for medical organizations to introduce innovative technologies and conduct research on the development of new diagnostic and treatment methods.

Based on the results of the study, the following **conclusions** were made:

1. Issues of voluntary medical insurance are not regulated at the legislative level, the minimum volume of the insurance product has not been established by the Government of the Republic of Kazakhstan, on the basis of this, the list of medical services is determined by the insurance company (insurer) in agreement with the insured.

2. The transition from one financing model to another, with the use of an insurance component, made it possible to increase spending on the health care system in 2020 compared to 2019 by 49%. Medical services and drug provision have become more accessible to a wide range of the population, in particular, visits to organizations providing primary health care have doubled, the number of consultative and diagnostic services - by 2.8 times, patient care in the admission departments of hospitals - by 7.2%, treatment in round-the-clock hospitals - by 1.6%, medical rehabilitation in a round-the-clock hospital - by 7.6%, at the third stage at the level of organizations providing outpatient care, there is an increase of 19.5 times, provision of palliative care - by 1.2%, drug provision increased by 18.9%.

The number of nosologies covered by outpatient drug provision has increased more than 3 times, or almost 1.5 times in terms of the number of drugs.

At the end of 2020, the number of patients waiting for planned hospitalization for 10 days or more decreased by 45%.

3. It has been determined that the current model cannot be called fully insurance, but rather budgetary and insurance. It does not cover the entire population: at the end of 2020, the share of uninsured persons amounted to 16.2% of the total population of the country, in other words, health insurance, being de jure compulsory, is not de facto. At the same time, the state continues to bear significant costs to ensure the guaranteed volume of free medical care, their share in 2020 amounted to 66.6% of the total funding, and insurance of fifteen privileged categories of persons - 54% of all revenues fell on state contributions.

4. The facts of imperfection of the applied tariff policy in the provision of assistance to cancer patients, primary health care, psychiatric and inpatient care have been established, which can lead to the fact that, in some cases, it will become unprofitable for medical organizations to introduce innovative technologies and conduct research on the development of new diagnostic methods and treatment.

Based on the results of the study, the following practical recommendations were developed:

1. It is required to adopt an appropriate package of normative legal acts in order to regulate the issues of voluntary health insurance. First of all, this should affect the interests of labor migrants and foreign students studying in the Republic of Kazakhstan, giving them the opportunity to receive not only services included in two main packages -

guaranteed and insurance, but also to cover additional programs, the costs of which will be compensated by the insurance company.

2. In order to reduce the burden of spending on the guaranteed volume of free medical care and insurance of fifteen privileged categories of persons, in other words, the shift of priorities from the budget component towards the insurance component, the state should revise the existing approaches. The measures taken should provide the current model of financing the health care system with additional stability in order to reduce its sensitivity to financial crises, both domestic and international, as well as reduce dependence on the political priorities of the current government.

3. It is necessary to consider the possibility of involving pensioners in the payment of insurance premiums, according to the experience of European countries, with the development of appropriate mechanisms that allow up to a certain amount to exempt this category from the payment of contributions, in excess of it, up to a set threshold, to be obliged to pay on the principle of joint liability with the state, above a certain threshold pay in full yourself. At the same time, veterans of the Great Patriotic War should continue to be exempted from paying insurance premiums.

4. It is necessary to revise the current tariff policy both within the framework of the existing plans of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan and outside them, including for the psychiatric service.

When financing cancer-related care, payments for expensive medical devices and expensive reagents must be made at actual cost. Certain drugs should be included in the list of reimbursable drugs at cost, as they are included in the protocols for diagnosing and treating cancer patients.

Tariffs for a number of medical services provided at the level of outpatient care should be revised upward, since they differ many times from those actually available on the market and implemented by private medical organizations. The current comprehensive tariff for mental health services requires revision, since it does not cover all actual costs, including laboratory tests, maintenance of temporary adaptation and detoxification centers, remote medical services, namely the development of medical and social rehabilitation in the field of mental health, services aimed for the prevention of mental and behavioral disorders (diseases), examination of the mental health of citizens who are not registered with dispensaries.

It is necessary to develop tariffs for the costs associated with the stay of parents or other persons directly caring for a child under five years of age or in need of additional care, as well as food for mothers feeding children under one year of age, for the period of their stay in a medical organization.

It is more expedient to pay for the treated case of patients with comorbid pathology or polytrauma, taking into account, in addition to the main disease, the presence of competing and severe concomitant pathologies or injuries in the tariffs for clinical-cost groups.

It is necessary to consider the possibility of paying for the treatment of critically ill patients in the department of anesthesiology, resuscitation and intensive care for a long time at the actual cost per bed-days spent in the specified department.

Consideration should be given to paying for inpatient cases of “unknown” patients with an outcome of recovery or improvement.

Contribution of the authors: All authors have made an equal contribution to the writing of the article.

Turgambayeva A.K. - this author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation

Panchenko DV- data collection, analysis, methodology, writing original draft.

Khismetova Z.A.- scientific management of the study, writing - review & editing.

The Conflict of interest: Authors declare that there are no conflicts of interest.

Authors claim a lack of funding. There is no financial support and sponsorship.

Information about the publication: The results of this study have not been previously published in other journals and are not awaiting review by other publishers.

Литература:

1. Антропов В.В. Финансирование здравоохранения: европейский опыт и российская практика // Экономика. Налоги. Право, 2019. № 2. С.115-126.

2. Закон Республики Казахстан от 16 ноября 2015 года № 405-V ЗРК «Об обязательном социальном медицинском страховании».

3. Ильслова А.Р. Основы экономики здравоохранения: учебное пособие – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2019. – 86 с.

4. Кацага А., Кульжанов М., Karanikolos M., Rechel V. Европейское региональное бюро ВОЗ / Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения. // Казахстан: обзор системы здравоохранения, 2012, Том 14, № 4, 211 с.

5. Кича Д.И., Фомина А.В. Основы экономики и финансирования здравоохранения: Учебно-методическое пособие. – М.: Изд-во РУДН, 2005. – 67 с.

6. Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК «О здоровье народа и системе здравоохранения».

7. Постановление Кабинета Министров Республики Казахстан от 23 ноября 1993 года № 1174 «Вопросы внедрения медицинского страхования». Утратило силу постановлением Правительства Республики Казахстан от 22 декабря 1995 года № 1845.

8. Постановление Правительства Республики Казахстан от 25 мая 2000 года № 790 «О Концепции дальнейшего развития здравоохранения Республики Казахстан в 2000-2005 годах».

9. Постановление Правительства Республики Казахстан от 13 июля 2002 года № 773 «О Концепции совершенствования финансирования системы здравоохранения в Республике Казахстан». Утратило силу постановлением Правительства Республики Казахстан от 29 января 2011 года № 41.

10. Постановление Правительства Республики Казахстан от 15 октября 2018 года № 634 «Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы».

11. Постановление Правительства Республики Казахстан от 1 июля 2016 года № 389 «О создании фонда социального медицинского страхования».

12. Постановление Правительства Республики Казахстан от 16 октября 2020 года № 672 «Об утверждении перечня гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и признании утратившими силу некоторых решений Правительства Республики Казахстан».

13. Постановление Правительства Республики Казахстан от 20 июня 2019 года № 421 «Об утверждении перечня медицинской помощи в системе обязательного социального медицинского страхования».

14. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 21 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-309/2020 «Об утверждении правил и методики формирования тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и (или) в системе обязательного социального медицинского страхования».

15. Приказ И.о. министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-170/2020 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования».

16. Системы здравоохранения в переходный период. Казахстан. – Европейское региональное бюро ВОЗ / Европейская обсерватория по системам здравоохранения, 1999. – 75 с.

17. Указ Президента Республики Казахстан от 15 июня 1995 года № 2329, имеющий силу Закона, «О медицинском страховании граждан». Утратил силу Законом РК от 17 декабря 1998 года № 324.

18. Указ Президента Республики Казахстан от 13 сентября 2004 года № 1438 «О Государственной программе реформирования и развития здравоохранения Республики Казахстан на 2005-2010 годы».

Reference:

1. Antropov V.V. Finansirovanie zdravookhraneniya: evropeiskii opyt i rossiiskaya praktika [Financing health care: European experience and Russian practice]. *Ekonomika. Nalogi. Pravo* [Economics. Taxes. Right], 2019, № 2. pp.115-126 [in Russian]

2. Zakon Respubliki Kazakhstan ot 16.11.2015 goda № 405-V ZRK «Ob obyazatel'nom sotsial'nom meditsinskom strakhovanii» [Law of the Republic of Kazakhstan dated November 16, 2015 No. 405-V ZRK "On compulsory social health insurance"]. [in Russian]

3. Il'yasova A.R. Osnovy ekonomiki zdravookhraneniya: uchebnoe posobie [Fundamentals of Health Economics: a textbook] – Kazan': Izd-vo Kazan. un-ta, 2019. – 86 p. [in Russian]

4. Katsaga A., Kul'zhanov M., Karanikolos M., Rechel V. Evropeiskoe regional'noe byuro VOZ / Evropeiskaya Observatoriya po sistemam i politike zdravookhraneniya. [WHO Regional Office for Europe / European Observatory on Health Systems and Policies], Kazakhstan: obzor sistemy zdravookhraneniya [Kazakhstan: overview of the healthcare system]. 2012, Tom 14, № 4, 211 p. [in Russian]

5. Kicha D.I., Fomina A.V. *Osnovy ekonomiki i finansirovaniya zdavookhraneniya: Uchebno-metodicheskoe posobie* [Fundamentals of economics and financing of healthcare: An educational and methodological manual] – M.: Izd-vo RUDN, 2005. 67 p. [in Russian]

6. *Kodeks Respubliki Kazakhstan ot 07.07.2020 g. №360-VI ZRK «O zdorov'e naroda i sisteme zdavookhraneniya»* [Code of the Republic of Kazakhstan dated July 7, 2020 No. 360-VI ZRK "On the health of the people and the health care system"] [in Russian]

7. *Postanovlenie Kabineta Ministrov Respubliki Kazakhstan ot 23.11.1993 g. № 1174 «Voprosy vnedreniya meditsinskogo strakhovaniya»*. [Resolution of the Cabinet of Ministers of the Republic of Kazakhstan dated November 23, 1993 No.1174 "Issues of introduction of medical insurance"]. [in Russian]

8. *Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazakhstan ot 25.05.2000 g. №790 «O Kontseptsii dal'neishego razvitiya zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan v 2000-2005 godakh»* [Resolution of the Government of the Republic of Kazakhstan dated May 25, 2000 No. 790 "On the Concept of further development of healthcare of the Republic of Kazakhstan in 2000-2005"]. [in Russian]

9. *Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazakhstan ot 13.07.2002 goda №773 «O Kontseptsii sovershenstvovaniya finansirovaniya sistemy zdavookhraneniya v Respublike Kazakhstan»* [Resolution of the Government of the Republic of Kazakhstan dated July 13, 2002 No. 773 "On the Concept of improving the financing of the healthcare system in the Republic of Kazakhstan"]. [in Russian]

10. *Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazakhstan ot 15.10.2018 g. №634 «Ob utverzhdenii Gosudarstvennoi programmy razvitiya zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan «Densaulyk» na 2016-2019 gody»* [Resolution of the Government of the Republic of Kazakhstan dated October 15, 2018 No. 634 "On approval of the State Program for the development of healthcare of the Republic of Kazakhstan "Densaulyk" for 2016-2019"]. [in Russian]

11. *Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazakhstan ot 1.07.2016 goda № 389 «O sozdanii fonda sotsial'nogo meditsinskogo strakhovaniya»* [Resolution of the Government of the Republic of Kazakhstan dated July 1, 2016 No. 389 "On the creation of the Social Health Insurance Fund"] [in Russian]

12. *Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazakhstan ot 16.10.2020 g. №672 «Ob utverzhdenii perechnya garantirovannogo ob"ema besplatnoi meditsinskoi pomoshchi i priznanii utrativshimi silu nekotorykh reshenii Pravitel'stva Respubliki Kazakhstan»* [Resolution of the Government of the Republic of Kazakhstan dated October 16, 2020 No. 672 "On approval of the list of guaranteed volume of free medical care and

invalidation of certain decisions of the Government of the Republic of Kazakhstan"]. [in Russian]

13. *Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazakhstan ot 20.06.2019 g. №421 «Ob utverzhdenii perechnya meditsinskoi pomoshchi v sisteme obyazatel'nogo sotsial'nogo meditsinskogo strakhovaniya»* [Resolution of the Government of the Republic of Kazakhstan dated June 20, 2019 No. 421 "On approval of the list of medical care in the system of compulsory social health insurance"]. [in Russian]

14. *Prikaz Ministra zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 21.12.2020g. № ҚР DSM-309/2020 «Ob utverzhdenii pravil i metodiki formirovaniya tarifov na meditsinskie uslugi, okazyvaemye v ramkakh garantirovannogo ob"ema besplatnoi meditsinskoi pomoshchi i (ili) v sisteme obyazatel'nogo sotsial'nogo meditsinskogo strakhovaniya»* ["Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 21, 2020 No. KR DSM-309/2020 "On approval of the rules and methodology for the formation of tariffs for medical services provided within the guaranteed volume of free medical care and (or) in the system of compulsory social health insurance"]. [in Russian]

15. *Prikaz i.o. ministra zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 30.10.2020 g. № ҚР DSM-170/2020 «Ob utverzhdenii tarifov na meditsinskie uslugi, predostavlyaemye v ramkakh garantirovannogo ob"ema besplatnoi meditsinskoi pomoshchi i v sisteme obyazatel'nogo sotsial'nogo meditsinskogo strakhovaniya»* [Order of the Acting Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 30, 2020 No. KR DSM-170/2020 "On approval of tariffs for medical services provided within the guaranteed volume of free medical care and in the system of compulsory social health insurance"]. [in Russian]

16. *Sistemy zdavookhraneniya v perekhodnyi period. Kazakhstan. – Evropeiskoe regional'noe byuro VOZ / Evropeiskaya observatoriya po sistemam zdavookhraneniya* [Health systems in transition. Kazakhstan. - WHO Regional Office for Europe / European Observatory on Health Systems], 1999. – 75 p. [in Russian]

17. *Ukaz Prezidenta Respubliki Kazakhstan ot 15.06.1995 g. № 2329, imeyushchii silu Zakona, «O meditsinskom strakhovanii grazhdan»*. *Utratil silu Zakonom RK ot 17 dekabrya 1998 goda № 324* [Decree of the President of the Republic of Kazakhstan dated June 15, 1995 No. 2329, which has the force of Law, "On medical insurance of citizens"]. [in Russian]

18. *Ukaz Prezidenta Respubliki Kazakhstan ot 13.09.2004 g. № 1438 «O Gosudarstvennoi programme reformirovaniya i razvitiya zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan na 2005-2010 gody»* [Decree of the President of the Republic of Kazakhstan of September 13, 2004 No. 1438 "On the State program of reform and development of healthcare of the Republic of Kazakhstan for 2005-2010" became invalid]. [in Russian]

Corresponding Author:

Turgambayeva Assiya - PhD, Associate professor, NJSC «Medical University Astana» Head of the Department of Public health and Management;

Mailing Address: 010002, Nur-Sultan, Kazakhstan, Tashenov str 17.

E-mail: tak1973@mail.ru

Phone: +7 701 887 62 73

Получена: 12 декабря 2021 / Принята: 10 февраля 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.011

УДК 614.2:616.2

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВНЕДРЕНИЮ МЕТОДА КЕНГУРУ В ПРАКТИКУ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН И СУЩЕСТВУЮЩИЕ БАРЬЕРЫ

Бектурган Т. Карин¹, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>

Тамара К. Чувакова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>

Куляш К. Джаксалыкова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>

Багила К. Нурмагамбетова², **Бакытжан А. Алибекова**³

¹ НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра неонатологии,
г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра детской анестезиологии и реанимации,
г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра педиатрии и медицинской реабилитологии
имени Д.М. Тусуповой, г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность: Снижение младенческой смертности является одной из главных задач системы здравоохранения любой страны, так как этот показатель отражает уровень здравоохранения, развития страны, социальную ориентированность и приверженность общечеловеческим ценностям. В структуре младенческой смертности более 60% потерь происходит в неонатальном периоде. Одним из общепризнанных и доказанных методов снижения смертности и заболеваемости среди недоношенных новорожденных является метод кенгуру. Данный метод несмотря на свою эффективность и доступность имеет многочисленные барьеры к широкому использованию на территории Республики Казахстан. Выявленные барьеры позволят разработать программы по эффективному внедрению в ежедневную практику выхаживания недоношенных новорожденных.

Цель: изучить осведомленность среднего медицинского персонала о полезных свойствах метода кенгуру, выявить существующие барьеры для его широкого внедрения в практику неонатальных отделений Республики Казахстан.

Материалы и методы. Исследование проводилось методом опроса с помощью Google опросника и республиканского профессионального чата неонатологов на WhatsApp. В опросе участвовало 186 медицинских сестер, 5 из которых были исключены из анализа, из-за отсутствия ответов на большинство вопросов. В итоге было опрошено 110 медицинских сестер отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и 71 – отделений выхаживания недоношенных и патологии новорожденных (ОВН) из 37-ми перинатальных центров страны. В опросе участвовали медицинские сестры вне зависимости от стажа и опыта работы. Ответы респондентов сравнивались между указанными отделениями, и полученные результаты были обработаны статистическим методом [4]. Сравнение средних показателей между группами было осуществлено с помощью Критерия Стьюдента (t-тест). Для категориальных данных использовался точный тест Фишера (таблицы сопряженности для выборок маленьких размеров). Разница между группами считалась статистически значимой при значении p-value < 0.1. Для предсказания клинического исхода использовалась линейная регрессия и метод stepwise regression для улучшения статистической модели.

Результаты исследования. При анализе уровня созданных условий для внедрения метода кенгуру (МК), знаний и навыков (показатели, зависящие от обучения) выявлено, что доля прошедших обучение по проведению МК в ОРИТН и ОВН не одинаковая (в ОВН достоверно выше). Однако число респондентов, указавших как минимум 1 противопоказание к проведению МК, не зависит от количества обученных, но зависит от вида отделения. Причем не обученные респонденты отметили больше противопоказаний к проведению МК, чем обученные. Кроме того, число указавших как минимум одно положительное свойство МК, так же как одно противопоказание к его проведению, было одинаковым как среди обученных, так и необученных.

Проведенный сравнительный анализ организации работы перинатальных центров в странах организации экономического сотрудничества и развития ОЭСР (на примере Соединенного Королевства) и в Республике Казахстан (РК) выявил значимые различия как по структуре отделений, так и по нагрузке на одну медсестру. Показано, что в РК коечный фонд в отделении выхаживания недоношенных и патологии новорожденных (ОВН) превышает коечный фонд в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) в 2,4 раза. Но, при этом среднее количество медицинских сестер, работающих днем, ночью и в выходные дни в этих отделениях примерно одинаковое. При подсчете нагрузки (количество коек, которые обслуживает 1 медицинская сестра) в ОРИТН и ОВН выявлено, что нагрузка в ОВН достоверно выше, чем в ОРИТН (p < 0,001).

Выводы: В ОРИТН и ОВН уровень знаний, практических навыков и созданных условий для внедрения в практику МК, статистически значимо выше у медицинских сестер, прошедших обучение.

1. Нагрузка на одну медицинскую сестру в отделении выхаживания недоношенных и патологии новорожденных достоверно выше, чем в отделении реанимации и интенсивной терапии.

2.В неонатальных отделениях РК расчетная нагрузка на одну медицинскую сестру соответствует установленному республиканскому стандарту, но значительно выше, чем в странах ОЭСР.

Ключевые слова: метод кенгуру, новорожденный ребенок, недоношенный ребенок, качество ухода, отделение реаникации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), отделение патологии новорожденных (ОПН).

Abstract

FACTORS CONTRIBUTING TO THE INTRODUCTION OF THE KANGAROO METHOD INTO THE PRACTICE OF PERINATAL CENTERS OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN AND EXISTING BARRIERS

Bekturgan T. Karin¹, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>

Tamara K. Chuvakova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>

Kulyash K. Jaxalykova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>

Bagila K. Nurmagambetova², **Bakytzhan A. Alibekova**³

¹ NCJSC «Astana Medical University», Department of Neonatology, Nur-Sultan c., Republic of Kazakhstan;

² NCJSC «Astana Medical University», Department of Pediatric Anesthesiology and Resuscitation, Nur-Sultan c., Republic of Kazakhstan;

³ NCJSC «Semey Medical University», Department of Pediatrics and Medical Rehabilitation named after D.M. Tusupova, Semey c., Republic of Kazakhstan.

Relevance: Reducing infant mortality is one of the main tasks of the healthcare system of any country, as this indicator reflects the level of healthcare, the country's development, social orientation and commitment to universal human values. In the structure of infant mortality, more than 60% of losses occur in the neonatal period. One of the universally recognized and proven methods for reducing mortality and morbidity among preterm infants is the kangaroo method. This method, despite its effectiveness and availability, has numerous barriers to widespread use in the territory of the Republic of Kazakhstan. The identified barriers will allow the development of programs for the effective implementation of the daily practice of nursing premature newborns.

Objective: to study the awareness of the nursing staff about the beneficial properties of the kangaroo method, to identify existing barriers to its widespread introduction into the practice of neonatal departments of the Republic of Kazakhstan.

Materials and methods: The study was conducted by a survey method using a Google questionnaire and the republican professional chat of neonatologists on WhatsApp. 186 nurses participated in the survey, 5 of whom were excluded from the analysis due to the lack of answers to most questions. As a result, 110 nurses of neonatal intensive care and intensive care units (NICU) and 71 departments of preterm nursing and neonatal pathology (SCU/HDU) from 37 perinatal centers of the country were interviewed. Nurses participated in the survey, regardless of seniority and work experience. The respondents' answers were compared between these departments and the results obtained were processed by the statistical method [4]. The comparison of the average indicators between the groups was carried out using the Student's Criterion (t-test). For categorical data, the Fisher exact test was used (conjugacy tables for small samples). The difference between the groups was considered statistically significant with a p-value < 0.1. Linear regression and the stepwise regression method were used to predict the clinical outcome to improve the statistical model.

The results of the study: When analyzing the level of conditions created for the introduction of the kangaroo method (MC), knowledge and skills (indicators that depend on training), we found that the proportion of those who have been trained to conduct MC in neonatal intensive care unit (NICU) and Special Care/High Dependency Unit (SCU/HDU) is not the same (significantly higher in SCU/HDU). However, the number of respondents who indicated at least 1 contraindication to MC does not depend on the number of trained, but depends on the type of unit. Moreover, untrained respondents noted more contraindications to MC than trained ones. In addition, the number of those who indicated at least one positive property of MK, as well as one contraindication to its implementation, was the same among both trained and untrained.

A comparative analysis of the organization of work of perinatal centers in the countries of the Organization for Economic Cooperation and Development of the OECD (using the example of the United Kingdom) and in the Republic of Kazakhstan revealed significant differences both in the structure of units and in the workload per nurse. It is shown that in the Republic of Kazakhstan, the bed fund in the SCU/HDU exceeds the bed fund in the NICU by 2.4 times. But, at the same time, the average number of nurses working day, night and on weekends in these units is about the same. When calculating the load (the number of beds served by 1 nurse) in the NICU and the SCU/HDU, it was revealed that the load in the SCU/HDU is significantly higher than in the NICU (p < 0.001).

Conclusions:

1. In NICU and SCU/HDU, the level of knowledge, practical skills and conditions created for the introduction of MC into practice are statistically significantly higher among nurses who have been trained.

2. The load on one nurse in the SCU/HDU is significantly higher than in the NICU.

3. In the neonatal departments of the Republic of Kazakhstan, the estimated load per nurse corresponds to the established republican standard, but is significantly higher than in the OECD countries.

Key words: kangaroo method, newborn, preterm newborn, quality of care, neonatal intensive care unit (NICU), Special Care/High Dependency Unit (SCU/HDU).

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ПЕРИНАТАЛДЫҚ ОРТАЛЫҚТАРЫНЫҢ ТӘЖІРИБЕСІНЕ КЕНГУРУ ӘДІСІН ЕНГІЗУГЕ ЫҚПАЛ ЕТЕТІН ФАКТОРЛАР ЖӘНЕ КЕДЕРГІЛЕР

Бектурган Т. Карин¹, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>**Тамара К. Чувакова**¹, <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>**Куляш К. Джаксалыкова**¹, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>**Багила К. Нурмагамбетова**², **Бакытжан А. Алибекова**³¹ КеАҚ «Астана медицина университеті», Неонатология кафедрасы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;² КеАҚ «Астана медицина университеті», Балалар анестезиологисы және реанимация кафедрасы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;³ КеАҚ «Семей медицина университеті», Д.М. Тусупова атындағы педиатрия және медициналық реабилитология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Сәбиөлімін азайту кез келген елдің денсаулық сақтау жүйесінің басты міндеттерінің бірі болып табылады, өйткені бұл көрсеткіш денсаулық сақтау саласының деңгейін, елдің дамуын, әлеуметтік бағыттылығын және жалпы адамзаттық құндылықтарға адалдығын көрсетеді. Нәресте өлімінің құрылымында жоғалтулардың 60%-дан астамы неонаталдық кезеңде орын алады. Шала туылған нәрестелер арасындағы өлім-жітім мен сырқаттанушылықты азайтудың жалпыға танылған және дәлелденген әдістерінің бірі кенгуру әдісі болып табылады. Бұл әдіс өзінің тиімділігі мен қолжетімділігіне қарамастан, Қазақстан Республикасының аумағында кеңінен қолдануда көптеген кедергілерге ие. Анықталған кедергілер шала туылған нәрестелерді күтудің күнделікті тәжірибесін тиімді жүзеге асыру бағдарламаларын әзірлеуге мүмкіндік береді.

Зерттеу мақсаты: мейірбике қызметкерлерінің кенгуру әдісінің пайдалы қасиеттері туралы хабардар болуын зерттеу, оны Қазақстан Республикасының неонаталдық бөлімшелерінің тәжірибесіне кеңінен енгізудегі кедергілерді анықтау.

Материалдар және әдістері: Зерттеу Google сауалнамасы мен WhatsApp желісіндегі неонатологтардың республикалық кәсіби чатын қолдану арқылы сауалнама әдісімен жүргізілді. Сауалнамаға 186 медбике қатысты, оның 5-еуі сұрақтардың көпшілігіне жауап бермегендіктен талдаудан шығарылды. Нәтижесінде, еліміздің 37 перинаталды орталықтарының нәрестелер реанимациясы және қарқынды емдеу бөлімшелерінің (НРҚЕБ) 110 мейірбикесі және 71 шала туылған нәрестелерді күту және жаңа туған нәрестелердің патологиясы бөлімдері (НПБ) мейірбикелеріне сауалнама жүргізілді. Сауалнамаға еңбектөлімен жұмыс тәжірибесіне қарамастан медбикелер қатысты. Респонденттердің жауаптары көрсетілген бөлімдер арасында салыстырылды және алынған нәтижелер статистикалық әдіспен өңделді [4]. Топтар арасындағы орташа мәндерді салыстыру Student's t-test (t-test) арқылы жүргізілді. Категориялық деректер үшін Фишердің нақты сынағы (үлгілердің шағын өлшемдері үшін күтпеген жағдайлар кестелері) пайдаланылды. Топтар арасындағы айырмашылық р-мәні < 0,1 болғанда статистикалық маңызды деп саналды. Клиникалық нәтижені болжау үшін сызықтық регрессия, ал статистикалық модельді жақсарту үшін сатылы регрессия қолданылды.

Нәтижелер: Кенгуру әдісін (КӨ) енгізу үшін жасалған жағдайдың деңгейін, білім мен дағдыларды (оқуға байланысты көрсеткіштер) талдау кезінде біз НРҚЕБ мен НПБ-да КӨ бойынша дайындалғандардың үлесі бірдей емес екенін анықтадық (НПБ-де айтарлықтай жоғары). Дегенмен, КӨ-не кемінде 1 қарсы көрсетілмді көрсеткен респонденттердің саны тыңдаушылар санына байланысты емес, бөлімнің түріне байланысты. Сонымен қатар, оқытылмаған респонденттер оқытылғандарға қарағанда КӨ-не қарсы көрсетілмдерді көбірек атап өтті. Сонымен қатар, КӨ-ның кем дегенде бір оң белгісін, сондай-ақ оны жүзеге асыруға бір қарсы көрсеткішті көрсеткендердің саны оқытылған және оқытылмағандар арасында бірдей болды. Экономикалық Ынтымақтастық және Даму Ұйымы (ЭЫДҰ) елдеріндегі (Ұлыбритания мысалында) және Қазақстан Республикасындағы перинаталдық орталықтардың жұмысын ұйымдастырудың салыстырмалы талдауы бөлімшелердің құрылымында да елеулі айырмашылықтарды және бір медбикеге шаққандағы жұмыс жүктемесін де анықтады. Қазақстан Республикасында шала туылған нәрестелерді күту және нәрестелер патологиясы бөлімшелеріндегі төсек-орын сыйымдылығы нәрестелер реанимациясы және қарқынды емдеу бөлімшелеріндегі (НРҚЕБ) төсек-орындар санынан 2,4 есеге артық екені анықталды. Бірақ, бұл бөлімшелерде күндізгі, түнгі және демалыс күндері жұмыс істейтін медбикелердің орташа саны шамамен бірдей. НРҚЕБ және НПБ жүктемесі (1 медбике қызмет көрсететін төсек саны) есептегенде, НПБ-дағы жүктемесі НРҚЕБ-ға қарағанда айтарлықтай жоғары екені анықталды ($p < 0,001$).

Қорытынды: 1. КӨ-ны тәжірибеге енгізу үшін жасалған жағдайлар НРҚЕБ және НПБ-да білім деңгейімен практикалық дағдылары білім алған медбикелерде статистикалық тұрғыдан айтарлықтай жоғары.

2. Шала туған нәрестелерді күту және нәрестелер патологиясы бөлімшесінде бір медбикеге жүктеме қарқынды терапия бөлімшесіне қарағанда айтарлықтай жоғары.

3. Қазақстан Республикасының неонаталдық бөлімшелерінде бір медбикеге есептелген жүктеме белгіленген республикалық стандартқа сәйкес келеді, бірақ ЭЫДҰ елдерімен салыстырғанда айтарлықтай жоғары.

Түйінді сөздер: Кенгуру әдісі, жаңа туған нәресте, мезгілінен ерте туылған нәресте, күтім сапасы, нәресте реанимация және қарқынды ем бөлімі (НРҚЕБ), нәресте патология бөлімі (НПБ).

Библиографическая ссылка:

Карин Б.Т., Чувакова Т.К., Джаксалькова К.К., Нурмагамбетова Б.К., Алибекова Б.А. Факторы, способствующие внедрению метода кенгуру в практику перинатальных центров Республики Казахстан и существующие барьеры // Наука и Здоровье. 2022. 1(Т.24). С. 90-97. doi 10.34689/SH.2022.24.1.011

Karin B.T., Chuvakova T.K., Jaxalykova K.K., Nurmagambetova B.K., Alibekova B.A. Factors contributing to the introduction of the kangaroo method into the practice of perinatal centers of the Republic of Kazakhstan and existing barriers // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 90-97. doi 10.34689/SH.2022.21.1.011

Карин Б.Т., Чувакова Т.К., Джаксалькова К.К., Нурмагамбетова Б.К., Алибекова Б.А. Қазақстан Республикасының перинаталдық орталықтарының тәжірибесіне кенгуру әдісін енгізуге ықпал ететін факторлар және кедергілер // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 90-97. doi 10.34689/SH.2022.24.1.011

Введение. Метод кенгуру – это малозатратный, высокоэффективный уход, основанный на научных доказательствах, который, как и грудное вскармливание, должен быть частью повседневной помощи маловесным новорожденным младенцам. Этот метод может предотвратить до половины всех случаев смерти младенцев с массой тела <2000 г [1].

Существует достаточное количество доказательств о преимуществе и пользе метода кенгуру (МК) для профилактики заболеваемости и смертности недоношенных детей. Согласно данным систематического обзора Кохрейновской библиотеки (2016 г), использование метода кенгуру в качестве альтернативы к традиционному уходу, способствует значительному снижению смертности, риска реализации нозокомиальных инфекций/сепсиса, гипотермии, а также повышает прибавки массы тела, роста и окружности головы. Более того, внедрение метода кенгуру повышает частоту исключительно грудного вскармливания среди маловесных новорожденных на момент их выписки из стационара с постконцептуальным возрастом 40-41 неделя и в последующем наблюдении в течение 1-3 месяцев [2].

Таким образом, приведенные результаты систематического обзора свидетельствуют, что метод кенгуру позволяет улучшить исходы среди недоношенных детей. Однако, несмотря на доступность и малую затратность метода, исследователи выявили ряд барьеров, которые не позволяют широко внедрить этот эффективный метод в ежедневную практику. Так, показано, что самой распространенной причиной неиспользования МК была неуверенность среднего медицинского персонала отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) в его безопасности и особенно для недоношенных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), с центральным сосудистым катетером [17, 9, 10, 22, 13]. Кроме того, родители недоношенных детей испытывают страх, беспокойство, боясь даже прикоснуться к собственному ребенку [1, 2, 18, 6]. Не менее важными барьерами являются состояние и тяжесть заболевания матери ребенка, дефицит среднего медицинского персонала, несовершенное штатное расписание¹, недостаточная обеспеченность необходимым оборудованием (например, кардиомониторами), отсутствие условий (например, кресел для матерей), отсутствие соответствующих протоколов⁴ и т.д.

Проведенный в Республике Казахстан конфиденциальный аудит перинатальной смертности

недоношенных новорожденных выявил недостаточное использование метода кенгуру в практике перинатальных центров, что обосновало необходимость выяснения существующих барьеров.

Целью данного исследования явилось изучение осведомленности среднего медицинского персонала о полезных свойствах метода кенгуру, а также выявление существующих барьеров для его широкого внедрения в практику неонатальных отделений страны.

Материалы и методы: исследование проводилось методом опроса с помощью Google опросника и республиканского профессионального чата неонатологов на WhatsApp. В опросе участвовало 186 медицинских сестер, 5 из которых были исключены из анализа, из-за отсутствия ответов на большинство вопросов. В итоге было опрошено 110 медицинских сестер отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и 71 – отделений выхаживания недоношенных и патологии новорожденных (ОВН) из 37 перинатальных центров страны. В опросе участвовали медицинские сестры вне зависимости от стажа и опыта работы. Ответы респондентов сравнивались между указанными отделениями и полученные результаты были обработаны статистическим методом. Сравнение средних показателей между группами было осуществлено с помощью Критерия Стьюдента (t-тест). Для категориальных данных использовался точный тест Фишера (таблицы сопряженности для выборок маленьких размеров). Разница между группами считалась статистически значимой при значении p-value <0.1. Для предсказания клинического исхода использовалась линейная регрессия и метод stepwise regression для улучшения статистической модели.

Результаты исследования: конфиденциальный аудит неонатальной смертности, проведенный в Республике Казахстан в 2020 году, в весовой категории менее 1000 г и сроком гестации менее 28 недель показал, что метод кенгуру в недостаточной мере внедрен в ежедневную практику перинатальных центров. Согласно результату исследований, в 64% метод кенгуру не использовался как один из инструментов ухода среди данной категории детей в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. В 36% метод кенгуру использовался в ОРИТН на 5-е сутки с продолжительностью менее 1 часа.

В ОРИТН 89 (83,18%) респондентов указали, что были обучены технологии проведения метода кенгуру, а в ОВН – 66 (94,29%) респондентов. Следовательно, существуют достоверные различия в количестве

обученных между двумя отделениями с вероятностью ошибки 3,53%. (p -value = 0.035) по тесту Фишера.

При анализе уровня созданных условий для внедрения МК, знаний и навыков (показатели, зависящие от обучения) выявлено, что ответы респондентов на эти вопросы в обоих сравниваемых отделениях не зависели от места работы респондентов, но находились в прямой зависимости от пройденного обучения ($p < 0,001$). Обученный персонал способствовал созданию больших условий для внедрения в практику МК ($p < 0,001$) и обладает достаточными знаниями и навыками ($p < 0,001$), что подтверждается достоверно большим числом обращений к обученным медицинским сестрам за помощью при проведении МК как в ОРИТН, так и в ОВН (достоверная статистическая разница между отделениями отсутствует: $p = 0.1594$). Не выявлено статистически достоверной разницы в ответах респондентов сравниваемых отделений относительно преимуществ МК ($p = 0.2207$). Однако, доля

респондентов, указавших как минимум одно противопоказание к проведению МК была статистически достоверно большей среди сотрудников ОРИТН, чем ОВН ($p = 0.02164$). Причем, число указавших как минимум одно положительное свойство МК (p -value = 0.2207), так же как одно противопоказание к его проведению, было одинаковым, как среди обученных, так и необученных (p -value = 0.1768).

Количество респондентов, указавших как минимум 1 барьер к проведению МК в сравниваемых отделениях было одинаковым (p -value = 0.2142), но зависело от достаточности условий для его проведения ($p < 0,0001$). Все, респонденты, указавшие на отсутствие условий для проведения метода кенгуру, объяснили эту ситуацию наличием определенных барьеров, и только половина респондентов, отметивших благоприятные условия для проведения МК, не указали на имеющиеся барьеры. Указанные респондентами полезные свойства МК приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Полезные свойства, указанные респондентами сравниваемых отделений.

ОБЩИЙ	Частота	ОРИТН	Частота	ОВН	Частота
Формирование микрофлоры, иммунитета, профилактика ВБИ	62	Формирование микрофлоры, иммунитета, профилактика ВБИ	40	Улучшение терморегуляции	35
Улучшение эмоциональной связи	51	Улучшение эмоциональной связи	27	Улучшение эмоциональной связи	24
Улучшение терморегуляции	45	Улучшение грудного вскармливания	23	Формирование микрофлоры, иммунитета, профилактика ВБИ	22
Улучшение грудного вскармливания	39	Улучшение дыхания	22	Улучшение грудного вскармливания	16
Улучшение дыхания	32	Способствует быстрому набору веса	19	Улучшение дыхания	10
Успокаивает ребенка	28	Успокаивает ребенка	19	Успокаивает ребенка	9
Способствует быстрому набору веса	25	Быстрое выхаживание недоношенных детей	13	Способствует быстрому набору веса	6
Быстрое выхаживание недоношенных детей	18	Улучшение состояния	10	Улучшение состояния	5
Улучшение состояния	15	Улучшение терморегуляции	10	Быстрое выхаживание недоношенных детей	5
Улучшение мозговой активности	10	Улучшение мозговой активности	8	Улучшение сердцебиения	4
Улучшение сердцебиения	9	Снижение болевой чувствительности	5	Способствует к вне утробной адаптации	3
Улучшение сна	8	Улучшение сердцебиения	5	Улучшение сна	3
Улучшение пищеварения	6	Улучшение сна	5	Стимулирование отрыжки	3
Снижение болевой чувствительности	5	Снижение смертности	3	Улучшение пищеварения	3
Способствует к вне утробной адаптации	5	Снижение апноэ	3	Улучшение мозговой активности	2
Снижение смертности	4	Снижение ВЖК	3	Снижение смертности	1
Снижение апноэ	4	Улучшение пищеварения	3	Снижение апноэ	1
Снижение ВЖК	3	Способствует к вне утробной адаптации	2	Улучшение тактильных ощущений	1
Стимулирование отрыжки	3	Улучшение тактильных ощущений	1	Повышение эмоционального состояния матери и ребёнка	1
Улучшение тактильных ощущений	2	Повышение эмоционального состояния матери и ребёнка	1		
Повышение эмоционального состояния матери и ребёнка	2				

Как видно из таблицы 2 респонденты написали 10 противопоказаний к проведению метода кенгуру. Эти противопоказания приведены по частоте их встречаемости, из которой следует, что необученные респонденты отметили больше противопоказаний к

проведению МК, чем обученные (59,09% и 43,23% соответственно). Кроме того, респондентами было написано 7 наиболее часто встречающихся барьеров, препятствующих внедрению МК в практику сравниваемых отделений (табл.3).

Таблица 2.

Противопоказания к проведению метода кенгуру.

ОБЩ	Частота	ОРИТН	Частота	ОВН	Частота
Крайне тяжелый, нестабильное состояние ребенка	54	Крайне тяжелый, нестабильное состояние ребенка	37	Крайне тяжелый, нестабильное состояние ребенка	17
ИВЛ	22	ИВЛ	15	ИВЛ	7
Гипертермия	8	Гипертермия	6	Сепсис	2
Сепсис	7	Сепсис	5	Крайняя незрелость	2
Крайняя незрелость	5	Крайняя незрелость	3	Гипертермия	2
Внутривенный катетер	3	Внутривенный катетер	1	Внутривенный катетер	2
Апноэ	1			Апноэ	1
Внутричерепное давление	1			Внутричерепное давление	1
Мама болеет	1			Мама болеет	1
При срыгивании	1			При срыгивании	1

Таблица 3.

Барьеры к проведению метода кенгуру.

ОБЩ	Частота	ОРИТН	Частота	ОВН	Частота
Недостаточно/отсутствуют кресла для метода кенгуру	71	Недостаточно/отсутствуют кресла для метода кенгуру	43	Недостаточно/отсутствуют кресла для метода кенгуру	28
Площадь не позволяет	14	Площадь не позволяет	8	Площадь не позволяет	6
Хроническая усталость персонала	13	Хроническая усталость персонала	9	Хроническая усталость персонала	4
Недостаточно/отсутствуют кардиомониторы, чтобы следить за состоянием ребенка	9	Недостаточно/отсутствуют кардиомониторы, чтобы следить за состоянием ребенка	2	Недостаточно/отсутствуют кардиомониторы, чтобы следить за состоянием ребенка	7
Недостаточно навыков и знаний	8	Недостаточно навыков и знаний	3	Недостаточно навыков и знаний	5
Недостаточно медсестер	8	Недостаточно медсестер	3	Недостаточно медсестер	5
Дети в основном в крайне тяжелом состоянии	3	Дети в основном в крайне тяжелом состоянии	2	Дети в основном в крайне тяжелом состоянии	1

В настоящее время существует достаточно исследований, показывающих влияние соотношения медсестра/пациент в неонатальных отделениях на выживаемость, на частоту инфекций и осложнений, связанных с оказанием медицинской помощи новорожденным [22, 23]. Согласно, стандарта неонатальной помощи, в Соединенном Королевстве соотношение медсестра/пациент в отделениях интенсивной терапии, высокозависимых новорожденных и специального ухода составляет 1:1, 1:2 и 1:4 соответственно [12-20].

В Республике Казахстан эти соотношения значительно отличаются, составляя в ОРИТН 1:3 и в ОВН – 1:6 [21]. Коечный фонд в ОВН превышает коечный фонд в ОРИТН в 2,4 раза. Но, при этом среднее количество медицинских сестер, работающих днем, ночью и в выходные дни в этих отделениях примерно одинаковое. При подсчете нагрузки (количество коек, которые обслуживает 1 медицинская

сестра) в ОРИТН и ОВН показано, что нагрузка в ОВН достоверно выше, чем в ОРИТН (р <0,001), составляя соответственно днем (2,75 и 6,49; р <0,001), ночью (3,37 и 8,5; р <0,001) и в выходные дни (3,14 и 7,9; р <0,001).

Обсуждение результатов

В Республике Казахстан функционирует 37 перинатальных центров, где концентрируются новорожденные с тяжелой патологией и недоношенные с гестационным возрастом ≤32 недель. Организация неонатальной службы в структуре перинатальных центров имеет как сходства, так и различия со странами ОЭСР. К примеру, неонатальная служба перинатальных центров в Соединенном Королевстве представлена тремя отделениями: интенсивной терапии новорожденных, специального ухода и отделения высокозависимых новорожденных [12-20]. В Республике Казахстан неонатальная служба перинатальных центров состоит из двух отделений: реанимации и интенсивной терапии новорожденных и отделения

патологии новорожденных и выхаживания недоношенных [21]. В составе отделения патологии новорожденных имеется палата интенсивного наблюдения, и палаты совместного пребывания матери и ребенка и, таким образом, в одном отделении совмещены функции отделений специального ухода и высокозависимых новорожденных. Кроме того, в палаты интенсивного наблюдения отделений патологии новорожденных не госпитализируются младенцы, требующие неинвазивной вентиляции легких. Как правило, они выхаживаются в отделении реанимации и интенсивной терапии, где находятся все новорожденные, требующие проведения инвазивной и неинвазивной вентиляции и интенсивной терапии.

Проведенный сравнительный анализ организации работы перинатальных центров в ОЭСР (на примере Соединенного Королевства) и в РК выявил значимые различия, как по структуре отделений, так и по нагрузке на одну медсестру, которая в РК в среднем выше вне зависимости от специфики отделений, что, несомненно, влияет на качество оказания медицинской помощи и ухода за пациентами сравниваемых отделений.

Согласно проведенному исследованию, доля прошедших обучение по проведению МК в обоих отделениях не одинаковая (в ОВН достоверно выше). Логично ожидать, что уровень созданных условий для внедрения МК в практику, знаний и навыков (показатели, зависящие от обучения) также будут отличаться. Однако, статистически значимые отличия между отделениями не выявлены, что свидетельствует о необходимости проведения дополнительного исследования, направленного на выяснение причин отсутствующих отличий.

Число респондентов, указавших как минимум одно противопоказание к проведению МК, зависит от вида отделения, но не зависит от количества обученных. Можно полагать, что ответы респондентов основывались на практическом опыте, полученном в отделении, нежели на знаниях, полученных во время тренинга. Причем необученные респонденты отметили больше противопоказаний к проведению МК, чем обученные. Такие результаты позволяют полагать, что респонденты отмечали положительные свойства МК, основываясь также на своем практическом опыте, а не на знаниях, полученных во время тренинга. Доказательством такого вывода является тот факт, что число указавших как минимум одно положительное свойство МК, так же как и одно противопоказание к его проведению, было одинаковым как среди обученных, так и необученных.

Заключение

В Республике Казахстан организация неонатальной службы, исторически, сложилась еще в Советский период, которая характеризовалась остаточным принципом финансирования, недостаточным оснащением неонатальных отделений медицинским оборудованием, использованием не основанных на доказательной медицине лечебно-диагностических методов и подходов по уходу и помощи новорожденным, недостаточной обеспеченностью средним медицинским персоналом, отсутствием некоторых лекарственных препаратов и т.д.

С момента приобретения независимости государство поставило перед работниками здравоохранения задачу, направленную на снижение младенческой и детской смертности, что явилось одним из приоритетных направлений в системе здравоохранения и постепенно вложенные усилия дали свои результаты. Согласно докладу международных организаций (2019), таких как ООН, ВОЗ, ЮНИСЕФ, Всемирный банк, неонатальная смертность в РК за 28 лет независимости снизилась в 3,5 раза, с 22‰ до 6‰. Немаловажную роль в этом сыграли указанные выше международные организации. В результате в практику родовспоможения и детства были внедрены принципы регионализации перинатальной помощи, международные критерии живорождения и мертворождения, принципы эффективного перинатального ухода и т.д.

Одним из эффективных методов по снижению неонатальной смертности было внедрение метода контакта кожа к коже и/или метода кенгуру. Этот метод в Казахстане внедрялся как часть программы «Эффективный перинатальный уход». И в основном это касалось первых двух часов жизни ребенка, когда после рождения его укладывали на грудь матери для поддержания тепла, стимулирования раннего начала грудного вскармливания и т.д. В последующем, после проводимых различных образовательных программ, научных конференций, практических семинаров и обучающих тренингов, в практику отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных родовспомогательных организаций стал внедряться метод кенгуру. Но, на данном этапе развития неонатальной службы в Республике Казахстан отсутствует единая национальная программа по внедрению в практику метода кенгуру в организациях, обеспечивающих охрану здоровья матери и ребенка. Результаты данного исследования могут стать основой для разработки национальной программы по внедрению метода кенгуру в практику указанных организаций Республики Казахстан

Вклад авторов – все авторы внесли равноценный вклад при подготовке данного материала.

Конфликт интересов – авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование – работа выполнена без финансовой поддержки.

Авторы заверяют, что результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других изданиях и не входят на рассмотрение в других издательствах.

Литература:

1. Ann Bigelow, Michelle Power, Janis MacLellans APPeters, Marion Alex, Claudette McDonald. Effect of Mother/Infant Skin-to-Skin Contact on Postpartum Depressive Symptoms and Maternal Physiological Stress // JOGNN, 00, 1-14; 2012. DOI: 10.1111/j.1552-6909.2012.01350.x
2. Anderze'n-Carlsson A. et al. Parental experiences of providing skin-to-skin care to their newborn infant - Part 2: A qualitative meta-synthesis // Int J Qualitative Stud Health Well-being 2014, 9: 24907 - <http://dx.doi.org/10.3402/qhw.v9.24907>. (accessed: 22 May 2021).

3. Arshia Amiri, KatriVehvilainen-Julkunen, TyttiSolankallio-Vaheri, SirpaTuomi. Impact of nurse staffing on reducing infant, neonatal and perinatal mortality rates: Evidence from panel data analysis in 35 OECD countries. *International Journal of Nursing Sciences* 7 (2020) 161-169.
4. British association of perinatal medicine. Optimal Arrangements for Neonatal Intensive Care Units in the UK including guidance on their Medical Staffing A Framework for Practice. June 2014. (accessed: 09 September, 2021).
5. Conde-Agudelo A., Diaz-Rossello J.L. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD002771. DOI: 10.1002/14651858.CD002771.pub4. https://www.cochrane.org/CD002771/NEONATAL_kangaroo-mother-care-reduce-morbidity-and-mortality-low-birthweight-infants (accessed: 09 September, 2021).
6. Caryl Skene, Linda Franck, Penny Curtis, Kate Gerrish. Parental involvement in neonatal comfort care // *J ObstetGynecol Neonatal Nurs.* Nov-Dec 2012;41(6):786-97. doi: 10.1111/j.1552-6909.2012.01393.x.Epub 2012 Jul 12 . (accessed: 22 May 2021).
7. Calculating Unit Cot numbers and Nurse Staffing Establishment and Determining Cot Capacity October 2019. Supplementary guidance to BAPM Framework for Practice - Service Standards for Hospitals Providing Neonatal Care (3rd edition). 2010.
8. Debbie Webster, Katie Broadbent, Kellie Fraser, Kelly Harvey, Kylie Reid, Rachael Beagles, Neonatal nursing, 2020 Nov 8 <https://www.rcn.org.uk/clinical-topics/children-and-young-people/neonatal-nursing> (accessed: 22 May 2021).
9. Emma Olsson, Randi D Andersen, Anna Axelin, Rake B Jonsdottir, Ragnhild Maastrup, Mats Erikson. Skin-to-skin care in neonatal intensive care units in the Nordic countries: a survey of attitudes and practices // *Acta Paediatr.* 2012 Nov. 101(11):1140-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02802.x. Epub 2012 Aug 23.
10. Grace Chan, Ilana Bergelson, Emily R Smith, Tobi Skotnes, Stephen Wall. Barriers and enablers of kangaroo mother care implementation from a health systems perspective: a systematic review // *Health Policy Plan.* 2017 Dec. 32(10): 1466–1475. Published online 2017 Aug 24. doi: 10.1093/heapol/czx098
11. Joy E. Lawn, Judith Mwansa-Kambafwile, Bernardo L. Horta, Fernando C. Barros, Simon Cousens. 'Kangaroo mother care' to prevent neonatal deaths due to preterm birth complications // *International Journal of Epidemiology.* 2010. 39:i144–i154 doi:10.1093/ije/dyq031
12. Levels & Trends in Child Mortality. Estimates developed by the the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. UNICEF, World Bank Group, WHO, UN. Report 2019.P36-39
13. Mallet I., Bomy H., Govaert N., Goudal I., Brasme C., Dubois A., Boudringhien S., Pierrat V. Skin to skin contact in neonatal care: knowledge and expectations of health professionals in 2 neonatal intensive care units // *Arch Pediatr.* 2007 Jul. 14(7):881-6. doi: 10.1016/j.arcped.2007.01.017. Epub 2007 May 8.
14. Neonatal Service Specification from Neonatal Clinical Reference Group of the National Commissioning Board, DH England 2013. C.109
15. NICU Service Specification <https://www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/npccrg/group-e/e08/> (accessed: 09 September, 2021).
16. Optimal Arrangements for Neonatal Intensive Care Units in the UK including guidance on their Medical Staffing A Framework for Practice Revised April. 2021.C122.
17. Paulina Chia, Ken Sellick, Sharon Gan. The attitudes and practices of neonatal nurses in the use of kangaroo care // *Aust J Adv Nurs.* Jun-Aug, 2006. 23(4):20-7.
18. Renée Flacking, Uwe Ewald, Lars Wallin. Positive Effect of Kangaroo Mother Care on Long-Term Breastfeeding in Very Preterm Infants // *JOGNN*, 40, 190-197. 2011. DOI: 10.1111/j.1552-6909.2011.01226.x
19. Service Standards for Hospitals Providing Neonatal Care (3rd Edition) 2010 <https://www.bapm.org/resources/32-service-standards-for-hospitals-providing-neonatal-care-3rdedition-2010> (accessed: 09 September, 2021)
20. Toolkit for High Quality Neonatal Services 2009 https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130123200735/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_107845 (accessed: 17 September, 2021)
21. Tarnow-Mordi W.O., Tucker J.S., Mc Cabe C.J., Nicolson P., Parry G.J. The UK neonatal staffing study: A prospective evaluation of neonatal intensive care in the UK. *Semin Neonat.* 1997. 2.Pp.171–179.
22. Ylva Thernström Blomqvist, Christine Rubertsson, Elisabeth Kylberg, Karin Jöreskog, Kerstin Hedberg Nyqvist. Provision of Kangaroo Mother Care: supportive factors and barriers perceived by parents // *Scandinavian Journal of Caring Sciences* Volume 27, Issue 2. C.111.
23. DH Neonatal Toolkit. 2009. 25 c.

Контактная информация:

Алибекова Бакытжан Алибековна – ассистент кафедры педиатрии и медицинской реабилитологии имени Д.М. Тусупова, НАО «Медицинский университет Семей».

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул.Оборонная 71В.

E-mail: Alibekkizi@mail.ru

Телефон: +77074293161

Получена: 27 октября 2021 / Принята: 24 декабря 2021 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.012

УДК 614+616.1-084.

ОПЫТ ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН В ПРОВЕДЕНИИ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Азиза М. Имаматдинова¹,

Айгульсум К. Изекенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3850-8689>

Ляззат К. Кошербаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-0598-4518>

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

Резюме

Введение. Главной причиной смерти во всём мире являются болезни системы кровообращения (БСК) и более 80% преждевременных смертей от БСК можно предотвратить, приняв необходимые профилактические меры. Данный обзор литературы посвящён изучению опыта зарубежных стран в организации профилактики БСК.

Цель. Изучить опыт зарубежных стран в организации мероприятий по профилактике БСК.

Стратегия поиска. Поиск литературы был осуществлён с использованием баз данных PubMed, Google Scholar, Medline, Cyberleninka и электронной библиотеки eLIBRARY, по ключевым словам (болезни системы кровообращения, профилактика, профилактические мероприятия) с 1970 года по 2020 год, так как в течение данного периода времени многим зарубежным странам удалось снизить смертность от БСК. Было найдено больше 50 общественных программ по профилактике БСК, проведенных с 1970 года по 2020 год. Из 50 источников было отобрано для последующего анализа только 10, самых эффективных, по данным результатов многочисленных исследований, проведенных в течение данного периода времени, программ по профилактике БСК. Для последующего анализа были отобраны программы 10 стран, которым удалось снизить смертность от БСК на более 50%.

Результаты. Таким образом, программы почти всех стран включали подход, основанный на средствах массовой информации, с использованием комбинации радио, телевидения и печатных материалов для передачи сообщений о здоровье сердца. Многие программы также включали скрининговые вмешательства, индивидуальное и групповое консультирование. Департаменты здравоохранения, местные комитеты здравоохранения, добровольные организации и волонтеры из сообществ играли роль в реализации программы, и вмешательства проводились в различных условиях, в том числе на рабочих местах и в школах.

Выводы. Исходя из вышеперечисленного следует, что 10 странам удалось снизить смертность от БСК на 50 и более процентов, благодаря введению эффективных мероприятий, направленных на профилактику БСК, таких как:

-Проведение лекций о профилактике БСК для медицинских работников, диетологов, менеджеров столовых, преподавателей;

-Пропогандирование физической активности среди населения посредством организации программ, конкурсов;

-Консультирование людей о здоровом питании, о вреде и пользе продуктов в продуктовых магазинах и супермаркетах;

- Маркировка продуктов с высоким содержанием соли, жиров и сахара.

-Использование средств массовой информации: радио, телевидения и печатных материалов для передачи сообщений о вреде курения, о здоровом питании, о том, как нужно придерживаться ЗОЖ;

-Проведение оценки результатов проведенных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, профилактика, профилактические мероприятия.

Abstract

THE EXPERIENCE OF FOREIGN COUNTRIES IN CARRYING OUT MEASURES FOR THE PREVENTION OF DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM. LITERATURE REVIEW.

Aziza M. Imamatdinova¹,

Aigulsum K. Izenkova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3850-8689>

Lyazzat K. Kosherbayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-0598-4518>

¹JSC "Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Almaty c., Republic of Kazakhstan.

Introduction. The main cause of death worldwide are diseases of the circulatory system (CVD) and more than 80% of premature deaths from CVD can be prevented by taking the necessary preventive measures. This literature review is devoted to the study of the experience of foreign countries in the organization of the prevention of CVD.

Aim. To study the experience of foreign countries in the organization of measures for the prevention of CVD.

Search strategy. Literature search was carried out using PubMed databases, Google Scholar, Medline, Cyberleninka and the electronic library eLibrary, by keywords (diseases of the circulatory system, prevention, preventive measures) from 1970 to 2020, since during this period of time many foreign countries managed to reduce the mortality from CVD. More than 50 public programs for the prevention of CVD were found, conducted from 1970 to 2020. Out of 50, only 10 of the most effective programs for the prevention of CVD were selected for subsequent analysis according to the results of numerous studies conducted during this period of time. For the subsequent analysis, programs from 10 countries were selected that managed to reduce the mortality from CVD by more than 50%.

Results. Thus, the programs of almost all countries included a media-based approach, using a combination of radio, television and printed materials to convey messages about heart health. Many programs also included screening interventions, individual and group counseling. Health departments, local health committees, voluntary organizations and community volunteers played a role in the implementation of the program, and interventions were carried out in a variety of settings, including workplaces and schools.

Conclusions. Based on the above, it follows that 10 countries have managed to reduce the mortality from CVD by 50% or more percent, thanks to the introduction of effective measures aimed at preventing CVD, such as:

- Conducting lectures on CVD prevention for medical professionals, nutritionists, canteen managers, teachers;
- Promotion of physical activity among the population through the organization of programs, competitions;
- Advising people about healthy eating, the dangers and benefits of products in grocery stores and supermarkets.
- Labeling of products with a high content of salt, fat and sugar.
- Using a media-based approach, using a combination of radio, television and printed materials to convey messages about the dangers of smoking, healthy eating, and how to adhere to a healthy lifestyle;
- Evaluation of the results of preventive measures carried out.

Keywords: diseases of the circulatory system, prevention, preventive measures.

Түйіндеме

ҚАН АЙНАЛЫМЫ ЖҮЙЕСІ АУРУЛАРЫНЫҢ АЛДЫН АЛУ ЖӨНІНДЕГІ ІС-ШАРАЛАРДЫ ЖҮРГІЗУДЕГІ ХАЛҚАРАЛЫҚ ЕЛДЕРДІҢ ТӘЖІРИБЕСІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ.

Азиза М. Имаматдинова¹,

Айгульсум К. Изекенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3850-8689>

Ляззат К. Кошербаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-0598-4518>

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

Кіріспе. Бүкіл әлемде өлімнің басты себебі-қан айналымы жүйесінің аурулары (ЖҚА) және сол себептен болған өлімнің 80% - дан астамын алдын-алу шараларын қолдану арқылы болдырмауға болады. Бұл әдебиетке шолу қан айналымы жүйесінің ауруларын алдын-алуды ұйымдастырудағы шет елдердің тәжірибесін зерттеуге арналған.

Мақсаты. Қан айналымы жүйесінің ауруларыналдын алу жөніндегі іс-шараларды ұйымдастырудағы халқаралық елдердің тәжірибесін зерттеу.

Зерттеу стратегиясы. Әдебиеттерді іздеу PubMed, Google Scholar, Medline, Cyberleninka дерекқорларын және eLibrary электрондық кітапханасын пайдалана отырып, 1970 жылдан 2020 жылға дейін кілт сөздер бойынша (қан айналымы жүйесінің аурулары, алдын алу, профилактикалық іс-шаралар) жүзеге асырылды, өйткені осы уақыт аралығында көптеген шет елдер ЖҚА-дан болатын өлімнің төмендеуіне қол жеткізді. 1970 жылдан 2020 жылға дейін жүргізілген ЖҚА-ның алдын алу бойынша 50-ден астам қоғамдық бағдарламалар табылды. 50 бағдарламының ішіннен талдау үшін осы уақыт аралығында жүргізілген көптеген зерттеулердің нәтижелері бойынша ең тиімді 10-ы ғана таңдалды. Кейінгі талдау үшін ҚЖА-дан болатын өлім-жітімді 50% - дан астам төмендеуіне қол жеткізген 10 елдің бағдарламалары іріктеліп алынды.

Нәтижелері. Осылайша, барлық зерттелген елдердің бағдарламалары радио, теледидар және баспа материалдарының үйлесімін қолдана отырып, жүрек денсаулығы туралы хабарларды тарату үшін бұқаралық ақпарат құралдарына негізделген тәсілді қамтыды. Көптеген бағдарламаларға скринингтік араласу, жеке және топтық кеңес беру кірді. Денсаулық сақтау департаменттері, жергілікті денсаулық сақтау комитеттері, ерікті ұйымдар және қоғамдастық еріктілері бағдарламаны жүзеге асыруда маңызды рөл атқарды және әртүрлі жағдайларда, соның ішінде жұмыс орындары мен мектептерде араласу жүргізілді.

Қортынды. Жоғарыда аталғандарды негізге ала отырып, ҚЖА-ның алдын алуға бағытталған мынадай тиімді іс-шараларды енгізудің арқасында 10 ел ҚЖА-дан болатын өлім-жітімді 50% - ға және одан да көп пайызға төмендетуге қол жеткізді:

-Медицина қызметкерлеріне, диетологтарға, асхана менеджерлеріне, оқытушыларға ЖҚА алдын алу туралы дәрістер өткізу;

-Бағдарламалар, конкурстар ұйымдастыру арқылы халық арасында дене белсенділігін насихаттау;

-Адамдарға дұрыс тамақтану, азық-түлік дүкендері мен супермаркеттердегі өнімдердің зияны мен пайдасы туралы кеңес беру;

- Тұз, май және қант мөлшері жоғары өнімдерді таңбалау;

- Темекі шегудің зияны, дұрыс тамақтану, салауатты өмір салтын ұстану туралы хабарламалар тарату үшін радио, теледидар және баспа материалдарының тіркесімін қолдана отырып, бұқаралық ақпарат құралдарына негізделген тәсілді қолдану;

- Жүргізілген алдын алу іс-шараларының нәтижелеріне бағалау жүргізу.

Түйінді сөздер: қан айналымы жүйесінің аурулары, алдын алу, алдын алу шаралары.

Библиографическая ссылка:

Имаматдинова А.М., Изекенова А.К., Кошербаева Л.К. Опыт зарубежных стран в проведении мероприятий по профилактике болезней системы кровообращения. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 1(Т.24). С. 98-107. doi 10.34689/SH.2022.24.1.012

Imamatdinova A.M., Izekenova A.K., Kosherbayeva L.K. The experience of foreign countries in carrying out measures for the prevention of diseases of the circulatory system. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 98-107. doi 10.34689/SH.2022.24.1.012

Имаматдинова А.М., Изекенова А.К., Кошербаева Л.К. Қан айналымы жүйесі ауруларының алдыналу жөніндегі іс-шараларды жүргізудегі халқаралық елдердің тәжірибесі. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 98-107. doi 10.34689/SH.2022.24.1.012

Введение.

Главной причиной смерти во всём мире являются болезни системы кровообращения (БСК), также известные как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [3]. Сердечно-сосудистые заболевания, включающие ишемическую болезнь сердца [4], инсульт [5], сердечную недостаточность [7], заболевания периферических артерий [8] и ряд других сердечных и сосудистых заболеваний, являются основной причиной глобальной смертности [10] и вносят основной вклад в снижение качества жизни [17,26,32].

Каждый год в мире от ССЗ умирают 17,9 млн. человек, что составляет 32% от всех смертей [11]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предполагает, что если сохранится текущая ситуация, то ежегодные показатели смертности людей от ССЗ увеличатся от 17 млн до 22 млн к 2030 году [2].

Более 80% преждевременных смертей от ССЗ можно предотвратить, приняв необходимые профилактические меры [48].

По данным ВОЗ, такие факторы риска, как курение [12], ожирение [14], и повышенный уровень холестерина [15] и артериального давления [18] приводят к развитию ССЗ. В данное время ведутся многочисленные споры о наиболее эффективном подходе к изменению факторов риска [38].

У каждой страны свой подход к профилактике ССЗ. За последние 50 лет было реализовано огромное количество мероприятий по профилактике ССЗ [19,20]. Несмотря на их постоянное развитие и улучшение, в настоящее время существует не так много доказательств, подтверждающих или опровергающих эффективность этих типов программ [38].

В 2020 году ВОЗ опубликовала статистику о ведущих причинах смерти во всём мире за период с 2000-2019гг. Согласно опубликованным данным ВОЗ, основной причиной смерти во всём мире являются сердечно-сосудистые заболевания и занимают в этом списке первое место [1].

Цель. Изучить опыт зарубежных стран в организации мероприятий по профилактике БСК.

Стратегия поиска. Поиск литературы был осуществлен с использованием баз данных PubMed, GoogleScholar, Medline, Cyberleninka и электронной библиотеке eLIBRARY, по ключевым словам (болезни системы кровообращения, профилактика, профилактические мероприятия) с 1970 года по 2020 год, так как в течение данного периода времени многим зарубежным странам удалось снизить смертность от БСК. Было найдено больше 50 общественных программ по профилактике БСК, проведенных с 1970 года по 2020 год. Из 50 было отобрано для последующего анализа только 10 самых эффективных по данным результатов многочисленных исследований, проведенных в течение данного периода времени, программ по профилактике БСК. Для последующего анализа были отобраны программы 10 стран, которым удалось снизить смертность от БСК на более 50%.

Обзор литературных данных.

В период с 1970 по 2020 год во всём мире были организованы различные проекты и программы по профилактике болезней системы кровообращения. Все эти международные программы и проекты были направлены на изменение факторов риска образования БСК (употребление табака, алкоголя и чрезмерное потребление соли, повышенное артериальное давление, повышенное содержание холестерина, ожирение). В Финляндии, в 1970 году, была организована программа по снижению потребления соли. Благодаря этой программе удалось снизить уровень артериального давления среди населения, частоту случаев БСК и даже увеличить продолжительность жизни на 6 лет. В Российской Федерации (РФ) с 2018 года был внедрён проект по формированию здорового образа жизни. В рамках данного проекта были созданы информационные материалы по уменьшению потребления соли среди населения страны. Эти материалы были напечатаны в журналах, газетах, на сайтах о здоровом образе жизни. С

2015 года в РФ на постоянной основе проводятся диспансеризация взрослого населения и проведение профилактических осмотров. На последнем этапе осмотра можно получить углубленную консультацию по профилактике БСК. В таких странах как Чили, Финляндия, Португалия (2019) на законодательном уровне были внесены изменения на маркировку продуктов с высоким содержанием соли. В Дании, Испании, Франции и Швеции ограничена реклама вредных продуктов и напитков на телевизионных каналах (2020). Ярким примером профилактических мероприятий по борьбе с БСК является увеличение стоимости сигарет. В рейтинге стран с самой высокой стоимостью сигарет лидирующие

места занимают Австралия, Новая Зеландия, Ирландия и Великобритания (2020) [22,24].

Всем вышеперечисленным странам удалось снизить смертность от БСК, но только некоторым из этих стран удалось снизить смертность от БСК на 50% и более, поэтому опыт этих стран заслуживает отдельного описания. В десятку стран, которым удалось снизить смертность от БСК на 50% и более процентов в период с 1970 по 2020гг., входят Финляндия, Великобритания, Швеция, Польша, Бельгия, Швейцария, Нидерланды, США, Германия, Ирландия [22,24,25]. (Диаграмма 1).

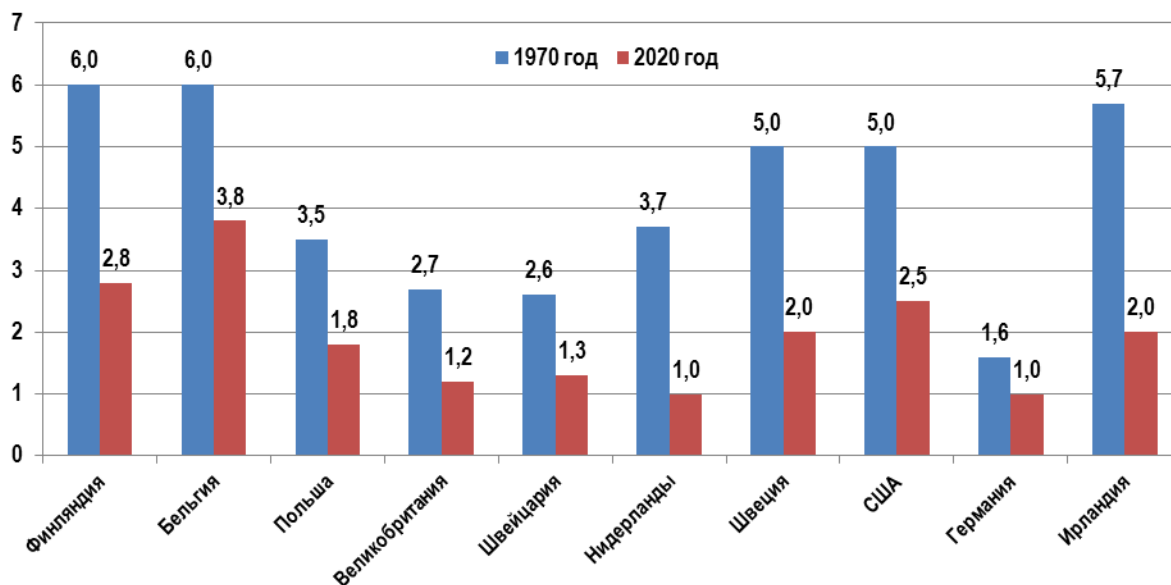


Диаграмма 1. Страны, которым удалось снизить показатели смертности от ССЗ (%) [29,39].

(Figure 1. The countries that have managed to reduce mortality rates from CVD (%) [29,39].

Программы этих стран включали подход, основанный на средствах массовой информации, с использованием комбинации радио, телевидения и печатных материалов для передачи сообщений о здоровье сердца [27]. Многие программы также включали скрининговые вмешательства, индивидуальное и групповое консультирование. [29,30,31]. Департаменты здравоохранения, местные комитеты здравоохранения, добровольные организации и волонтеры из сообществ играли роль в реализации программы, и вмешательства проводились в различных условиях, в том числе рабочих местах и школах [33,34,35]. Продолжительность программ варьировалась от 1 года до более 20 лет в период 1970–2020 гг., а размер групп вмешательства варьировался от примерно 600 человек до более 1 000 000 человек [28,36,40]. (Таблица 1).

Финляндия.

В 1972 году в Северной Карелии, Финляндия, была начата комплексная общественная программа по борьбе с ССЗ [41,44]. Снижение курения, концентрации холестерина в сыворотке крови и артериального давления были одними из основных промежуточных целей. *Puska P. с соавт.* в своём исследовании оценил результаты программы за 10 лет. Влияние программы в течение 10-летнего периода 1972-1982 годов оценивалось путем изучения независимых случайных выборок населения в начале (1972 год) и пять (1977 год) и 10 (1982 год) лет спустя как в рамках программы,

так и в сопоставимой контрольной области. В 1972 и 1977 годах были изучены более 10 000 человек (показатель участия около 90%) и примерно 8000 человек в 1982 году (показатель участия около 80%). Был проведен анализ предполагаемого воздействия программы на популяционные показатели факторов риска путем сравнения исходных данных и результатов пятилетнего и 10-летнего наблюдения в возрастном диапазоне 30-59 лет. Эффект программы за 10 лет среди мужского населения среднего возраста был оценен как снижение курения на 28%, снижение средней концентрации холестерина в сыворотке крови на 3%, снижение среднего систолического артериального давления на 3% и снижение среднего диастолического артериального давления на 1%. Среди женского населения сокращение курения составило соответственно 14%, снижение средней концентрации холестерина в сыворотке крови на 1%, снижение среднего систолического артериального давления на 5% и снижение среднего диастолического артериального давления на 2% [39,45].

Бельгия.

Представлены результаты Бельгийского проекта профилактики сердечных заболеваний, являющегося частью Европейского совместного исследования ВОЗ по многофакторной профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) [46].

Таблица 1.

Программы стран, направленные на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.

(Table 1. The programs of the countries aimed at the prevention of cardiovascular diseases).

№	Программа	Страна	Год введения программы	Результаты
1	Северная Карелия [39]	Финляндия	1972 год	Показатели смертности от ишемической болезни сердца к 1995 году снизились на 72%
2	Бельгийский проект профилактики ССЗ [37]	Бельгия	1978 год	Общая смертность в группе вмешательства была на 17,5% ниже, чем в контрольной группе. Коронарная смертность снизилась на незначительные 20,8%, тогда как заболеваемость ИБС снизилась на 24,5%. Инфаркт миокарда с нефатальным исходом также снизился на 26,1%.
3	Польская национальная программа профилактики ССЗ [9]	Польша	1991 год	В течение 1991-2002гг. удалось снизить смертность от ССЗ на 50%
4	Действие сердца [6]	Великобритания	1991 год	К 2000 году смертность от ССЗ значительно снизилась на 58%.
5	Тессинская программа [13]	Швейцария	1982 год	Значительное снижение по сравнению с исходным уровнем в 12 из 15 показателей факторов риска(связанных с курением, артериальным давлением, индексом массы тела, физической активностью и диетой).
6	Региональная программа профилактики ССЗ «ХартслагЛимбург» [42]	Нидерланды	1998 год	Оказала значительное влияние на снижение потребления количества жира, особенно среди респондентов в возрасте <или = 48 лет (средний возраст).
7	Программа вмешательства шведского сообщества по профилактике ССЗ [51,52]	Швеция	1985 год	Средний уровень общего холестерина снизился с 7,09 до 6,27 ммоль / л для мужчин и с 7,13 до 5,89 ммоль / л для женщин, а среднее систолическое артериальное давление с 132,2 до 123,7 мм рт. ст. для мужчин и от 129,2 до 122,0 мм рт. ст. для женщин.
8	Проект Южной Каролины по профилактике ССЗ [21]	США	1987 год	Уменьшилось употребление животных жиров. Сократилось число распространенности избыточного веса.
9	Проект Германии по профилактике ССЗ [23]	Германия	1985 год	Снижение средних значений систолического (-2,0%) и диастолического (-2,0%) артериального давления, общего холестерина в сыворотке крови (-1,8%), а также процента курильщиков (-6,7%) по сравнению с общенациональной тенденцией.
10	Проект здравоохранения Килкенни [43]	Ирландия	1985 год	Распространенность гипертонии снизилась с 23,1% на 2,8% и с 26,1% на 6,0% у мужчин.

Участвовали 19 409 мужчин в возрасте 40-59 лет; они работали на тридцати фабриках, которые сформировали подразделения для рандомизированного контролируемого исследования, продолжавшегося 5-6 лет. Пакет вмешательств в основном состоял из санитарного просвещения, пропагандирующего диету, снижающую холестерин, отказ от курения, контроль веса, физическую активность и лечение артериальной гипертензии. Информационная программа была дополнена личным консультированием на рабочем месте двумя врачами, участвующими в проекте. Профиль коронарного риска был снижен в группе вмешательства по сравнению с таковой в контрольной группе, особенно в течение первых 4 лет, из-за воздействия на уровень холестерина в сыворотке крови, снижения количества выкуриваемых сигарет в день и нормализации артериального давления. Общая смертность в группе вмешательства была на 17,5% ниже, чем в контрольной группе. Коронарная

смертность снизилась на незначительные 20,8%, тогда как заболеваемость ИБС снизилась на 24,5%. Смертность от инфаркта миокарда также снизилась на 26,1% [37].

Польша.

Снижение смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в Польше произошло после политических, социальных и экономических преобразований в начале 1990-х годов [47]. Причиной снижения более половины показателей смертности от ССЗ послужило снижение основных факторов риска. Около 14 070 случаев смерти от ишемической болезни сердца, предотвращенных или отсроченных (54%), были связаны с изменениями факторов риска. Большая часть (41% снижения у мужчин и 33% у женщин) была обусловлена значительным снижением средней концентрации холестерина (снижение на 0,4 ммоль/л). У мужчин распространенность курения снизилась на 15,7%, что объясняет примерно 15% снижения их смертности.

Распространенность курения среди женщин практически не изменилась, что, следовательно, практически не повлияло на смертность от ишемической болезни сердца. Среднее систолическое артериальное давление снизилось на 2,7 мм рт.ст. у мужчин и на 5,2 мм рт. ст. у женщин [9].

Великобритания.

Целью программы «Действие сердца» в Великобритании послужило: укрепление здоровья населения на уровне сообщества. В результате введения данного проекта удалось уна 6,9% уменьшить число курильщиков и на 8,7% увеличить количество людей, которые пили обезжиренное молоко в зоне вмешательства [6].

Швейцария.

Программа была разработана со следующими целями:

- высокое кровяное давление: каждый житель Тессина должен знать допустимые пределы артериального давления, последствия превышения нормы, а также знать свой собственный показатель артериального давления и измерять его не реже одного раза в год;

- потребление табака: пропагандируется положительный имидж некурящих, а также уважение прав некурящих. Населению, особенно молодежи, "предлагается" не курить;

- привычки в еде: каждому жителю Тессина предоставлена информация, необходимая для того, чтобы он/она мог сделать рациональный выбор в отношении содержания, чтобы обеспечить сбалансированное питание, богатое клетчаткой и низким содержанием насыщенных жиров;

- активность: для всех возрастных групп поощряется физическая активность, по крайней мере, 20 минут три раза в неделю;

- симптомы раннего предупреждения: предоставлена информация, позволяющая жителям распознавать признаки сердечной недостаточности, чтобы сократить время между первой болью и госпитализацией [13].

Нидерланды.

Региональная программа профилактики ССЗ «Хартслаг Лимбург» (по-голландски означает «сердцебиение Лимбург») объединяет стратегию сообщества и стратегию высокого риска по внедрению здорового образа жизни. Исследование показывает, что данное вмешательство оказало значительное влияние на снижение количества жира, особенно среди респондентов в возрасте <или = 48 лет (средний возраст). Респонденты в Маастрихтском регионе также были более реалистичны в отношении потребления жира после тестирования по сравнению с контрольным регионом. Было обнаружено лишь ограниченное влияние на намерения увеличить физическую активность [42,49].

Швеция.

Муниципалитет Северной Швеции (5500 жителей) составлял зону вмешательства, а регион Северной Швеции (510 000 жителей) служил эталонной зоной. Все жители 30, 40, 50 и 60 лет были приглашены каждый год с 1985 по 1992 год. Среди 2046 подходящих

участвовали 1893 человека (92,5%). Уровень общего холестерина снизился с 7,09 до 6,27 ммоль / л для мужчин и с 7,13 до 5,89 ммоль / л для женщин, а среднее систолическое артериальное давление с 132,2 до 123,7 мм рт. ст. для мужчин и от 129,2 до 122,0 мм рт. ст. для женщин в течение восьми лет. Был сделан вывод о том, что долгосрочная программа профилактики ССЗ на уровне общины, сочетающая популяционные и индивидуальные стратегии, может существенно способствовать изменению риска сердечно-сосудистых заболеваний среди сельского населения с высоким риском [51,52,53].

США.

Проект Южной Каролины по профилактике ССЗ включает в себя такие мероприятия, как: пешеходные дорожки, бюро докладчиков, сообщения в средствах массовой информации, маркировка продуктов питания в ресторанах и семинары по кулинарии. Более 31 000 участников приняли участие в 585 мероприятиях. Проект оказал несколько благоприятное воздействие на уровень холестерина и курение, но не оказал влияния на другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Проект повлиял на осведомленность общественности, привлек влиятельных членов сообщества и способствовал налаживанию связей между местными службами здравоохранения [21,50].

Германия.

В шести регионах Западной Германии в течение 7 лет проводилась, ориентированная на общины, программа профилактики ишемической болезни сердца (ИБС). В регионах, где проводилось вмешательство, мероприятия по профилактике ИБС проводились с особым упором на здоровое питание, повышенную физическую активность и сокращение курения, гипертонии. В результате осуществления программы наблюдалось снижение средних значений систолического (-2,0%) и диастолического (-2,0%) артериального давления, общего холестерина в сыворотке крови (-1,8%), а также процента курильщиков (-6,7%) по сравнению с общенациональной тенденцией. В результате изучения эффективности данной программы, авторы исследования пришли к выводу, что ориентированная на сообщество немецкая программа профилактики ССЗ может быть эффективно использована для снижения факторов риска ИБС у широких слоев населения [23].

Ирландия.

Проект здравоохранения Килкенни представлял собой общественную исследовательскую и демонстрационную программу, направленную на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний в графстве на юго-востоке Ирландии с общей численностью населения около 70 000 человек. Программа укрепления здоровья осуществлялась в Килкенни с 1985 по 1992 год. В результате введения данной программы распространенность гипертонии снизилась с 23,1% на 2,8% и с 26,1% у мужчин. Наблюдалось значительное снижение 5-летнего риска развития ИБС, оцененного с использованием оценки риска Данди у мужчин и женщин в обоих округах. Это соответствовало снижению смертности от ИБС на национальном уровне [43]. (Таблица 2).

Таблица 2. Основные виды профилактических мероприятий 10 зарубежных программ.

(Table 2. The main types of preventive measures of 10 foreign programs).

№	Страна (программа)	Основные виды деятельности
1	2	3
1	Финляндия Северная Карелия [39]	<p><i>Работа со Средствами Массовой Информации (СМИ)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -создание инструментов по санитарному просвещению (книги, плакаты, листовки и др.); -согласно проекту по снижению уровня холестерина издавался журнал; -выпускались специальные видеоролики, направленные на борьбу с курением и поддержание здорового питания; -по радио и по телевизионным каналам освещали вопросы курения и ЗОЖ <p><i>Профилактические услуги .Обучение медицинских работников.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -были проведены тематические семинары для медицинских работников, диетологов, менеджеров столовых, преподавателей; -были организованы организационные мероприятия по измерению холестерина, выставки, дегустации; -работники проекта читали лекции школьникам <p><i>Изменение среды проживания</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -надпись на табличке о том, что здесь нельзя курить была изменена на «У нас не курят!» в общественных местах; -появилась возможность консультировать о здоровом питании в продуктовых магазинах; супермаркетах - в определенные дни в супермаркетах можно было измерить своё артериальное давление и уровень холестерина; <p><i>Мониторинг и обратная связь</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -было проведено очень много исследований с целью оценки результатов проекта; -были проверены лекарства против высокого артериального давления; -были проверены специальные диеты для поддержания здоровья <p><i>Социальные мероприятия</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -о время осуществления проекта было проведено большое количество конкурсов совместно с организациями пищевой промышленности, школами, СМИ, волонтерами, спортивными организациями и тд.
2	Бельгия Бельгийский проект профилактики ССЗ [37]	<p>Субъекты высокого риска в группе вмешательстваполучали индивидуальные консультации два раза в год от двух врачей, участвующих в Проекте. В начале Проекта субъектам была предоставлена письменная информация об их конкретных факторах риска, и все они воспользовались программой массового консультирования (плакаты, регулярно вывешиваемые на заводских помещениях, беседы о борьбе с курением и рекомендации по питанию для персонала заводской столовой). Группа низкого риска получила литературу по конкретным факторам риска и воспользовалась результатами массовой кампании; индивидуальные консультации давались только один раз в год. Программа была направлена против следующих факторов риска: уровень холестерина в сыворотке крови; курение сигарет; гипертония, ожирение и малоподвижный образ жизни.</p>
3	Польша , Польская национальная программа профилактики ССЗ [9]	<p>Просвещение населения о факторах риска возникновения ССЗ проводилось в основном с использованием телевидения и радио.</p>
4	Великобритания Действие сердца [6]	<p>Продвижение проекта “Полусырое молоко”, которое проводилось весной 1994 и летом 1995 года, финансировалось программой «Действие сердца» и двумя местными молочными заводами. Листовки, пропагандирующие молоко с низким содержанием жира, были доставлены 7000 домашним хозяйствам в 1994 году и 4000 в 1995 году. Этот проект способствовал значительному увеличению потребления молока с низким содержанием жира.</p>
5	Швейцария Тессинская программа [13]	<p>Была развернута обширная и разнообразная информационная кампания. Большая часть кампании проводилась с использованием различных средств массовой информации (телевидение, радио, ежедневная и еженедельная пресса) и сопровождалась периодическим распространением информационных брошюр среди всех домашних хозяйств района. Кампания в средствах массовой информации была дополнена различными мероприятиями для всех возрастов: от конкурсов плакатов до издания и продажи книг рецептов, до конкретных мероприятий с профессиональными и добровольными ассоциациями.</p>
6	Нидерланды Региональная программа профилактики ССЗ «Хартслаг Лимбург» [42]	<p>В настоящей программе основное внимание уделяется влиянию вмешательства сообщества на потребление жиров и физическую активность. Проект был основан на принципах организации сообщества, а также на теориях и методах санитарного просвещения. Для реализации вмешательства были созданы девять местных комитетов здравоохранения, каждый из которых организует мероприятия, которые помогают людям вести более здоровый образ жизни, и побуждают их к ним.</p>

Продолжение таблицы 2.

1	2	3
7	Швеция Программа вмешательства шведского сообщества по профилактике ССЗ [51,52]	Данная программа сочетает в себе как популяционную, так и индивидуально ориентированную стратегию. Вмешательство на уровне населения было сосредоточено на сообщениях о факторах риска, образа жизни (привычки в еде, алкоголь, физическая активность и психосоциальные факторы), проводимых местными ассоциациями, спортивными клубами, средствами массовой информации и розничными торговцами продуктами питания. Программа координировалась местным комитетом по сотрудничеству, представляющим добровольные организации, а также исполнительный совет муниципалитета Норше. Для удовлетворения выраженных общественных ожиданий и требований большое внимание было уделено вопросам питания. Например, в начале 1987 года была введена система маркировки пищевых продуктов в продуктовых магазинах в Норше, где продукты с низким содержанием жира и/или высоким содержанием клетчатки были помечены специальным символом сердца. Поощрялось использование мероприятий и методов санитарного просвещения, таких как драма, музыка и неофициальные встречи. Профилактике было уделено больше внимания, чем ранее, в местных политических дебатах.
8	США , Проект Южной Каролины по профилактике ССЗ [21]	В ходе реализации данного проекта были созданы дополнительные пешеходные дорожки, были промаркированы продукты питания в ресторанах и продуктовых магазинах, проводилось просвещение населения о факторах риска возникновения ССЗ с помощью средств массовой информации, организованы семинары.
9	Германия Проект Германии по профилактике ССЗ [23]	Профилактические меры в рамках пересекающихся кампаний по изменению здорового поведения и образа жизни направлены на устранение сердечно-сосудистых факторов риска, таких как курение сигарет, повышенное кровяное давление, гиперхолестеринемия, избыточный вес и отсутствие физической активности в течение восьми лет. Просвещение населения о факторах риска возникновения ССЗ проводилось с помощью средств массовой информации (телевидение, газеты, радио)
10	Ирландия Проект здравоохранения Килкенних [43]	Результаты данного проекта подчёркивают важность комплексной стратегии, которая максимизирует охват населения эффективными методами лечения и активно продвигает первичную профилактику, особенно борьбу против табака. Примером инициативы, воплощающей связь между школой и домом, является образовательная программа, разработанная Стэнфордским центром профилактики ССЗ. Эта образовательная программа была предназначена для использования детьми в возрасте от 9 до 10 лет. Программа состояла из четырех уроков — о жирах, сахаре, клетчатке и соли. На четырех уроках программы определяются пищевые источники жира, сахара, соли и клетчатки, и даются рекомендации по ограничению или увеличению этих элементов в ирландском рационе в зависимости от обстоятельств. Программа предназначена для привлечения родителей и других лиц в доме ребенка, и поэтому уроки предназначены для выполнения в основном в качестве домашних заданий, при необходимости с участием родителей.

Выводы:

Таким образом, программы почти всех стран включали подход, основанный на средствах массовой информации, с использованием комбинации радио, телевидения и печатных материалов для передачи сообщений о здоровье сердца. Многие программы также включали скрининговые вмешательства, индивидуальное и групповое консультирование. Департаменты здравоохранения, местные комитеты здравоохранения, добровольные организации и волонтеры из сообществ играли роль в реализации программы, и вмешательства проводились в различных условиях, в том числе на рабочих местах и в школах.

Исходя из вышеперечисленного следует, что 10 странам удалось снизить смертность от БСК на 50% и более процентов, благодаря введению эффективных мероприятий, направленных на профилактику БСК, таких как:

-Проведение лекций о профилактике БСК для медицинских работников, диетологов, менеджеров столовых, преподавателей;

-Пропогандирование физической активности среди населения посредством организации программ, конкурсов;

-Консультирование людей о здоровом питании, о вреде и пользе продуктов в продуктовых магазинах и супермаркетах;

- Маркировка продуктов с высоким содержанием соли, жиров и сахара;

-участие средств массовой информации: радио, телевидения и печатные материалы - для передачи сообщений о вреде курения, о здоровом питании, о том, как нужно придерживаться ЗОЖ;

-Проведение оценки результатов проведенных профилактических мероприятий.

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 рассмотрение другими издательствами.

Литература:

1. Коныбаева К.К., Хабиева Т.Х., Утеулиев Е.С., Мырзагулова А.О. и др. Распространенность болезней

системы кровообращения по г. Алматы // Медицина. 2017. №12 (186). С. 15-19

2. *Кульбаева Ш.К., Тургамбаева А.К., Мусина А.А.* Инновационные технологии при управлении состоянием здоровья больных хроническими неинфекционными заболеваниями// Астанамедициналықжурналы. 2020. №1(103). С. 36-45.

3. *Стародубов В.И. и др.* О качестве данных профилактического скрининга в центрах здоровья и способе повышения эффективности бюджетных расходов // Аналитический вестник Совета Федерации Федерального Собрания РФ. 2015. №44. С. 43-49.

4. Action Plan for Implementation of the European Strategy for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2012–2016. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0019/170155/e96638.pdf, (accessed: 22 November 2014).

5. *Anderson K.M. et al.* Cardiovascular disease risk profiles // American heart journal. 1991. T.121. №1. P. 293-298.

6. *Baxter T. et al.* A cost effective, community based heart health promotion project in England: prospective comparative study //Bmj. 1997. T.315. №7108. P. 582-585.

7. *Blackburn H.* Population strategies of cardiovascular disease prevention: scientific base, rationale and public health implications // Annals of medicine. 1989. T. 21. №3. P. 157-162.

8. *Brownson R.C. et al.* Preventing cardiovascular disease through community-based risk reduction: the Bootheel Heart Health Project // American Journal of Public Health. 1996. T.86. №2. P. 206-213.

9. *Bruckert E. et al.* Impact of an information campaign on cardiovascular risk factors.5-year results at the study town Epernon // Pressemedicale (Paris, France: 1983). 1999. T. 28. №10. P. 517-522.

10. *Brunner E. et al.* Can dietary interventions change diet and cardiovascular risk factors? A meta-analysis of randomized controlled trials // American journal of public health. 1997.T. 87.№9. P. 1415-1422.

11. *Buechley R.W., Drake R.M., Breslow L.*Relationship of amount of cigarette smoking to coronary heart disease mortality rates in men // Circulation. 1958. T.18. №6. P. 1085-1090.

12. *Chugh S.S. et al.* Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // Circulation. 2014. T.129. №8. P. 837-847.

13. *Domenighetti G. et al.* Prevention of cardiovascular diseases is effective. Initial program evaluation of the canton Tessin (1984-1989) // Hygie. 992. T.11. №1. P. 24-31.

14. *Ebrahim S., Smith G.D.* Systematic review of randomised controlled trials of multiple risk factor interventions for preventing coronary heart disease // Bmj. 1997. T.314.№7095. P. 1666

15. *Farquhar J.W. et al.* Effects of communitywide education on cardiovascular disease risk factors: the Stanford Five-City Project // Jama. 1990. T.264. №3. P. 359-365.

16. *Feigin V.L. et al.* Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // The lancet. 2014. T.383. №9913. P. 245-255.

17. *Fernandes J.C. et al.* Erratum: Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death

in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // The Lancet. 2018. T.392. №10160. P. 2170-2170.

18. *Fowkes F.G.R. et al.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis // The lancet. 2013. T.382. №9901. P. 1329-1340.

19. *Giampaoli S. et al.* Change in cardiovascular risk factors during a 10-year community intervention program // Actacardiologica. 1997. T. 52. №5. P. 411-422.

20. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020. Geneva: WHO; 2013 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf, (accessed: 22 November 2014).

21. *Goodman R.M., Wheeler F.C., Lee P.R.* Evaluation of the Heart To Heart Project: lessons from a community-based chronic disease prevention project // American Journal of Health Promotion. 1995. T.9. №6. P. 443-455.

22. *Gutzwiller F. et al.* Community-based primary prevention of cardiovascular disease in Switzerland: methods and results of the National Research Program (NRP 1A) // Preventive medicine. 1985. T.14. №4. P. 482-491.

23. *Hoffmeister H. et al.* Reduction of coronary heart disease risk factors in the German cardiovascular prevention study // Preventive medicine. 1996. T.25. №2. P. 135-145.

24. *Isacson A. et al.* Community intervention against non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and cardiovascular disease: a study based on Swedish health care // Cardiovascular Risk Factors. 1996. T.6. №3. P. 164-171.

25. *Ketola E., Sipilä R., Mäkelä M.* Effectiveness of individual lifestyle interventions in reducing cardiovascular disease and risk factors // Annals of medicine. 2000. T.32. №4. P. 239-251.

26. *Kyu H.H. et al.* Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // The Lancet. 2018. T.392. №10159. P. 1859-1922.

27. *Law M.R. et al.* Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // Bmj. 2009. P. 338.

28. *Leal J. et al.* Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union // European heart journal. 2006. T.27. №13. P. 1610-1619.

29. *Luepker R.V. et al.* Community education for cardiovascular disease prevention: risk factor changes in the Minnesota Heart Health Program // American journal of public health. 1994. T.84. №9. P. 1383-1393.

30. *Manninen V. et al.* Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment // Circulation. 1992. T.85. №1. P. 37-45.

31. *Mayor S.* Obesity in middle age is an independent risk factor for cardiovascular disease // Bmj. 2006. T.332. №7533. P.71.

32. Mensah G.A., Roth G.A., Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond // *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. T.74. №20. P. 2529-2532.
33. Mills A. Health care systems in low-and middle-income countries // *New England Journal of Medicine*. 2014. T.370. №6. P. 552-557.
34. Nicholson S.O. The effect of cardiovascular health promotion on health behaviors in elementary school children: an integrative review // *Journal of Pediatric Nursing*. 2000. T.15. №6. P. 343-355.
35. O'donnell M.J. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebralhaemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study // *The Lancet*. 2010. T.376. №9735. P. 112-123.
36. Osler M., Jespersen N.B. The effect of a community-based cardiovascular disease prevention project in a Danish municipality // *Danish medical bulletin*. 1993. T.40. №4. P. 485-489.
37. Pajak A. et al. The impact of the Polish national Programme of Cardiovascular Disease Prevention on the quality of primary cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2010. T.68. №12. P. 1332-1341.
38. Pennant M. et al. Community programs for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review // *American journal of epidemiology*. 2010. T.172. №5. P. 501-516.
39. Puska P. et al. Change in risk factors for coronary heart disease during 10 years of a community intervention programme (North Karelia project) // *Br Med J*. 1983. T.287. №6408. P. 1840-1844.
40. Record N. B. et al. Mortality impact of an integrated community cardiovascular health program // *American Journal of Preventive Medicine*. 2000. T.19. №1. P. 30-38.
41. Salomon J. A. et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010 // *The Lancet*. 2012. T.380. №9859. P. 2129-2143.
42. Schuit A.J. et al. Effect of 5-year community intervention Hartsлаг Limburg on cardiovascular risk factors // *American journal of preventive medicine*. 2006. T.30. №3. P. 237-242.
43. Shelley E. et al. Cardiovascular risk factor changes in the Kilkenny Health Project: a community health promotion programme // *European Heart Journal*. 1995. T.16. №6. P. 752-760.
44. Shengelia B. et al. Access, utilization, quality, and effective coverage: an integrated conceptual framework and measurement strategy // *Social science & medicine*. 2005. T.61. №1. P. 97-109.
45. Sillett R.W. et al. Deception among smokers // *Br Med J*. 1978. T.2. №6146. P. 1185-1186.
46. Stransky M. et al. Prevention of coronary heart disease. A study of 2 rural communities of Zurich // *Sozial- und Praventivmedizin*. 1982. T.27. №4. P. 178-186.
47. Strecher V.J. et al. Using patients' descriptions of alcohol consumption, diet, medication compliance, and cigarette smoking // *Journal of General Internal Medicine*. 1989. T.4. №2. P. 160-166.
48. Tahaine L. et al. Primary prevention of cardiovascular disease in a primary care setting // *Primary health care research & development*. 2016. T.17. №3. P. 311-316.
49. Vaidya A. et al. Prevalence of coronary heart disease in the urban adult males of eastern Nepal: a population-based analytical cross-sectional study // *Indian Heart Journal*. 2009. T.61. №4. P. 341-347.
50. Walker R. et al. Stroke incidence in rural and urban Tanzania: a prospective, community-based study // *The Lancet Neurology*. 2010. T.9. №8. P. 786-792.
51. Weinehall L. et al. Can a sustainable community intervention reduce the health gap? - 10-year evaluation of a Swedish community intervention program for the prevention of cardiovascular disease // *Scandinavian Journal of Public Health*. 2001. T.29. №56. Suppl. P. 59-68.
52. Weinehall L. et al. Shifting the distribution of risk: results of a community intervention in a Swedish programme for the prevention of cardiovascular disease // *Journal of Epidemiology & Community Health*. 1999. T.53. №4. P. 243-250.
53. Winkleby M.A. et al. The long-term effects of a cardiovascular disease prevention trial: the Stanford Five-City Project // *American journal of public health*. 1996. T. 86. №12. P. 1773-1779.

References [1-3]:

1. Konysbaeva K.K., Khabieva T.Kh., Uteuliev E.S., Myrzagulova A.O. et al. Rasprostranennost' bolezney sistemy krovoobrashcheniya po g. Almaty [Prevalence of diseases of the circulatory system in Almaty]. *Meditcina [Medicine]*. 2017. №12 (186). pp. 15-19 [in Russian]
2. Kul'baeva Sh.K., Turgambaeva A.K., Musina A.A. Innovatsionnye tekhnologii pri upravlenii sostoyaniem zdorov'ya bol'nykh khronicheskimi neinfektsionnymi zabolivaniyami [Innovative technologies in the management of the health status of patients with chronic non-communicable diseases]. *Astana meditsinalyk zhurnal [Medical Journal of Astana]*. 2020. №1(103). pp. 36-45. [in Russian]
3. Starodubov V.I., et al. O kachestve dannykh profilakticheskogo skrininga v tsentrakh zdorov'ya i sposobe povysheniya effektivnosti byudzhethnykh raskhodov [About the quality of preventive screening data in health centers and the way to increase the efficiency of budget expenditures]. *Analytical Bulletin of the Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation [Analiticheskiy vestnik Soveta Federatsii Federal'nogo Sobraniya RF]*. 2015. №44. pp. 43-49. [in Russian]

Контактная информация:

Имамадинова Азиза – магистрант 2 года обучения по образовательной программе «Глобальное здоровье и здравоохранение», НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: А10А9В6, Республика Казахстан, г. Алматы, Аксай– 1, д. 24, кв. 26.

E-mail: azizaimamatdinova0@gmail.com

Тел.: 87471944906

Получена: 25 июля 2021 / Принята: 27 января 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.013

УДК 616.12-009.72-071+612.171

РОЛЬ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ В ДИАГНОСТИКЕ ФЕНОМЕНА ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Асель А. Чиныбаева

Республиканский клинично-диагностический центр корпоративный фонд «University medical center»,
г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Введение: Холтеровское мониторирование (ХМ) применяется не только для выявления нарушений ритма и проводимости сердца, но и для оценки эпизодов ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В настоящее время среди исследователей нет единого мнения по вопросу о диагностической ценности ХМ. Ряд авторов, выявляя высокую чувствительность и специфичность метода, считают его одним из основных методов при подтверждении диагноза ИБС и оценке феномена ишемического прекодиционирования (ИП).

Цель: Анализ литературы по состоянию вопроса, на текущий момент о роли холтеровского мониторирования в диагностике феномена ишемического прекодиционирования и оценке эффективности антиангинальной терапии у больных со стабильной стенокардией.

Стратегия поиска: проведен поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), ResearchGate) и в электронной научной библиотеке (CyberLeninka). *Критериями включения* являлись: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры, оригинальные исследования на английском и русском языках. Глубина поиска 20 лет (2001-2021).

Результаты: ХМ дает возможность выявить эпизоды ишемии, либо вызываемые увеличением потребности миокарда в кислороде при увеличении ЧСС, либо зависящие от нарушения коронарного кровообращения без увеличения ЧСС, либо и то и другое одновременно. Нагрузочное тестирование оценивает увеличение потребности в кислороде лишь при увеличении ЧСС. Впервые холтеровское мониторирование ЭКГ для исследования ишемического прекодиционирования (ИП) осуществили 1995 г. D. Tzivoni, S. Maybaum, N. Bloch, M. Ilan. Временная зависимость феномена ИП, была показана как в экспериментальных так и в клинических исследованиях, как адаптивная защита миокарда. В настоящее время ХМ применяется не только для уточнения диагноза ИБС, но и для контроля лечения. Для оценки динамики заболевания обычно используются не только характеристики отдельных эпизодов ишемии (число, длительность, выраженность изменений ЭКГ), но и интегральный показатель как "суммарная длительность ишемии за сутки". Индивидуальный подбор антиангинальной терапии, можно осуществить с помощью ХМ ЭКГ.

Выводы: Метод ХМ позволяет диагностировать феномен ИП. Наличие феномена адаптационной защиты существенно влияет на уровень коронарного резерва и характеризуется снижением длительности эпизодов ишемии, суммарного индекса ишемии, повышением толерантности к физической нагрузке. Многосуточное ХМ обеспечивает возможность эффективного подбора антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией с феноменом ИП.

Ключевые слова: ишемическое прекодиционирование, холтеровское мониторирование ЭКГ, антиангинальная терапия, стабильная стенокардия.

Abstract

THE ROLE OF HOLTER ECG MONITORING IN THE DIAGNOSIS OF THE PHENOMENON OF ISCHEMIC PRECONDITIONING AND EVALUATION OF EFFECTIVENESS ANTIANGINAL THERAPY. REVIEW

Assel A. Chinybaeva

Republican Clinical and Diagnostic Center Corporative Fund "University Medical Center",
Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Holter monitoring (HM) is used not only to detect rhythm and conduction disturbances of the heart, but also to assess episodes of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease (IHD). At present, there is no consensus among researchers even on the issue of the diagnostic value of HM. A number of authors, revealing the high sensitivity and specificity of the method, consider; it is one of the main methods in confirming the diagnosis of coronary artery disease and evaluation of the IP phenomenon.

Objective: To analyze the literature sources on the current state of issue of the role of ECG Holter monitoring in the diagnosis and phenomenon of ischemic preconditioning and evaluating the effectiveness of antianginal therapy in patients with stable angina pectoris.

Search strategy: research publications were searched in databases of evidence-based medicine (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), ResearchGate and electronic scientific library (CyberLeninka). *Inclusion criteria were:* reports about randomized and cohort studies conducted on large populations, meta-analyses and systematic reviews, original studies in English and Russian, search depth 20 years (2001-2021).

Results: HM makes it possible to identify episodes of ischemia, either caused by an increase in myocardial oxygen demand with an increase in heart rate, or dependent on a violation of coronary circulation without an increase in heart rate, or both at the same time. Exercise testing assesses the increase in oxygen demand only when the heart rate increases. For the first time ECG Holter monitoring for the study of ischemic preconditioning (IP) was carried out by D.Tzivoni, S. Maybaum, N. Bloch, M. Ilan. The time dependence of the IP phenomenon has been shown in experimental and clinical studies as protection of the myocardium due to IP. Currently, Holter monitoring is used not only to clarify the diagnosis of coronary heart disease, but also to control the treatment of patients with coronary artery disease, allowing you to get objective information about how much the episodes of myocardial ischemia in the patient's normal life have decreased under the influence of the prescribed therapy. To assess the dynamics of the disease, not only the characteristics of individual episodes of ischemia (number, duration, severity of ECG changes) are usually used, but also integral indicators, the most commonly used of which is the "total duration of ischemia per day", which is the sum of the duration of all episodes. Selection of antianginal therapy is possible with the help of HM ECG.

Conclusions: The HM method allows diagnosing the IP phenomenon. The presence of the phenomenon of adaptive protection significantly affects the level of coronary reserve and is characterized by a decrease in the duration of ischemia episodes, the total ischemia index, and an increase in exercise tolerance. Multi-day HM provides the possibility of effective selection of antianginal therapy in patients with stable angina pectoris with the PV phenomenon.

Key words: *ischemic preconditioning, Holter ECG monitoring, antianginal therapy, stable steocardia.*

Түйіндеме

ИШЕМИЯЛЫҚ АЛДЫН АЛА КОНДИЦИЯЛАУ ФЕНОМЕНІН ДИАГНОСТИКАЛАУДА ЖӘНЕ АНТИАНГИНАЛЬДІ ЕМНІҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУДА ЭКГ ХОЛТЕР МОНИТОРЛАУЫНЫҢ РӨЛІ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

Асель А. Чиныбаева

Республикалық клиникалық-диагностикалық орталық "Universyту medical center" корпоративтік қоры, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Холтер мониторлауы (ХМ) жүректің ырғағы мен өткізгіштігінің бұзылуын анықтау үшін ғана емес, жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) бар науқастарда миокард ишемиясының эпизодтарын бағалау үшін де қолданылады. Қазіргі уақытта зерттеушілер арасында ХМ диагностикалық құндылығы туралы бірыңғай пікір жоқ. Бірқатар авторлар әдістің жоғары сезімталдығы мен ерекшелігін анықтай отырып; бұл ЖИА диагнозын растаудағы негізгі әдістердің бірі ретінде қарастырады.

Мақсаты: Қазіргі кездегі холтер мониторлауының диагностикадағы рөлі және ишемиялық алдын-ала кондициялау құбылысы және тұрақты стенокардиямен ауыратын науқастарда антиангинальды терапияның тиімділігін бағалау туралы әдеби дереккөздерді талдау.

Іздеу стратегиясы: Дәлелді медицинаның деректер базасында (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, the Cochrane Library) ғылыми жарияланымдарға іздеу жүргізілді. SpringerLink, Web of Knowledge (ThomsonReuters), (ResearchGate) және электрондық ғылыми кітапханада (CyberLeninka). *Қосу критерийлері:* үлкен популяцияларда жүргізілген рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мета-талдаулар және жүйелі шолулар, ағылшын және орыс тілдеріндегі түпнұсқалық зерттеулер. Іздеу тереңдігі 20 жыл (2001-2021).

Нәтижелер: ХМ жүрек соғу жиілігінің жоғарылауына байланысты миокардтың оттегіге қажеттілігінің артуымен шақырылатын немесе жүрек соғу жиілігінің жоғарылауынсыз коронарлық қан айналымының бұзылуына тәуелді ишемия эпизодтарын анықтауға мүмкіндік береді. Жүктеме сынағы жүрек соғу жиілігінің жоғарылауымен ғана оттегіге қажеттіліктің жоғарылауын бағалайды. Алғаш рет ишемиялық алдын ала кондициялауды (ИК) зерттеу үшін ЭКГ Холтер мониторлауын 1995 ж D. Tzivoni, S. Maybaum, N. Bloch, M. Ilan жүзеге асырды. ИК құбылысының уақытша тәуелділігі эксперименттік және клиникалық зерттеулерде миокардтың адаптивті қорғанысы ретінде көрсетілген. Қазіргі уақытта ХМ ЖИА диагнозын нақтылау үшін ғана емес, емдеуді бақылау үшін де қолданылады. Аурудың динамикасын бағалау үшін әдетте ишемияның жеке эпизодтарының сипаттамалары ғана емес (саны, ұзақтығы, ЭКГ өзгеруінің ауырлығы), сонымен қатар "ишемияның бір күндегі жалпы ұзақтығы" ретінде интегралды көрсеткіш қолданылады. Антиангинальды терапияны жеке таңдау ЭКГ ХМ көмегімен жүзеге асырылуы мүмкін.

Қорытынды: ХМ әдісі ИК феноменін диагностикалауға мүмкіндік береді. Адаптациялық қорғаныс феноменінің болуы коронарлық резерв деңгейіне айтарлықтай әсер етеді және ишемия эпизодтарының ұзақтығының төмендеуімен, ишемияның жалпы индексімен, физикалық белсенділікке төзімділіктің жоғарылауымен сипатталады. Көп тәуелділік ХМ ИК феномені бар тұрақты стенокардиясы бар науқастарда антиангинальді терапияны тиімді таңдау мүмкіндігін қамтамасыз етеді.

Түйінді сөздер: *ишемиялық алдын ала кондициялау, холтер монитору ЭКГ, антиангинальді терапия, тұрақты стенокардия.*

Библиографическая ссылка:

Чиньбаева А.А. Роль холтеровского мониторирования ЭКГ в диагностике феномена ишемического preconditionирования и оценке эффективности антиангинальной терапии. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 1 (Т.24). С. 108-116. doi 10.34689/SH.2022.24.1.013

Chinybaeva A.A. The role of Holter ECG monitoring in the diagnosis of the phenomenon of ischemic preconditioning and evaluation of effectiveness antianginal therapy. Review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 108-116. doi 10.34689/SH.2022.24.1.013

Чиньбаева А.А. Ишемиялық алдын ала кондициялау феноменін диагностикалауда және антиангинальді емнің тиімділігін бағалауда ЭКГ Холтер мониторлауының рөлі. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 108-116. doi 10.34689/SH.2022.24.1.013

Введение: Холтеровское мониторирование (ХМ) применяется не только для выявления нарушений ритма и проводимости сердца, но и для оценки эпизодов ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В настоящее время среди исследователей нет единого мнения по вопросу о диагностической ценности ХМ. Ряд авторов, выявляя высокую чувствительность и специфичность метода, считают его одним из основных методов при подтверждении диагноза ИБС и оценки феномена ИП.

Цель: Анализ литературы по состоянию вопроса, на текущий момент о роли холтеровского мониторирования в диагностике феномена ишемического preconditionирования и оценке эффективности антиангинальной терапии у больных со стабильной стенокардией.

Стратегия поиска: проведен поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), ResearchGate и в электронной научной библиотеке (CyberLeninka) *Критериями включения* являлись: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры, оригинальные исследования на английском и русском языках. Глубина поиска 20 лет (2001-2021).

Результаты и обсуждение.

Холтеровское мониторирование в диагностике стенокардии и контроле антиангинальной терапии.

С середины семидесятых годов ХМ применяется не только для выявления нарушений ритма и проводимости сердца, но и для оценки эпизодов ишемии миокарда у больных ИБС [62,55,39].

За это время метод прочно вошел в клиническую практику и стал одним из обязательных в обследовании пациентов со стенокардией. Тем не менее, в настоящее время среди исследователей нет единого мнения даже по вопросу о диагностической ценности ХМ. Ряд авторов, выявляя высокую чувствительность и специфичность метода, считают его одним из основных методов при подтверждении диагноза ИБС, стенокардия [30,52]. Некоторые исследователи обнаруживают невысокую чувствительность и специфичность ХМ и рекомендуют применять его при подтверждении диагноза только некоторых форм стенокардии, таких как стенокардия покоя (СП), нестабильная стенокардия [1,9,14]. В течение последнего десятилетия ХМ все шире используется для обнаружения ишемии миокарда. В прошлом имелось

множество технических ограничений, которые приводили к неадекватной и ненадежной оценке сегмента ST. Внедрение в практику 12-канального ХМ обеспечивает значительно более точную и клинически значимую информацию об ишемии миокарда у пациентов с ИБС. В ряде хорошо организованных клинических исследований была проведена оценка тяжести и прогностической значимости ишемии миокарда, выявленной при ХМ [40,41,67,65,42].

Согласно Фремингемскому исследованию при изменениях конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ покоя наблюдается ухудшение показателей выживаемости. Не менее тяжелые последствия оказываются у людей, имеющих депрессию сегмента при физической нагрузке. Существует два приема выявления этих изменений: длительное мониторирование ЭКГ в условиях обычной жизнедеятельности и проведение нагрузочного тестирования (НТ). При этом ХМ дает возможность выявить эпизоды ишемии, либо вызываемые увеличением потребности миокарда в кислороде при увеличении ЧСС, либо зависящие от нарушения коронарного кровообращения без увеличения ЧСС, либо и то и другое одновременно. Нагрузочное тестирование оценивает увеличение потребности в кислороде лишь при увеличении ЧСС [3]. В Американском и Европейском Руководствах по ведению больных с подозрением на ишемию миокарда предлагается проводить нагрузочное тестирование [26]. Лишь в случаях, когда оно невозможно (из-за болезни ног, сразу после операции и т.п.) рекомендуется воспользоваться ХМ. Все возражения о низкой специфичности к ишемии изменений ST в равной степени относятся не только к оценке результатов ХМ ЭКГ, но и к оценке результатов НТ [37,74,71]. Сопоставление данных ХМ и ЭКГ при НТ с результатами коронарографии у больных ИБС [49,39], а также с уровнем гипоксии миокарда у больных острым инфарктом миокарда [76] послужили поводом к признанию оценки динамики ST в этих случаях, как отражению ишемии миокарда (таблица 1).

Есть пациенты, которым противопоказаны любые провокационные пробы, и ХМ, по сути, является единственным методом диагностики. Это, прежде всего больные нестабильной стенокардией (НС), включая впервые возникшую стенокардию, раннюю постинфарктную стенокардию, появление на фоне имеющейся стенокардии напряжения стенокардии покоя (СП) [1]. При ХМ вероятность зарегистрировать данные аритмии значительно выше, из-за того, что за сутки у большинства пациентов наблюдаются более

чем один приступ стенокардии. Наличие «ишемических аритмий» значительно ухудшает прогноз стенокардии –

относительный риск данных аритмий достигает величины 6–10 [40].

Таблица 1.

Прогностическое значение выявления ишемии миокарда при ХМ у больных со стабильной стенокардией.

Авторы	Кол-во больных	% выявления ишемии при ХМ	Исходы заболевания	Время наблюдения (мес)	Частота событий в разных группах больных		P
					Ишемия при ХМ	нет ишемии при ХМ	
Rocco M.B. et al. [67]	86	57%	С, ИМ, НС, р	12,5	40%	3%	0,003
Tzivoni D. et al. [74]	118	33%	С, ИМ, НС, р	28	51%	20%	<0,001
Deedwania P.C. et al. [40]	107	43%	СС	23	24%	8%	0,02
Raby K.E. et al. [65]	176	18%	СС, ИМ	20	38%	7%	<0,0001
Deedwania P.C. et al. [41]	86	45%	СС	24	23%	4%	<0,008
deMarchena E. et al. [42]	50	32%	С, ИМ, НС, р	10	56%	21%	<0,02

Условные обозначения: С - смерть; СС - сердечная смерть; ИМ - инфаркт миокарда; НС - нестабильная стенокардия; Р – реваскуляризация.

Еще одна группа больных, у которых не применяются провокационные пробы, это больные с вазоспастической стенокардией. Методом «выбора» является ХМ, что отмечено еще в 1999г [26,1].

ХМ является у них единственным методом объективного подтверждения диагноза, то очевидно, что правильнее считать это показанием I класса. Лишь 20-25% эпизодов ишемии приходятся на болевую форму, а 75-80% на безболевого формы ишемии [74].

В течение суток выявляются периоды увеличения частоты эпизодов ишемии миокарда, которые коррелируют по времени с развитием инфаркта миокарда, внезапной смертью и (в меньшей степени) с желудочковыми аритмиями. Наиболее часто немая ишемия миокарда, как и развитие острой коронарной недостаточности, повлекшей за собой некроз миокарда, наблюдается с 7 до 10 часов утра и в 17 часов [64]. Часто безболевого ишемия миокарда сочетается с приступами болевой ишемии. Характеристики изменений ST при ХМ позволяет сориентироваться относительно прогноза заболевания этих больных [2,64].

Объективный контроль динамики заболевания с помощью ХМ проводится у пациентов со стенокардией, особенно вазоспастической стенокардией. У этих пациентов данные мониторинга дополняют клинические данные, позволяя врачу делать более обоснованные выводы, а также выявлять возможные побочные действия назначенной терапии.

Особой группой больных, которым целесообразно проводить ХМ, а не нагрузочные тесты (НТ), являются пожилые люди. Как правило, уровень субмаксимальной нагрузки у них оказывается недостижим из-за усталости, и НТ оказываются неинформативными. По данным Roger V.L. и соавт. [69,68] неинформативные пробы имеют самый непредсказуемый прогноз. При положительных результатах пробы летальность составляет 15,8%. при отрицательных - 2,8%, а при неинформативных - 26%. Хорошо известна малая информативность НТ у женщин. Около 40% женщин с положительным НТ не имеют ангиографического подтверждения гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий [2].

По данным Y.Kwok и соавт. [54] при НТ 3721 женщин чувствительность НТ оказалась 61% при специфичности 70%. Лицам, имеющим нарушения микроциркуляции, у которых ответ на нагрузку может

быть неспецифичным, также можно рекомендовать проведение ХМ, так как известно, что у них с клиническими проявлениями ИБС при НТ болезнь диагностируется лишь в 10-20% случаев [58].

Чувствительность и специфичность велоэргометрии (ВЭМ) по данным разных авторов составляет в среднем 75±13%; при ХМ те же показатели находятся по чувствительности в пределах 72±22% и соответственно специфичности - 78±11% [2,37,74,73].

Активно используемыми методами лечения ишемии миокарда вследствие стенозов коронарных артерий является чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [13,45] и коронарное шунтирование (КШ). В отличие от нагрузочных тестов, ХМ можно использовать как во время ЧКВ, сразу после ЧКВ и КШ, так и в любые сроки позже.

Показания к применению ХМ при ИБС:

- Подозрение на вазоспастическую стенокардию, так как провокационные пробы у этих больных неинформативны;
- Нестабильная стенокардия и стенокардия покоя, при которых провокационные пробы противопоказаны;
- Стенокардия, сопровождающаяся нарушениями ритма, так как провокационные пробы могут быть опасны и неинформативны;
- Пациенты с безболевого ишемией миокарда для диагностики и в динамике для контроля лечения;
- Случаи, когда нагрузочное тестирование противопоказано либо невозможно: больные с сахарным диабетом с подозрением на ИБС;
- Больные с жалобами на боль в сердце при аортальных и субаортальных пороках сердца, пожилые пациенты с подозрением на ИБС, так как нагрузочное тестирование часто оказывается неинформативным из-за усталости;
- Для оценки эффективности и безопасности лечения, включая консервативное и хирургическое;
- Женщины, с подозрением на стенокардию напряжения, вследствие низкой специфичности ЭКГ-признаков ишемии миокарда в данной группе больных;
- Больные с болями в грудной клетке, которым не может быть проведена проба с физической нагрузкой в связи с анамнестическими указаниями на перенесенное нарушение мозгового кровообращения, лихорадку, тахикардию;
- Для оценки прогноза заболевания после операций КШ и ЧКВ;

• Больные с установленной ишемической болезнью сердца и атипичными болями в грудной клетке.

В настоящее время Холтеровское мониторирование применяется не только для уточнения диагноза, но и для контроля лечения больных ИБС, стенокардией, позволяя получить, объективную информацию о том, насколько уменьшились эпизоды ишемии миокарда в обычной жизни больного под влиянием назначенной терапии [26,3].

Для оценки динамики заболевания обычно используются не только характеристики отдельных эпизодов ишемии (число, длительность, выраженность изменений ЭКГ), но и интегральные показатели, наиболее часто применяемым из которых является "суммарная длительность ишемии за сутки", представляющая собой сумму продолжительности всех эпизодов [22,23,7].

При стенокардии такой подбор производится чаще всего с помощью метода ВЭМ, что позволяет быстро протестировать ряд препаратов и выбрать наиболее эффективный [24].

Недостатками метода ВЭМ является значительное число противопоказаний к их применению, а также тот факт, что увеличение толерантности к нагрузкам в условиях ВЭМ не всегда коррелирует с таковым в обычной жизни больного [5,22,12,8].

Оценка функционального состояния вегетативной нервной системы по данным вариабельности сердечного ритма (ВСР) и β -адренореактивности (β -АРМ) у больных ИБС

На функциональное состояние миокарда у больных, перенесших ИМ, существенное влияние оказывает уровень активности ВНС. При этом в литературе прослеживается несколько моментов, характеризующих взаимосвязи функционирования всей сердечно-сосудистой системы и отдельных ветвей ВНС. В частности, ряд исследователей считают весьма неблагоприятным повышение симпатического тонуса, в том числе рассматривая роль гипериннервации сердца [25].

Однако гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) связана с повышенной трудовой деятельностью и различается в отдельные периоды суток [35], а так же существенно отличается у мужчин и женщин и связана с возрастом больных и здоровых [46]. Кроме того имеются сообщения о том, что стимуляция СНС может приводить к дилатации коронарных артерий и увеличению кровотока. В этой связи роль изолированной гиперактивации СНС не совсем понятна. Вследствие этого ряд исследователей считают более значимым определение дисбаланса СНС-ПНС [33, 43].

Основным методом, характеризующим состояние ВНС, большинство исследователей считают вариабельность сердечного ритма (ВСР), показатели которого имеют как диагностическое, так и прогностическое значение [44]. Так, снижение активности СНС по уровню показателя SDNN при лечении 22 больных в течение 6 мес коррелировало с нормализацией функции ЛЖ [57]. При этом наиболее неблагоприятным считается SDNN меньше 50 мс [27,31]. А низкая ВСР ассоциируется с выраженной дисфункцией ЛЖ и признается фактором риска смертельного исхода [26,1], в том числе от возникновения опасных для жизни аритмий и развития

электрической нестабильности миокарда [34] или прогрессирования СН [36]. Однако последние взаимосвязи не совсем понятны, тем более что имеются сообщения о существенном прогностическом значении низкой ВСР у больных с СН II ФК и отсутствием таковой при IV ФК [47].

В то же время показатели ВСР подвержены существенной динамике в ходе лечения, в частности отмечено увеличение активности СНС и снижение тонуса вагуса при применении нитратов [59] или повышение ВСР при лечении больных с СН карведилолом [50].

Роль Холтеровского мониторирования в оценке феномена ИП.

Впервые холтеровское мониторирование ЭКГ для исследования ИП осуществили *D.Tzivoni, S.Maybaum, N.Bloch, M.Ilan (1995) [73]*. Они обследовали 23 пациента со стенокардией напряжения, у которых при холтеровском мониторировании ЭКГ были зарегистрированы эпизоды ишемии во время физической нагрузки. Все пациенты выполняли однотипную нагрузку, при которой возникала ишемия миокарда, продолжительностью 15 минут трижды с фиксированными периодами отдыха. При этом изучали продолжительность ишемии и оценивали уровень максимальной депрессии сегмента ST во время каждого ишемического эпизода. Полученные авторами данные показали, что уменьшались сроки ишемии (с 514 секунд при первой нагрузке, до 228 и 253 секунд при 2-й и 3-й нагрузке, соответственно ($p < 0,003$)) и максимальная депрессия сегмента ST (с 2,21 мм до 1,61 и 1,43 мм, соответственно ($p < 0,001$)). Максимальная ЧСС не менялась (113, 112, 113 ударов в минуту, соответственно). Таким образом, уменьшение ишемических параметров во время второй и третьей нагрузки авторы объясняли феноменом ИП, регистрация которого возможна методом холтеровского мониторирования ЭКГ [73]. В известной литературе также имеются работы, показывающие возможность использования серийных нагрузочных проб в качестве модели ИП у больных со стенокардией напряжения [6,11].

Даже имея такое небольшое количество работ, посвященных данной проблеме, можно видеть, что оценка ишемических эпизодов, выявленных, при мониторировании ЭКГ, может применяться для выявления феномена ИП у больных ИБС.

Парные нагрузочные тесты в изучении феномена ишемического прекодиционирования

На XVII Европейском конгрессе кардиологов *S. Maybaum, H. Han, J. Mogilevsky и др. (1996) [60]* представили данные нагрузочных тестов, проводившихся трехкратно в виде нагрузки на тредмиле с 30 минутными интервалами у 26 пациентов ИБС. Первый тест был исходным, по второму и третьему оценивали ИП. В сравнении с первым тестом отмечалось улучшение некоторых ишемических параметров при проведении второго и третьего тестов.

При этом общее ишемическое время сократилось с 633 до 399 секунд ($p = 0,0001$), а время восстановления гемодинамических и ЭКГ параметров - с 259 до 126 секунд ($p = 0,0001$). Время до смещения сегмента ST на 0,1 мВ² удлинилось с 487 до 539 секунд ($p = 0,004$), ДП увеличилось с 20322 до 22325 ($p = 0,008$), указывая на повышение ишемического порога. Во время третьего

теста дальнейшего улучшения не было отмечено. Изменение показателей на 10% и более авторы расценивали как проявление феномена ИП. Так, у 25 из 26 пациентов ИП проявлялось по одному параметру, у 76% - по двум и более ишемическим параметрам. Феномен «прохождения через боль» авторы также объяснили с позиций ИП [60]. В 1995 году другие авторы с помощью функциональных нагрузочных тестов изучали механизмы феномена «разминки» у 15 пациентов со стабильной стенокардией, выполнявших три последовательных тредмил-теста. Интервал времени между первым и вторым тестом составил 2 часа. Авторы констатировали, что время до развития депрессии сегмента ST на 1,5 мм и время до начала ангинозной боли было больше при втором и третьем тестах, по сравнению с первым ($p < 0,01$).

Таким образом, у больных стабильной стенокардией, выполняющих три последовательных нагрузочных теста отмечается:

1) статистически достоверное увеличение ишемического порога и времени до начала ишемии при втором тесте, выполненном в ближайшие минуты после первого, что все авторы объясняют адаптацией миокарда к ишемии;

2) потеря повышения ишемического порога при третьем тесте, выполненном через 2 часа после второго подтверждается наличием «первого» защитного окна. Отмеченная временная зависимость феномена ИП, была показана в экспериментальных исследованиях на различных видах животных и при коронарной ангиопластике, когда защита миокарда, обусловленная ИП, не превышала 60 минут [56,28].

3) нарастание производительности сердца при третьем тесте, ряд авторов объясняют эффектом тренировки с включением периферических механизмов [72].

Выводы: Метод ХМ позволяет диагностировать феномен ИП. Наличие феномена адаптационной защиты существенно влияет на уровень коронарного резерва и характеризуется снижением длительности эпизодов ишемии, суммарного индекса ишемии, повышением толерантности к физической нагрузке. Многосуточное ХМ обеспечивает возможность эффективного подбора антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией с феноменом ИП.

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. Алмазов В.А., Ермилов Л.П., Кулешова Э.В. Нестабильная стенокардия: вопросы диагностики, патогенеза и врачебной тактики // Кардиология. 1984. 24(10):5-11.
2. Аншелевич И.В., Соминский В.Н., Окунь К.В. Определение чувствительности β -адренорецепторов у пациентов с ОИМ // Кардиология. 1983. Т.23, №9. С.59-62.
3. Глазачев О.С., Лямина Н.П., Спирина Г.К. Интервальное гипоксическое кондиционирование: опыт

и перспективы применения в программах кардиореабилитации // Российский кардиологический журнал. 2021. 26(5):4426 doi:10.15829/1560-4071-2021-4426

4. Длусская И.Г., Бобровицкий И.П., Стрюк Р.И. Адренореактивность клеточных мембран как один из критериев профессионального здоровья у летного состава // Медицина труда и пром. экол., 1995. № 9, С.43-46.

5. Карпов Р. Новые подходы к лечению больных стабильной ишемической болезнью сердца. 2004. 220с.

6. Кузнецов В.А., Тодосийчук В.В. Оценка феномена адаптации к ишемии методом суточного мониторирования ЭКГ // Кардиология. 1998. Т.9. С. 4-6.

7. Куличенко Л.Л. и др. Холтеровское мониторирование экг в практике врача амбулаторно-поликлинической службы // Вестник аритмологии. 2003. №32. С. 49.

8. Лупанов В.П. Алгоритм неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца. Сравнительная оценка функциональных проб // РМЖ. 2004. №.12. С.718-20.

9. Макаров Л.М., Белозеров Ю.М. Артефакты при проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ // Кардиология. 1989. 7:100-102.

10. Национальные клинические рекомендации. Раздел II. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. ВНОК, М.: Силиция-Полиграф. 2008. С.60 – 110.

11. Нохрина О.Ю. и др. Влияние феномена «разминки» на показатели ритмокардиографии высокого разрешения у больных со стенокардией напряжения // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2009. Т.24. №. 2-1. С.28-32

12. Орлова А.Ф., Лейтес И.В., Черникова И.В. Пробы с физической нагрузкой // Методическое пособие по велоэргометрии. 2002. С.80-87

13. Самко А.Н. Рентгенэндоваскулярные методы лечения больных хронической ишемической болезнью сердца. В кн. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца под ред. Е.И. Чазова, В.В. Кухарчука, С.А. Бойцова. М.: MEDIA MEDICA; 2007. 27 с.

14. Сидоренко Г.И., Космачев А.А. Безболевая ишемия миокарда // Кардиология. 1989. 29(4): 5-11.

15. Соминский В.Н., Бердушева Л.В., Блум Р.К. и соавт. Эритроциты как модель адренорецепторного аппарата // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 1989, Т.75, №2, С.189-193.

16. Соминский В.Н., Окунь К.В., Аншелевич И.В. Количественная оценка антигемолитического эффекта пропранолола на мембраны эритроцитов // Журнал Космической биологической Авиокосмической медицины. 1988. Mar-Apr, vol. 22. N 2. С.67-69.

17. Соминский В.Н., Аншелевич И.В., Окунь К.В. Использование антигемолитического теста для определения активности бетарецепторов у больных с инфарктом миокарда // Кардиология. 1990. Т. 30, №5, С. 24-28.

18. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Метод оценки адренореактивности организма по величине бета-адренорецепции клеточных мембран // Методические рекомендации. М. 2000. С. 3-9.

19. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Новый метод прогнозирования и оценки эффективности бета-

адреноблокаторов у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 1997. №8, С. 10-13.

20. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая патология. М. Медицина. 2003. 160 с.

21. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. и соавт. О механизме возникновения синдрома ранней реполяризации левого желудочка при гипертонической болезни // Кардиология. 1996. № 3, С. 79-83.

22. Тихоненко В.М., Гусаров Г.В. Определение вазоспастического генеза приступов стенокардии по данным суточного мониторирования ЭКГ // Кардиология. 1989. №1. С.52-56.

23. Тихоненко В.М. Подбор и контроль антиангинальной терапии с помощью холтеровского мониторирования // Вестник аритмологии. 2002. №26. С. 31-34.

24. Тихоненко В.М. Формирование клинического заключения по данным холтеровского мониторирования. СПб: Инкарт. 2000. 128 с.

25. Тихоненко В.М. Холтеровское мониторирование (методические аспекты). СПб.: ИНКАРТ, 2006. 48 с.

26. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography: Executive Summary and Recommendations. Circulation 1999. 893p.

27. Agostini D., Belin A., Amar M.H. et al. Improvement of cardiac neuronal function after carvedinol treatment in dilated cardiomyopathy: a 1231-MIBG scintigraphic study // J.Nucl.Med. 2000. 41. 5. 845-851.

28. Alkhulaifi A.M., Yellon D.M., Pugsley W.B. Preconditioning the human heart during aorto-coronary bypass surgery // European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 1993. Т.8. №.5. С.270-5.

29. Allen J.A., Roddie C. The role of circulating catecholamines in sweat production in man // J Physiol. 1972. Dec; vol. 227, N.3, pp.801-814.

30. Andrews T.C., Fenton T., Toyosaki N., et al. Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity: circadian distribution and response to anti-ischemic medication: the Angina and Silent Ischemia Study Group (ASIS) // Circulation 1993. 88:92-100.

31. Aronson D., Horton D., Burger A. Nesiritide improves heart rate variability in patients with decompensated heart failure // J. Am. Coll. Cfrdiol. 2002. 39. (9 Suppl B). 403B.

32. Bildjick K.C., Fetis B., Djonkend R. et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs Survival Trial) of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure // Am. J. Cardiol. 2002. 90. 24-28.

33. Bonnemeier H., Richart G., Potratz J. et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effect of aging and gender on heart rate variability // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2003. 14. (8). 791-799

34. Camm J.A., Pratt C.M., Schwartz P.M. on Behalf of the Azimilide postInfarct surYival Evaluation (ALIVE) Investigators. Mortality in Patients After a Recent Myocardial Infarction. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Azimilide Using Heart Rate Variability for Risk Stratification // Circulation. 2004. 109. 990-996.

35. Cao J.M., Eishblin M.C., Ham J.B. et al. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia // Circulation 2000. 101. (16). 1960-1969.

36. Chen S.W. A wavelet-based heart rate variability analysis for the study of nonsustained ventricular tachycardia // Yrans.Biomed.Eng. 2002. 49. (7). 736-742.

37. Crawford M.H., Mendoza CA, O'Rourke RA et al. Limitations of continuous ambulatory electrocardiogram monitoring for detecting coronary artery disease // Am. Int. Med; 1978;89:6.

38. Crawford M.H. et al. Guidelines for Ambulatory Electrocardiography: Executive Summary and Recommendations // Circulation 1999. 100:886-893.

39. Deanfield J.E., Maseri A., Selwyn A.P., et al. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes // Lancet. 1983. 2:753-8.

40. Deedwania P.C., Carbajal E.V. Silent myocardial ischemia: a clinical perspective // Arch Intern Med 1991. 151:2373-82.

41. Deedwania P.C., Carbajal E.V. Prevalence and patterns of silent myocardial ischemia during daily life in stable angina patients receiving conventional antianginal drug therapy // Am J Cardiol. 1990.65:1090-6.

42. De Marchena E., Asch J., Martinez J., et al. Usefulness of persistent silent myocardial ischemia in predicting a high cardiac event rate in men with medically controlled, stable angina pectoris // Am J Cardiol. 1994. 73:390-2.

43. Doulalas A., Flather M., Rizos I. et al. Effect of heart failure on the sympathovagal imbalance early after acute myocardial infarction // Eur. Heart J. 2000. 21. 408.

44. Doulalas A. et al., Sakata K. et al'. Protective role of the vagus in protecting the myocardium. 2000, 212p.

45. Ellestad M.H., Lerman S. The limitations of the diagnostic power of exercise testing // Am. Noninvasc. Cardiol., 1989, 3:139-146.

46. Furlan R., Pozta A., Costa F. et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulation // Circulation 2000. 29. 886-892.

47. Galinier M., Pathak A., Fourcade J. et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure // Eur. Heart J. 2000. 21. 475-482.

48. Goldstein D.S. Plasma catecholamines in clinical studies of cardiovascular diseases // Acta Physiol Scand Suppl. 1984. vol. 527, pp.39-41.

49. Gunther H., Osterpey A. The sensitivity of 24-hour Holter monitoring and exercise testing for the recognition of myocardial ischaemia // Eur. Heart. J. 1988. 9:46.

50. Haseroth K., Loffler P., Jonson C.P. et al. Acute effects of a single oral dose of carvedinol on cardiac sympathovagal balance in men // J. Clin. Pharmacol. Ther. 2001. 39. 315-321.

51. Karlsberg R.P., Cryer P.E., Roberts R. Serial plasma catecholamine response early in the course of clinical acute myocardial infarction: relationship to infarct extent and mortality // Am Heart J. 1983. Jul. vol.102, N1, pp.24-29.

52. Kodama Y. Evaluation of myocardial ischemia using Holter monitoring. Fukuoka-Igaku-Zasshi, 1995. 86(7):304-316.

53. Kusiak J.W., Pitha J. Mapping of mammalian 3-adrenoreceptors by use of macromolecular alprenolol derivatives. A comparison with amphibian erythrocyte receptors // *Biochem Pharmacol.* 1982 Jun 1, vol.31, N11, pp.2071-2076.
54. Kwok Y., Kim C., Grady D et al. Exercise tests to detect CAD in women have moderate sensitivities and specificities. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women // *Am.J.Cardiology.* 1999. 83:660-666.
55. Lanza G.A., Mascellanti M., Placentino M., et al. Usefulness of a third Holter lead for detection of myocardial ischemia // *Am J Cardiol.* 1994. 74:1216-9.
56. Liu Y., Downey J.M. Ischemic preconditioning protects against infarction in rat heart // *American Journal of Physiology.* 1992. T. 263. C. H1107-H1107.
57. Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components // *Cardiac Electrophysiology Review.* 2002. T. 6. №. 3. C. 245-249.
58. MacNulty M., Mahmud A., Feely J. Advanced glycation end-products and arterial stiffness in hypertension // *Am.J. Hypertens.* 2007. 20(3):242-247.
59. Makkalio T.H., Huikuru H.V., Hintze U. et al. for the DIAMOND Study Group. Fractal analysis and time- and frequency measures of heart rate variability as predictor of mortality in patients with heart failure // *Am.J.Cardiol.* 2001. 87. 178-182.
60. Maybaum S. et al. Improvement in ischemic parameters during repeated exercise testing: a possible model for myocardial preconditioning // *The American journal of cardiology.* 1996. T. 78. №.10. C. 1087-1091.
61. McDevitt D.G., Frisk-Holmberg M., Hollifield J.W., Plasma binding and the affinity of propranolol for a beta receptor in man // *Clin Pharmacol Ther.* 1976 Aug. vol.20, N2, pp. 152-157.
62. Phadke K., Mulcahy D., Fox K. Clinical validation of four solid state ambulatory monitoring devices in detecting shift of the ST segment // *Int J Cardiol.* 1991. 33:445-6.
63. Pitha J., Hughes B.A., Kusiak J.W., et al. Regeneration of beta-adrenergic receptors in senescent rats: a study using an irreversible binding antagonist // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982, vol.79, N114, pp. 4424-4427.
64. Previtall M., Slymen D.J., Wierman A.M. e.a. Occlusion and reperfusion as possible different mechanism of ventricular tachyarrhythmias in Prinzmetals variant angins // *Europ. Heart J.* 1985. 6(9):795-799.
65. Raby K.E., Goldman L., Cook E.F., et al. Long-term prognosis of myocardial ischemia detected by Holter monitoring in peripheral vascular disease // *Am J Cardiol* 1990. 66:1309-13.
66. Rasmussen H., Lake W., Allen J.E. The effect of catecholamines and prostaglandins upon human and rat erythrocytes // *Biochim Biophys Acta.* 1975 Nov 10; vol.1.411, N11, pp.63-73.
67. Rocco M.B., Nabel E.G., Campbell S., et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary artery disease // *Circulation.* 1988. 78:877-84.
68. Roger V.L., Pellikka P.A., Bell M.E. et al. Sex and test verification bias. Impact on the diagnostic value of exercise echocardiography // *Circulation.* 1997. 95:405-410.
69. Roger V.L., Jacobsen S.J. Prognostic value of treadmill exercise testing. A population-based study in Olmsted country, Minnesota // *Circulation.* 1998. 98:2836-2841.
70. Shan K., Bick R.J., Poindexter B.J., Nagueh S.F. et al. Altered adrenergic receptor density in myocardial hibernation in humans: A possible mechanism of depressed myocardial function // *Circulation.* 2000 Nov 21. vol.102, N21, pp.2599-2606.
71. Stern S., Weisz G., Gavish A. et al. Comparison between silent and symptomatic ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease // *J.Cardiopulm. Rehabil.* 1988. 8(12):507-512.
72. Tomal F., Grea F., Danesif A. Effect of Adenosine receptor blockade on the warm up phenomenon // Abstract XVI th Congress of the ESC Amsterdam. 1995P.284
73. Tzivoni D. et al. 958-100 Myocardial Preconditioning During Repeated Daily Ischemic Episodes // *Journal of the American College of Cardiology.* 1995. T.25. №. 2. C. 210A.
74. Tzivoni D., Benhorin J., Gavish A., Stern S. Holter recording during treadmill testing in assessing myocardial ischemic changes // *Am. J. Cardiol.* 1985. 55:1200-1203.
75. Wang X., Greilberger J., Ratschek M. Oxidative modifications of LDL increase its binding to extracellular matrix from human aortic intima: influence of lesion development, lipoprotein lipase and calcium // *IJ Pathol.* 2001 Sep.vol.195, N2' pp.244-250.
76. Zanchi F., Piazza V. Prati F. et al. Transient myocardial ischemia detected by Holter monitoring during the early post-infarction period // *Coron. Artery Dis.* 1995. 6: 389-396.

References [1-25]:

- 1.almazov V.A., Ermilov L.P., Kuleshova E.V. Nestabil'naya stenokardiya: voprosy diagnostiki, patogeneza i vrachebnoi taktiki [Unstable angina: issues of diagnosis, pathogenesis and medical tactics]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1984. 24(10):5-11. [in Russian]
2. Anshelevich I.V., Sominskii V.N., Okun' K.V. Opredelenie chuvstvitel'nosti β -adrenoretseptorov u patsientov s OIM [Determination of the sensitivity of β -adrenergic receptors in patients with AMI]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1983. T.23, №9, pp.59-62. [in Russian]
3. Glazachev O.S., Lyamina N.P., Spirina G.K. Interval'noe gipoksicheskoe konditsionirovanie: opyt i perspektivy primeneniya v programmakh kardioreabilitatsii [Interval hypoxic conditioning: experience and prospects for application in cardiac rehabilitation programs]. *Russian Journal of Cardiology* [Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal]. 2021. 26(5):4426 doi:10.15829/1560-4071-2021-4426 [in Russian]
4. Dlusskaya I.G. Bobrovnikskii I.P., Stryuk R.I. Adrenoreaktivnost' kletochnykh membran kak odin iz kriteriev professional'nogo zdorov'ya u letnogo sostava [Adrenoreactivity of cell membranes as one of the criteria for professional health in flight personnel]. *Meditsina truda i prom. ecol.* [Occupational Medicine and Prom. ecol.], 1995. № 9, pp.43-46. [in Russian]
5. Karpov R. Novye podkhody k lecheniyu bol'nykh stabil'noi ishemicheskoi boleznyu serdtsa [New approaches to the treatment of patients with stable coronary heart disease]. 2004. 220p. [in Russian]

6. Kuznetsov V.A., Todosiichuk V.V. Otsenka fenomena adaptatsii k ishemii metodom sutochnogo monitorirovaniya EKG [Evaluation of the phenomenon of adaptation to ischemia by the method of daily ECG monitoring]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1998. T.9. pp. 4-6. [in Russian]
7. Kulichenko L.L. i dr. Kholterovskoe monitorirovanie ekg v praktike vracha ambulatorno-poliklinicheskoi sluzhby [Holter ECG monitoring in the practice of an outpatient physician]. *Vestnik aritmologii* [Bulletin of Arrhythmology]. 2003. №.32. pp. 49. [in Russian]
8. Lupanov V.P. Algoritm neinvazivnoi diagnostiki ishemicheskoi bolezni serdtsa. Sravnitel'naya otsenka funktsional'nykh prob [Algorithm for non-invasive diagnosis of coronary heart disease. Comparative evaluation of functional tests]. *RMZh* [RMJ]. 2004. №.12. pp.718-20. [in Russian]
9. Makarov L.M., Belozherov Yu.M. Artefakty pri provedenii Kholterovskogo monitorirovaniya EKG [Artifacts during Holter ECG monitoring]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1989. 7:100-102. [in Russian]
10. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Razdel II. *Diagnostika i lechenie stabil'noi stenokardii* [Diagnosis and treatment of stable angina pectoris]. VNOK, M.: Silitseya-Poligraf; 2008. pp.60 – 110. [in Russian]
11. Nokhrina O.Yu. i dr. Vliyaniye fenomena «razminki» na pokazateli ritmokardiografii vysokogo razresheniya u bol'nykh so stenokardiei napryazheniya [Influence of the “warm-up” phenomenon on high-resolution rhythmocardiography in patients with exertional angina]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Tomsk)* [Siberian Medical Journal (Tomsk)]. 2009. T.24. №. 2-1. [in Russian]
12. Orlova A.F., Leites I.V., Chernikova I.V. Proby s fizicheskoi nagruzkoi [Tests with physical activity]. Metodicheskoe posobie po veloergometrii [Methodical manual on bicycle ergometry]. 2002. [in Russian]
13. Samko A.H. Rentgenendovaskulyarnyye metody lecheniya bol'nykh khronicheskoi ishemicheskoi bolezni'yu serdtsa. V kn. Rukovodstvo po aterosklerozu i ishemicheskoi bolezni serdtsa [X-ray endovascular methods of treatment of patients with chronic ischemic heart disease. In book. Guide to atherosclerosis and coronary heart disease] pod red. E.I. Chazova, V.V. Kukharchuka, S.A. Boitsova. M.: MEDIA MEDICA; 2007. 27 p. [in Russian]
14. Sidorenko G.I., Kosmachev A.A. Bezbolevaya ishemiya miokarda [Painless myocardial ischemia]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1989;29(4): 5-11. [in Russian]
15. Sominskii V.N., Berdusheva L.V., Blum R.K. i soavt. Eritrotsity kak model' adrenoretseptornogo apparata [Erythrocytes as a model of the adrenoreceptor apparatus]. *Russ. Fiziol Zhurnal im I.M. Sechenova* [Russian Physiological Journal named after I.M. Sechenov], 1989, T.75, №2, pp.189-193. [in Russian]
16. Sominskii V.N., Okun' K.V., Anshelevich I.V. Kolichestvennaya otsenka antigemoliticheskogo effekta propranolola na membrany eritrotsitov [Quantification of the antihemolytic effect of propranolol on erythrocyte membranes]. *Zhurnal Kosmicheskoi biologicheskoi Aviakosmicheskoi meditsiny* [Journal of Space Biological Aerospace Medicine]. 1988. Mar-Apr, vol. 22. N 2, pp.67-69. [in Russian]
17. Sominskii V.N., Anshelevich I.V., Okun' K.V. Ispol'zovanie antigemoliticheskogo testa dlya opredeleniya aktivnosti betaretseptorov u bol'nykh s infarktomiokarda [The use of an antihemolytic test to determine the activity of betareceptors in patients with myocardial infarction]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1990. T. 30, №5, pp. 24-28. [in Russian]
18. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. Metod otsenki adrenoreaktivnosti organizma po velichine beta-adrenoretseptsii kletochnykh membran. Metodicheskie rekomendatsii [A method for evaluating the body's adrenoreactivity by the value of beta-adrenoreception of cell membranes]. [Methodological recommendations]. M. 2000. pp. 3-9. [in Russian]
19. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. Novyi metod prognozirovaniya i otsenki effektivnosti beta-adrenoblokatorov u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'yu [A new method for predicting and evaluating the effectiveness of beta-blockers in patients with hypertension]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1997. №8, pp. 10-13. [in Russian]
20. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. *Adrenoreaktivnost' i serdechno-sosudistaya patologiya* [Adrenoreactivity and cardiovascular pathology]. M. Medicine. 2003. 160 p. [in Russian]
21. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G., et al. O mekhanizme vozniknoveniya sindroma rannei repolyarizatsii levogo zheludochka pri gipertonicheskoi bolezni [On the mechanism of occurrence of the syndrome of early repolarization of the left ventricle in hypertension]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1996. № 3, pp. 79-83. [in Russian]
22. Tikhonenko V.M., Gusarov G.V. Opredelenie vazospasticheskogo geneza pristupov stenokardii po dannym sutochnogo monitorirovaniya EKG [Determination of vasospastic genesis of angina attacks according to daily ECG monitoring]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1989. №1. pp.52-56. [in Russian]
23. Tikhonenko V.M. Podbor i kontrol' antianginal'noi terapii s pomoshch'yu kholterovskogo monitorirovaniya [Selection and control of antianginal therapy using Holter monitoring]. *Vestnik aritmologii* [Bulletin of Arrhythmology]. 2002. №.26. pp. 31-34. [in Russian]
24. Tikhonenko V.M. Formirovanie klinicheskogo zaklyucheniya po dannym kholterovskogo monitorirovaniya [Formation of a clinical conclusion according to Holter monitoring data]. SPb: Inkart. 2000. 128 p. [in Russian]
25. Tikhonenko V.M. Kholterovskoe monitorirovanie (metodicheskie aspekty) [Holter monitoring (methodological aspects)]. SPb.: INKART, 2006. 48 p. [in Russian]

Контактная информация:

Чиныбаева Асель Абильбековна - доктор PhD, специалист отделения функциональной диагностики, Республиканский клинико-диагностический центр, Корпоративный фонд «University medical center», г.Нур-Султан, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул.Сыганак 46.

E-mail: chena@bk.ru

Телефон: 87013880679

Получена: 02 августа 2021 / Принята: 27 января 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.014

УДК 616.12-009.72-073.7

ВОЗМОЖНОСТИ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НИЗКОГО РИСКА

Райхан Р. Мурзабаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-2871-8498>

Гульнар К. Жусупова¹, Галия Т. Смаилова¹

¹ НАО «Медицинский университет Астана»,
г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность: Острый коронарный синдром — это болезнь, приводящая к частым осложнениям и летальным исходам, что обосновывает высокую актуальность поиска инструментов для идентификации, стратификации и предикции пациентов, нуждающихся в профилактике и лечении.

Цель: провести анализ литературы диагностических, прогностических параметров ХМЭКГ при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда.

Стратегия поиска: Поиск проводился через базы Pubmed, Elsevier, Medline, SpringerLink, Google Scholar, Cochrane Library, CyberLeninka. Выполнялся поиск с 2000 года по 2021 годы, глубина поиска 20 лет.

Результаты поиска привели к выявлению 157 публикаций, из них в статью отобраны 60 статей, включающие данные о рандомизированных и когортных исследованиях, мета-анализы. Изучению подлежали те литературные источники, которые рассматривали результаты холтеровского мониторирования у пациентов с ОКС, в том числе низкого риска.

Результаты и выводы: в результате анализа источников литературы опции холтеровского мониторирования ЭКГ представляют собой ценный диагностический, прогностический инструмент для выявления пациентов со скрытыми рисками осложнений и смерти. Данный обзор представляет изложение текущей ситуации применения холтеровского мониторирования ЭКГ для пациентов с инфарктом миокарда и острым коронарным синдромом, в том числе группы низкого риска.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, холтеровское (амбулаторное, суточное) мониторирование ЭКГ, вариабельность сердечного ритма, турбулентность сердечного ритма.

Abstract

POSSIBILITIES OF HOLTER ECG MONITORING IN PATIENTS WITH LOW-RISK ACUTE CORONARY SYNDROME

Raikhan R. Murzabayeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-2871-8498>

Gulnar K. Zhusupova¹, Galiya T. Smailova¹

¹ NJSC "Medical University of Astana",
Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

Relevance: Acute coronary syndrome is a disease that leads to frequent complications and deaths, which justifies the high relevance of the search for tools for identifying, stratifying and predicting patients who need prevention and treatment.

Objective: To analyze the literature of diagnostic and prognostic parameters of Holter ECG in acute coronary syndrome, myocardial infarction.

Search strategy: The search was carried out through the databases Pubmed, Elsevier, Medline, SpringerLink, Google Scholar, Cochrane Library, CyberLeninka. It has been searching since 2000 by 2021, search depth 20 years. The search results led to the identification of 157 publications, of which 60 articles were selected for the article, including data on randomized and cohort studies, meta-analyzes. The study included those literary sources that considered the results of Holter monitoring in patients with ACS, including low-risk groups.

Results and conclusions: As a result of the analysis of foreign literature sources, the Holter ECG monitoring options are a valuable diagnostic and prognostic tool for identifying patients with hidden risks of complications and death. This review presents the current situation of the use of Holter ECG monitoring for patients with myocardial infarction and acute coronary syndrome, including low-risk groups.

Key words: acute coronary syndrome, Holter (outpatient, ambulatory, daily) ECG monitoring, heart rate variability, heart rate turbulence.

Түйіндеме

ҚАУІПТІЛІГІ ТӨМЕН ЖІТІ ЖЕДЕЛ КОРОНАРЛЫҚ СИНДРОМЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДЕ ХОЛТЕРЛІК ЭКГ МОНИТОРЛАУ МҮМКІНДІКТЕРІ**Райхан Р. Мурзабаева¹**, <https://orcid.org/0000-0003-2871-8498>**Гульнар К. Жусупова¹, Галия Т. Смаилова¹**¹ "Астана медицина университеті" КЕАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі: Жедел коронарлық синдром-бұл жиі асқынуларға және өлімге әкелетін ауру, бұл алдын-алу мен емдеуді қажет ететін науқастарды анықтау, стратификациялау және болжау құралдарын іздеудің жоғары өзектілігін негіздейді.

Мақсаты: Жедел коронарлық синдром, миокард инфарктісі кезіндегі холтерлік ЭКГ мониторинг диагностикалық, болжамдық параметрлерінің әдістерінің талдау жасау.

Іздеу стратегиясы: Іздеу Pubmed, Elsevier, Medline, SpringerLink, Google Scholar, Cochrane Library, CyberLeninka деректер базалары арқылы жүргізілді. Іздеу 2000 жылдан бастап 2021 жылға дейін бері жүргізілді, іздеу тереңдігі 20 жыл. Іздеу нәтижелері 157 басылымды анықтауға әкелді, оның ішінде рандомизацияланған және когорттық зерттеулер, мета-талдаулар деректерін қоса алғанда, мақала үшін 60 мақала таңдалды. Зерттеуге жедел коронарлық синдромы бар пациенттерде, оның ішінде төмен қауіпті топтарға Холтер мониторингінің нәтижелерін қарастыратын әдеби көздер кірді.

Нәтижелер мен қорытындылар: Шетелдік әдебиет көздерін талдау нәтижесінде Холтер ЭКГ бақылау опциялары жасырын асқыну және өлім қаупі бар науқастарды анықтауға арналған құнды диагностикалық, болжамды құрал болып табылады. Бұл шолу миокард инфарктісі және жедел коронарлық синдромы бар науқастарға, оның ішінде төмен қауіпті топтарға арналған Холтер ЭКГ мониторингін қолданудың қазіргі жағдайын ұсынады.

Түйінді сөздер: Жедел коронарлық синдром, Холтер (амбулаториялық, тәуліктік) ЭКГ мониторингі, жүрек ырғағының өзгермелілігі, жүрек ырғағының турбуленттілігі.

Библиографическая ссылка:

Мурзабаева Р.Р., Жусупова Г.К., Смаилова Г.Т. Возможности Холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов с острым коронарным синдромом низкого риска // Наука и Здравоохранение. 2022. 1 (Т.24). С. 117-125. doi 10.34689/SH.2022.24.1.014

Murzabayeva R.R., Zhukupova G.K., Smailova G.T. Possibilities of Holter ECG monitoring in patients with low-risk acute coronary syndrome // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 117-125. doi 10.34689/SH.2022.24.1.014

Мурзабаева Р.Р., Жусупова Г.К., Смаилова Г.Т. Қауіптілігі төмен жіті жедел коронарлық синдромы бар пациенттерде Холтерлік ЭКГ мониторинг мүмкіндіктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 117-125. doi 10.34689/SH.2022.24.1.014

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. Всемирная организация здравоохранения утверждает, что, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт ежегодно уносят более 17,9 миллиона жизни по всей планете. Из них в 82% случаях приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, а в 37% случаях причиной является ССЗ [58]. ИБС вызвала наибольшее количество смертей и составила 16% от общего числа. С 2000 года наблюдается самый большой рост числа смертей от него, с увеличением до 9 миллионов смертей в 2019 году [59].

По статистическим данным Казахстана, смертность от ССЗ в 2018 году составило 167,3 на 100 тыс. человек населения. Летальность от острого коронарного синдрома (ОКС) составило 11,85 на 100 тыс. человек населения [1].

Ежегодно отмечается большое количество обращений в стационары по поводу боли в груди. Однако, не каждый пациент госпитализируется на стационарное лечение. Пациенты с ОКС из группы

низкого риска, после отрицательных результатов тестов выписываются и возможно будут подвергаться осложнениям. Для клиницистов сложной задачей является не пропустить пациента со скрытым риском возможных осложнений [17]. Для решений этой проблемы существуют утвержденные наборы и алгоритмы диагностических исследований, которые являются первоочередными. Полезность и эффективность многих определена [52].

Среди пациентов, обратившихся с клиникой боли в груди, у 5 % развивается инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), в 25% случаях имеет место инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) [1,14]. Регистры ОКС при анализе данных 100 тыс. пациентов показали что, вероятность смерти превалируют при ИМпST в начале болезни, но через 6 месяцев выравниваются с ИМбпST, составляя 12% и 13% [25]. Среди пациентов с ИМбпST или нестабильной стенокардией (НС), 32,5% пациентов подверглись чрескожным вмешательствам и 7,2 % аортокоронарному шунтированию [24].

При оценке взаимосвязи риска по шкале GRACE и коронарным поражением, было выявлено у пациентов с низким риском почти в половине случаев выявлена коронарное поражение высокой степени [2]. Указывается что возможен «парадокс лечения и риска», когда пациенты с низким риском больше нуждаются в инвазивном и интенсивном фармакологическом лечении [20].

В механизме возникновения ОКС лежит ишемия миокарда, т.е. несоответствие спросу и поступлению кислорода в миокард, в следствие атеросклероза коронарных артерий.

Среди многофакторных причин атеросклероза такие факторы риска как гипертензия, сахарный диабет чаще всего связаны с высоким процентом возникновения острого состояния.

ОКС представлен разнovidной клинической картиной, с повышенным риском возникновения серьёзных сердечно-сосудистых событий как остановка сердечной деятельности, кардиогенный шок, механические разрывы и т.д.

В понятие ОКС низкого риска, входит острая картина возникновения болей или дискомфорта в груди, представленная на ЭКГ нормальной картиной или уплощением, инверсией зубца Т менее 1 мм в отведениях с доминирующими зубцами R, с исключением высокого и среднего риска [55].

Стратификация риска при ОКС, осуществляется шкалами с разными системами оценки риска, созданных на основе анамнеза, клиники и результатов лабораторно-диагностических методов. Простейшие шкалы учитывают маркеры сердечного повреждения, ЭКГ и анамнез. При отсутствии патологических сдвигов пациент автоматически считается из группы низкого риска с вероятностью ИМ <6%. При установлении диагноза ОКС низкого риска, пациента выписывают или направляют в палату наблюдения, где проводят мониторинг ЭКГ и кардиомаркеров. При отрицательных показателях проводят методы диагностики от нагрузочного теста до методов с визуализацией коронарных артерий, в зависимости от конкретного случая. [15,42].

Пациенты с ИМбпST часто подвержены повторной госпитализации и неблагоприятным сердечным событиям (MACE). Проведения коронарной

реваскуляризации данным пациентам снижает риск повторных госпитализаций и ассоциируется со снижением риска MACE [53].

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) со времен Джеффри Холтера (Norman J. Holter) превзошло большие изменения и широко вошло в клиническую практику [39]

Как метод диагностики широко применяется во многих областях медицины, также имеет важные инструменты для прогноза сердечных событий.

Помимо определения ишемических и аритмических событий, такие параметры как низкая вариабельность сердечного ритма (BPC) могут прогнозировать риск серьёзных сердечных событий с высокой точностью после инфаркта миокарда [13].

Выявлены и изучаются другие параметры ХМЭКГ отражающие прогностические его возможности. В этой связи ХМЭКГ будет оцениваться у пациентов ОКС из низкого риска, в остром периоде для идентификации и стратификации по параметрам диагностических и прогностических инструментов.

Цель исследования: провести анализ литературы диагностических, прогностических параметров ХМЭКГ при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда.

Материалы исследования

Публикации, содержащие актуальную информацию о применении метода ХМЭКГ у пациентов с ОКС, ОКС низкого риска, ИБС, ИМ, ОКСбпST, НС.

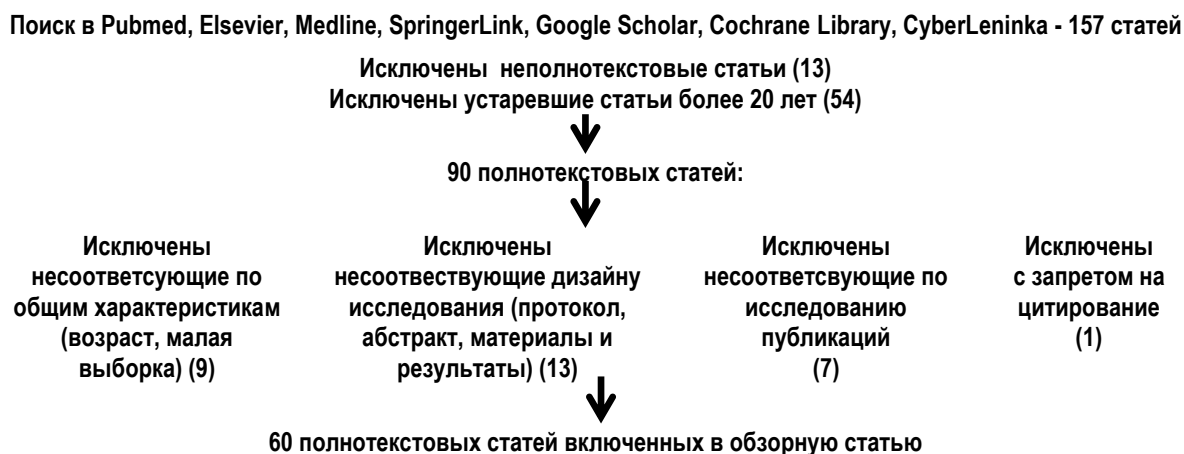
Стратегия поиска. Поиск проводился через базы Pubmed, Elsevier, Medline, SpringerLink, Google Scholar, Cochrane Library, CyberLeninka. Выполнялся поиск с 2000 года. по 2021 годы, глубина поиска 20 лет, которая обусловлена по наличию большинства фундаментальных работ схожих по теме исследования, которые пришлись в данные периоды времени.

Критерии включения: систематические обзоры и мета-анализы, РКИ, когортные исследования, исследования «случай-контроль».

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

Результаты поиска привели к выявлению 157 публикаций, из них в статью отобраны 60 статей, включающие данные о рандомизированных и когортных исследованиях, мета-анализы. В рисунке 1 указан алгоритм отбора статей.

Рисунок 1. Алгоритм поиска и отбора статей.



Данная работа выполнена в рамках научной магистерской работы на кафедре «Кардиология», НАО «Медицинский университет Астана».

Данная тема исследования утверждена 21.07.2021г., протоколом №1 заседания этической комиссии ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница №2».

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели частоты сердечных сокращений и циркадный индекс

Анализ параметров ХМЭКГ начинается с определения основного ритма и анализа частоты сердечных сокращений. Частота сердечных сокращений (ЧСС) общеизвестная и простая клиническая переменная. ЧСС покоя — это независимый предиктор сердечно-сосудистой и общей смертности как у мужчин, так и у женщин. Во многих исследованиях, анализ ЧСС показал, что общая и сердечно-сосудистая смертность были напрямую связаны с ростом ЧСС в покое [26,19].

В исследовании у пациентов с ОКС, летальность увеличивалась с постепенным и значительным ростом ЧСС [40]. К тому же ЧСС покоя включен в показатели оценки рисков для пациентов с ОКС (GRACE, TIMI) [30,46].

Для оценки циркадного изменения ЧСС, оценивается расчет циркадного индекса (ЦИ), как отношение средней ЧСС дневного периода к ночному. Биологические реакции контролируются в клетках циркадными ритмами, при нарушении их возникают заболевания. Исследовано что аномальные циркадные ритмы вызывают развития ОКС, а уровни экспрессии генов, отвечающих за коронарную болезнь, отрицательно коррелировали [60]. Снижение циркадного индекса неизменно коррелируют с кардиологической патологией.

Диагностика ишемии миокарда и аритмий

Показаниями для мониторинга сегмента ST по ХМЭКГ являются подозрения на бессимптомную форму ишемии или вариантную стенокардию, а также когда проведения нагрузочных тестов противопоказано или невозможно.

Так, выявленная депрессия сегмента ST ($\geq 0,05$ мВ) связана со значительным повышением риска ИМ, а также с отдаленными, так и краткосрочными рисками [10]. Обнаружения бессимптомной ишемии имеет прогностическое неблагоприятное значение. Наличие бессимптомной ишемии в первые 24 ч. при ОКСбпСТ повышает риск сердечно-сосудистой смерти в течение 3 лет [47, 29].

Одними из частых осложнений ОКС являются аритмии. Развитие злокачественных желудочковых аритмий у пациентов с ОКС ассоциировалось с повышением внутрибольничной летальности [4]. И имплантация кардиовертер дефибриллятора (КВД) обосновано пациентам с ранее перенесенным ИМ и желудочковых аритмий на фоне ОКС [18].

Даже при проведенной реваскуляризации миокарда регистрировались злокачественные аритмии у пациентов с ИМбпСТ и ассоциировались с последующей 30-дневной смертностью [33]. У пациентов с ОКС развитие желудочковых тахикардий (ЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ) приходится на

первые 48 часов от начала клиники, в основном до или во время реперфузии [50].

Механизмы, связанные с развитием аритмий, отличаются во время ОКС, подострой стадии ИМ и хронических форм ИБС. В зависимости от фазы развития аритмий подбирается соответствующее лечение. При ЖТ острых и подострых фаз развития ИМ эффективнее проводить кардиоверсию [57].

Одной из часто встречаемых наджелудочковых аритмий при ОКС и ИМ является фибрилляция и трепетание предсердий (ФП). Частота ФП представлена в 7,8 % случаев при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и в 6% случаях ОКСбпСТ. ИМбпСТ с депрессией ST имеет большую вероятность развития ФП. К тому же ФП в большинстве случаев выявлялась у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), что вероятно, связано с низкой фракцией выброса предсердий [49]. Пациенты выписанные с ритмом ФП имеют худший прогноз, чем пациенты с синусовым ритмом [44,41].

Вариабельность сердечного ритма

Вариабельность сердечного ритма (BCP) является важнейшим регулятором сердечно-сосудистого баланса, и представляет собой сложный, многогранный процесс регуляции ритма сердца, на который воздействует центральная и вегетативная нервная системы.

Известно, что нарушения баланса вегетативного влияния на сердце значительно предсказывает сердечные события у кардиальных пациентов. Важный временный показатель BCP-это SDNN (стандартное отклонение RR) указывает на среднеквадратичное отклонение RR. Изменения этого показателя отражает работу сердца и всего организма в целом. Доказана прогностическая ценность вегетативной дисфункции сердца у пациентов после ИМ, что определяет повышенный риск сердечной смерти у данной группы пациентов [8,5,6].

Снижение BCP отражает неблагоприятный исход при ОИМ [54]. Выявлено что, турбулентность сердечного ритма (TCP) и BCP в острой фазе ИМ снижены, но после реперфузии данные показатели восстанавливаются. Средний интервал RR повышался после успешной реперфузии. Сама реперфузия оказывала влияние на BCP в виде незамедлительного снижения с последующим увеличением. Отклонение SDNN и соотношение низких и/или высоких частот медленно уменьшалось в течение периода наблюдения. Также у пациентов с передним ИМ отмечены более низкие абсолютные значения показателей BCP в том числе SDNN, в сравнении с другими локализациями ИМ. У пациентов же с поздней реперфузией BCP была выражено снижена чем с ранней. Восстановление коронарного кровотока оказывает значительное влияние на BCP, путем двухфазного влияния на вегетативный тонус, значительной активацией тонуса блуждающего нерва и с ослаблением симпатической активности, что позволяет считать восстановление BCP достоверно ценным показателем оценки ранней реперфузии. Быстрое восстановление барорецепторов с восстановлением показателей BCP также указывает на успешный эффект восстановления кровотока [11,12].

Учитывая, что, показатели вегетативной дисфункции сердца имеют прогностическую ценность неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС, данные показатели ВСР могли бы быть включены в клинические модели оценки риска.

Спектральный анализ variability сердечного ритма

Спектральный анализ variability (Fd) — это математический преобразователь выборки RR-интервалов на частотные спектры разной плотности. Так, в исследовании по спектральному анализу ВСР изучалась способность показателей остаточной ВСР различать пациентов с ОИМ от пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий, чем классические показатели ВСР. Обнаружено, что пациенты с ОИМ имели более значимые ЧСС и нормализованные низкочастотные мощности (nVLF), и значительно меньшую среднюю среднеквадратичную последовательную разницу высокочастотной мощности (HF), нормализованной высокочастотной мощности (nHF) и (nHF), чем пациенты с необструктивным поражением коронарных артерий. Эти данные подтверждают, что пациенты с ОИМ имеют гиперактивную симпатическую модуляцию и подавленную вагусную модуляцию. Подтверждено, что nHF или nHF + nVLF показывают лучшую дифференциальную способность, чем показатели классической ВСР. В целом показатели остаточной ВСР могут быть использованы в клинической диагностике и мониторинге ОИМ [36].

ВСР в остром периоде ИМ проявляется в виде снижения общей variability и гуморального влияния за счет низкочастотной мощности (VLF). Обнаружения сниженной ВСР и значимой корреляции высоких частот (HF) с максимальной продолжительностью интервала QT, по данным исследования дает возможность использовать их в диагностике ОКС [9].

Круглосуточная холтеровская ЭКГ запись с целью анализа ВСР у пациентов с ОКС при поступлении и регоспитализации выявила, что параметры ВСР были различны. Так, предикторы повторной госпитализации показали нормированную высокочастотную мощность $NHF > 42 \text{ ms}^2$ и нормированную низкочастотную мощность $NLF < 50 \text{ ms}^2$, соотношение низких / высоких частот $LF/HF < 0.5$, дендриндированный флуктуационный анализ $DFA1 < 0.95$ и отношение дисперсии или стандартного отклонения $SD12 > 0.45$, учитывая возраст, пол, ситуацию, анамнез ИБС и сахарный диабет. Нелинейные переменные ВСР были значимыми предикторами исходов, а увеличение NHF и $SD12$, наряду со снижением NLF , отношения LF/HF и $DFA1$ были значимо связаны с риском повторной госпитализации в течение 1 года [34].

Вариабельность сердечного ритма Density Analysis (DYX)

Среди новых параметров ВРС прогрессивным и эффективным считается Density Analysis (DYX), который оценивает плотность ВРС. Этот параметр, специально разработан для выявления пациентов с высоким риском злокачественных желудочковых аритмий и улучшения риска стратификации. Так в

исследовании Carisma, наличие $Dyx \leq 1,96$, в 59% случаях показал повышенный риск жизнеугрожающих аритмий [38]. В пилотном исследовании Nordic ICD, параметры DYX в ранние 2 недели после инфаркта миокарда, показали многообещающие предикторные возможности, вне зависимости от наличия дисфункции левого желудочка [37].

Мета-анализ когортных исследований показал, что более низкая ВСР была ассоциирована с высоким риском смерти от всех причин и сердечно-сосудистых событий. В подгруппах с объединенной ЧСС смертность от всех причин была значимой для пациентов с ОИМ и ОКС, но не для пациентов с сердечной недостаточностью. Кроме того, временная и частотная области ВСР были достоверно связаны с риском смерти от всех причин и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ССЗ. Те, кто имел низкую ВСР, имели 121% повышенный риск смерти от всех причин и 46% от сердечно-сосудистых событий в течение 1-летнего наблюдения. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что вегетативная дисфункция сердца ассоциирована с возникновением сердечно-сосудистых событий или смерти [23].

Турбулентность сердечного ритма

Краткосрочные колебания синусового цикла в ответ на желудочковый преждевременный комплекс (VPC) рассматривается как турбулентность сердечного ритма (TCP). Физиология TCP содержит кратковременное ускорения сердечного ритма в виде начала турбулентности (TO), с последующим медленным снижением сердечного ритма как наклон турбулентности (TS) до перехода частоты ритма к исходному, доэктопическому уровню. Два параметра содержат в себе два синусовых интервала RR до сокращения желудочков также преждевременный желудочковый комплекс и компенсаторную паузу после него, с последующими синусовыми интервалами [8]. Механизм турбулентности создается торможением блуждающего нерва в ответ на пропущенный афферентный сигнал барорефлекса, за счет гемодинамически неэффективного сокращения. TCP притупляется у пациентов со сниженным барорефлексным ответом, в том числе при ОКС.

Значения $TO < 0$ и $TS > 2,5 \text{ ms}$ / интервал RR считаются нормальными. Существует три категории стратификации риска ВСС на основе индексов TCP, а именно: 1) нулевая категория, когда начало турбулентности (TO) и наклон турбулентности (TS) нормальны; 2) первая категория, когда TO или TS являются ненормальными; 3) вторая категория, когда TO и TS являются ненормальными [45].

Полученные результаты из 8 крупномасштабных исследований, включая проспективные и ретроспективные, утверждают, что показатели TCP является сильным предиктором высокой смертности после ИМ. Согласно результатам, пациенты с TCP 2 категории имели высокий риск смерти в течение 2 лет, в более 4,4 раза выше по сравнению с нормальной турбулентностью. Таким образом, риск последующей смерти объективно высокий у пациентов с TCP 2 категории, как и у пациентов с дисфункцией ЛЖ [31].

В проспективных исследованиях ISAR и Refine, с целью определения прогноза развития сердечно-сосудистых событий после ИМ, определялись возможности комбинированной оценки тонууса вегетативной системы и электрического дисбаланса сердца. Показатели аномального TPC с 1 категорией в сочетании с альтерацией зубца Т, через 10-14 дней после ИМ, верно предсказывало сердечную смерть от разных причин, включая фатальную и не фатальную остановку сердца [22].

Оценка TPC признана уместным для стратификации риска после ИМ [8]. Аномальная турбулентность через 2-3 недели после ИМ предсказывает увеличение в 3,2 раза вероятности смерти, в течение 21 месяца [7]. TPC, оцененная в острой фазе инфаркта миокарда сильный и независимый предиктор 1-летней смертности [51].

В 5 летнем обсервационном исследовании с целью предсказательной способности TPC, выявлены что патологические TS в течение 5 лет коррелируют с частотой выживания у пациентов после ИМ. У больных с ИМ с аномальным наклоном турбулентности nTS увеличилось смертность в 5,1 раза что указывает о высокой эффективности TPC в прогнозировании риска смертности у пациентов с ИБС [27].

Альтерация зубца Т

За последние годы предложены различные неинвазивные индексы в качестве предикторов риска развития ВСС после ИМ и одним из них является альтерации Т зубца (TWA). TWA повышает гетерогенность реполяризации, что является уязвимой для развития ФЖ, причиной ВСС после ИМ. Результаты исследования выявило, что TWA оцененная в поздней фазе ИМ, оказалось сильным показателем риска развития ВСС у выживших после инфаркта. А другие прогностические инструменты усиливают эффект предикции, такие как снижение ФВЛЖ (<40%) вполне увеличивают прогностическую возможность TWA [35].

Противоположные результаты в котором не подтверждено, что устойчивое TWA после ОИМ не указывал на высокий риск смертности [56].

Отчет National Heart, Lung, and Blood Institute и Heart Rhythm Society Workshop для прогнозирования и профилактики были предложены комбинации маркеров риска, отмечена полезность амбулаторного TWA в сочетании с турбулентностью частоты сердечных сокращений, чувствительностью барорефлексов и ФВЛЖ в выявлении пациентов после инфаркта миокарда, которым будет полезна имплантация ИКД [21]. Пациенты после ИМ с аномальным TWA в сочетании с нарушениями чувствительности барорефлекса (BRS) и BCP имеют значительно более высокий риск серьезных событий по сравнению с пациентами без обоих нарушений. Пациенты с дисфункцией ЛЖ через 8 недель после ИМ, имеющие аномальное TWA и нарушенный вегетативный тонус, подвержены значительным рискам серьезных событий [8,22].

В проведенном мета-анализе на оценку TWA рекомендовано рассматривать его, когда есть подозрение на опасные сердечные аритмии. Однако, не выявлены доказательства того, что он может служить

ориентиром для лечения, что требует дальнейшего изучения [28].

Фрагментированные комплексы QRS

Для прогнозирования развития сердечно-сосудистых событий у пациентов ИМ и ОКС, помимо вышеописанных параметров, также используется определение фрагментированных комплексов QRS (fQRS). Выявления fQRS более чувствительна, чем изменения сегмента ST-T при диагностике ОКСбпST. Наличие fQRS на ЭКГ подходит для определения ранних признаков развития бессимптомных форм ИМ, которые часто встречаются у больных с сахарным диабетом, пожилых и у женщин с атипичной формой ИМ. В исследовании по полезности fQRS, выявлено, что fQRS, инверсия зубца Т и депрессия ST были независимыми предикторами смертности в течение 34 ± 16 месяцев наблюдения у пациентов с ОКС и ИМ [48,16].

Более высокая частота fQRS была выявлена у пациентов с ИМбпST в сравнении с нестабильной стенокардией. Также наличие fQRS выявлена больше в отведениях нижней стенки, чем в других. Кроме того, отмечена высокая смертность у пациентов с ОИМ при наличии fQRS, чем без fQRS. Эти данные рекомендуют использование fQRS в качестве предиктора выживаемости для пациентов с ОИМ и дифференциации пациентов с ИМбпST от НС [43].

В метаанализе выявили высокую прогностическую ценность fQRS для госпитальной смерти от ССЗ и долгосрочной смертности от всех причин у пациентов с ОИМ. К тому же, fQRS еще была связана с повышенным риском возникновением желудочковых аритмий и развитием сердечной недостаточности [32].

Выявление ранних нарушений ритма и проводимости сердца, бессимптомной ишемии миокарда, поздних потенциалов желудочков, патологических сдвигов в частотных и спектральных показателях BCP, патологической турбулентности сердечного ритма при желудочковой экстрасистолии, альтерации зубца Т, фрагментированных комплексов QRS и ЦИ прогнозируют риск сердечно-сосудистых событий и сердечной смерти у пациентов с ОКС.

Выводы

Несмотря на снижение смертности от ССЗ благодаря достижениям современной медицины, ИБС все также остается лидирующей причиной смерти мирового населения. Для пациентов с ОКС низкого риска первоначально диагностическая стратегия ограничена, что не уменьшает риск развития сердечно-сосудистых катастроф.

Данные исследований по анализу параметров ХМЭКГ включающих оценку показателей ЦИ, вариабельности сердечного ритма, патологической турбулентности сердечного ритма, альтерации зубца Т, фрагментированных комплексов QRS у пациентов с ИБС, ИМ и ОКС еще раз подтверждают предикторные возможности метода. Однако, исследований в данном направлении у пациентов с ОКС группы низкого риска недостаточны. Оценка прогностических опций ХМЭКГ у пациентов с ОКС группы низкого риска могут стать полезными для их стратификации, дифференциации и предупреждения сердечно-сосудистых событий и

смерти, а также дифференцированной тактики ведения. Особенно, ожидается высокая показательность комбинации маркеров предикции у данной категории пациентов. Для подтверждения предположений необходимы крупные контролируемые исследования. Эта тема, которая требует целенаправленного и тщательного исследования.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие в написании статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

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

Данный материал не подавался ранее для публикации, не публиковался и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Литература:

1. Актаева Л.М. О мерах по снижению общей смертности по РК. Презентация. Министерство Здравоохранения РК. г. Нур-Султан, 2019 г. Дата обращения: 1 октября 2020.
2. Скопец И.С., Везикова Н.Н. Оценка взаимосвязи между риском по шкале Grace и тяжестью поражения коронарного русла у молодых пациентов с острым коронарным синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016. 15(3): 31-36. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-31-36>.
3. Achar Suraj A., Kundu S., Norcross W. A. Diagnosis of acute coronary syndrome // American Family Physician. 2005. № 72(1). С. 125.
4. Azlan Helmy Abd Samat, Hashim Embong et al. Predicting Ventricular Arrhythmias and In-Hospital Mortality in Acute Coronary Syndrome Patients Presenting to the Emergency Department. Submitted: 12 May, 2020 Accepted: 17 June, 2020 Published: 30 June, 2020 DOI:10.22514/sv.2020.16.0008.
5. Bauer A., Barthel P., Schneider R., Ulm K., Muller A., Joeinig A., Schmidt G. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk) // European Heart Journal, 2008. 30(5), 576–583. doi:10.1093/eurheartj/ehn540
6. Bauer A., Kantelhardt J. W., Barthel P., Schneider R., Makikallio T., Ulm K., Schmidt G. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study // The Lancet, 2006. 367(9523), 1674–1681. doi:10.1016/s0140-6736(06)68735-7
7. Bauer A., Malik M., Barthel P., Schneider R., et al. Turbulence dynamics: An independent predictor of late mortality after acute myocardial infarction // International Journal of Cardiology, 2006. 107(1), 42–47. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.02.037
8. Bauer A., Malik M., Schmidt G., et al. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Journal of the American College of Cardiology, 2008. 52(17), 1353–1365. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.041
9. Bilous Z.O. Characteristics of indicators of Holter ECG monitoring, Indicators of heart rate variability and their relationship with the duration of QT interval in patients with Acute coronary syndrome. Publishing House "Baltija

Publishing", 2020 baltijapublishing.lv. 2020. DOI 10.30525/978-9934-588-44-0/02.

10. Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W., et al. Predictors of Outcome in Patients with Acute Coronary Syndromes Without Persistent ST-Segment Elevation: Results From an International Trial of 9461 Patients // Circulation, 2000. 101(22), 2557–2567. doi: 10.1161/01.cir.101.22.2557
11. Bonnemeier H. Reflex Cardiac Activity in Ischemia and Reperfusion: Heart Rate Turbulence in Patients Undergoing Direct Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction // Circulation, 2003. 108(8), 958–964. doi: 10.1161/01.cir.0000085072.19047.d8
12. Bonnemeier H., Hartmann F., Wiegand U. K., Irmer C., Kurz T., Tolg R., Richardt G. Heart rate variability in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty // The American Journal of Cardiology, 2000. 85(7), 815–820. doi:10.1016/s0002-9149(99)00873-5
13. Camm A.J. Mortality in Patients After a Recent Myocardial Infarction: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Azimilide Using Heart Rate Variability for Risk Stratification // Circulation, 2004. 109(8), 990–996. doi: 10.1161/01.cir.0000117090.01718.2a
14. Collet Jean-Philippe, Holger Thiele, Emanuele Barbato, Olivier Barthelemy et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, Pages 1289–1367, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
15. Collet J.P., Thiele H., Barbato E. et al. ESC NSTEMI/ACS Guidelines: Key Points // American College of Cardiology. 2020. Aug 29, 2020. Debabrata Mukherjee, MD, FACC.
16. Das M.K., Michael M.A., Suradi H., Peng J., Sinha A., Shen C., Kovacs R.J. Usefulness of Fragmented QRS on a 12-Lead Electrocardiogram in Acute Coronary Syndrome for Predicting Mortality // The American Journal of Cardiology, 2009. 104(12), 1631–1637. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.046
17. David Markel. Identifying Emergency Department Patients with Chest Pain Who Are at Low Risk for Acute Coronary Syndromes // EB Medicine July 2017, V.19, №7.
18. Dijk V. F., Quast A.F., Schaap J., Balt J.C., Kelder J.C., Wijffels M.C., Boersma L.V. ICD Implantation for Secondary Prevention in Patients with Ventricular Arrhythmia in the Setting of Acute Cardiac Ischemia and a History of Myocardial Infarction // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2020. doi:10.1111/jce.14357
19. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H., Pieper K.S., Goldberg R.J., Van de Werf F., for the GRACE Investigators. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome // JAMA, 2004. 291(22), 2727. doi:10.1001/jama.291.22.2727
20. Everett C.C., Fox K.A., Reynold C., Fernandez C., Sharples L., Stocke D.D., Gale C.P. Evaluation of the impact of the GRACE risk score on the management and outcome of patients hospitalised with non-ST elevation

acute coronary syndrome in the UK: protocol of the UKGRIS cluster-randomised registry-based trial // *BMJ Open*, 2019. 9(9), e032165. doi:10.1136/bmjopen-2019-032165

21. Exner D.V. Noninvasive risk stratification after myocardial infarction: Rationale, current evidence and the need for definitive trials // *Canadian Journal of Cardiology*, (2009). 25, 21A–27A. doi:10.1016/s0828-282x(09)71050-5

22. Exner D.V., Kavanagh K.M., Slawnych M.P., Mitchell L.B., Ramadan D., Aggarwal S.G., Duff H.J. Noninvasive Risk Assessment Early After a Myocardial Infarction // *Journal of the American College of Cardiology*, (2007). 50(24), 2275–2284. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.042

23. Fang S.C., Wu Y.L., Tsai P.S. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients with Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies // *Biological Research for Nursing*, 2019. 109980041987744. doi:10.1177/1099800419877442

24. Fox K.A., Anderson F.A., Dabbous O.H., Steg P.G., Lopez-Sendon J., Van de Werf F. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Heart*, 2005.93(2), 177–182. doi:10.1136/hrt.2005.084830

25. Fox K.A., Eagle K.A., Gore J. M., Steg P.G., Anderson F.A. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE. // *Heart*, (2010). 96(14), 1095–1101. doi:10.1136/hrt.2009.190827

26. Fox K., Borer J. S., Camm A. J., Danchin N., Ferrari R., Lopez Sendon J. L., Tendera M. Resting Heart Rate in Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* // 2007. 50(9), 823–830. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.079.

27. Gareeva D., Zagidullin N., Lakman I., Islamova R., Zagidullin S. Heart rate turbulence as a mortality predictor in long term study in patients with coronary heart disease // *Russian Journal of Cardiology*. 2016. (4-eng):190-194. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-eng-190-194> oct 01, 2020.

28. Gehi A.K., Stein R.H., Metz L. D., Gomes J.A. Microvolt T-Wave Alternans for the Risk Stratification of Ventricular Tachyarrhythmia Events. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005. 46(1), 75–82. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.059

29. Gibson C.M., Ciaglo L.N., Southard M.C., Takao S., Harrigan C., Lewis J., Buros J. Diagnostic and prognostic value of ambulatory ECG (Holter) monitoring in patients with coronary heart disease: a review // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2007. 23(2), 135–145. doi:10.1007/s11239-006-9015-6

30. Gibson C.M., Morrow D.A., Murphy S.A., Palabrica T.M., Jennings L.K., Stone P.H., Braunwald E. A Randomized Trial to Evaluate the Relative Protection Against Post-Percutaneous Coronary Intervention Microvascular Dysfunction, Ischemia, and Inflammation Among Antiplatelet and Antithrombotic Agents. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. 47(12), 2364–2373. doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.077

31. Gimeno-Blanes F.J., Blanco-Velasco M. et al. Cardiac Risk Stratification with Electrocardiographic Indices - A Review on Computational Processing, Technology

Transfer, and Scientific Evidence. *Frontiers in Physiology*, 2016. 7. doi:10.3389/fphys.2016.00082

32. Gongming Luo, Qian Li, Jingwei Duan, Yu Peng, Zheng Zhang. The Predictive Value of Fragmented QRS for Cardiovascular Events in Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2020 Oct 6; 11:1027. DOI:10.3389/fphys.2020.01027

33. Gupta S., Pressman G.S., Figueredo V.M. Incidence of, predictors for, and mortality associated with malignant ventricular arrhythmias in non-ST elevation myocardial infarction patients // *Coronary Artery Disease*, 2010. 21(8), 460–465. doi:10.1097/mca.0b013e32834022fa

34. Harris P., Stein, P., Fung, G., Drew B. Heart rate variability measured early in patients with evolving acute coronary syndrome and 1-year outcomes of rehospitalization and mortality // *Vascular Health and Risk Management*, 2014. 451. doi:10.2147/vhrm.s57524

35. Ikeda T., Saito H., Tanno K., Shimizu H., Watanabe J., Ohnishi Y., Ozawa Y. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction // *The American Journal of Cardiology*, 2002. 89(1), 79–82. doi:10.1016/s0002-9149(01)02171-3

36. Jiang J.S., Kor C.T., Kuo D.D., Lin C.H., Chang C.C., Chen G.Y., Kuo C.D. Residual heart rate variability measures can better differentiate patients with acute myocardial infarction from patients with patent coronary artery // *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2018. Volume 14, 1923–1931. doi:10.2147/tcrm.s178734

37. Jorgensen R.M., Abildstrom S.Z., Levitan J., Kobo R., Puzanov N., Lewkowicz M. Heart Rate Variability Density Analysis (Dyx) and Prediction of Long-Term Mortality after Acute Myocardial Infarction // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2015. 21(1), 60–68. doi:10.1111/anec.12297

38. Jorgensen R.M., Levitan J., Halevi Z., Puzanov N., Abildstrom S. Z., Messier M.D., Jons C. Heart rate variability density analysis (Dyx) for identification of appropriate implantable cardioverter defibrillator recipients among elderly patients with acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction // *Europace*. 2015. 17(12), 1848–1854. doi:10.1093/europace/euu394

39. Kennedy H.L. The Evolution of Ambulatory ECG Monitoring // *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2013. 56(2), 127–132. doi: 10.1016/j.pcad.2013.08.005

40. Kovar D., Cannon C. P., Bentley J.H., Charlesworth A., Rogers W.J. Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes? // *Clinical Cardiology*, 2004. 27(2), 80–86. doi:10.1002/clc.4960270207

41. Kuan-Jen Su, Wen-Yu Lin, Wei-Shiang Lin et al. Prognostic Effect of Restoring Sinus Rhythm in Patients with New-Onset Atrial Fibrillation during Acute Coronary Syndrome // *Acta Cardiol Sin*. 2021 Mar; 37(2): 155–165. doi: 10.6515/ACS.202103_37(2).20200915A

42. Lee T.H., Goldman L. Evaluation of the Patient with Acute Chest Pain. *New England Journal of Medicine*, 2000. 342(16), 1187–1195. doi:10.1056/nejm200004203421607

43. Liang Di, Jingyi Zhang, Li Lin and Wenxia Zong. The Differences in the characteristics of the fragmented QRS complex and the effect on mortality in patients with

acute coronary syndrome // *Acta Cardiol Sin.* 2017 nov; 33 (6): 588-595. DOI: 10.6515 / ACS20170810B

44. Lopes R.D., White J.A., Atar D., Keltai M., Kleiman N.S., White H.D., Newby L.K. Incidence, treatment, and outcomes of atrial fibrillation complicating non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *International Journal of Cardiology*, 2013. 168(3), 2510–2517. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.037

45. Makikallio T.H., Barthel P., Schneider R., et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era // *European Heart Journal*, 2005. 26(8), 762–769. doi:10.1093/eurheartj/ehi188

46. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A., et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation: An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy // *Circulation*, 2000. 102(17), 2031–2037. doi: 10.1161/01.cir.102.17.2031

47. Parkhomenko A., Dovgan N., Lutay Ya., Kozhukhov S. Markers of Poor Prognosis in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Without Revascularization: A 3-Year Survival Analysis *Archives*. Vol 2 No 2 (2018)/ e000139.

48. Pietrasik G., Goldenberg I., Zdzienicka J., Moss A.J., Zareba W. Prognostic Significance of Fragmented QRS Complex for Predicting the Risk of Recurrent Cardiac Events in Patients With Q-Wave Myocardial Infarction // *The American Journal of Cardiology*, 2007. 100(4), 583–586. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.063

49. Pizzetti F. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data // *Heart*, 2001. 86(5), 527–532. doi:10.1136/heart.86.5.527

50. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C. et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // *European Heart Journal*, 2015. 36(41), 2793–2867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316

51. Sade E., Aytemir K., Oto A., Nazli N., Ozmen F., Ozkutlu H., Kes S. Assessment of Heart Rate Turbulence in the Acute Phase of Myocardial Infarction for Long-Term Prognosis // *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2003. 26(2p1), 544–550. doi:10.1046/j.1460-9592.2003.00092.x

52. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome // *Annals of Translational Medicine*, 2016. 4(13), 256–256. doi:10.21037/atm.2016.06.33

53. Sreenivasan J., Abu-Haniyeh A., Hooda U., Khan M.S., Arono W.S., Michos E.D., Panza J.A. Rate, causes, and predictors of 90-day readmissions and the association with index hospitalization coronary revascularization following non-ST elevation myocardial infarction in the

United States // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2020. doi:10.1002/ccd.29119

54. Stein P.K., Domitrovich P.P., Huikuri H.V., Kleiger R.E. Traditional and Nonlinear Heart Rate Variability Are Each Independently Associated with Mortality after Myocardial Infarction // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2005. 16(1), 13–20. doi:10.1046/j.1540-8167.2005.04358.x

55. Tan Walter, Yang Eric H. Which factors indicate a low risk for acute coronary syndrome in unstable angina? // *Medscape*. oct 01, 2020.

56. Tapanainen J.M., Still A.M., Airaksinen K.E.J., Huikuri H.V. Prognostic Significance of Risk Stratifiers of Mortality, Including T Wave Alternans, After Acute Myocardial Infarction: Results of a Prospective Follow-Up Study // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2001. 12(6), 645–652. doi:10.1046/j.1540-8167.2001.00645.x

57. Thomas D.E., Jex N., Thornley A.R. Ventricular arrhythmias in acute coronary syndromes-mechanisms and management // *Continuing Cardiology Education*, 2017. 3(1), 22–29. doi:10.1002/cce2.51

58. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 17 May 2017. Key facts Available on the Internet: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)), oct 01, 2020.

59. World Health Organization. World Health Data Platform. Data stories. Leading causes of death and disability 2000-2019: A visual summary. <https://www.who.int/data/stories/leading-causes-of-death-and-disability-2000-2019-a-visual-summary>. oct 01, 2020.

60. Zhang Zai-Qiang, Jia-Wang Ding, Xin-An Wang, Cai-Yun Luo et al. Abnormal circadian rhythms are associated with plaque instability in acute coronary syndrome patients // *Int J Clin Exp Pathol*. 2019; 12(10): 3761–3771. PMID: PMC6949736. PMID: 31933764.

References: [1-2]

1. Aktaeva L.M. *O merakh po snizheniyu obshchei smertnosti po RK*. Ministerstvo Zdravookhraneniya RK. Prezentatsiya [On measures to reduce overall mortality in the Republic of Kazakhstan. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Presentation]. g. Nur-Sultan 2019. rcrz.kz. (accessed: 01 October 2020).

2. Skopets I.S., Vezikova N.N. Otsenka vzaimosvyazi mezhdu riskom po shkale Grace i tyazhest'yu porazheniya koronarnogo rusla u molodykh patsientov s ostrym koronarnym sindromom [Evaluation of the relationship between risk on the Grace scale and the severity of coronary disease in young patients with acute coronary syndrome]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention], 2016. 15(3): 31-36. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-31-36>. (accessed: 01 October 2020).

Контактная информация:

Мурзабаева Райхан Рахматуллаевна - магистрант, ассистент преподавателя кафедры «Кардиология» НАО «Медицинский университет Астана», г.Нур-Султан, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, пр.Бейбитшилик 49/А

E-mail: raykhanm@mail.ru

Телефон: 87019105664

Получена: 15 июля 2021 / Принята: 01 ноября 2021 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.015

УДК 614.39(574)

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ОСОБО ОПАСНЫМ ИНФЕКЦИЯМ И МИРОВОЙ ОПЫТ ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

**Лидия С. Юнкина¹, Шолпан Е. Токанова¹,
Ерлан А. Оспанов¹, Ербол М. Смаил¹**

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

Резюме

Актуальность. Современный период характеризуется резким ухудшением эпидемиологической ситуации на мировом уровне по особо опасным инфекциям, включая коронавирусную инфекцию, которая послужила началом пандемии COVID-19 и стала актуальной проблемой всего мира. Необходимость изучения развития эпидемиологической ситуации по особо опасным инфекциям в странах ближнего и дальнего зарубежья заключается в их мировом распространении и в угрозе завоза в Республику Казахстан. В связи с этим, чрезвычайно важным представляется изучение развития мировой эпидемиологической ситуации и прогнозирование особо опасных инфекций.

Цель. Анализ литературных данных об эпидемиологической ситуации по особо опасным инфекциям в Республике Казахстан и странах ближнего и дальнего зарубежья, и мировом опыте их прогнозирования.

Стратегия поиска. Поиск научных публикаций был произведен в следующих базах данных: PubMed, Medline, e-Library, при помощи научной поисковой системы Google Scholar. Глубина поиска - 15 лет. *Критерии включения* публикаций в литературный обзор: публикации на русском и английском языках; публикации, включенные в базы PubMed, Medline, e-Library; публикации с четко сформулированными выводами; публикации за последние 15 лет. *Критерии исключения публикаций* в литературный обзор: резюме доклады; статьи с платным доступом; тезисы. Всего было найдено 75 источника. После ознакомления с публикациями в литературный обзор были включены 46 источников.

Результаты. Анализ литературных данных показал, что на сегодняшний день эпидемиологическая ситуация по особо опасным инфекциям является актуальной проблемой, изучаемой на мировом уровне. Результаты анализа также показали необходимость в изучении развития мировой эпидемиологической ситуации по особо опасным инфекциям, включая коронавирусную инфекцию, с дальнейшим составлением прогноза возникновения особо опасных инфекций в Казахстане.

Выводы. На основании проведенного литературного обзора стало известно, что вспышки особо опасных инфекций играют важную роль в глобальной заболеваемости и смертности. Подготовка к вспышкам и эпидемиям особо опасных инфекций, а также своевременное реагирование на них являются важнейшими задачами общественного здравоохранения. Таким образом, дальнейшее изучение мировой эпидемиологической ситуации с составлением прогноза будут направлены на оптимизацию здравоохранения Республики Казахстан в будущем.

Ключевые слова: *особо опасные инфекции, вспышки, натуральная оспа, полиомиелит, грипп, коронавирусная инфекция, прогноз.*

Abstract

ANALYSIS OF THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF ESPECIALLY DANGEROUS INFECTIONS AND THE WORLD EXPERIENCE OF THEIR PREDICTION: A LITERARY REVIEW

**Lidiya S. Yunkina¹, Sholpan Ye. Tokanova¹
Yerlan A. Ospanov¹, Yerbol M. Smail¹**

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

Relevance. The modern period is characterized by a sharp deterioration the epidemiological situation at the global level for especially dangerous infections, including coronavirus infection, which served as the beginning of the COVID-19 pandemic and has become an urgent problem for the whole world. The need to study the development of the epidemiological situation for especially dangerous infections in the countries of the near and far abroad lies in their worldwide distribution and

in the threat of importation into the Republic of Kazakhstan. In this regard, it is extremely important to study the development of the world epidemiological situation and predict especially dangerous infectionpp.

Aim. Analysis of literature data on the epidemiological situation of especially dangerous infections in the Republic of Kazakhstan and the countries of the near and far abroad, and the world experience in predicting them.

Search strategy. Scientific publications were searched in the following databases: PubMed, Medline, e-Library, using the scientific search engine Google Scholar. Search depth - 15 yearpp. Criteria for including publications in a literature review: publications in Russian and English; publications included in the PubMed, Medline, e-Library databases; publications with clearly formulated conclusions; publications over the past 15 yearpp. Criteria for excluding publications in the literature review: summary reports; articles with paid access; abstractpp. A total of 75 sources were found. After reviewing the publications, 46 sources were included in the literature review.

Resultpp. Analysis of the literature data showed that today the epidemiological situation for especially dangerous infections is an urgent problem studied at the world level. The results of the analysis also showed the need to study the development of the global epidemiological situation for especially dangerous infections, including coronavirus infection, with further forecasting of the occurrence of especially dangerous infections in Kazakhstan.

Conclusionpp. Based on the literature review, it became known that outbreaks of especially dangerous infections play an important role in global morbidity and mortality. Preparing for outbreaks and epidemics of especially dangerous infections, as well as timely response to them, are the most important tasks of public health. Thus, further study of the global epidemiological situation with the preparation of a forecast will be aimed at optimizing the health care of the Republic of Kazakhstan in the future.

Key words: *especially dangerous infections, outbreaks, smallpox, poliomyelitis, influenza, coronavirus infection, prognosipp.*

Түйіндеме

АСА ҚАУІПТІ ИНФЕКЦИЯЛАР БОЙЫНША ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ЖАҒДАЙДЫ ТАЛДАУ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ БОЛЖАУДЫҢ ӘЛЕМДІК ТӘЖІРИБЕСІ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Лидия С. Юнкина¹, Шолпан Е. Токанова¹

Ерлан А. Оспанов¹, Ербол М. Смаил¹

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

Өзектілігі. Қазіргі кезең күрт нашарлаумен сипатталады аса қауіпті инфекциялар, оның ішінде COVID-19 пандемиясының бастауы болған және бүкіл әлемдегі өзекті проблемаға айналған коронавирустық инфекция бойынша әлемдік деңгейдегі эпидемиологиялық жағдай. Таяу және алыс шетелдердегі аса қауіпті инфекциялар бойынша эпидемиологиялық жағдайдың дамуын зерделеу қажеттілігі олардың әлемдік таралуына және Қазақстан Республикасына әкелу қаупіне негізделеді. Осыған байланысты әлемдік эпидемиологиялық жағдайдың дамуын зерттеу және аса қауіпті инфекцияларды болжау өте маңызды болып табылады.

Мақсаты. Қазақстан Республикасында және жақын және алыс шетелдерде аса қауіпті инфекциялар бойынша эпидемиологиялық жағдай және оларды болжаудың әлемдік тәжірибесі туралы әдеби деректерді талдау.

Іздеу стратегиясы. Ғылыми жарияланымдарды іздеу келесі мәліметтер базасында жүргізілді: PubMed, Medline, eLibrary, Google Scholar ғылыми іздеу жүйесінің көмегімен. Іздеу тереңдігі-15 жыл. Әдеби шолуға жарияланымдарды қосу критерийлері: орыс және ағылшын тілдеріндегі Жарияланымдар; PubMed, Medline, e-Library базасына енгізілген Жарияланымдар; нақты тұжырымдалған тұжырымдары бар Жарияланымдар; соңғы 15 жылдағы Жарияланымдар. Әдеби шолуға жарияланымдарды алып тастау критерийлері: қорытынды баяндамалар; ақылы қол жетімді мақалалар; тезистер. Барлығы 75 дереккөз табылды. Басылымдармен танысқаннан кейін әдеби шолуға 46 дерек көзі енгізілді.

Нәтижелер. Әдеби деректерді талдау бүгінгі таңда аса қауіпті инфекциялар бойынша эпидемиологиялық жағдай әлемдік деңгейде зерделенетін өзекті мәселе болып табылатынын көрсетті. Талдау нәтижелері сондай-ақ Қазақстанда аса қауіпті инфекциялардың пайда болу болжамын одан әрі жасай отырып, коронавирустық инфекцияны қоса алғанда, аса қауіпті инфекциялар бойынша әлемдік эпидемиологиялық жағдайдың дамуын зерделеу қажеттігін көрсетті.

Қорытынды. Әдеби шолуға сүйене отырып, аса қауіпті инфекциялардың өршуі жаһандық ауру мен өлім-жітімде маңызды рөл атқаратыны белгілі болды. Аса қауіпті инфекциялардың тұтануы мен эпидемиясына дайындық, сондай-ақ оларға уақтылы ден қою қоғамдық денсаулық сақтаудың маңызды міндеттері болып табылады. Осылайша, болжам жасай отырып, әлемдік эпидемиологиялық жағдайды одан әрі зерделеу болашақта Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау саласын оңтайландыруға бағытталатын болады.

Түйінді сөздер: *аса қауіпті инфекциялар, індеттер, табиғи шешек, полиомиелит, тұмау, коронавирустық инфекция, болжам.*

Библиографическая ссылка:

Юнкина Л.С., Токанова Ш.Е., Оспанов Е.А., Смайл Е.М. Анализ эпидемиологической ситуации по особо опасным инфекциям и мировой опыт их прогнозирования: литературный обзор // Наука и Здоровоохранение. 2022. 1(Т.24). С. 126-138. doi 10.34689/SH.2022.24.1.015

Yunkina L.S., Tokanova Sh.Ye., Ospanov Ye.A., Smail Ye.M. Analysis of the epidemiological situation of especially dangerous infections and the world experience of their prediction: a literary review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 126-138. doi 10.34689/SH.2022.24.1.015

Юнкина Л.С., Токанова Ш.Е., Оспанов Е.А., Смайл Е.М. Аса қауіпті инфекциялар бойынша эпидемиологиялық жағдайды талдау және оларды болжаудың әлемдік тәжірибесі: әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1(Т.24). Б. 126-138. doi 10.34689/SH.2022.24.1.015

Введение

В последнее время во многих регионах мира имеется подъем числа зарегистрированных случаев заболевания особо опасными инфекциями, включая коронавирусную инфекцию, и расширение их зоны эндемичности, что, собственно, определяет надобность актуализации ранее изученных сведений о распространенности возбудителей и оценки рисков их проявления на новых, ранее считавшихся неэндемичными, территориях [18].

Развитию эпидемиологической ситуации по особо опасным инфекциям в Республике Казахстан способствует влияние внешних факторов, включающих в себя развитие международных связей и массовую миграцию населения, а также внутренних факторов, состоящих из политической и экономической нестабильности жизни населения и недостаточной эффективности карантинных мер в стране. Вспышки инфекционных заболеваний, которые начинаются в самых отдаленных частях земного шара, теперь могут быстро распространяться на городские центры и регионы, подвергая риску заражения большие группы населения.

Необходимость изучения вспышек особо опасных инфекций, а также факторов, влияющих на развитие эпидемиологической ситуации в мире, обусловлена такими причинами как: угроза завоза особо опасных инфекций из стран ближнего и дальнего зарубежья на территорию нашей страны, эволюция возбудителей болезней, появление новых нозологических форм, расширение ареала возбудителей, а также возрастание риска возникновения чрезвычайных ситуаций эпидемиологического характера [15].

Цель: Анализ литературных данных об эпидемиологической ситуации по особо опасным инфекциям в Республике Казахстан и странах ближнего и дальнего зарубежья, и мировом опыте их прогнозирования.

Стратегия поиска

Обзор литературы был проведен начиная с анализа зарубежных публикаций в области эпидемиологии особо опасных инфекций, статистических источников в области здравоохранения Республики Казахстан, мировой научной литературы, анализируя развитие эпидемиологической ситуации по особо опасным инфекциям, в том числе коронавирусной инфекции в странах ближнего и дальнего зарубежья, заканчивая изучением новых постановлений и приказов по вопросам особо опасных инфекций, в том числе COVID-

19. Статьи по вопросам эпидемиологии особо опасных инфекций были рассмотрены в таких журналах как «Окружающая среда и здоровье населения» за 2015-2020 года, «Проблемы особо опасных инфекций» за 2020 год. Для поиска научных публикаций были использованы следующие базы данных: Medline, e-Library, PubMed, с использованием научной поисковой системы Google Scholar. Глубина поиска составила 15 лет. *Критерии включения:* публикации на английском, русском языках; данные по особо опасным инфекциям ММСП-2005 первой группы; данные о коронавирусной инфекции; публикации с четко сформулированными результатами и выводами; публикации, соответствующие глубине поиска (15 лет). *Критерии исключения:* данные по особо опасным инфекциям ММСП-2005 второй группы; публикации без четкого формулирования результатов и выводов; статьи, имеющие платный доступ; тезисы. Всего было изучено 75 источника, из которых 46 источников после ознакомления были включены в литературный обзор.

Основные результаты и их обсуждение**Эпидемиологическая характеристика особо опасных инфекций, согласно первой группе Международных медико-санитарных правил**

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), особо опасные инфекции (ООИ) — это условная группа инфекционных заболеваний, предоставляющих исключительную эпидемиологическую опасность. Одним из базовых документов ВОЗ являются Международные медико-санитарные правила (ММСП-2005), которые были приняты 22-й сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения ВОЗ 26 июля 1969 года, в которых закреплены перечень и меры профилактики распространения особо опасных инфекций. Международные медико-санитарные правила определяют глобальные правила в области общественного здравоохранения, с целью усиления медико-санитарной безопасности на таких уровнях как: национальный, региональный и международный. Для изучения и дальнейшего проведения анализа вспышек особо опасных инфекций в странах ближнего и дальнего зарубежья, была отобрана первая группа болезней международных медико-санитарных правил. Согласно ММСП-2005, первая группа болезней представляет собой те болезни, которые являются необычными и оказывают серьезное воздействие на здоровье населения. К таким болезням относятся: оспа, полиомиелит, вызванный диким полиовирусом,

человеческий грипп, вызванный новым подтипом, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) или (SARS). Также при анализе вспышек ООИ рассматривалась коронавирусная инфекция (COVID-19), которая стремительно распространилась по всему миру и вызвала пандемию COVID-19.

Натуральная оспа, по определению ВОЗ — это острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом оспы, принадлежащим к семейству ортопоксвирусов. Это была одна из самых разрушительных болезней, известных человечеству, и она вызвала миллионы смертей, прежде чем была искоренена. Считается, что вирус существовал, по меньшей мере 3000 лет [44]. Оспа представляет собой одно из самых смертельных заболеваний. Известно, что вирусный вариант *Variola major* имеет высокий показатель смертности - 30%. Люди, перенесшие данное заболевание имеют пожизненные последствия, но и обладают гарантированным иммунитетом [16]. Ранние симптомы оспы включают высокую температуру, усталость и сильную боль в спине, а реже - боль в животе и рвоту. Через два-три дня вирус вызывает характерную сыпь с бугорками, наполненными прозрачной жидкостью, которые затем наполняются гноем и, наконец, образуют корочку, которая высыхает и опадает. Сыпь начинается на лице и руках, а затем распространяется на остальную часть тела. Очаги поражения развиваются на слизистых оболочках носа и рта и изъязвляются вскоре после образования. Оспа передается от человека к человеку, через инфекционные капли, при тесном контакте с инфицированными людьми, имеющими симптомы заболевания, или в некоторых случаях через загрязненную одежду и постельное белье. Инкубационный период составляет 7-17 дней после воздействия и становится заразным только после того, как развивается лихорадка. Люди остаются заразными до тех пор, пока не отпадут последние струпи [44]. Происхождение *variola virus* (VARV) остается неизвестным [26].

Полиомиелит, по определению ВОЗ — это высокоинфекционное вирусное заболевание, которое в значительной степени поражает детей в возрасте до 5 лет. Вирус передается от человека к человеку, главным образом распространяясь через фекально-оральный путь, реже посредством общего носителя (такого как, загрязненная вода или пища) и размножается в кишечнике, откуда он может проникать в нервную систему и вызывать паралич [43]. Основными факторами риска инфицирования являются плохая санитария, высокая плотность населения, отсутствие иммунизации, а также теплый климат [30]. Данное вирусное заболевание может привести к параличу, деформации конечностей, проблемам с дыханием или даже смерти [41]. Инкубационный период обычно составляет 7-10 дней, но может варьироваться от 4-35 дней. До 90% инфицированных не испытывают никаких симптомов, и болезнь обычно остается незамеченной. В других случаях начальные симптомы включают лихорадку, усталость, головную боль, рвоту, скованность в шее и боль в конечностях. Эти симптомы обычно длятся в течение 2-10 дней, и большинство

выздоровлений завершается почти во всех случаях. Однако в оставшейся доле случаев вирус вызывает паралич, как правило, ног, который чаще всего является постоянным. Из тех, кто парализован, 5-10% умирают, когда их дыхательные мышцы становятся неподвижными [43].

Грипп, по определению ВОЗ, представляет собой вирусную инфекцию, которая в основном поражает нос, горло, бронхи, а иногда легкие. Заболевание обычно длится около недели. Его характерные признаки: резкое повышение температуры, мышечные и головные боли, сильное недомогание, кашель, боль в горле и ринит. Вирус легко передается от человека человеку воздушно-капельным путем, когда инфицированные люди выделяют мельчайшие частицы во время кашля или чихания. Грипп имеет тенденцию к быстрому распространению, вызывая тем самым сезонные эпидемии. Без какого-либо лечения большинство инфицированных людей выздоравливает за одну или две недели. Впрочем, для пожилых людей, и детей, которые страдают серьезными заболеваниями грипп опасен, и может привести к осложнениям основных заболеваний, развитию пневмонии и смерти [9]. Данные вирусы ответственны за значительную ежегодную заболеваемость и смертность во всех возрастных группах. В среднем вирусы гриппа заражают от 5% до 15% мирового населения [33]. Наибольшее бремя болезней обычно приходится на детей, в то время как наибольшее бремя тяжелых заболеваний, с точки зрения госпитализации и смерти, приходится на лиц с сопутствующими заболеваниями, младенцев и маленьких детей, а также пожилых людей [37]. Районы, в которых преобладает умеренный климат характеризуются тем, что сезонные эпидемии происходят в основном зимой, тогда как тропические районы характеризуются тем, что вирусы гриппа циркулируют круглый год и приводят к нерегулярным эпидемиям [9].

Коронавирусная инфекция (COVID-19), по определению ВОЗ — инфекционное заболевание, вызываемое недавно обнаруженным коронавирусом. Большинство людей, инфицированных вирусным возбудителем COVID-19, испытывают легкие и умеренные симптомы респираторного заболевания и выздоравливают без необходимости специального лечения. Тяжелая форма заболевания чаще развивается у пожилых людей и лиц с фоновыми патологиями, в частности сердечно-сосудистыми, хроническими респираторными, онкологическими заболеваниями и диабетом [11]. Летучие мыши, вероятно, являются важным резервуаром для SARS-CoV. Основным способом передачи является распространение от человека к человеку через вдыхание, то есть воздушно-капельным путем. Но также, была зафиксирована и фекально-оральная передача вируса. В симптомах преобладают лихорадка и респираторные симптомы, такие как грипп, а также часто встречалась диарея. Около 25% случаев могут быстро прогрессировать и требуют интенсивной терапии [39].

Анализ вспышек особо опасных инфекций, согласно первой группе Международных медико-

санитарных правил, в Республике Казахстан и в странах ближнего и дальнего зарубежья

Натуральная оспа. Известно, что самые первые и неопровержимые описания оспы возникли в IV веке в Китае, а затем позже в Индии в VII веке и в Юго-Западной Азии и Средиземноморье в X веке. У некоторых египетский мумий были обнаружены повреждения кожи, которые напоминали оспу. Вирус распространился по Южной Европе в течении XIII века, когда он начал распространяться по всей Европе, тем самым вызывая миллионы смертей на протяжении веков. До XV века оспа была обнаружена в Европе и Азии. Впрочем, во время колониализма европейцы завезли оспу в Америку, Южную Африку и Австралию между XV и XVIII веками. Таким образом, встретившись с новым патогеном, иммунологически слабые коренные народы этих континентов страдали от высоких показателей заболеваемости и смертности в результате вспышек оспы с тяжелыми историческими последствиями.

Оспа являлась эндемичной в Европе в XVIII веке, также были замечены значительные показатели смертности – 14000 в 1716 году, 20000 в 1723 году, а также 14000 в 1796 году в Париже, что привело к летальности 10% новорожденных и каждого третьего взрослого [16]. Также стало известно, что к концу XIX века менее летальная форма оспы была зарегистрирована в Южной Африке и Соединенных Штатах, а затем в Южной Америке. В связи с этим, Эдвард Дженнер описывал оспу как «самое страшное бедствие человеческого рода». Точное число смертей не было зафиксировано, но только в XX веке они оцениваются в 400 миллионов человек [26]. Также известно, что после глобальной пандемии в XVIII веке, в начале XIX века началась вакцинация против оспы [16].

Распространение оспы, считавшейся одной из самых разрушительных человеческих болезней, было связано с прогрессивным развитием контактов между человеческими популяциями, войнами и завоеваниями, а также увеличением плотности населения [41]. Вакцина против оспы, созданная Эдвардом Дженнером в 1796 году, была первой успешной вакциной, которая была разработана [44].

В 1959 году двенадцатая Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию о достижении искоренения оспы [26]. В течение нескольких лет во всем мире проводилась широкомасштабная иммунизация и эпидемиологический надзор. Последний известный естественный случай был зарегистрирован в Сомали в 1977 году. В 1980 году ВОЗ объявила оспу искорененной – единственной инфекционной болезнью, достигшей этого отличия [44].

На сегодняшний день неизвестно, какую роль в этом процессе ликвидации сыграли отбор населения и общее улучшение гигиенических условий, но обширная программа вакцинации, проводимая ВОЗ, безусловно, ускорила этот процесс [16]. Таким образом, это остается одним из самых заметных и глубоких успехов общественного здравоохранения в истории [44].

Полиомиелит. Усилия по искоренению полиомиелита можно разделить на несколько отдельных этапов. Первый этап - от резолюции

Всемирной ассамблеи здравоохранения 1988 года до соответствующей целевой даты - конца 2000 года. Этот период ознаменовался усилиями по осуществлению глобальной программы, включая разработку стратегии, мобилизацию ресурсов и быстрый прогресс. Вследствие этого, стало известно, что к 2000 году число эндемичных по полиомиелиту стран составило 20.

Вторая фаза усилий по искоренению началась в 2001 году и закончилась в начале 2010-х. Эта фаза длилась около десяти лет и характеризовалась тем, что все больше внимания уделялось «трудным» районам, которые включали в себя меньшее количество стран, но серьезные трудности в доступе к маргинальным группам населения [40]. В этот период, в 2010 году в Таджикистане произошла крупная вспышка полиомиелита с 463 лабораторно подтвержденными случаями и 47 совместимыми с полиомиелитом случаями. Филогенетический анализ вирусного гена VP1 позволил предположить однократный ввоз дикого полиовируса первого типа из Индии в конце 2009 года, его дальнейшую циркуляцию в Таджикистане и распространение в соседние страны, а именно Казахстан, Россию, Туркменистан и Узбекистан. Также, наибольшее количество случаев заболевания, вызванных этим вирусом, наблюдалось в России – это 19 случаев паралитического полиомиелита [42]. Несмотря на трудности, был достигнут прогресс, и число эндемичных стран сократилось с 20 в 2000 году до 4 в 2010 году.

Третий этап начался в 2011 году с реализации программы ликвидации полиомиелита в Индии. Это достижение принесло новую энергию, целенаправленность, политическую приверженность и, наконец, впервые обеспечило адекватные ресурсы для осуществления инициативы по искоренению полиомиелита [40].

До начала 1990-х годов Индия была гиперэндемична по полиомиелиту, и в среднем от 500 до 1000 детей ежедневно были парализованы. Индия достигла статуса свободной от полиомиелита в январе 2011 года [42]. В 2012 году только 3 страны имели эндемичную передачу дикого полиовируса, которая никогда не прерывалась. Этими странами оказались Нигерия, Афганистан и Пакистан. В 2013 году было зарегистрировано в общей сложности 45 случаев острого паралича, возникшего из-за дикого полиовируса в 5 странах, 3 эндемичных странах, а также в Сомали и Кении, где дикий полиовирус был вновь завезен из Нигерии [30]. В 2016 году отмечается самое низкое количество за всю историю, зарегистрированных случаев заболевания диким полиовирусом первого типа, а также самое низкое количество эндемичных по полиомиелиту стран: Афганистан, Нигерия и Пакистан [40].

С 1988 года было замечено, то, что количество случаев заболевания диким полиовирусом уменьшилось более чем на 99%. Из трех штаммов дикого полиовируса (первый, второй и третий тип) дикий полиовирус второго типа был ликвидирован в 1999 году, и с момента последнего зарегистрированного случая заболевания в Нигерии в ноябре 2012 года ни один случай дикого полиовируса третьего типа обнаружен не

был. Данные штаммы были официально зарегистрированы как глобально уничтоженные. Было изучено, что в 2020 году дикий полиовирус первого типа поражает две страны: Пакистан и Афганистан [43].

Грипп. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний, грипп вызывает более 2% смертей в США, что можно считать самой высокой смертностью по сравнению с другими инфекционными заболеваниями. Он вызывает до 500000 смертей в год во всем мире [34].

Первая пандемия гриппа XXI века произошла в 2009-2010 годах. Впервые Пандемическая вакцина была разработана, произведена и внедрена во многих странах в течение первого года пандемии. По оценкам, пандемия 2009 года вызвала от 100000 до 400000 смертей только в первый год [9].

Также, по оценкам, в 2015 году в мире было зарегистрировано 3,2 миллиона случаев госпитализации и 59600 случаев госпитальной смерти среди детей в возрасте до 5 лет [33]. По данным FluNewsEurore, в Европе, на конец февраля – начало марта 2020 года, высокая заболеваемость гриппом была зарегистрирована в таких странах как: Северная Македония, Босния, Косово, Люксембург, Черногория, Молдова, средняя заболеваемость гриппом была зарегистрирована в таких странах как Германия, Грузия, Греция, Австрия, Азербайджан, Албания, Мальта, Польша, Украина, Хорватия, Словения, Румыния. В таких странах как Албания, Австрия, Бельгия, Босния и Герцеговина, Германия, Греция, Грузия, Израиль, Испания, Люксембург, Молдова, Нидерланды, Норвегия, Польша, Португалия, Румыния, Сербия, Северная Македония, Словения, Украина, Франция, Черногория, Швеция, Швейцария, Хорватия, Эстония наблюдалось широкое распространение заболеваемости гриппом, региональное в таких странах как Болгария, Казахстан, Латвия, Мальта, Чехия, Великобритания и локальное наблюдалось в двух странах: Словакия, Косово [12].

Всемирная организация здравоохранения работает над укреплением национального, регионального и глобального потенциала по борьбе с гриппом, включая мониторинг чувствительности к противовирусным препаратам, диагностика, эпидемиологический надзор и меры реагирования на вспышки, расширение охвата вакцинацией групп высокого риска и подготовку к следующей пандемии гриппа [9].

Таким образом, эпидемия гриппа представляет собой серьезную угрозу для всего мира, которая ежегодно приводит к тысячам смертей и может рассматриваться как чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, требующая более тщательного рассмотрения и расследования [34].

Грипп в Казахстане. В структуре инфекционной патологии в Казахстане гриппоподобные заболевания занимают первое место, как по количеству заболевших, так и значительному экономическому ущербу. Стало известно, что в Казахстане ежегодно отмечается от 600 тысяч до 1,2 млн. случаев острых респираторных заболеваний и гриппа, при этом в последние годы наблюдается устойчивая тенденция к снижению заболеваемости [13].

Эпидемические вспышки заболеваемости ОРВИ/гриппом в Республике Казахстан возникают в начале января, с пиком заболеваемости в конце января и до середины февраля [5]. В Республике Казахстан создана довольно эффективная система эпидемиологического надзора за гриппоподобными заболеваниями, в виде мониторинга за заболеваемостью, циркуляцией вируса гриппа и выявления новых штаммов вируса [42].

Анализируя данные Министерства здравоохранения Республики Казахстан, с начала эпидемиологического сезона, в 2018 году случаи гриппа зарегистрированы не были. С начала кампании привито от гриппа 1243419 человек. Поствакцинальные осложнения не регистрировались [11]. Стало известно, что уровень смертности возрос на 20% с 2016 года до 2020 года. Следует отметить, что во всех регионах показатели смертности во всех областях Казахстана, а также в Алматы, Нур-Султане и Шымкенте были самыми высокими за последние 5 лет. Свыше трети умерших в данном году проживали в Алматинской, Восточно-Казахстанской и Карагандинской областях [8].

Тяжелый острый респираторный синдром – COVID 19. В 2002 году вспышка заболеваний, которые были вызваны вирусом ТОРС, унесла жизни около 800 человек в более чем 30 странах мира [1]. В Китае, в 2003 году появился коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома, который быстро был распространен по всему миру. На тот момент, заболели свыше 8098 человек, а 774 человека умерли, до окончания эпидемии в июле 2003 года.

За последние два десятилетия, два ранее неизвестных коронавируса, тяжелый острый респираторный синдром коронавирус (ТОРС-КоВ) и ближневосточный респираторный синдром коронавирус (БВРС-КоВ) привлекли внимание медицины, науки и средства массовой информации, из-за их летального характера и эпидемического потенциала. Во время эпидемии тяжелый острый респираторный синдром вызвал серьезные сбои в международных воздушных перевозках и оказал серьезное воздействие на медицинское обслуживание, а также на бизнес в затронутых странах. В июле 2003 года вновь возник ТОРС в четырех случаях, причем три из них были связаны с нарушениями лабораторной биобезопасности в Сингапуре, Тайбэе и Пекине, где 7 случаев были связаны с одной цепью передачи и с распространением в больницах [19]. БВРС-КоВ был впервые выделен от пациента, умершего от тяжелого респираторного заболевания, в сентябре 2012 года в Саудовской Аравии. Также было известно, что с сентября 2012 года в мире выявлено свыше 50 случаев БВРС-КоВ, при этом около половины из них завершились смертельным исходом.

Согласно анализу Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний от 27 августа 2015 года большинство случаев БВРС-КоВ продолжают регистрироваться на Ближнем Востоке, в частности, в Саудовской Аравии. За три года, с 2012 по 2015 год, инфекция БВРС-КоВ зарегистрирована в 26 странах. Учитывая эпидемический потенциал БВРС-КоВ, следует

ожидать дальнейшее международное распространение инфекции [1].

Коронавирусная болезнь, возникшая в 2019 году — это вирусная пневмония, ответственная за недавнюю пандемию и возникшая из Уханя, в Китае, в декабре 2019 года. Возбудитель вспышки был идентифицирован как коронавирус и обозначен как тяжелый острый респираторный синдром коронавирус-2 (SARS-CoV-2). Считается, что источником вспышки стал Хунаньский рынок морепродуктов в городе Ухань в Китае. Кроме того, почти все страны на континентах по всему миру сообщили о распространении болезни, вызванной проникновением аэрозоля в верхние дыхательные пути и легкие через вдыхание. Затем последовал быстрый рост числа случаев заболевания по всему миру. ВОЗ заявила, что образование, изоляция, профилактика, контроль передачи инфекции и лечение инфицированных лиц являются важнейшими шагами в борьбе с такими инфекционными заболеваниями, как COVID-19 [46].

Первоначальная вспышка заболевания произошла 8 декабря 2019 года только в Ухане и его окрестностях в провинции Хубэй, прежде чем 19 января 2020 года в провинции Гуандун был впервые зарегистрирован завезенный случай заболевания. По состоянию на 30 января 2020 года, когда был зарегистрирован первый завезенный случай заболевания в тибетскую провинцию, COVID-19 распространился на все 31 провинцию материкового Китая [27]. В конце января 2020 года он продемонстрировал неуклонно растущую тенденцию к подтверждению случаев заболевания. Всего было подтверждено 257 случаев инфицирования, в том числе 4 смертельных случая до 20 марта 2020 года [39].

В Италии совет министров 31 января 2020 года объявил чрезвычайное положение на 6 месяцев. До 3 апреля была прекращена учеба в школах и университетах. Также, была остановлена работа дискотек, игровых залов и пабов. Были запрещены все церемонии, включительно свадеб, похорон и церковных служб. Air France приостановила все рейсы между Францией и КНР 4 февраля 2020 года. Детские сады, школы и университеты во Франции временно закрыты с 16 марта. Также, были закрыты все торговые точки с 14 марта 2020 года [4].

20 и 21 февраля 2020 года первые два местных случая заболевания COVID-19 были зарегистрированы в двух северных итальянских регионах - Ломбардии и Венето. До 21 февраля в Италии было зарегистрировано только три случая завоза COVID-19 из Китая [23].

Германия, начиная с 28 февраля 2020 года, приняла необходимые меры безопасности в области здравоохранения, в том числе правила авиаперевозок и морских путешествий, требующие от пассажиров из Китая, Японии, Ирана, Италии и Южной Кореи извещать о своем состоянии здоровья до въезда [4].

Также стало известно, что первый случай заболевания COVID-19 возник в Пакистане 26 февраля 2020 года и до 24 июня 2020 года насчитывалось 192970 случаев заболевания. 14 марта 2020 года пакистанское правительство закрыло все учебные

заведения в стране, а затем закрыло все торговые центры, частичные блокировки, государственные праздники во всех других правительственных учреждениях, приостановив весь общественный транспорт и приказав гражданам оставаться дома [35].

10 марта 2020 года Правительство Испании заявило о прекращении авиасообщения с Италией до 25 марта 2020 года. Правительство Испании ввело 15-дневный общенациональный карантин с 16 марта 2020 года. Также, с 11 марта 2020 года был приостановлен въезд иностранных граждан из ряда Европейских стран в США. 13 марта 2020 года объявлено чрезвычайное положение в стране [4].

Болезнь, вызванная SARS-CoV-2, получившая название коронавирусной болезни, была объявлена пандемией Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 года [23].

По состоянию на 20 марта 2020 года 178 стран и территорий сообщили, что в мире насчитывается 234073 подтвержденных случая с 9840 смертями, а также 81300 подтвержденных случаев и 3253 смерти, зарегистрированных в Китае и 257 подтвержденных случаев с 4 смертями в Гонконге [39]. В первую пятерку стран с самым высоким совокупным количеством подтвержденных случаев заболевания в мире входят Китай, Италия, США, Испания и Германия [14].

Помимо этого, широкое распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 и в Российской Федерации определяет актуальность оценки конкретной территории по ее эпидемиологической значимости. Иркутская область по заболеваемости людей COVID-19 на 16 августа 2020 года продолжает оставаться одной из неблагополучных территорий в Сибирском федеральном округе и Российской Федерации [3].

До сих пор традиционные меры общественного здравоохранения, включающие выявление активных случаев заболевания, изоляцию таких случаев, отслеживание всех контактов и их карантин, поддержание социального дистанцирования, а также общественный карантин, были признаны успешными. Только после того, как эта пандемия закончится, станет возможным, оценить социальные, медицинские и экономические последствия такой массовой вспышки. Поэтому необходимо извлечь уроки для нашего будущего из таких вспышек, поскольку новые вирусы будут продолжать прибывать [28].

Тяжелый острый респираторный синдром – COVID 19 в Казахстане. С 29 января 2020 года Казахстан приостанавливает с Китаем автобусные перевозки, с 1 февраля отменяет пассажирские поезда, а с 3 февраля воздушное сообщение. 6 февраля почтовое сообщение с Китаем приостановила «Казпочта». 17 февраля 2020 года было принято постановление главного государственного санитарного врача о последующем усилении мер профилактики коронавирусной инфекции в Казахстане.

С 1 марта Казахстан сокращает авиарейсы в Южную Корею и Иран [2]. С 16 марта введено чрезвычайное положение. С 19 марта Нур-Султан и Алматы закрыли на карантин. В окрестности городов в Казахстане были установлены блокпосты, которые ограничивали перемещение транспорта. Службу на блокпостах вели

медицинские работники, полицейские и сотрудники Национальной гвардии. На тот момент работа не была прекращена только в супермаркетах, магазинах во дворах, продовольственных рынках, а также в поликлиниках, больницах и аптеках [4].

По данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан, первоначальные случаи COVID-19 были зарегистрированы в Казахстане 13 марта 2020 года. У двоих граждан Казахстана, вылетевших из Германии в Алматы, были обнаружены положительные результаты теста на коронавирусную инфекцию. В тот же день было сообщено о третьем и четвертом случаях. Стало известно, что пассажирка из Москвы прилетела в Нур-Султан 12 марта [10]. Тем временем, 17 марта 2020 года в Республике Казахстан подтверждены 33 случая коронавируса, из них в Алматы - 15 случаев, Нур-Султане - 18 случаев. 20 марта впервые два новых случая выявили в Караганде у пассажиров, прилетевших из Минска. 21 марта коронавирус обнаружили в Алматинской области, на следующий день в Актюбинской области, 24 марта в Шымкенте, Жамбылской и Северо-Казахстанской областях. К 31 марта в аэропортах Нур-Султана и Алматы приняли решение приостановить прилет всех авиарейсов [2].

В Караганде впервые коронавирус был обнаружен 20 марта, когда в Алматинской области он был впервые обнаружен 21 марта. В Актюбинской области первый случай заражения произошел 22 марта. В Шымкенте, Северо-Казахстанской и Жамбылской областях первые случаи заражения были зарегистрированы 24 марта. В Павлодарской, Атырауской и Мангистауской областях коронавирус был обнаружен 27 марта, в свою очередь в Кызылординской и Восточно-Казахстанской областей – 28 марта, в Западно-Казахстанской области – 29 марта, в Туркестанской области – 31 марта, а в Костанайской области вирус был обнаружен 3 апреля [10].

Важной проблемой в Казахстане является большое число случаев заражения медицинских работников. В апреле 2020 года в Казахстане было зарегистрировано более 800 зараженных врачей. Одна из крупнейших больниц города Алматы, с большим потоком, в основном экстренных больных, была парализована массовым заражением медицинского персонала [2]. Количество бессимптомных носителей было подсчитано отдельно от носителей с симптомами в июне 2020 года. За этот период всего было выявлено 17642 бессимптомных носителя.

На 20 февраля 2021 года в мире зафиксировано 111332762 случая заражения коронавирусом COVID-19, из них в Республике Казахстан зафиксировано 206652 случая заражения коронавирусом COVID-19. В свою очередь, общее число смертей от коронавирусной инфекции в Казахстане составляет 2540 человек, когда тем временем вылечено 190610 человек [10].

Мировой опыт прогнозирования эпидемиологических ситуаций по особо опасным инфекциям

Прогнозирование эпидемий в режиме реального времени дает возможность прогнозировать географическое распространение заболеваний, а также количество случаев заболевания, чтобы лучше информировать органы общественного

здравоохранения о случаях возникновения вспышек [18].

Само понятие прогноз, означает количественное, вероятностное утверждение о ненаблюдаемом событии, исходе или тенденции и окружающей их неопределенности, обусловленное ранее наблюдаемыми данными. Лица, которые принимают решения, вероятно могут использовать прогнозы по инфекционным заболеваниям для дальнейшей подготовки и их предотвращения, госпитализации и смерти, а также финансового бремени, переживаемого во время эпидемий инфекционных заболеваний. Прогнозирование направлено на прогнозирование характеристик как сезонных эпидемий, так и будущих пандемий инфекционных заболеваний. Точные и своевременные прогнозы инфекционных заболеваний могут помочь в ответных мерах общественного здравоохранения, информируя о ключевых усилиях по подготовке и смягчению последствий [17].

Глобальные и местные специалисты по планированию здравоохранения, должны предусматривать еженедельные и ежегодные колебания активности респираторных заболеваний, таких как сезонный грипп, при планировании эпидемий и принятии ответных мер для смягчения их воздействия. Страны систематически собирают сведения о частоте легких и тяжелых респираторных заболеваний, а также вирусологические данные о циркулирующих подтипах, чтобы в дальнейшем использовать эти данные для осведомленности и оценки уровня тяжести заболеваний [32].

Однако использование прогнозов инфекционных заболеваний для принятия решений является сложной задачей, поскольку большинство существующих прогнозов инфекционных заболеваний не стандартизированы, не подтверждены и могут быть трудно доведены до сведения ненаучной аудитории. Прогнозы могут не учитывать результаты, релевантные для тех, кто принимает меры в области общественного здравоохранения. Потенциальное использование прогнозов инфекционных заболеваний выходит за рамки коммуникации, как в сезонных, так и в чрезвычайных ситуациях. Прогнозы могут предоставить информацию, полезную для управления рисками, например, информирующие сообщения поставщикам медицинских услуг (включая больницы) о соответствующем лечении пациентов (например, противовирусное лечение в случае гриппа). Соответственно, прогнозы могли бы также помочь в подготовке к резкому наращиванию потенциала и управлению ресурсами больниц путем прогнозирования кадровых потребностей и использования ресурсов, потенциально направляя распределение и развертывание людских ресурсов и инвентаря лечения. Наконец, прогнозы могут служить руководством для общинных стратегий смягчения последствий, таких как закрытие школ во время пандемий [17].

В результате, теоретическая разработка способов прогнозирования инфекционных болезней и их практическая реализация в реальной жизни, является одним из важнейших инструментов для изменения эпидемиологической ситуации в положительную

сторону. Предупредить болезнь намного выгоднее, чем вылечить ее. Данный медико-профилактический постулат, является исключительно актуальным в данный период экономической нестабильности. На данный момент подобный подход может быть внедрен и свободно использован эпидемиологической службой для прогнозирования вероятного увеличения эпидемических порогов заболеваемости как в стране, так и в разных географических регионах [7].

Четкие и надежные прогнозы динамики инфекционных заболеваний могут быть полезны для организаций общественного здравоохранения, планирующих мероприятия по снижению или предотвращению передачи заболеваний. Для этой задачи было разработано большое разнообразие моделей, использующих различные структуры моделей, ковариаты и цели для прогнозирования [22]. Прогнозные модели основаны на предпосылке, что «самый надежный способ предсказать будущее - это понять настоящее», и по этой причине эти модели не говорят, что на самом деле произойдет в будущем, но говорят, что может произойти, если условия, наблюдаемые в настоящем, не изменятся [38]. Прогнозирование эпидемий с использованием прогностического моделирования является важным инструментом обеспечения готовности к вспышкам и принятия ответных мер [18].

Алгоритмы прогнозирования эпидемий, использующие данные регулярного эпидемиологического надзора, могут также использоваться для быстрого прогнозирования характеристик пандемии, имеющих отношение к директивным органам. Таким образом, каждый год в течение сезона гриппа разработчики моделей во многих частях мира, иногда в сотрудничестве с практикующими врачами общественного здравоохранения, делают еженедельные прогнозы эпидемических характеристик, таких как пиковые размеры и сроки. С 2013 года Центры США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) даже координировали сезонные вызовы внешним исследователям для прогнозирования недели начала и пиковой недели для американского сезона гриппа. Прогнозирование в реальном времени также использовалось для повышения ситуационной осведомленности о вспышках других заболеваний, представляющих интерес для общественного здравоохранения, включая эпидемию западноафриканского вируса Эбола в 2013-2016 годы [24].

Также вспышки вируса Эбола в Демократической Республике Конго, желтой лихорадки в Бразилии и вируса Нипах в Индии свидетельствуют о сохраняющейся угрозе возникновения и возобновления инфекционных заболеваний. Для обеспечения готовности к вспышкам болезни способность прогнозировать потенциальное распространение заболевания имеет первостепенное значение для осуществления мероприятий в области общественного здравоохранения и эффективного распределения ресурсов. Это особенно важно для стран с низким и средним уровнем дохода, поскольку они зачастую несоразмерно несут бремя инфекционных заболеваний

и сталкиваются с ограниченностью ресурсов, имеющихся для их борьбы. В связи с чем, прогнозные модели могут использовать эти новые потоки данных для своевременного прогнозирования числа случаев заболевания и потенциального географического распространения возникающей эпидемии в режиме реального времени.

Типы медицинских учреждений и географические координаты предоставляют параметры, которые обеспечивают определенную специфику для прогнозных моделей. Дополнительные показатели пропускной способности могли бы включать число врачей и медсестер в каждом учреждении, число больничных коек и наличие специализированного оборудования в виде вентиляторов и изоляторов. Взятые вместе, эти параметры помогут количественно оценить способность системы здравоохранения предотвращать, прогнозировать и реагировать на вспышку болезни. Качество системы здравоохранения в стране также будет влиять на показатели отчетности о случаях заболевания, и модели могут соответствующим образом корректировать количество зарегистрированных случаев. Разработка новых методов и тестирование устоявшихся моделей должны проводиться в промежутках между вспышками заболеваний в рамках подготовки к будущим эпидемиям. Предоставление действенной информации, такой как точное прогнозирование количества случаев заболевания и потенциального географического охвата распространения инфекционных заболеваний, имеет решающее значение для распределения ресурсов и планирования готовности [18].

В последнее время был разработан ряд методов прогнозирования заболеваемости гриппом. В последние несколько лет некоторые из этих систем были применены в оперативном порядке для прогнозирования вспышек гриппа в Соединенных Штатах, демонстрируя возможность прогнозирования в реальном времени [38].

Также стало известно, что существуют методы ансамбля, которые объединяют несколько моделей для получения единого прогноза, который использует сильные стороны каждой модели. Методы прогнозирования инфекционных заболеваний можно широко сгруппировать в три категории: агентные модели, компартментарные модели и регрессионные модели временных рядов, которые могут включать авторегрессионные и сезонные термины. Эти модели могут генерировать либо точечные предсказания, возможно, вместе с соответствующими прогнозными интервалами, либо полные прогнозные распределения [22].

В одном из исследований по прогнозу инфекционных заболеваний, в США, применяли систему моделирования для описания и краткосрочного прогноза трех реальных вспышек, а именно ТОРС в Сингапуре, чумы на Мадагаскаре и продолжающейся вспышки Эболы в Демократической Республике Конго. Исследователи получили ежедневное число новых случаев ТОРС по дате появления симптомов вспышки ТОРС 2003 года в Сингапуре. Эта эпидемия продолжалась в общей сложности 70 дней. Для каждой

модели исследователи сгенерировали в общей сложности 46 краткосрочных прогнозов с 15-го по 60-й день [25].

Также важным являлось прогнозирование заболеваемости гриппом. Прогнозирование заболеваемости гриппом или подтвержденных случаев заболевания очень важно для разработки необходимой политики и планов для правительств и организаций здравоохранения. Правительства, организации здравоохранения и органы власти стремятся к раннему выявлению распространенности гриппа, чтобы свести к минимуму его воздействие на общественное здравоохранение. Поэтому прогнозирование подтвержденных или зарегистрированных случаев заболевания гриппом является важным процессом, который помогает властям составить необходимые планы и подготовиться. В одном из исследований, была предложена усовершенствованная адаптивная система нейро-нечеткого вывода (ANFIS) с использованием гибридного метода метаэвристики (МН) для прогнозирования еженедельных случаев гриппа, зарегистрированных в Китае и США [34].

Актуальным является изучение прогнозирования COVID-19 в данное время. С момента начала пандемии COVID-19 появилось бесчисленное множество моделей прогнозирования заболеваний, определяющих фокус внимания средств массовой информации, политиков и более широкого общества. Прогнозы будущих случаев заболевания, госпитализаций и смертей доминировали в общественном дискурсе вокруг COVID-19. Эксперты прогнозировали, что от 20 до 60% населения мира будет инфицировано и до 2,2 миллиона американцев умрут, если пандемия будет продолжаться без остановки. Точно так же исследователи предсказали 510000 смертей в Великобритании и по меньшей мере 300 миллионов случаев в Индии. Аналогичные усилия по прогнозированию, предпринятые исследователями во время прошлых эпидемий, могут внести ясность в этот вопрос [36].

Было проведено исследование в целях прогнозирования COVID-19 и в Китае. Исследователи говорили о том, что страны находятся в состоянии строгой профилактики этой пандемии и борьбы с ней. В данном исследовании прогнозировались только диапазон роста числа новых случаев заболевания. Эти данные были получены от ВОЗ. Однако прогнозируемые средние значения являлись больше фактических средних значений, что указывало на то, что модель прогнозирования, применяемая в данном исследовании, менее устойчива к данным с большими колебаниями и все еще нуждается в улучшении [21].

Исследователями из Бразилии была оценена эффективность модели Холта для прогнозирования ежедневных случаев заболевания COVID-19 в Бразилии и трех бразильских штатах. Эти наблюдения применимы к любой математической или статистической модели, используемой для получения прогнозов случаев COVID-19, и по этой причине каждая модель прогнозирования должна сопровождаться опытом обученных лиц, знакомых с динамикой инфекционных заболеваний. Кроме того, исследователи подчеркивали, что обобщение

результатов этого исследования ограничивается целью получения краткосрочных прогнозов для совокупного числа случаев заболевания COVID-19 в определенной популяции, поскольку модель Холта обладает низкой чувствительностью для прогнозирования пика вспышки или для предоставления долгосрочных прогнозов [21].

Исследователями из Пакистана было проведено исследование, в котором популярная авторегрессионная интегрированная скользящая средняя (ARIMA) будет использоваться для прогнозирования совокупного числа подтвержденных, выздоровевших случаев заболевания и числа смертей в Пакистане от COVID-19 в период с 25 июня 2020 года по 4 июля 2020 года. Прогноз был рассчитан на 10 дней вперед. Для достижения поставленных целей данные для этого исследования были взяты с веб-сайта Министерства национальной службы здравоохранения Пакистана с 27 февраля 2020 года по 24 июня 2020 года. Ключевая мотивация текущей исследовательской работы заключалась в том, чтобы точно спрогнозировать распространение COVID-19 в Пакистане, что могло бы помочь правительственным чиновникам лучше планировать минимизацию его воздействия. До настоящего времени было проведено несколько исследований для прогнозирования распространения пандемии COVID-19 с использованием различных математических и статистических моделей. Стало известно, что модель ARIMA обычно используется в литературе для анализа и прогнозирования распространения заболевания [35].

Также в России, в городе Владивосток, было проведено исследование, в котором говорилось о разработанной технологии факторного прогнозирования опасных уровней инфекционной заболеваемости. На основе данной методики, получены содержательные прогнозные оценки для территорий разнообразного пространственного ранга. Проверка результатов прогнозов показала их достаточно высокую точность. Основным моментом, который был использован в работе «факторного» подхода стала идея прогнозирования с помощью всевозможных экспертных факторов, не конкретных определенных эпидемиологических показателей, а возможность прогнозирования достижения обусловленных значений, либо порогов заболеваемости, которые могут быть выше или равными, определенной критической линии, которая была задана исследователем.

В данном исследовании была несколько изменена методика прогнозирования и одновременно значительно была расширена сфера ее применения. К примеру, при прогнозировании при прогнозировании использовались не только сопутствующие инфекции, которые являлись схожими по характеру динамики с прогнозируемой нозоформой, но и временные ряды самих прогнозируемых заболеваний. В следствие этого, количество влияющих факторов на голос эксперта увеличилось, и как показали вычислительные эксперименты, улучшило качество прогнозирования. Помимо этого, прогнозирование проводилось для территорий разного пространственного ранга, то есть оно осуществлялось не только применительно к территории Приморья, но также и отдельно для города

Владивосток, который является крупнейшим населенным пунктом, в котором проживает треть населения региона. Кроме того, с помощью данной методики впервые была проведена попытка прогнозирования преодоления критических порогов заболеваемости в целом для России. На основании исследованной методологии факторного временного прогнозирования реализованная проверка результатов прогноза представила его довольно высокую степень точности [6]. Помимо этого, исследователи из Великобритании, Бельгии, Индии и Греции в срочном и чрезвычайно важном порядке рассматривали вопрос о предсказуемости роста COVID-19 в пяти странах и моделировали зависящие от него краткосрочные сбои в цепочке поставок. Исследователи провели оценку существующего современного состояния и предложили новые методы прогнозирования развития пандемии на основе данных при работе с ограниченными, изменчивыми и постоянно пересматриваемыми данными [29].

Заключение

Таким образом, прогнозы могут стать ценным ресурсом для подготовки к вспышкам инфекционных заболеваний и принятия ответных мер. Точные и своевременные прогнозы инфекционных заболеваний могут служить основой для принятия мер общественного здравоохранения в ответ как на сезонные эпидемии, так и на будущие пандемии, обеспечивая руководство в отношении полезности, масштабов и сроков осуществления стратегий профилактики и смягчения последствий [17]. Прогнозирование остается существенной частью многих процессов принятия решений, и как таковое, это мотивирует исследователей в дальнейшем к данной исследовательской работе [29].

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. Айкимбаев А.М. Ближневосточный респираторный синдром коронавируса (обзор информации) // *Окружающая среда и здоровье населения*. 2015, №3, С. 20-31.
2. Айкимбаев А.М., Сулейменова Ж.Н., Бекенов Ж.Е. Обзор ситуации по пандемии COVID – 19 // *Окружающая среда и здоровье населения*. 2020, №2, С. 4-26.
3. Балахонов С.В., Чеснокова М.В., Пережогин А.Н., Никитин А.Я., Каверзина С.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по COVID-19 в Иркутской области и прогноз ее распространения // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020, №4, С. 34-40. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-34-40
4. Бекенов Ж.Е., Сулейменова Ж.Н., Айкимбаев А.М., Нусупбаева Г.Е. Современный эпидемический

потенциал коронавирусов // *Окружающая среда и здоровье населения*. 2020, №1, С. 4-17.

5. Бессонова О.А., Гребенюк И.Ф., Кенжегалиева В.Т. Лабораторный мониторинг за гриппом и ОРВИ в Западно-Казахстанской области в эпидсезоны 2011-2017 гг. // *Окружающая среда и здоровье населения*. 2017, №4, С. 16-21.

6. Болотин Е.И., Цицашвили Г.Ш., Ананьев В.Ю. Прогнозирование инфекционной заболеваемости: новые подходы // *Здоровье населения и среда обитания*. 2010, С. 15-19.

7. Болотин Е.И., Цицашвили Г.Ш., Федорова С.Ю. Теоретические и практические аспекты факторного прогнозирования инфекционной заболеваемости // *Экология человека*. 2010, С. 42-47.

8. Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. <https://stat.gov.kz/region/268020?lang=ru> (Дата обращения: 12.05.2021)

9. Всемирная Организация Здравоохранения. Вопросы здравоохранения. Грипп. <https://www.who.int/topics/influenza/ru/> (Дата обращения: 12.05.2021)

10. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Статистика развития пандемии коронавируса Covid-19 в Казахстане. <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm?lang=ru> (Дата обращения: 12.05.2021)

11. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости ОРВИ и гриппом в Республике Казахстан. <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/press/news/detail/s/epidemiologicheskaya-situaciya-po-zabolevaemosti-orvi-i-grippom-v-respublike-kazahstan-na-20-oktyabrya-2018-goda> (Дата обращения: 12.05.2021)

12. Смагулова М.К., Нусупбаева Г.Е. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости ОРВИ и гриппом в мире и Республике Казахстан // *Окружающая среда и здоровье населения*. 2020, №1, С. 50-56.

13. Смагулова М.К., Нусупбаева Г.Е., Амандосова Д.М., Смагул М.А., Куатбаева А.М. Информация по ОРВИ и гриппу по итогам эпидсезона 2016-2017 гг. // *Окружающая среда и здоровье населения*. 2017, №2, С. 24-33.

14. Ab. Qayoom Naik, Tabassum Zafar, Vinoy K. Shrivastava. The Perspective of Coronavirus Disease Outbreak: Epidemiology, Transmission, and Possible Treatment // *Vector Borne Zoonotic Dipp*. 2021, V.21, №2, PP.1-2. DOI: 10.1089/vbz.2020.2678

15. Angel N. Desai, Moritz U.G. Kraemer, Sangeeta Bhatia, Anne Cori, Pierre Nouvellet, Mark Herringer, Emily L. Cohn, Malwina Carrion, John PP. Brownstein, Lawrence C. Madoff, and Britta Lassmann. Real-time Epidemic Forecasting: Challenges and Opportunities // *Health Secur*. 2019, V.17, №4, PP.268-273. DOI: 10.1089/hpp.2019.0022

16. C. Thèves, P. Biagini, E. Crubézy. The rediscovery of smallpox // *Clin Microbiol Infect*. 2014, V.20, №3, PP.210-218. DOI: 10.1111/1469-0691.12536.

17. Chelsea P. Lutz, Mimi P. Huynh, Monica Schroeder, Sophia Anyatonwu, F. Scott Dahlgren, Gregory Danyluk, Danielle Fernandez, Sharon K. Greene, Nodar Kipshidze, Leann Liu, Osaro Mgbere, Lisa A. McHugh, Jennifer F. Myers, Alan Siniscalchi, Amy D. Sullivan, Nicole West, Michael A. Johansson, Matthew Biggerstaff. Applying infectious disease forecasting to public health: a path forward using influenza forecasting examples // BMC Public Health. 2019, PP.1-12. DOI: 10.1186/s12889-019-7966-8
18. Daniel A.M. Villela. Discrete time forecasting of epidemics // Infect Dis Model. 2020, PP.189-196. DOI: 10.1016/j.idm.2020.01.002
19. David P.P.C. Hui, Alimuddin Zumla. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features // Infect Dis Clin North Am. 2019, PP.869-889. DOI: 10.1016/j.idc.2019.07.001
20. Edson Zangiacomini Martinez, Davi Casale Aragon, Altacilio Aparecido Nunep. Long-term forecasts of the COVID-19 epidemic: a dangerous idea // Rev Soc Bras Med Trop. 2020, V.53, PP.1-5. DOI: 10.1590/0037-8682-0481-2020
21. Edson Zangiacomini Martinez, Davi Casale Aragon, Altacilio Aparecido Nunep. Short-term forecasting of daily COVID-19 cases in Brazil by using the Holt's model // Rev Soc Bras Med Trop. 2020, PP.1-5. DOI: 10.1590/0037-8682-0283-2020
22. Evan L. Ray, Nicholas G. Reich. Prediction of infectious disease epidemics via weighted density ensembles // PLoS Comput Biol. 2018, PP.1-23. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005910
23. Francesca Russo, Gisella Pitter, Filippo Da Re, Michele Tonon, Francesco Avossa, Stefania Bellio, Ugo Fedeli, Lorenzo Gubian, Daniele Monetti, Mario Saia, Francesca Zanella, Manuel Zorzi, Elena Name, Domenico Mantoan. Epidemiology and public health response in early phase of COVID-19 pandemic, Veneto Region, Italy, 21 February to 2 April 2020 // Euro Surveill. 2020, PP.1-10. DOI: 10.2807/1560-7917.EPP.2020.25.47.2000548
24. Freya M. Shearer, Robert Moss, Jodie McVernon, Joshua V. Ross, James M. McCaw. Infectious disease pandemic planning and response: Incorporating decision analysis // PLoS Med. 2020, PP.1-12. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003018
25. Gerardo Chowell, Amna Tariq, James M. Hyman. A novel sub-epidemic modeling framework for short-term forecasting epidemic waves // BMC Med. 2019, PP.1-18. DOI: 10.1186/s12916-019-1406-6
26. Hermann Meyer, Rosina Ehmman, Geoffrey L. Smith. Smallpox in the Post-Eradication Era // Virusepp. 2020, PP.1-11. DOI: 10.3390/v12020138
27. Jianxi Luo. Forecasting COVID-19 pandemic: Unknown unknowns and predictive monitoring // Technol Forecast Soc Change. 2021, PP. 1-4. DOI: 10.1016/j.techfore.2021.120602
28. Jitendra Singh Rathore, Chaitali Ghosh. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), a newly emerged pathogen: an overview // Pathog Dipp. 2020, PP.1-9. DOI: 10.1093/femspd/ftaa042
29. Konstantinos Nikolopoulos, Sushil Punia, Andreas Schäfers, Christos Tsinopoulos, Chrysovalantis Vasilakipp. Forecasting and planning during a pandemic: COVID-19 growth rates, supply chain disruptions, and governmental decisions // Eur J Oper Repp. 2021, pp.99-115. DOI: 10.1016/j.ejor.2020.08.001
30. M. Steven Oberste, Howard L. Lipton. Global polio perspective // Neurology. 2014, pp.1831-1832. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000426
31. M.L. Yakovenko, A.P. Gmyl, O.E. Ivanova, T.P. Eremeeva, A.P. Ivanov, M.A. Prostova, O.Y. Baykova, O.V. Isaeva, G.Y. Lipskaya, A.K. Shakaryan, O.M. Kew, J.M. Deshpande, V.I. Agol. The 2010 outbreak of poliomyelitis in Tajikistan: epidemiology and lessons learnt // Euro Surveill. 2014, V.19, №7, pp.1-13. DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.7.20706
32. Matthew Biggerstaff, Fredrick Scott Dahlgren, Julia Fitzner, Dylan George, Aspen Hammond, Ian Hall, David Haw, Natsuko Imai, Michael A. Johansson, Sarah Kramer, James M. McCaw, Robert Moss, Richard Pebody, Jonathan M. Read, Carrie Reed, Nicholas G. Reich, Steven Riley, Katelijn Vandemaale, Cecile Viboud, Joseph T. Wu. Coordinating the real-time use of global influenza activity data for better public health planning // Influenza Other Respir Virusepp. 2020, PP.105-110. DOI: 10.1111/irv.12705
33. Mohammad Abdullah Al Amad, Ali Ali Al Mahaqri, Abdulwahed Abdulgabar Al Serouri, Yousef PP. Khader. Severe Acute Respiratory Infections With Influenza and Noninfluenza Respiratory Viruses: Yemen 2011-2016 // Inquiry. 2019, V.56, PP.1-7. DOI: 10.1177/0046958019850731
34. Mohammed A.A. Al-Qaness, Ahmed A. Ewees, Hong Fan, Mohamed Abd El Aziz. Optimization Method for Forecasting Confirmed Cases of COVID-19 in China // J Clin Med. 2020, PP.1-15. DOI: 10.3390/jcm9030674
35. Muhammad Ali, Dost Muhammad Khan, Muhammad Aamir, Umair Khalil, Zardad Khan. Forecasting COVID-19 in Pakistan // PLoS One. 2020, PP.1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0242762
36. Pranay Nadella, Akshay Swaminathan, P.P.V. Subramanian. Forecasting efforts from prior epidemics and COVID-19 predictions // Eur J Epidemiol. 2020, PP.1-3. DOI: 10.1007/s10654-020-00661-0
37. Sam Ghebrehewet, Peter MacPherson, Antonia Ho. Influenza // BMJ. 2016, PP.1-9. DOI: 10.1136/bmj.i6258
38. Sen Pei, Xian Teng, Paul Lewis, Jeffrey Shaman. Optimizing respiratory virus surveillance networks using uncertainty propagation // Nat Commun. 2021, PP.1-10. DOI: 10.1038/s41467-020-20399-3
39. Siukan Law, Albert Wingnang Leung, Chuanshan Xu. Severe acute respiratory syndrome (SARS) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): From causes to preventions in Hong Kong // Int J Infect Dipp. 2020, PP.156-163. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.059
40. Sunil Bahl, Pankaj Bhatnagar, Roland W. Sutter, Sigrun Roesel, Michel Zaffran. Global Polio Eradication - Way Ahead // Indian J Pediatr. 2018, PP.124-131. DOI: 10.1007/s12098-017-2586-8
41. Syed Zawar Shah, Muhammad Saad, Muhammad Hasan Rahman Khattak, Muhammad Rizwan, Asma Haidari, Fatima Idrepp. "Why we could not eradicate polio from Pakistan and how can we?" // J Ayub Med Coll Abbottabad. 2016, PP. 423-425.

42. T. Jacob John, Vipin M. Vashishtha. Eradicating poliomyelitis: India's journey from hyperendemic to polio-free status // *Indian J Med Repp.* 2013, PP.881-894.

43. World Health Organization. Health topicpp. Poliomyelitipp. https://www.who.int/health-topics/poliomyelitis#tab=tab_1

44. World Health Organization. Health topicpp. Smallpox. https://www.who.int/health-topics/smallpox#tab=tab_1

45. Yan Hao, Ting Xu, Hongping Hu, Peng Wang, Yanping Bai. Prediction and analysis of Corona Virus Disease 2019 // *PLoS One.* 2020, PP.1-15. DOI: 10.1371/journal.pone.0239960

46. Yuefei Jin, Haiyan Yang, Wangquan Ji, Weidong Wu, Shuaiyin Chen, Weiguo Zhang, Guangcai Duan. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19 // *Virusepp.* 2020, PP.1-17. DOI: 10.3390/v12040372

References:

1. Aikimbaev A.M. Blizhnevostochnyi respiratornyi sindrom koronavirusa (obzor informatsii) [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (Information Review)]. *Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e naseleniya* [Environment and public health]. 2015, №3, pp. 20-31. [in Russian]

2. Aikimbaev A.M., Suleimenova ZH.N., Bekenov ZH.E. Obzor situatsii po pandemii COVID – 19 [COVID - 19 pandemic situation overview]. *Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e naseleniya* [Environment and public health]. 2020, №2, pp. 4-26. [in Russian]

3. Balakhonov S.V., Chesnokova M.V, Perezhogin A.N., Nikitin A.YA., Kaverzina S.V., Breneva N.V., Dugarzhapova Z.F., Savinykh D.F., Potalitsina N.E., Gavrilova T.A., Likhanova N.A., Chumachenko I.G., Khakimova M.I. Ehpideologicheskaya situatsiya po COVID-19 v Irkutskoi oblasti i prognoz ee rasprostraneniya [Epidemiological situation on COVID-19 in the Irkutsk region and forecast of its spread]. *Problemy osobo opasnykh infektsii* [Problems of especially dangerous infections]. 2020, №4, pp. 34-40. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-34-40. [in Russian]

4. Bekenov Zh.E., Suleimenova Zh.N., Aikimbaev A.M., Nusupbaeva G.E. Sovremenniy ehpidemicheskii potentsial koronavirusov [Current epidemic potential of coronaviruses]. *Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e naseleniya* [Environment and public health]. 2020, №1, pp. 4-17. [in Russian]

5. Bessonova O.A., Grebenyuk I.F., Kenzhegalieva V.T. Laboratornyi monitoring za grippom i ORVI v Zapadno-Kazakhstanskoi oblasti v ehpidsezony 2011-2017 gg.

[Laboratory monitoring for influenza and ARVI in the West Kazakhstan region during the epidemiological seasons of 2011-2017.]. *Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e naseleniya* [Environment and public health]. 2017, №4, pp. 16-21. [in Russian]

6. Bolotin E.I., Tsitsiashvili G.SH., Anan'ev V.YU. Prognozirovanie infektsionnoi zaboлеваemosti: novye podkhody [Prediction of Infectious Disease: New Approaches]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* [Public health and habitat.]. 2010. pp. 15-19. [in Russian]

7. Bolotin E.I., Tsitsiashvili G.SH., Fedorova S.YU. Teoreticheskie i prakticheskie aspekty faktornogo prognozirovaniya infektsionnoi zaboлеваemosti [Theoretical and practical aspects of factorial prediction of infectious morbidity]. *Ehkologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2010, pp. 42-47. [in Russian]

8. Byuro natsional'noi statistiki Agentstva po strategicheskomu planirovaniyu i reformam Respubliki Kazakhstan. <https://stat.gov.kz/region/268020?lang=ru> [in Russian]

9. Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya. *Voprosy zdravookhraneniya.* Gripp [Flu]. <https://www.who.int/topics/influenza/ru/> (accessed: May 15, 2021) [in Russian]

10. Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan. Statistika razvitiya pandemii koronavirusa Covid-19 v Kazakhstane. <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm?lang=ru> (accessed: May 15, 2021) [in Russian]

11. Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan. Ehpideologicheskaya situatsiya po zaboлеваemosti ORVI i grippom v Respublike Kazakhstan. <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/press/news/detail/s/ehpidemologicheskaya-situatsiya-po-zaboлеваemosti-orvi-i-grippom-v-respublike-kazakhstan-na-20-oktyabrya-2018-goda> (accessed: May 15, 2021) [in Russian]

12. Smagulova M.K., Nusupbaeva G.E. Ehpideologicheskaya situatsiya po zaboлеваemosti ORVI i grippom v mire i Respublike Kazakhstan [Epidemiological situation on the incidence of ARVI and influenza in the world and the Republic of Kazakhstan]. *Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e naseleniya* [Environment and public health]. 2020, №1, pp. 50-56. [in Russian]

13. Smagulova M.K., Nusupbaeva G.E., Amandosova D.M., Smagul M.A., Kuatbaeva A.M. Informatsiya po ORVI i grippu po itogam ehpidsezona 2016-2017 gg. [Information on SARS and influenza following the epidemiological season 2016-2017.]. *Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e naseleniya* [Environment and public health]. 2017, №2, pp. 24-33. [in Russian]

Контактная информация:

Юнкина Лидия Сергеевна, магистрант специальности «Медико-профилактическое дело», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 071410, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Победы 18/11.

E-mail: b.007.zh@gmail.com

Телефон: 87770161413

Получена: 04 сентября 2021 / Принята: 18 февраля 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.016

УДК 616.72-002.77:575.1

GENETIC ASSOCIATIONS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS SUSCEPTIBILITY. REVIEW.

*Argul A. Issilbayeva^{1,2},

Bayan A. Ainabekova²

¹ Nazarbayev University, Laboratory of Human Microbiome and Longevity, Center for Life Sciences, National Laboratory, Astana, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan;

² NJSC «Astana Medical University», Department of Internal Medicine with the Course of Gastroenterology, Endocrinology and Pulmonology, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by autoimmune inflammation affecting the joints and the entire body. The prevalence of RA in the world is 0.5-1%, but this indicator varies depending on geographical regions. The etiology of RA is still unknown. The relationship between endogenous and exogenous factors is confirmed by a number of studies. One of the culprits of the development of rheumatoid arthritis and the leading endogenous factors is genetic predisposition, which is a broad subject of study today.

Aim: To demonstrate the relevance of the subject of studying genetic associations with a predisposition to rheumatoid arthritis to the scientific and practical medical community of Kazakhstan.

Search strategy: The presented review article was written as part of a study on the AP08052703 project "Determination of microbiomic and genomic biomarkers of rheumatoid arthritis in the Kazakhstan population". Information search was carried out in the PubMed, Trip Database, EMBASE, Medline, Elsevier, GoogleScholar databases. A total of 206 literary sources were found, 100 of which met the selection criteria and were included in this review. *The inclusion criteria:* full-text articles published in English and Russian mainly during the last 5 years. However, for a detailed description of the basic knowledge and mechanisms, earlier sources were also used. *Exclusion criteria:* inappropriate sources, incomplete articles, duplicates, abstracts.

Results and conclusion: Currently, more than 100 loci of HLA and non-HLA genes of RA have been studied. In this article, we tried to focus on the most widely studied or pathogenetically leading genes associated with a high risk of developing RA. The study of genetic predisposition to RA, certainly, requires further extensive research. For our part, we hope that our work will complement the data on the pathogenesis of RA and the role of genetic markers in the development of this pathology.

Key words: Rheumatoid arthritis, Single nucleotide polymorphism (SNP), Genetic predisposition, Human Leucocyte Antigen (HLA) genes, non-HLA genes, genome-wide association studies (GWAS).

Резюме

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К РЕВМАТОИДНОМУ АРТРИТУ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

*Аргуль А. Исильбаева^{1,2},

Баян А. Айнабекова²

¹ Назарбаев университет, Лаборатория микробиома и долголетия человека, Центр наук о жизни, Национальная лаборатория Астана, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² НАО "Медицинский университет Астана", Кафедра внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Введение: Ревматоидный артрит (РА) характеризуется аутоиммунным воспалением, поражающим суставы и весь организм. Распространенность РА в мире составляет 0,5-1%, однако этот показатель варьируется в зависимости от географических регионов. Этиология РА до сих пор неизвестна. Взаимосвязь между эндогенными и экзогенными факторами подтверждается рядом исследований. Одним из виновников развития ревматоидного артрита и ведущих эндогенных факторов является генетическая предрасположенность, которая является широким предметом изучения на сегодняшний день.

Цель: продемонстрировать актуальность темы изучения генетических ассоциаций с предрасположенностью к ревматоидному артриту научно-практическому медицинскому сообществу Казахстана.

Стратегия поиска: Представленная обзорная статья написана в рамках исследования по проекту AP08052703 «Определение микробиомных и геномных биомаркеров ревматоидного артрита в Казахстанской популяции».

Информационный поиск осуществлялся в базах данных PubMed, Trip Database, EMBASE, Medline, Elsevier, GoogleScholar. В общей сложности было найдено 206 литературных источников, 100 из которых соответствовали критериям отбора и были включены в этот обзор. *Критерии включения:* полнотекстовые статьи, опубликованные на английском и русском языках в основном за последние 5 лет. Однако для подробного описания базовых знаний и механизмов также использовались более ранние источники. *Критерии исключения:* неподходящие источники, неполные статьи, дубликаты, рефераты.

Результаты и выводы: на сегодняшний день изучены более 100 локусов HLA и неHLA генов РА. В этой статье мы попытались сосредоточиться на наиболее широко изученных или патогенетически ведущих генах, связанных с высоким риском развития РА. Изучение генетической предрасположенности к РА, безусловно, требует дальнейших обширных исследований. Со своей стороны, мы надеемся, что наша работа дополнит данные о патогенезе РА и роли генетических маркеров в развитии этой патологии.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, Однонуклеотидный полиморфизм (SNP), Генетическая предрасположенность, гены лейкоцитарного антигена человека (HLA), гены, не относящиеся к HLA, исследования обще геномных ассоциаций (GWAS).

Түйіндеме

РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТКЕ БЕЙІМДІЛІГІ БАР ГЕНЕТИКАЛЫҚ АССОЦИАЦИЯЛАР. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

*Аргуль А. Исильбаева^{1,2},

Баян А. Айнабекова²

¹ Назарбаев университеті, Микробиом және адамның ұзақ өмір сүру зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, Астана ұлттық зертханасы, Нұр-сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² "Астана медицина университеті" КеАҚ, Гастроэнтерология, эндокринология және пульмонология курстарымен ішкі аурулар кафедрасы, Нұр-сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Ревматоидты артрит (РА) буындарға және бүкіл денеге әсер ететін аутоиммунды қабынумен сипатталады. Әлемде РА таралуы 0,5-1% құрайды, бірақ бұл көрсеткіш географиялық аймақтарға байланысты өзгеріп отырады. РА этиологиясы әлі белгісіз. Эндогендік және экзогендік факторлардың өзара байланысы бірқатар зерттеулермен расталады. Ревматоидты артриттің дамуына және жетекші эндогендік факторлардың бірі-генетикалық бейімділік болып табылады, және де ол бүгінгі күнге дейін ғылым аясында кең зерттеу пәні болып табылады.

Мақсаты: Қазақстанның ғылыми-практикалық медициналық қоғамдастығына ревматоидты артритке генетикалық бейімділігі тақырыбының өзектілігін көрсету.

Іздеу стратегиясы: Ұсынылған шолу мақаласы AP08052703 "Қазақстандық популяциядағы ревматоидты артриттің микробиомалық және геномдық биомаркерлерін анықтау" жобасы бойынша зерттеу шеңберінде жазылған. Ақпараттық іздеу PubMed, Trip Database, EMBASE, Medline, Elsevier, GoogleScholar дерекқорларында жүргізілді. Барлығы 206 әдеби дереккөз табылды, олардың 100-і іріктеу критерийлеріне сәйкес келді және осы шолуға енгізілді. *Қосу критерийлері:* ағылшын және орыс тілдерінде негізінен соңғы 5 жылда жарияланған толық мәтінді мақалалар. Алайда, негізгі білім және механизмдерді сипаттау үшін бұрынғы дереккөздер де қолданылды. *Ерекшелік критерийлері:* жарамсыз дереккөздер, толық емес мақалалар, көшірмелер, рефераттар.

Нәтижелер мен қорытынды: Бүгінгі таңда РА гендерінің 100-ден астам HLA және HLA-тыс локустары зерттелді. Бұл мақалада біз РА-ның жоғары қаупімен байланысты ең көп зерттелген немесе патогенетикалық жетекші гендерге назар аударуға тырыстық. РА - ке генетикалық бейімділікті зерттеу, әрине, қосымша зерттеулерді қажет етеді. Өз тарапымыздан, біздің жұмысымыз РА патогенезі және осы патологияның дамуындағы генетикалық маркерлердің рөлі туралы мәліметтерді толықтырады деп үміттенеміз.

Түйінді сөздер: Ревматоидты артрит, Бір нуклеотидті полиморфизм (SNP), Генетикалық бейімділік, Адамның лейкоциттік антигенінің гендері (HLA), HLA-ға жатпайтын гендер, Жалпы геномдық қауымдастықтарды зерттеу (GWAS).

Библиографическая ссылка:

Issilbayeva A.A., Ainabekova B.A. Genetic associations with rheumatoid arthritis susceptibility. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 139-146. doi:10.34689/SH.2022.24.1.016

Исильбаева А.А., Айнабекова Б.А. Генетические ассоциации с предрасположенностью к ревматоидному артрит. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 1 (Т.24). С. 139-146. doi: 10.34689/SH.2022.24.1.016

Исильбаева А.А., Айнабекова Б.А. Ревматоидты артритке бейімділігі бар генетикалық ассоциациялар. Әдебиеттік шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 1 (Т.24). Б. 139-146. doi: 10.34689/SH.2022.24.1.016

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by the autoimmune inflammation affecting joints and the whole organism. The global prevalence of RA is accounted for 0,5-1%, however, this indicator varies by geographical regions [72, 57, 21]. Females are usually more affected by this disease compared to male; the ratio is 3:1 [57]. The etiology of this disease is still unknown. The relationship between endogenic and exogenic factors is proved by the number of studies [16, 44, 79, 83]. One of the culprits of the RA development and the leading endogenic factors is genetic predisposition, which is a broad subject of study today. There are several genome-wide association studies (GWAS) that have identified several HLA and non-HLA genes that lead to a predisposition to rheumatoid arthritis [12, 22, 35, 38, 41, 54, 56, 58, 76, 79]. A large-scale study was conducted by Okada et al. to identify 100 non-HLA RA gene loci, confirming their key role in the development of RA [63]. Genetic predisposition to RA varies in different populations. In this review article, we will look at the main and widely studied representatives of these genes.

Aim: to demonstrate the relevance of the subject of studying genetic associations with a predisposition to rheumatoid arthritis to the scientific and practical medical community of Kazakhstan.

Search strategy: The presented review article was written as part of a study on the AP08052703 project "Determination of microbiomic and genomic biomarkers of rheumatoid arthritis in the Kazakhstan population" of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan. Information search was carried out in the PubMed, Trip Database, EMBASE, Medline, Elsevier, GoogleScholar databases. A total of 206 literary sources were found, 100 of which met the selection criteria and were included in this review. *The inclusion criteria:* full-text articles published in English and Russian mainly during the last 5 years. However, for a detailed description of the basic knowledge and mechanisms, earlier sources were also used. *Exclusion criteria:* inappropriate sources, incomplete articles, duplicates, abstracts.

Results:

HLA-genetic predisposition. According to several studies class II major histocompatibility complex genes, particularly, human leukocyte antigens (HLA)- DR demonstrated the great input to the RA development [12, 35] accounting for 30% of heritability to RA [38]. The HLA-DRB1 and its shared epitope (SE) were recognized to play a crucial role in RA susceptibility, the presence of these genes is strongly associated with disease severity [76]. The relationship with these genes and the development of extra-articular manifestations in patients with RA was proved by several studies [41, 54, 76]. The concordance between RA susceptibility and these genes presence has been proven in studies of RA among twins [22]. Traylor et al. conducted the Meta-analysis of seven GWAS articles and confirmed the association between the HLA-DRB1 shared epitope and RA radiological damage [79]. The genes of the HLA system, of course, occupy a huge niche in the research on the

etiopathogenesis of RA and requires special attention and further study.

Non-HLA-genetic predisposition.

PTPN22. Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22 (PTPN22) provides negative regulation of T-cell receptor (TCR) signaling pathways by the induction of dephosphorylation process [55]. Nabi et al. showed high relationship of PTPN22 (C/T) polymorphism with RA susceptibility in Caucasians, however there was not any association of this SNP with RA in Asians [58]. The systematic review that included 52 case-control studies, revealed significant correlation of PTPN22 gene rs2476601 with RA according to all hereditary models. This SNP is predominated in Caucasian and African populations [1]. According to Newman et al. PTPN22 associated with the high risk of autoimmune thyroid disease formation in the RA patients, which in turn worsens the disease prognosis [60]. This gene also was identified in patients with juvenile idiopathic arthritis, which further may transform to RA [77].

PADI. Citrullination process that plays an essential role in RA manifestation is catalyzed by a group of peptidylarginine deiminases (PADs) including PADI 1, 2, 3, 4 and 6 [8]. Thus, PADI4 (Peptidyl Arginine Deiminase) leads to RA formation via arginine's citrullination, playing a crucial role in regulation of stem cell function [4, 86]. PADI4 has shown significance in RA development among Asian ancestry [49]. Plenge et al. and Cheng et al. identified high association of PADI4 with RA in North American and Chinese population, respectively [11, 65]. However, Chen et al. in other work demonstrated contradictory results, there was not any proof of association of PADI4 and Han Chinese population in this work [10]. Mergaert et al. had also showed strong correlation of PADI4 with RA in North American cohort [53]. According to the largest study of Burr et al. the PADI4 genotype was not associated with RA in Caucasian population [7]. Swedish, French, British and Spanish data also confirm the absence of relationship of this SNP with RA susceptibility [52, 65, 66]. There are some studies that have aimed to study the PADI2 relationship with RA susceptibility and confirmed it [8]. Guzman et al. in recent study showed the strong correlation of this gene with RA in Mexican population [26].

CTLA4. RA pathogenesis' major mechanism includes various T-cell activation pathways. CTLA-4, CD28 and CD40 are genes that own the essential position in T cells' stimulation and inhibition processes. Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4 (CTLA4), the member of immunoglobulin superfamily, encodes the protein which sends the inhibitory signal to T cells and provides its regulation [13]. It is also responsible for inhibition of the differentiation of monocytes into osteoclasts [69] and regulates peripheral tolerance [25]. Walker et al. presented the study affirming the association of this gene in Canadian patients with RA [85], while the Aslam et al. revealed the genetic association of CTLA4 with the risk of RA in the Pakistani population [3]. The several meta-analyses determined whether CTLA4 is supports predisposition to RA manifestation [23, 29, 42]. Recently, Zhou et al. conducted meta-analysis confirming the association of this gene polymorphisms with the risk of RA in both Asian and European population [89].

CD28. This gene encodes the protein that regulates the T-cell proliferation, cytokine production, and T-helper formation [46]. Luterek-Puszyńska et al. recent study didn't show any significant correlation between CD28 and CTLA-4 gene polymorphisms and RA patients in Poland, however there was weak association between CTLA-4 gene polymorphism and RA activity in this cohort [50].

CD40. This gene is one of the TNF-receptor superfamily. It encodes the protein which plays the role of receptor on antigen-presenting cells and owns substantial role in various immunological responses, such as T cell regulation and B cell formation [19, 34]. All these processes lead to an inflammatory process, damage all components of the joints and formation of extra-articular manifestations. This gene also regulates the costimulating signaling of T cells that enhances the inflammatory process during RA [72,87]. Fernández et al. studying the correlation of CD40 gene and clinical features of RA, identified alteration of this gene loci expression in female patients with RA [81]. Liao et al. also showed the association of CD40 with RA in female patients [43].

STAT4. Signal Transducer and Activator of Transcription 4 (STAT4) is a gene that encodes protein which is a member of the STAT family, which in turn undergo phosphorylation in response to proinflammatory cytokines and activates the transcription process and usually these factors are activated by interleukin-12. This protein also plays a crucial role in T helper cells' differentiation and proliferation processes [61]. Several authors aimed their study to identify the contribution of STAT4 to RA development and successfully proved it [28,78]. Elshazli et al. conducted meta-analysis confirming the relation of PTPN22 rs2476601 and STAT4 rs7574865 to RA susceptibility in major ethnic groups [20]. Jiang et al. presented the research outlining the STAT4 correlation with RA in Asian cohort [32].

TAGAP. T cell activation Rho GTPase activating protein (TAGAP) plays an important role in the regulation of T-cell activation by changing the cytoskeleton of these cells [5]. It was revealed in patients with RA of Caucasian and Asian population [74]. Chen et al. confirmed the contribution of this gene to RA development [11]. Chatzikyriakidou et al. suggests that single nucleotide polymorphism rs212389 better predicts the association of TAGAP with RA [8]. In study of Castro-Santos et al. TAGAP gen loci showed significant association with RA ($p=5 \times 10^{-3}$) along with STAT4 loci in Latin America population [82]. While Perkins et al. found out that TAGAP rs1738074 and rs4709267 alleles associated with RA in healthy cohort of African American compared to main RA group [63].

COG6. Component of oligomeric Golgi complex 6 (COG6) gene which provides the normal functioning of the Golgi apparatus [37]. Márquez et al. revealed the strong association of this gene loci with RA susceptibility in RA and SLE patients [51]. This gene polymorphisms are also associated with psoriatic and juvenile idiopathic arthritis development [48,77].

TRAF1. Tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor-1 (TRAF1) encodes the protein which is a member of the TNF receptor associated factor (TRAF) superfamily which regulates the anti-apoptotic process [17]. An interesting fact is that Epstein-Barr virus (EBV), which is

the major trigger of RA, stimulates the expression of this gene [83]. Plenge et al. in their study showed the significant association of PTPN22 and TRAF1 with RA debut, with p value less than 5×10^{-8} [65]. The correlation of this gene and radiological progression of RA was identified in Egyptian and Iceland cohorts, moreover STAT4 loci also confirmed it's position [35, 55].

SYNGR1. Synaptogyrin 1 (SYNGR1) is gene encoding the protein located in membrane of neuronal cells [34]. Although the function of this protein is still unknown to science, there were several studies conducted on mice, which demonstrated it's effect on synapsis [6]. Despite the fact, that earlier this gene was more often associated with schizophrenia [30], today there are number of works confirming the role of this polymorphism in the development of RA. Thus, Liu et al. identified strong correlation with RA risk and this gene presence in European and Korean populations [47].

RASGRP1. RAS guanyl releasing protein 1 (RASGRP1) activates certain kinase secretion and regulates T-cells and B-cells development and differentiation [73]. Ruiz-Larrañaga et al. obtained the data confirming the RASGRP1 contribution to RA formation in European population [70]. The study of Golinski et al. which included the TNF-inhibitor treated RA patients identified RASGRP1 dysregulation in RA patients [24].

ETS1. Proto-oncogene 1, transcription factor (ETS1) encodes a protein, which leads to activation or expression of large number of genes, as a result, playing an important role in the immune tolerance [16]. Zhang et al. determined the association between the ETS1 rs1128334 G/A genotype with the high risk of RA development in a Chinese population [88]. This gene was also associated with bone erosion formation in RA patient of Chinese population. The determined association of this gene with Sjogren's syndrome was found, which in turn significantly aggravates the course and worsens the prognosis of rheumatoid arthritis [71].

FCRL3. Fc receptor like 3 (FCRL3.) encodes a protein that influence the activation and suppression of immunoreceptors [59]. Mutations in this gene have been associated not only with RA, but also with autoimmune thyroiditis and systemic lupus erythematosus [36]. Newman et al. conducted the study aiming the FCRL3 and PTPN22 genes assessment and got contradictory results, such as the negative correlation between PTPN22 and FCRL3 C allele in RA formation ($p = 0.0008$, $p = 0.001$, respectively), moreover FCRL3 presence decreased the risk of AITD in the RA patients [60]. Ramírez-Bello J. et al. reported that FCRL3 gene's SNP showed the protective features in combined cases of juvenile RA and asthma in Mexican patients with RA of male sex [68]. The recent study of Lin et al. identified significant linkage of FCRL3 -169T/C variant with an increased ACPA positive RA formation risk in the Chinese Han population [45].

LBH. Limb bud and heart development (LBH.) is a regulator of WNT (wingless-related integration site) signaling pathway [75]. This gene evolved in synovial pathology process in RA patients, being regulated by growth factors, it leads to hyperplasia of synovium [18]. Ekwall et al., continuing the study of this gene, concluded that it affects enhancer function and control cell lifetime

cycle [18]. This gene loci contribution to RA formation was noted in several studies [38, 62, 67]. Sun et al. in their study didn't identified any association of LBH with RA in a Chinese population. However, the decreased levels of LBH's mRNA in peripheral blood mononuclear cells was determined [75].

The association of the LINC01104(long intergenic non-protein coding RNA 1104) locus with the development of RA was also revealed in several GWAS [74, 77].

Recent genetic population studies.

Danilla et al. conducted the study aiming the evaluation the contribution of genes, early confirmed in other ethnicities, in African American population. According to their data HLA-DRB1 showed the strongest correlation with RA susceptibility, in turn CTLA4, TRAF1 and ETS1 gene loci were associated with radiographic severity and joint deformation in RA patients [14]. Allam et al. in their study of PTPN22 (rs2476601) and PADI4 (rs2240340) polymorphisms` distribution, couldn't find out any prove of this SNPs presence in Algerian patients with RA, however, the correlation between seropositive RA form and PTPN22 (rs2476601) was identified [2]. Zhu et al. studying the genetic predisposition to RA among European and Asian populations, identified 221 novel RA-related genes and 20 of them were highly verified: TUBB, HSP90AB1, RPS18, BRD2, PHTF1, MAPK13, BAK1, HLA-F, IER3, RNASET2, HLA-G, ZKSCAN4, HFE etc. [90]. Laufer et al. presented the study of replication of 33 genetic variants previously associated with RA in persons of EUR/Asian ethnicity on African American population, moreover this study also checked the prevalence of 4 new RA associated polymorphisms, such as PADI2 rs761426, CSMD3 rs2203098, GPC5 rs9516053 and RBF0X1rs4602043, that showed the significance at least in one of the worldwide populations [39]. Recently, Leng et al. performed GWAS on 1027 RA cases and 2879 controls, identifying five new susceptibility loci (IL12RB2, BOLL-PLCL1, CCR2, TCF7 and IQGAP1) of RA in Chinese population [41]. According to GWAS conducted by Hayashi et al. GALNT12 rs2295926 and KCNN2 rs11958855 was strongly associated with rapid joint destruction in RA [27].

Conclusion

The study of the genetic predisposition of RA, certainly, requires further extensive research. In this paper, we tried to focus on the most widely studied or pathogenetically leading genes associated with a high risk of developing RA. For our part, we hope our work will supplement the data on the pathogenesis of RA and the role of genetic markers in the development of this pathology.

Author contribution: All authors took equal participation in writing this review article.

Conflict of interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Funding: Financial support for publication of this review article was given from the grant AP08052703 "Determination of microbiomic and genomic biomarkers of rheumatoid arthritis in Kazakhstan population" of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan.

References:

1. *Abbasifard M., Imani D., Bagheri-Hosseiniabadi Z.* PTPN22 gene polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis (RA): Updated systematic review and meta-analysis // *J Gene Med.* 2020 Sep. 22(9): e3204. P. 1–12.
2. *Allam I., Ghamaout M., Louahchi S. et al.* Association Study of PTPN22 (rs2476601) and PADI4 (rs2240340) Polymorphisms with Rheumatoid Arthritis in Algerian Population // *J. Clin. Cell. Immunol.* 2020. Vol. 1, №1.p29.
3. *Aslam M.M., Jalil F., John P. et al.* A sequencing study of CTLA4 in Pakistani rheumatoid arthritis cases // *PLoS One.* 2020 Sep 18;15(9): e0239426.
4. *Arita K., Shimizu T., Hashimoto H. et al.* Structural basis for histone N-terminal recognition by human peptidylarginine deiminase 4// *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Apr 4;103(14). P. 5291-6.
5. *Arshad M., Bhatti A., John P. et al.* T cell activation Rho GTPase activating protein (TAGAP) is upregulated in clinical and experimental arthritis // *Cytokine.* 2018 Apr;104. P. 130-135.
6. *Belizaire R., Komanduri C. et al.* Characterization of synaptogyrin 3 as a new synaptic vesicle protein // *J Comp Neurol.* 2004 Mar 8;470(3). P. 266-81.
7. *Burr M.L., Naseem H., Hinks A.* PADI4 genotype is not associated with rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population // *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4). P. 666-70.
8. *Chang X. et al.* PADI2 Is Significantly Associated with Rheumatoid Arthritis. 2013. Vol. 8, № 12.
9. *Chatzikyriakidou A., Voulgari P.V., Lambropoulos A. et al.* Validation of the TAGAP rs212389 polymorphism in rheumatoid arthritis susceptibility // *Joint Bone Spine.* 2013 Oct;80(5). P. 543-4.
10. *Chen R., Wei Y., Cai Q. et al.* The PADI4 gene does not contribute to genetic susceptibility to rheumatoid arthritis in Chinese Han population // *Rheumatol Int.* 2011 Dec;31(12). P. 1631-4.
11. *Cheng J., Zhang H. et al.* Peptidylarginine deiminase type 4 and methyl-CpG binding domain 4 polymorphisms in Chinese patients with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.* 2012 Jun;39(6). P. 1159-65.
12. *Chung I.M., Kethamathan S. et al.* Rheumatoid Arthritis: The Stride from Research to Clinical Practice // *Int J Mol Sci.* 2016 Jun 8;17(6). P. 900.
13. *Coz C., Nolan B.E., Trofa M. et al.* Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Haploinsufficiency-Associated Inflammation Can Occur Independently of T-Cell Hyperproliferation // *Front Immunol.* 2018 Jul 24;9. P. 1715.
14. *Danila M.I., Laufer V.A., Reynolds R.J. et al.* Dense Genotyping of Immune-Related Regions Identifies Loci for Rheumatoid Arthritis Risk and Damage in African Americans // *Mol Med.* 2017 Sep;23. P. 177-187.
15. *Demoruelle M.K., Deane K.D., Holers V.M.* When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? // *Curr Opin Rheumatol.* 2014 Jan;26(1). P. 64-71.
16. *Dittmer J.* The biology of the Ets1 proto-oncogene// *Mol Cancer.* 2003 Aug 20;2. P. 29.
17. *Edilova M.I., Abdul-Sater A.A. Watts T.H.* TRAF1 Signaling in Human Health and Disease // *Front Immunol.* 2018 Dec 18;9. P. 2969.

18. Ekwall A.K., Whitaker J.W., Hammaker D. et al. The Rheumatoid Arthritis Risk Gene LBH Regulates Growth in Fibroblast-like Synoviocytes // *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(5). P. 1193-202.
19. Elgueta R., Benson M.J., de Vries V.C. et al. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system // *Immunol Rev.* 2009 May;229(1). P. 152-72.
20. Elshazli R., Settini A. Immunobiology Association of PTPN22 rs2476601 and STAT4 rs7574865 polymorphisms with rheumatoid arthritis: A meta-analysis update // *Immunobiology.* Elsevier GmbH., 2015. Vol. 220, № 8. P. 1012–1024.
21. Essouma M., Nkeck J.R., Endomba F.T. et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis protocol // *Syst Rev.* 2020 Apr 17;9(1). P. 81.
22. Frisell T., Saevarsdottir S., Askling J. Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments // *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Jun;12(6). P. 335-43.
23. Han S., Li Y., Mao Y., Xie Y. Meta-analysis of the association of CTLA-4 exon-1 +49A/G polymorphism with rheumatoid arthritis // *Hum Genet.* 2005 Oct;118(1). P. 123-32.
24. Golinski M.L., Vandhuick T., Derambure C. et al. Dysregulation of RasGRP1 in rheumatoid arthritis and modulation of RasGRP3 as a biomarker of TNF α inhibitors // *Arthritis Res Ther.* 2015 Dec 26;17. P. 382.
25. Greenwald R.J., Oosterwegel M.A., van der Woude D. et al. CTLA-4 regulates cell cycle progression during a primary immune response // *Eur J Immunol.* 2002 Feb;32(2). P. 366-73.
26. Guzma I.P., Navarro-zarza E., Gutie I.A. PADI2 Polymorphisms Are Significantly Associated with Rheumatoid Arthritis, Autoantibodies Serologic Status and Joint Damage in Women from Southern Mexico. 2021. Vol. 12, № August. P. 1–11.
27. Hayashi S., Matsubara T., Fukuda K. et al. A genome-wide association study identifying the SNPs predictive of rapid joint destruction in patients with rheumatoid arthritis // *Biomed Rep.* 2021 Mar;14(3). P. 31.
28. Ho Lee Y., Woo J.H., Choi S.J. et al. Association between the rs7574865 polymorphism of STAT4 and rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *Rheumatol Int.* 2010 Mar;30(5). P. 661-6.
29. Ho Y., Bae S., Gyu G. et al. Association between the CTLA-4, CD226, FAS polymorphisms and rheumatoid arthritis susceptibility: A meta-analysis // *Hum. Immunol. American Society for Histocompatibility and Immunogenetics,* 2015. Vol. 76, № 2–3. P. 83–89.
30. Iatropoulos P., Gardella R., Valsecchi P. et al. Association study and mutational screening of SYNGR1 as a candidate susceptibility gene for schizophrenia. // *Psychiatr Genet.* 2009 Oct;19(5). P. 237-43.
31. Janz R., Südhof T.C., Hammer R.E. et al. Essential roles in synaptic plasticity for synaptogyrin I and synaptophysin I // *Neuron.* 1999 Nov;24(3). P. 687-700.
32. Jiang X., Zhou Z., Zhang Y. An updated meta-analysis of the signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4) rs7574865 G/T polymorphism and rheumatoid arthritis risk in an Asian population // *Scand J Rheumatol.* 2014;43(6). P. 477-80.
33. Karami J., Aslani S., Jamshidi A. et al. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review // *Gene.* 2019 Jun 20;702. P. 8-16.
34. Kawabe T., Matsushima M., Hashimoto N. et al. CD40/CD40 ligand interactions in immune responses and pulmonary immunity // *Nagoya J Med Sci.* 2011 Aug;73(3-4). P. 69-78.
35. Knevel R., de Rooy D.P., Gregersen P.K. et al. Studying associations between variants in TRAF1-C5 and TNFAIP3- OLIG3 and the progression of joint destruction in rheumatoid arthritis in multiple cohorts // *Ann Rheum Dis.* 2012. Vol. 71, № 10. P. 3–6.
36. Kochi Y., Yamada R., Suzuki A. et al. A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities // *Nat Genet.* 2005 May;37(5). P. 478-85.
37. Kudlyk T., Willett R., Pokrovskaya I.D., Lupashin V. COG6 interacts with a subset of the Golgi SNAREs and is important for the Golgi complex integrity // *Traffic.* 2013 Feb;14(2). P. 194-204.
38. Kurkó J., Besenyei T. et al. Genetics of rheumatoid arthritis - a comprehensive review // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013 Oct;45(2). P. 170-9.
39. Laufer V.A., Tiwari H.K., Reynolds R.J. Genetic influences on susceptibility to rheumatoid arthritis in African Americans // *Hum Mol Genet.* 2019 Mar 1;28(5). P. 858-874.
40. Leng R.X., Di D.S., Ni J. et al. Identification of new susceptibility loci associated with rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec;79(12). P. 1565-1571.
41. Li F., Ma X., Du L. et al. Identification of susceptibility SNPs in CTLA-4 and PTPN22 for scleritis in Han Chinese // *Clin Exp Immunol.* 2019 Aug;197(2). P. 230-236.
42. Li X., Zhang C., Zhang J. et al. Polymorphisms in the CTLA-4 gene and rheumatoid arthritis susceptibility: a meta-analysis // *J Clin Immunol.* 2012 Jun;32(3). P. 530-9.
43. Liao J., Liang G., Xie S. et al. CD40L demethylation in CD4(+) T cells from women with rheumatoid arthritis // *Clin Immunol.* 2012 Oct;145(1). P.13-8.
44. Liao K.P., Alfredsson L., Karlson E.W. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis // *Curr Opin Rheumatol.* 2009 May;21(3). P. 279-83.
45. Lin X., Zhang Y., Chen Q. FCRL3 gene polymorphisms as risk factors for rheumatoid arthritis // *Hum Immunol.* 2016 Feb;77(2). P. 223-9.
46. Linterman M.A., Denton A.E., Divekar D.P. CD28 expression is required after T cell priming for helper T cell responses and protective immunity to infection // *Elife.* 2014 Oct 27;3: e03180.
47. Liu D., Liu J., Cui G. Evaluation of the association of UBASH3A and SYNGR1 with rheumatoid arthritis and disease activity and severity in Han Chinese // *Oncotarget.* 2017 Oct 17;8(61). P. 103385-103392.
48. Liu Y., Helms C., Liao W. et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci // *PLoS Genet.* 2008 Mar 28;4(3): e1000041.
49. Lu C., Xu K., Guo H. et al. The relationship of PADI4_94 polymorphisms with the morbidity of rheumatoid arthritis in Caucasian and Asian populations: a meta-

analysis and system review // *Clin Rheumatol*. 2018 Feb;37(2). P. 289-296.

50. *Luterek-Puszyńska K., Malinowski D., Paradowska-Gorycka A. et al.* CD28, CTLA-4 and CCL5 gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis // *Clin Rheumatol*. 2017 May;36(5). P. 1129-1135.

51. *Márquez A., Vidal-Bralo L., Rodríguez-Rodríguez L. et al.* A combined large-scale meta-analysis identifies COG6 as a novel shared risk locus for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1). P. 286-294

52. *Martinez A., Valdivia A., Pascual-Salcedo D. et al.* PADI4 polymorphisms are not associated with rheumatoid arthritis in the Spanish population // *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Oct;44(10). P. 1263-6.

53. *Mergaert A.M., Bawadekar M., Nguyen T.Q.* Reduced Anti-Histone Antibodies, and Increased Risk of Rheumatoid Arthritis Associated with a Single Nucleotide Polymorphism in PADI4 in North Americans // *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 25;20(12). P. 3093.

54. *Mil van der Helm-van Mil A.H. et al.* An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility // *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9). P. 2637-44.

55. *Mohamed R.H., Pasha H.F., El-shahawy E.E.* Influence of TRAF1 / C5 and STAT4 genes polymorphisms on susceptibility and severity of rheumatoid arthritis in Egyptian population // *Cell. Immunol. Elsevier Inc.*, 2012. Vol. 273, № 1. P. 67–72.

56. *Mustelin T., Bottini N., Stanford S.M.* The Contribution of PTPN22 to Rheumatic Disease // *Arthritis Rheumatol*. 2019 Apr;71(4). P. 486-495.

57. *Myasoedova E., Davis J.M., Crowson C.S., Gabriel S.E.* Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality // *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Oct;12(5). P. 379-85.

58. *Nabi G., Akhter N., Wahid M. et al.* Meta-analysis reveals PTPN22 1858C/T polymorphism confers susceptibility to rheumatoid arthritis in Caucasian but not in Asian population // *Autoimmunity*. 2016;49(3). P. 197-210.

59. *Nagata S., Ise T., Pastan I.* Fc receptor-like 3 proteins expressed on IL-2 nonresponsive subset of human regulatory T cells // *J Immunol*. 2009 Jun 15;182(12). P. 7518-26.

60. *Newman W.G., Zhang Q., Liu X.* Rheumatoid arthritis association with the FCRL3 -169C polymorphism is restricted to PTPN22 1858T-homozygous individuals in a Canadian population // *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12). P. 3820-7.

61. *Nishikomori R., Usui T., Wu C.Y.* Activated STAT4 has an essential role in Th1 differentiation and proliferation that is independent of its role in the maintenance of IL-12R beta 2 chain expression and signaling // *J Immunol*. 2002 Oct 15;169(8). P. 4388-98.

62. *Okada Y., Wu D., Trynka G. et al.* Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery // *Nature*. 2014 Feb 20;506(7488). P. 376-81.

63. *Perkins E.A., Landis D., Causey Z.L. et al.* Consortium for the Longitudinal Evaluation of African Americans with Early Rheumatoid Arthritis Investigators. Association of single-nucleotide polymorphisms in CCR6,

TAGAP, and TNFAIP3 with rheumatoid arthritis in African Americans // *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5). P. 1355-8.

64. *Plenge R.M., Seielstad M., Padyukov L., Lee A.T. et al.* TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis—a genomewide study // *N Engl J Med*. 2007 Sep 20;357(12). P. 1199-209.

65. *Plenge R.M., Padyukov L., Remmers E.F. et al.* Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4 // *Am J Hum Genet*. 2005 Dec. 77(6). P. 1044-60.

66. *Plenge R.M., Bridges S.L. Jr.* Personalized medicine in rheumatoid arthritis: miles to go before we sleep // *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3). P. 590-3.

67. *Prasad P., Kumar A., Gupta R.* Caucasian, and Asian specific rheumatoid arthritis risk loci reveal limited replication and apparent allelic heterogeneity in north Indians // *PLoS One*. 2012;7(2): e31584.

68. *Ramírez-bello J. et al.* Juvenile rheumatoid arthritis and asthma, but not childhood-onset systemic lupus erythematosus is associated with FCRL3 polymorphisms in Mexicans & // *Mol. Immunol. Elsevier Ltd*, 2013. Vol. 53, № 4. P. 374–378.

69. *Romo-tena J., Gómez-martín D., Alcocer-varela J.* Autoimmunity Reviews CTLA-4 and autoimmunity: new insights into the dual regulator of tolerance // *Autoimmun. Rev. Elsevier B.V.*, 2013. P. 1–6.

70. *Ruiz-Larrañaga O., Uribarri M., Alcaro M.C. et al.* Genetic variants associated with rheumatoid arthritis patients and serotypes in European populations // *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Mar-Apr;34(2). P. 236-41.

71. *Shah N.R., Noll B.D., Stevens C.B. et al.* Biosemantics guided gene expression profiling of Sjögren's syndrome: a comparative analysis with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther*. 2017 Aug 17. Vol.19(1). P.192.

72. *Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B.* Rheumatoid arthritis // *Lancet. Elsevier Ltd*, 2016. Vol. 388, № 10055. P. 2023–2038.

73. *Somekh I., Marquardt B., Liu Y.* Novel Mutations in RASGRP1 are Associated with Immunodeficiency, Immune Dysregulation, and EBV-Induced Lymphoma // *J Clin Immunol*. 2018 Aug;38(6). P. 699-710.

74. *Stahl E.A., Raychaudhuri S., Remmers E.F. et al.* Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci // *Nat Genet*. 2010 Jun;42(6). P. 508-14.

75. *Sun Q., Hua D., Zhou J. et al.* LBH mRNA Expression and Polymorphisms in Patients with Rheumatoid Arthritis // *Clin Lab*. 2018 Oct 31;64(11).

76. *Tezenas du Montcel S., Michou L., Petit-Teixeira E. et al.* New Classification of HLA – DRB1 Alleles Supports the Shared Epitope Hypothesis of Rheumatoid Arthritis Susceptibility // *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4). P. 1063-8.

77. *Thompson S.D., Sudman M., Ramos P.S.* The susceptibility loci juvenile idiopathic arthritis shares with other autoimmune diseases extend to PTPN22, COG6, and ANGPT1 // *Arthritis Rheum*. 2010 Nov;62(11). P. 3265-76.

78. *Tong G., Zhang X., Tong W., Liu Y.* Association between polymorphism in STAT4 gene and risk of

rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *Hum Immunol.* 2013 May;74(5). P. 586-92.

79. *Traylor M., Knevel R., Cui J. et al.* Genetic associations with radiological damage in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of seven genome-wide association studies of 2,775 cases // *PLoS One.* 2019 Oct 9;14(10): e0223246.

80. *Ulrich H., Häupl T., Burmester G.R.* The etiology of rheumatoid arthritis // *J. Autoimmun.* Elsevier, 2020. № December 2019. P. 102400.

81. *Valeria Román-Fernández I.V., García-Chagollán M., Cerpa-Cruz S. et al.* Assessment of CD40 and CD40L expression in rheumatoid arthritis patients, association with clinical features and DAS28 // *Clin Exp Med.* 2019 Nov;19(4). P. 427-437.

82. *Verdugo R.A., Castro-Santos P., Gutiérrez M.A., Suazo J.* Association analysis in a Latin American population revealed ethnic differences in rheumatoid arthritis-associated SNPs in Caucasian and Asian populations // *Sci Rep.* 2020 May 12;10(1). P. 78-79.

83. *Viatte S., Plant D., Lunt M. et al.* Investigation of rheumatoid arthritis genetic susceptibility markers in the early rheumatoid arthritis study further replicates the TRAF1 association with radiological damage // *J Rheumatol.* 2013 Feb;40(2). P. 144-56.

84. *Vos T. et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries,

1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet.* Elsevier Ltd, 2015. Vol. 386, № 9995. P. 743–800.

85. *Walker E.J., Hirschfield G.M., Xu C. et al.* CTLA4/ICOS gene variants and haplotypes are associated with rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis in the Canadian population // *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4). P. 931-7.

86. *Wang Y., Wysocka J., Sayegh J. et al.* Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels via demethylation // *Science.* 2004 Oct 8;306(5694). P. 279-83.

87. *Zamanpoor M.* The genetic pathogenesis, diagnosis and therapeutic insight of rheumatoid arthritis // *Clin Genet.* 2019 May;95(5). P. 547–557.

88. *Zhang Y., Bo L., Zhang H. et al.* E26 transformation-specific-1 (ETS1) and WDFY family member 4 (WDFY4) polymorphisms in Chinese patients with rheumatoid arthritis // *Int J Mol Sci.* 2014 Feb 17;15(2). P. 2712-21.

89. *Zhou C., Gao S., Yuan X. et al.* Association between CTLA-4 gene polymorphism and risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *Aging (Albany NY).* 2021 Aug 2;13(15). P. 19397-19414.

90. *Zhu H., Xia W., Mo X.B. et al.* Gene-Based Genome-Wide Association Analysis in European and Asian Populations Identified Novel Genes for Rheumatoid Arthritis // *PLoS One.* 2016 Nov 29;11(11): e0167212.

Contact information:

Issilbayeva Argul – doctoral student of the 3rd year of study in the Medicine 8D10102 specialty, Department of Internal Medicine with a course of Gastroenterology, Endocrinology and Pulmonology, NJSC Astana Medical University, Nur-Sultan, Kazakhstan.

postal address: Kazakhstan, Nur-Sultan, Sauran street 9/27.

e-mail: isilbayeva.a@gmail.com; argul.issilbayeva@nu.edu.kz

phone: +7700 242 29 02

Получена: 01 октября 2021 / Принята: 20 февраля 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.017

УДК 616.379-008.64-053.2

ПРИНЦИПЫ ДИЕТОТЕРАПИИ В ПЛАНИРОВАНИИ ПИТАНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА У ДЕТЕЙ

Нурлан Н. Бекенов¹, <https://orcid.org/0000-0002-1176-4052>,
**Гулмира М. Даткаева¹, Канатжан С. Кемельбеков¹,
Перизат Е. Калменова², Венера М. Рашимбетова²,
Наргиза И. Ахмеджанова³, Ботир А. Юлдашев³**

¹ Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан;

² Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Яссави,
г. Шымкент, Республика Казахстан;

³ Самаркандский Государственный медицинский институт, г. Самарканд, Узбекистан.

Резюме

Введение: Сахарный диабет 1 типа (СД) - тяжелое хроническое заболевание, характеризующееся развитием специфических осложнений, являющихся причинами ранней инвалидизации и снижения продолжительности жизни пациентов. Главным повреждающим фактором при развитии осложнений СД являются хроническая гипергликемия и сопутствующие метаболические сдвиги: гиперлипидемия, усиление процессов перекисного окисления липидов, увеличение синтеза гликозаминогликанов, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и др.

Цель: провести анализ литературы по оценке влияния диетотерапии на нормализацию метаболических сдвигов при сахарном диабете 1 типа у детей.

Стратегия поиска: Поиск источников проводился в базах PubMed, The Cochrane Library, Scopus, eLibrary. Глубина поиска составила 10 лет с 2011 по 2021 годы. *Критерии включения:* данные рандомизированных, когортных эпидемиологических исследований, систематический обзор и мета-анализ, статьи на английском и русском языках. *Критерии исключения:* материалы без доказательной базы, газетные статьи. В процессе поиска было найдено 87 источников, из которых для более подробного изучения было отобрано и проанализировано 43 источника.

Результаты: Проведен анализ взаимосвязи между хронической гипергликемией и развитием осложнений сахарного диабета. Установлено, что процессы усвоения углеводов зависят от многих факторов, которые и определяют в конечном итоге различия гликемического потенциала разных продуктов, оценена роль инсулинотерапии ультракороткими препаратами в профилактике ранних осложнений сахарного диабета у детей.

Выводы: Данные указывают на снижение постпрандиальной гликемии под влиянием ультракоротких препаратов инсулина у детей с сахарным диабетом 1 типа. Использование их кажется действенным методом профилактики ранних осложнений у пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, лечение, осложнения, декомпенсация, диетотерапия, гормон, контроль.

Abstract

PRINCIPLES OF DIET THERAPY IN FOOD PLANNING FOR TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN

Nurlan N. Bekenov¹, <https://orcid.org/0000-0002-1176-4052>,
**Gulmira M. Datkayeva¹, Kanatzhan S. Kemelbekov¹, Perizat E. Kalmenova²,
Venere M. Rashimbetova², Nargiza I. Akhmedzhanova³, Botir A. Yuldashev³**

¹ South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan;

² Khoja Ahmed Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, Republic of Kazakhstan.

³ Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Uzbekistan.

Introduction. Type 1 diabetes mellitus (DM) is a severe chronic disease characterized by the development of specific complications that cause early disability and a decrease in the life expectancy of patients. The main damaging factor in the development of diabetes complications is chronic hyperglycemia and concomitant metabolic changes: hyperlipidemia, increased lipid peroxidation processes, increased glycosaminoglycan synthesis, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, etc.

Purpose: to analyze the literature on the assessment of the effect of diet therapy on the normalization of metabolic shifts in type 1 diabetes mellitus in children.

Search strategy: The search for sources was carried out in the databases PubMed, The Cochrane Library, Scopus, eLibrary. The search depth was 10 years from 2011 to 2021. *Inclusion criteria:* data from randomized, cohort epidemiological studies, systematic review and meta-analysis, articles in English and Russian. *Exclusion criteria:* materials without evidence, newspaper articles. In the course of the search, 87 sources were found, of which 43 sources were selected and analyzed for a more detailed study.

Results: The analysis of the relationship between chronic hyperglycemia and the development of complications of diabetes mellitus was carried out. It has been established that the processes of assimilation of carbohydrates depend on many factors, which ultimately determine the differences in the glycemic potential of different products; the role of insulin therapy with ultrashort drugs in the prevention of early complications of diabetes mellitus in children has been assessed.

Conclusions: The data indicate a decrease in postprandial glycemia under the influence of ultrashort insulin preparations in children with type 1 diabetes mellitus. Their use seems to be an effective method of preventing early complications in patients.

Keywords: *diabetes mellitus, insulin, treatment, diet therapy, complications, decompensation, hormone, control.*

Түйіндеме

БАЛАЛАРДАҒЫ 1 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТИНЕ АРНАЛҒАН ТАҒАМДЫ ЖОСПАРЛАУДА ДИЕТОТЕРАПИЯ ПРИНЦИПТЕРІ

Нурлан Н. Бекенов¹, <https://orcid.org/0000-0002-1176-4052>,

Гулмира М. Даткаева¹, Канатжан С. Кемельбеков¹,

Перизат Е. Калменова², Венера М. Рашибетова²,

Наргиза И. Ахмеджанова³, Ботир А. Юлдашев³

¹ Оңтүстік Қазақстан медициналық академиясы, Шымкент, Қазақстан Республикасы;

² Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті,
Шымкент, Қазақстан Республикасы;

³ Самарқанд Мемлекеттік медицина институты, Самарқанд, Өзбекстан.

Кіріспе: 1 типті қант диабеті (ҚД) – ерте мүгедектікке және пациенттердің өмір сүру ұзақтығының төмендеуіне әкелетін ерекше асқынулардың дамуымен сипатталатын ауыр созылмалы ауру. Қант диабетінің асқынуларының дамуының негізгі зақымдаушы факторы созылмалы гипергликемия және қатар жүретін метаболикалық өзгерістер: гиперлипидемия, липидтердің асқын тотығу процестерінің жоғарылауы, гликозаминогликан синтезінің жоғарылауы, ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің белсендірілуі және т.б.

Мақсаты: балалардағы 1 типті қант диабетіндегі метаболикалық өзгерістерді қалыпқа келтіруге диеталық терапияның әсерін бағалау туралы әдебиеттерді талдау.

Іздену стратегиясы: Дерек көздерді іздеу PubMed, The Cochrane Library, Scopus, eLibrary деректер қорларында жүргізілді. Іздеу тереңдігі 2011 жылдан 2021 жылға дейін 10 жыл болды. *Қосылу критерийлері:* рандомизацияланған, когорттық эпидемиологиялық зерттеулерден алынған деректер, жүйелі шолу және мета-талдау, ағылшын және орыс тілдеріндегі мақалалар. *Алып тастау критерийлері:* дәлелсіз материалдар, газет мақалалары. Іздеу нәтижесінде біз 87 шетелдік және отандық басылымдарды анықтадық, оның ішінде 43 басылым осы шолуға енгізілді.

Қорытынды: Созылмалы гипергликемия мен қант диабеті асқынуларының дамуы арасындағы байланысты талдау жүргізілді. Көмірсуларды ассимиляциялау процестері көптеген факторларға байланысты екендігі анықталды, олар түптеп келгенде әртүрлі өнімдердің гликемиялық потенциалының айырмашылығын анықтайды, балалардағы қант диабетінің ерте асқынуларының алдын алуда ультра қысқа препараттармен инсулин терапиясының рөлі анықталды. бағаланған.

Түйінді сөздер: *қант диабеті, инсулин, емдеу, асқынулар, декомпенсация, диеталық терапия, гормон, бақылау.*

Библиографическая ссылка:

Бекенов Н.Н., Даткаева Г.М., Кемельбеков К.С., Калменова П.Е., Рашибетова В.М., Ахмеджанова Н.И., Юлдашев Б.А. Принципы диетотерапии в планировании питания при сахарном диабете 1 типа у детей // Наука и Здравоохранение. 2022. 1(Т.24). С. 147-156. doi 10.34689/SH.2022.24.1.017

Bekenov N.N., Datkayeva G.M., Kemelbekov K.S., Kalmenova P.E., Rashimbetova V.M., Akhmedzhanova N.I., Yuldashev B.A. Principles of diet therapy in food planning for type 1 diabetes mellitus in children // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 147-156. doi 10.34689/SH.2022.24.1.017

Бекенов Н.Н., Даткаева Г.М., Кемельбеков К.С., Калменова П.Е., Рашибетова В.М., Ахмеджанова Н.И., Юлдашев Б.А. Балалардағы 1 типті қант диабетіне арналған тағамды жоспарлауда диетотерапия принциптері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 147-156. doi 10.34689/SH.2022.24.1.017

Введение. Лечение детей, страдающих СД, должно быть направлено на достижение главной цели - нормализация метаболических сдвигов и восстановление энергетического потенциала. Основными методами лечения диабета являются: диетотерапия, инсулинотерапия, физические нагрузки. Успех лечения обеспечивает согласованность всех видов терапии между собой, что во многом зависит от понимания пациентом сути заболевания и умения осуществлять контроль за его течением. В связи с этим в последние годы как еще один из методов терапии СД рассматривается обучение пациентов [2].

Терапия СД инсулином является по своему характеру заместительной. Непременным условием ее успешности является адекватность вводимого инсулина дефициту эндогенного гормона.

На сегодняшний день наиболее оптимальной для больных диабетом 1 типа является интенсифицированная или базис-болюсная инсулинотерапия. Смысл ее заключается в имитации физиологического режима работы поджелудочной железы, что достигается применением ультракоротких препаратов инсулина с пролонгированными.

Ультракороткие препараты инсулина, вводимые перед основными приемами пищи, воспроизводят физиологическую посталиментарную гиперинсулинемию и тем самым способствуют снижению посталиментарной гипергликемии. Пролонгированные препараты инсулина, вводимые 1 раз (с продолжительностью действия до 24 часов с беспииковым суточным действием) в сутки, имитируют базальную инсулинемию [6,8].

Однако рассчитывать на успех при использовании одной лишь инсулинотерапии не приходится. Во-первых, фармакокинетика коммерческих препаратов инсулина и кинетика эндогенного инсулина несколько различаются. Длительность действия ультракоротких препаратов также превышает период жизни природного инсулина на 1,5-2 часа. Во-вторых, у больных диабетом нарушены физиологические механизмы, регулирующие гомеостаз глюкозы. Сказанное значительно затрудняет выполнение основного правила инсулинотерапии о необходимости соответствия в каждый отрезок времени уровня инсулинемии уровню гликемии. Поэтому лечение диабета во всех случаях должно сочетаться с диетотерапией - одним из важнейших факторов достижения компенсации. Иначе говоря, диетотерапия призвана восполнять несовершенство заместительной терапии диабета [16,22].

Цель: провести анализ литературы по оценке влияния диетотерапии на нормализацию метаболических сдвигов при сахарном диабете 1 типа у детей.

Стратегия поиска: Поиск источников проводился в базах PubMed, The Cochrane Library, Scopus, eLibrary. Глубина поиска составила 10 лет с 2011 по 2021 годы. **Критерии включения:** данные рандомизированных, когортных эпидемиологических исследований, систематический обзор и мета-анализ, статьи на английском и русском языках. **Критерии исключения:** материалы без доказательной базы, газетные статьи. В процессе поиска было найдено 87 источников, из

которых для более подробного изучения было отобрано и проанализировано 43 источника.

Результаты. Отношение к диете при СД и представления о ее содержании в разные периоды развития диабетологии были различными. Так, в доинсулиновую эру диета основывалась на резком ограничении потребления углеводистой пищи. Появление в 1922 г. инсулина и внедрение в практику инсулинотерапии, казалось бы, должны были в корне изменить отношение к диете при СД. На смену практике исключения углеводов из рациона пациентов с диабетом должна была прийти физиологическая диета, способная покрывать энерготраты, сбалансированная по всем важнейшим ингредиентам (белкам, жирам, углеводам, минеральным солям и витаминам). Соблюдение этого условия у детей, больных диабетом, обеспечивало бы их нормальный рост и полноценное развитие [5,13,24].

Реально же нередко понимание диеты при СД сводится к необходимости исключения или ограничения высокоуглеводных продуктов и блюд.

Так при оценке структуры фактического питания больных диабетом 2 типа был обнаружен существенный дисбаланс в потреблении отдельных нутриентов. Питание пациентов характеризовалось сниженным потреблением углеводов, недостаточным количеством в рационе пищевых волокон и ряда витаминов, высоким уровнем потребления жиров, прежде всего насыщенных. В подтверждение сказанного исследования ученых *Друка И.В., Баранова А.А., Овсянниковой А.К. (2020)* показали, что резкое сокращение в питании пациентов с диабетом углеводов - важнейшего энергетического субстрата всегда приводит к увеличению потребления другого источника энергии - жиров [4,25]. В то же время избыточное поступление в организм жиров не только у больных диабетом, но и у здоровых людей приводит к ухудшению показателей углеводного обмена, что объясняется снижением чувствительности периферических тканей к инсулину. Употребление углеводов в физиологических количествах ведет к стабилизации показателей углеводного обмена, способствует уменьшению атерогенных фракций липидов в крови. Кроме того, общеизвестно, что питание с избыточным содержанием жиров является фактором высокого риска развития макроангиопатий, что особенно актуально для больных диабетом, в том числе, детей [15,18,30].

Приведенные данные, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии на организм избыточного поступления жиров, указывают на несостоятельность рекомендаций по ограничению приема углеводов у больных диабетом. Необоснованность таких рекомендаций подтвердили также результаты исследования гликемических эффектов некоторых углеводсодержащих продуктов, например, риса и макарон, которые оказались невысокими [11,31].

На сегодняшний день установлено, что процессы усвоения углеводов зависят от многих факторов, которые и определяют в конечном итоге различия гликемического потенциала разных продуктов и блюд.

Еще немногим более 40 лет назад считалось, что уровень постпрандиальной гликемии зависит только от количества и качества углеводов, содержащихся в пище.

Иначе говоря, была твердая уверенность в том, что различные продукты с одинаковым составом углеводов имеют одинаковый гликемический эффект. Но на деле это оказалось не так. Как показали экспериментальные исследования, гликемическая реакция на пищу часто далека от той, которую можно было бы предположить, основываясь только на составе ее углеводов [9,12]. Исследования *Филиной Н.Ю., Болотовой Н.В., Петровой М.Г., Лученкова А.А., (2009)* не отвергая того, что посталиментарная гликемия в первую очередь зависит от химического состава и количества углеводов в пище, установили также влияние на ее уровень еще целого ряда факторов [14].

Результаты исследований *Thomas D.E., Elliott E.J. (2010)*, помимо подтверждения общеизвестного факта о том, что простые (легкоусвояемые) углеводы или моносахариды (глюкоза, фруктоза, галактоза, сахароза, мальтоза, лактоза и др.), быстро всасываясь в кишечнике, вызывают более быстрый и высокий подъем глюкозы крови после приема пищи, нежели полисахариды, привели к появлению ряда новых представлений. В частности, в ряде работ утверждается, что неглюкозные углеводы пищи (т.е. образовавшиеся в процессе глюконеогенеза) только тогда проявляют свой гликемический эффект, когда глюкозы в пище содержится мало. Иначе говоря, в присутствии глюкозы фруктоза, аминокислоты и пр. вещества, составляющие основу глюконеогенеза, в большей степени превращаются в гликоген, нежели в свободную глюкозу. Авторы *Gibbins N.K., Kurdyak P.A., Colton P.A., Shah B.R., (2021)* обращают внимание на то, что более высокий гликемический потенциал имеют продукты с высоким содержанием крахмала, т.е. в конечном счете глюкозы, а минимальный - с высоким содержанием фруктозы (фрукты) или галактозы (молочные продукты) [7,10,27,42]. Показано также, что перевариваемость крахмала зависит от его природы. Доказано, что крахмал с большим содержанием амилопектина переваривается легче, чем крахмал с преимущественным содержанием амилозы, что объясняют разветвленностью молекулы амилопектина и большей его доступностью для воздействия ферментов. Указанные различия в структуре крахмала отражаются на его гликемическом эффекте: модифицированный кукурузный крахмал, содержащий 70% амилопектина, вызывал больший подъем уровня глюкозы и инсулина в крови здорового человека, чем модифицированный кукурузный крахмал, содержащий 70% амилозы. Высоким содержанием амилозы объясняют более низкий гликемический эффект крахмала бобовых по сравнению с крахмалом злаков [19].

Гликемический эффект крахмала зависит также от присутствия в продукте пищевых волокон.

Пищевые волокна (ПВ) - большая группа полимерных веществ растительного происхождения, не переваривающихся пищеварительными ферментами. Большинство ПВ имеет полисахаридное строение. К ПВ относятся: целлюлоза, гемицеллюлоза, пектин, хлебные злаки, камеди, слизи, гуар, лигнин и др.

Длительное время ПВ считались бесполезным балластом, в связи с чем был разработан целый ряд рафинированных продуктов, полностью освобожденных

от них - сахар, кондитерские изделия, мука тонкого помола, осветленные фруктовые и овощные соки. Сегодня на их долю приходится до 60% калорийности суточного рациона населения высокоразвитых стран. Такое питание в сочетании со снижением потребления зерновых, овощей, хлеба из муки крупного помола привело к значительному дефициту ПВ в рационе современного человека.

Доказано, что недостаток ПВ является фактором риска целого ряда заболеваний - рака толстой кишки, желчекаменной болезни, ожирения, СД, ИБС, варикозного расширения и тромбоза вен нижних конечностей и др. [17,29,34].

Особые физико-химические свойства ПВ обуславливают их высокую медико-биологическую ценность. Одним из важных свойств ПВ является способность удерживать воду. Так, 1 грамм пищевых отрубей удерживает 5 грамм воды. Способность ПВ сохранять воду обеспечивает перистальтику толстой кишки, формирование каловых масс, снижение внутриполостного давления.

Считают, что ПВ связывают от 8 до 50% гетероциклических аминов, вызывающих развитие опухолей кишечника. Предполагают также, что они блокируют эстрогенные рецепторы эпителия молочных желез и потому имеют значение в профилактике рака молочной железы.

Среди свойств, характерных для ПВ, называют их сорбционную способность. В частности, ПВ, выделенные из продуктов переработки винограда, связывают фенол, свинец, нитраты. По данным зарубежных ученых радиационной медицины, ПВ являются наиболее эффективными средствами для предотвращения накопления радионуклидов цезия и стронция [38].

ПВ оказывают существенное влияние на процессы желчевыделения. Благодаря абсорбции и выделению из организма значительного количества желчных кислот, холестерина, фосфолипидов, повышению двигательной активности желчного пузыря они способствуют снижению литогенности желчи. С воздействием ПВ на обмен желчных кислот связано их гипохолестеринемическое действие, что проявляется снижением в крови уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов очень низкой плотности. Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности при этом либо незначительно увеличивается, либо не изменяется, что способствует снижению коэффициента атерогенности. Положительное действие ПВ на липидный обмен связано также с уменьшением всасывания липидов в тонком кишечнике, снижением синтеза фосфолипидов и холестерина в тощей кишке, подавлением синтеза холестерина и липопротеидов в печени [21,32].

ПВ приписывают тромболитический эффект. Обнаружена также отрицательная корреляция между употреблением ПВ злаковых и уровнем АД. Гипотензивный эффект ПВ объясняют описанным выше влиянием на липидный обмен, уменьшением всасывания натрия в тонком кишечнике, уменьшением выработки гастроинтестинальных гормонов -

желудочного ингибиторного полипептида, вазоактивного интестинального полипептида, кишечного панкреатического глюкагона.

Гиполипидемический, тромболитический, антигипертензивный эффекты пищевых волокон обосновывают целесообразность их использования в профилактике и лечении патологии сердечно-сосудистой системы, широко распространенной у больных диабетом [39].

Положительное влияние ПВ на метаболизм больных диабетом связано, помимо всего прочего, с их гипогликемизирующим действием.

Исследования, направленные на выявление влияния ПВ на различные виды обмена веществ при СД, касаются в основном больных с 2 типом [3]. Результаты их трудно поддаются систематизации как из-за различий предметов исследования, так и вследствие противоречивости полученных результатов. Так, некоторые авторы указывают на гипогликемизирующее и гипоинсулинемическое действие волокон подорожника, гиполипидемический и сахароснижающий эффект пектина и гуара. Другие же исследователи при изучении гуара наблюдали лишь его гипохолестеринемическое влияние. Третьи говорят о том, что гипогликемическое действие оказывают лишь пектин и камеди, а у целлюлозы и пшеничных отрубей этот эффект гораздо слабее [28]. В то же время в эксперименте целлюлоза повышала активность процессов гликогеносинтеза. Пшеничные отруби оказывали благоприятное влияние как на базальную, так и постпрандиальную гликемию, однако обогащение их лигнином и микрокристаллической целлюлозой снижало этот эффект. Овсяным отрубям приписывается способность стимуляции раннего пика секреции инсулина и снижения выраженности послепищевой гликемии.

Работы, проведенные за рубежом *Koren D., Levitsky L.L. (2021)*, указывают, что включение ПВ в рацион больных с диабетом 2 типа приводит к снижению гиперинсулинемии, уменьшению потребности в экзогенном инсулине и пероральных сахароснижающих препаратах [35].

В одном исследовании изучено влияние гуаровой смолы на течение диабета 1 типа. Обнаружено, что гуар может уменьшать постпрандиальную гликемическую реакцию, уровень холестерина в крови и потребность в инсулине.

Механизмы влияния ПВ на углеводный обмен многообразны и до конца не изучены. В литературе есть сведения о замедлении под влиянием ПВ эвакуации пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку, торможении всасывания мономеров, где также указывается на значение "замедления времени транзита кишечного содержимого по толстой кишке, что уменьшает зону контакта глюкозы со слизистой и, следовательно, темпы ее всасывания." Отмечается также значение других механизмов: замедления высвобождения глюкозы из вязкого кишечного содержимого, снижения активности пищевых амилаз, подавления выработки глюкагона, повышения чувствительности периферических тканей к инсулину [40].

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что реальным путем улучшения контроля за течением диабета является увеличение в рационе пациентов доли волокнистых продуктов. Кроме того, они дали основания для предложений о введении в питание больного диабетом продуктов, обогащенных волокнистой клетчаткой (отруби, пектин, диетические фиброзные волокна). Однако известно, что последние являются эффективными лишь в том случае, если их количество на каждый прием составляет не менее 10-15 г. Такие количества не только ухудшают вкус пищи, но и вызывают у больных появление болей в животе, диспептических расстройств.

Альтернативой применению указанных пищевых добавок является широкое использование в питании естественных ПВ, то есть растительной пищи, оказывающей благоприятное влияние на течение диабета и хорошо переносимой больными [36].

Кроме присутствия ПВ, существенное влияние на гликемию после еды оказывает **«физическая» форма некоторых продуктов**. В исследованиях, проведенных на здоровых людях, обнаружено, что пища из зерен пшеницы разной степени измельчения вызывала тем большие гликемическую и инсулиновую реакцию, чем более значительным было разрушение зерна: целые зерна < раздробленные зерна < мука грубого помола < мука тонкого помола. В то же время такие же опыты с продуктами из зерен кукурузы выявили различия лишь в инсулиновой реакции. Что касается аналогичных продуктов из овса, различий не было ни в реакции глюкозы, ни инсулина: при всех степенях измельчения эффект был примерно одинаков.

Установлено также влияние на содержание глюкозы крови после еды **способа обработки** исходных продуктов. Так, постпищевая гликемия после употребления овощных и фруктовых пюре, приготовленных с помощью миксера, выше, нежели полученные вручную. Известно также, что повышению гликемического эффекта крахмалистых продуктов способствует их термическая обработка, вызывающая нарушение структуры крахмала. Сырой крахмал представлен гранулами, состоящими из молекул амилозы и амилопектина, связанных водородными связями. Он нерастворим в воде и потому мало подвержен действию гидролитических ферментов. При нагревании в присутствии воды гранулы крахмала набухают и распадаются (желатинизация), что делает его доступным воздействию амилаз. От степени желатинизации крахмала напрямую зависит выраженность подъема уровня глюкозы и инсулина в крови после его приема.

В приготовлении широко используемых сегодня готовых и полуготовых продуктов питания обычно применяется комплекс факторов: механическое разрушение, воздействие высокой температуры, высокое давление, многократное высушивание и т.д. Ранее существовало мнение, что чем большей технологической обработке подвергается пища, тем выше ее гликемический эффект. И на самом деле сравнение 6 таких продуктов из риса, кукурузы и картофеля с продуктами, приготовленными в домашних

условиях обычным способом, выявило их более высокий гликемический эффект.

Однако более поздние разработки показали, что использование современных технологических процессов обработки зерна не всегда способствует повышению гликемического потенциала продуктов. Оказалось, что исключение воздействия высокого давления способствует снижению гликемического эффекта некоторых продуктов. Речь идет об экструдированных («экструзия» - выдавливание размягченного материала через отверстия определенного сечения) продуктах из ржи и гречихи, а также микронизированных ячменных и ржаных хлопьях, отличающихся, как оказалось, низким гликемическим индексом, что свидетельствует о возможности их использования в диетотерапии больных диабетом.

На уровень глюкозы крови после еды оказывает также влияние **присутствие в пище других, кроме углеводов, компонентов, а именно белков и жиров.**

В частности, предполагают, что белки образуют с углеводами протеинкрахмальные комплексы, тормозящие расщепление углеводов. Добавление жира к углеводистой пище у здоровых добровольцев приводило к стимуляции секреции желудочного ингибиторного полипептида, который, повышая секрецию инсулина, способствовал снижению постпищевой гликемии. Сахароснижающий эффект инулина, входящего в состав топинамбура, доказан в научных работах зарубежных ученых [23, 33].

Помимо названных факторов, на доступность крахмала воздействию ферментов оказывают влияние **гистологические особенности растительной клетки.** Так, прочная клеточная оболочка бобовых физически препятствует набуханию входящего в их структуру крахмала. Скорость гидролиза крахмала разных сортов вареных гороха, фасоли и чечевицы составляет от 14 до 55% от скорости гидролиза крахмала риса. Предварительное же размалывание бобов повышает этот показатель до 88-99%.

Замедляют усвоение углеводов содержащиеся в некоторых продуктах **антинутриенты (таннины, протеин-крахмал и др.),** а также **медленный прием пищи.** Тщательность пережевывания оказывает противоположное влияние: чем тщательнее пережевывается пища, тем выше постпищевая гликемия.

Замечено также, что гликемический эффект пищи напрямую зависит от скорости опорожнения желудочно-кишечного тракта. В эксперименте, проведенном на здоровых добровольцах, показано, что и по скорости опорожнения желудка и по величине гликемического эффекта подвергшиеся исследованию продукты можно расположить в убывающем порядке следующим образом: **картофельное пюре > хлеб > рис > макарон.**

Сказанное указывает на то, что величина послепищевой гликемии во многом зависит от функционального состояния желудочно-кишечного тракта.

На гликемическую реакцию принятой пищи может оказать влияние содержание углеводов в пище, принятой за несколько часов до исследования. Имеются работы, в которых показано, что гликемия после

стандартного ланча или завтрака была тем выше, чем больше углеводов содержал предшествовавший прием пищи.

Итак, данные литературы свидетельствуют о том, что гликемический эффект продукта обусловлен многими факторами. Однако наибольшее влияние на этот показатель оказывают качество углеводов (простые-моносахариды или сложные - крахмал) и присутствие ПВ.

С этих позиций исследователи *Намазова Л.С., Баранов А.А., Боровик Т.Э., Скворцова В.А. (2008)* рекомендуют больным сахарным диабетом в качестве углеводистых нижеперечисленные продукты. Прежде всего, это хлеб из муки грубого помола, содержащий до 2г клетчатки в 100г. Рекомендуются также употребление таких круп, как овсяная, гречневая, перловая, кукурузная, пшено, в 100г которых содержится до 1-1,5г пищевых волокон. Из овощей следует назвать помидоры, огурцы, зелень, цветную капусту, репу, редис, тыкву, кабачки, баклажаны, содержащие в 100г до 1,4-1,6г клетчатки, а также морковь, свеклу, зеленый горошек с содержанием пищевых волокон до 1,3-1,4г. Рекомендуются бобовые (горох, фасоль, соя), которые отличаются не только высоким содержанием пищевых волокон (до 1,5г на 100г), но и присутствием белка [6].

Из фруктов и ягод больным диабетом показаны малина, смородина, клубника, клюква, черника, яблоки, апельсины, грейпфруты, содержащие минимальное количество углеводов и достаточное количество пищевых волокон. Причем, углеводы в них представлены не глюкозой и сахарозой, а фруктозой, которая вдвое слабее, чем первые влияет на уровень глюкозы в крови [38].

Гликемические индексы и способы их определения.

Как указывалось ранее, гликемические эффекты продуктов зависят от целого ряда факторов и колеблются в широком диапазоне. Исследования, проведенные на здоровых молодых добровольцах, показали следующее: если условно гликемический коэффициент глюкозы составляет 100%, то этот же показатель для овощей равен 70%, для зерновых и хлебных продуктов - 60%, для сухих бобов - 31%, обычного завтрака - 65%.

Показатель, отражающий степень подъема гликемии после приема того или иного продукта, называется гликемическим индексом (ГИ). Он был предложен впервые в 1981г группой канадских ученых.

По их мнению, ГИ представляет собой математическое выражение отношения площади под гликемической кривой, полученной при контроле сахара крови после употребления исследуемого продукта (А), к площади под гликемической кривой, полученной при контроле сахара крови после введения эквивалентного раствора глюкозы или другого выбранного стандарта, например, белого хлеба (Б), и выражается в процентах:

$$ГИ = (А:Б) \times 100\%$$

Обычно пища с низким ГИ приводит к замедленному, слабовыраженному, но продолжительному повышению уровня глюкозы в крови. Продукты с высоким ГИ приводят к быстрому подъему

глюкозы крови и эффективны при купировании гипогликемии.

При оценке GI различных продуктов и блюд зарубежные ученые предложили брать для исследования такой объем продукта или блюда, чтобы сахарная ценность изучаемого блюда составляла 75г,

то есть содержание в пище всех углеводов и 50% белка [1].

Данные литературы указывают на то, что GI одних и тех же продуктов различны у здоровых и больных сахарным диабетом людей. У пациентов с диабетом они, как правило, несколько выше, чем у здоровых (таблица 1).

Таблица 1.

Гликемические индексы углеводсодержащих продуктов у здоровых лиц и больных сахарным диабетом.

(Glycemic indices of carbohydrate-containing foods in healthy individuals and patients with diabetes mellitus)

Продукты	GI (%)		Продукты	GI (%)	
	Здоровые	Больные диабетом		Здоровые	Больные диабетом
Хлебные изделия			Злаки для завтрака		
Пшеничный хлеб	69	70	Кукурузные хлопья	80	86
Ржаной хлеб	58		Огурцы	67	
Основные гарниры			Молочные продукты		
Рис (белый)	56	72	Снятое молоко	46	
Рис (черный)	66		Мороженое	52	
Спагетти	42	50	Йогурт	52	
Овощи			Фрукты		
Картофель молодой	54	70	Изюм	64	
Картофель	48		Яблоки	39	
Морковь	92		Бананы	62	62
Кукуруза	59		Грейпфрут	36	
Зеленый горошек	56		Виноград	62	
Фасоль	54		Апельсины	40	
Бобы вареные	60		Груши	47	
Чечевица	29	31			

Эти различия объясняют, с одной стороны, поломкой у больных диабетом физиологических механизмов регуляции гликемии, с другой - ограниченными возможностями инсулинотерапии, не позволяющей полностью имитировать работу р-клеток [26]. Более того, судя по данным литературы, динамика гликемии даже у здоровых людей при тестировании одного и того же блюда имеет значительные индивидуальные различия.

Поэтому, безусловно, не должны вызывать удивления сообщения о том, что вероятность таких различий возрастает у больных диабетом. Наличие их авторы объясняют разным уровнем компенсации

заболевания, а также влиянием специфических осложнений. Тем не менее, знание GI углеводсодержащих продуктов позволяет хотя бы ориентировочно решать вопросы о дифференцированном включении их в диету больных диабетом.

Анализ доступной литературы позволил установить, что известные исследования GI в основном касаются отдельных продуктов и монокомпонентных блюд. Относительно GI многокомпонентных блюд данные ограничены. Так, в исследовании более чем 20-летней давности, изучен GI популярных у российских детей каш (таблица 2).

Таблица 2

Гликемические индексы некоторых продуктов питания.

(Glycemic indices of some foods).

Группа 1 (высокий GI) GI > 70%	Группа 2 (средний GI) GI > 50 % < 70 %	Группа 3 (низкий GI) GI < 50 %
1. Каша манная	1. Каша пшеничная	1. Каша гречневая
	2. Картофельное пюре	2. Вермишель
	3. Каша овсяная	3. Каша рисовая

Как видно из приведенной таблицы, наибольшим GI обладает манная каша. За ней следуют пшеничная, овсяная каши и картофельное пюре. Наименьший GI имеют рисовая и гречневая каши, вермишель.

Имеются также данные по оценке GI комбинированных блюд, приготовленных путем простого смешивания в эквивалентных количествах двух углеводсодержащих продуктов. GI таких блюд соответствовал среднему значению GI смешиваемых

компонентов. Что касается GI блюд, приготовленных из нескольких продуктов путем термической обработки, то такие исследования нам неизвестны [43].

Итак, на гликемический эффект продуктов питания и блюд влияет целый ряд факторов, среди которых наибольшего внимания заслуживают следующие:

- химическая структура углеводов (простые или сложные);
- природа крахмала;

- присутствие пищевых волокон;
- физическая форма продукта;
- способ кулинарной обработки;
- присутствие других химических веществ - белков, жиров, антинутриентов;
- продолжительность времени, за который съедается пища.

Ученые предлагают классифицировать их по значимости, выделив факторы 1-го и 2-го ряда. Авторы *Mann J.I., De Leeuw I., Hermansen K. et al.*, (2004) предполагают, что к факторам 1-го ряда следует отнести следующие: химический состав и физические свойства продукта, перевариваемость, индивидуальную переносимость глюкозы. К факторам 2-го порядка — способ приготовления пищи, скорость ее приема, эффект ранее принятой пищи. Судя по данным литературы несмотря на то, что диетотерапия считается базисным методом лечения СД, некоторые вопросы, касающиеся целесообразности и возможности употребления пациентами высокоуглеводных блюд, остаются нерешенными [37,41]. Решение этих вопросов неразрывно связано с определением гликемического потенциала популярных у населения продуктов и блюд. Сегодня же фармацевтическая промышленность производит препараты инсулина, позволяющие в большей мере имитировать естественную секрецию инсулина, чем 15-20 лет тому назад [20]. Речь идет о так называемых ультракоротких препаратах (Хумалог, Апидра), а также пролонгированных инсулинах с беспииковым действием (Лантус, Левомир). Без сомнения, более высокий уровень компенсации заболевания на фоне применения указанных препаратов инсулина не может не влиять положительно на величину гликемического индекса.

Заключение

Таким образом, невзирая на большое количество имеющихся исследований, гликемические индексы блюд, не смотря на их одинаковую сахарную ценность порций, различаются. Сахарный диабет 1 типа у детей является состоянием, способствующим повышению гликемического потенциала продуктов и блюд. Значительному повышению гликемического индекса у детей с сахарным диабетом 1 типа приводит состояние декомпенсации. Использование у детей, больных сахарным диабетом 1 типа, ультракоротких препаратов инсулина способствует снижению гликемического индекса продуктов и блюд, существующие рекомендации о целесообразности исключения или ограничения потребления детьми, больными сахарным диабетом 1 типа продуктов с высоким гликемическим индексом требуют пересмотра. Многие исследованные продукты с высоким гликемическим индексом могут быть включены в рацион детей, больных сахарным диабетом 1 типа в период компенсации заболевания. Анализируя полученные результаты о гликемическом потенциале, продукты, употребляемые населением, могут быть включены в материалы, используемые в обучении больных диабетом.

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 рассмотрение другими издательствами.

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

Литература:

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Универсум Пабблишинг, 2002. С. 141-158.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Сахарный диабет у детей и подростков: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 230-252.
3. Дедов И.И., Петеркова В.А., Ремизов О.В. Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков // Сахарный диабет. М.: 2001. 4: 26–31.
4. Друк И.В., Баранова А.А., Овсянникова А.К. Описание клинических случаев семейной формы сахарного диабета HNF1A-MODY // Лечащий Врач. 2020. 12 (23): 35-40.
5. Иванова А.А., Воевода М.И., Шахтштейндер Е.В., Овсянникова А.К., Михайлова С.В., Астракова К.С., Воевода С.М., Рымар О.Д. Молекулярная генетика зрелого диабета у молодых // Терапевтический архив. 2016. 88 (4): 117-124.
6. Намазова Л.С., Баранов А.А., Боровик Т.Э., Скворцова В.А. Современные возможности лечебного питания детей // Педиатрическая фармакология. 2008. 5 (2). С. 6–10.
7. Нурахмедова И.С. Новый взгляд на оценку качества гликемического контроля и риска развития кардиальной автономной нейропатии при сахарном диабете // Вестник КазНМУ. 2020, №1. С. 375-377.
8. Петеркова В.А., Таранушенко Т.Е., Киселёва Н.Г. Нарушения углеводного обмена у детей: гипергликемии и сахарный диабет в практике педиатра // Медицинский совет. 2017. №1. С. 220–224.
9. Платонов В.В., Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В., Патракеева Е.М., Дубинина Т.А. «С глаз долой – из сердца вон?», или Перевод подростков с сахарным диабетом 1 типа во взрослую сеть // Лечащий Врач. 2021. №3 (24): С. 16-19.
10. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // Российский кардиологический журнал. 2014. № 3 (107). С. 7–61.
11. Самойлова Ю.Г., Филиппова Т.А., Олейник О.А., Кудлай Д.А., Сиволобова Т.В. Диагностическая значимость аутоантител при нарушениях углеводного обмена в детском возрасте // Педиатрия. 2020. №99 (4): 209-218.
12. Стотикова О.В., Малкоч А.В., Логачев М.Ф. Клиническая и экономическая эффективность использования современных алгоритмов помповой инсулинотерапии в педиатрической практике // Лечащий врач. 2019. №12. С. 26–30.
13. Суркова Е.В. Значение некоторых психологических факторов в контроле и лечении сахарного диабета // Пробл. эндокринологии. 2004. 50 (1). С. 44–47.

14. Филина Н.Ю., Болотова Н.В., Петрова М.Г., Лученков А.А. Психоземональные нарушения у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа как фактор неэффективности терапевтического обучения // Ученые записки. 2009. 16 (4): 127–130.
15. Яновская Э.Ю., Одуд Е.А., Лопенко В.И., Жулева Л.Ю., Тимофеев А.В. Оценка риска сахарного диабета типа 1 у детей с пограничной гипергликемией натошак путем определения аутоантител к островковым клеткам // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51, № 1. С. 25–27.
16. Яновская Э.Ю. Прогнозируемая частота, методы раннего выявления и профилактики сахарного диабета у детей // Педиатрия. Журнал им. Сперанского. 2003. № 1. С. 96–101.
17. Bantle J.P., Wylie-Rosett J., Albright A.L. et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2008 Jan; 31 Suppl 1: S.61-78.
18. Blaauw R. The use of specialised enteral formulae for patients with diabetes mellitus // S Afr J Clin Nutr. 2010; 23(1): Supplement: S.55-S7.
19. Blasetti A., Di Giulio C., Tocco A. M., Verrotti A., Tumini S., Chiarelli F., Altobelli E. Variables associated with severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study // Published February. 1, 2011. Vol. 12, Issue 1; p. 4–10.
20. Borusa J.S., Laffel L. Adherence challenges in the management of type 1 diabetes in adolescents: prevention and intervention // Curr Opin Pediatr. 2010 Aug. 22 (4): 405–411.
21. Clara Y.Ye., Jeppson Th.C., Kleinmaus E.M., Kliems H.M., Schopp Je.M., Cox E.D. Outcomes That Matter to Teens With Type 1 Diabetes // Diabetes Educ. 2017 Jun; 43 (3): 251–259. Published online 2017 Mar 21.
22. Clements M.A., Foster N.C., Maahs D.M., Schatz D.A., Olson B.A., Tsalkian E. for the T1D Exchange Clinic Network T1D Exchange Clinic Network. Hemoglobin A1c (HbA1c) changes over time among adolescent and young adult participants in the T1D exchange clinic registry // Pediatric Diabetes. 2016. 17 (5): 327-336.
23. D'atye K.A., Moore D.J., Russell W.E., Jaser S.S. A Review of Adolescent Adherence in Type 1 Diabetes and the Untapped Potential of Diabetes Providers to Improve Outcomes // Curr Diab Rep. 2015. Aug. 15 (8): 621
24. Dimeglio L.A., Acerini C.L., Codner E., Craig M.E., Hofer S.E., Pillay K., Maahs D.M. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes // Pediatric Diabetes. 2018. 19 (Suppl. 27): 105-114
25. Foster-Powell K., Holt Sh.A., Brand-Miller J.C. International table of glycemic index and glycemic load values // American Journal of Clinical Nutrition, 2002, vol.76, No.1, p. 5-56.
26. Garvey K.C., Foster N.C., Agarwal S., et al. Health care transition preparation and experiences in a U.S. National Sample of Young adults with type 1 Diabetes // Diabetes Care. 2017. 40 (3): 317-324.
27. Gibbings N.K., Kurdyak P.A., Colton P.A., Shah B.R. Diabetic Ketoacidosis and Mortality in People With Type 1 Diabetes and Eating Disorders // Diabetes Care. 2021. 44 (8): 1783-1787.
28. Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland // Journal Of The Diabetes Poland. 2020. № 1. Vol. 9-12.
29. Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus // N Engl J Med. 2012. Apr 5, 366 (14):1319-27.
30. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Psychological care of children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes 2009: 10 (Suppl. 12): 175–184.
31. Iyengar J., Thomas I.H., Soleimanpour S.A. Transition from pediatric to adult care in emerging adults with type 1 diabetes: a blueprint for effective receivership // Clin Diabetes Endocrinol. 2019. 5. 3. 1-7.
32. Janejira Sae-wong, Bundit Chaopathomkul, Taninee Sahakitrungruang The Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Risk Factors in Children and Young Adults with Type 1 Diabetes Mellitus // The Journal of Pediatrics October 2020. Volume 230 (Cover date: March 2021) P. 32-37.
33. Kakleas K., Kandyla B., Karayianni C., Karavanaki K. Psychosocial problems in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Problèmes psychosociaux des adolescents atteints de diabète de type 1 (DT1) // Diabetes & Metabolism. 2009, vol. 35, p. 339–350.
34. Kapellen T., Mütter S., Schwandt A., Grulich-Henn J., Schenk B., Schwab, K. Transition to adult diabetes care in Germany-High risk for acute complications and declining metabolic control during the transition phase // Pediatric Diabetes. 2018. 19 (6): 1094-1099.
35. Koren D., Levitsky L.L., Type 2 Diabetes Mellitus in Childhood and Adolescence // Pediatr Rev (April 2021) 42 (4): 167–179.
36. Maahs D.M. The persistent challenge of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes // The Journal of Pediatrics May 2020. Volume 221 (Cover date: June 2020) Pages 1-3.
37. Mann J.I., De Leeuw I., Hermansen K. et al., Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus // Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2004. 14:373-94.
38. Mechanick J.I., Marchetti A.E., Apovian C., et al. Diabetes-specific nutrition algorithm: a transcultural program to optimize diabetes and prediabetes care // Curr Diab Rep. 2012. Apr. 12(2):180-94.
39. Mirrahimi A., Chiavaroli L., Srichaikul K., et al. The role of glycemic index and glycemic load in cardiovascular disease and its risk factors: a review of the recent literature // Curr Atheroscler Rep. 2014. 16:381.
40. Lund-Blix N.A., Dong F., Marild K., Seifert J. et al. Gluten Intake and Risk of Islet Autoimmunity and Progression to Type 1 Diabetes in Children at Increased Risk of the Disease: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young // Diabetes Care. 2019. May. 42(5): 789-796.
41. Sanderson E.E., Abraham M.B., Smith G.J., et al. Continuous Glucose Monitoring Improves Glycemic Outcomes in Children With Type 1 Diabetes: Real-World Data From a Population-Based Clinic // Diabetes Care. 2021. Sep. 44(9). e171-e172.

42. Thomas D.E., Elliott E.J. The use of low-glycaemic index diets in diabetes control // *Br J Nutr.* 2010. 104:797-802.

43. Vigiliouk E., Nishi S.K. Stevenpiper J. Point: glycemic index an important but oft misunderstood marker of carbohydrate quality // *Cereal Foods World* 2018. 63:158-64.

References: [1-16]

1. Dedov I.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Shcherbacheva L.N. *Sakharnyi diabet u detei i podrostkov* [Diabetes mellitus in children and adolescents]. M.: Universum Publishing, 2002. pp. 141-158. [in Russian]

2. Dedov I.I., Peterkova V.A., Remizov O.V. *Sakharnyi diabet 2 tipa u detei i podrostkov* [Diabetes mellitus type 2 in children and adolescents]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. M.: 2001. 4: 26–31. [in Russian]

3. Dedov I.I., Peterkovi V.A., Kuraevoi T.L. *Sakharnyi diabet u detei i podrostkov: rukovodstvo dlya vrachei* [Diabetes mellitus in children and adolescents: a guide for doctors]. M.: GEOTAR-Media, 2013. pp. 230-252. [in Russian]

4. Druk I.V., Baranova A.A., Ovsyannikova A.K. *Opisanie klinicheskikh sluchaev semeinoy formy sakharnogo diabeta HNF1A-MODY* [Description of clinical cases of the familial form of diabetes mellitus HNF1A-MODY]. *Lechashchii Vrach* [Attending Physician]. 2020. 12 (23): 35-40. [in Russian]

5. Ivanova A.A., Voevoda M.I., Shakhshneider E.V., Ovsyannikova A.K., Mikhailova S.V., Astrakova K.S., Voevoda S.M., Rymar O.D. *Molekulyarnaya genetika zrelogo diabeta u molodykh* [Molecular genetics of mature diabetes in young people]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 2016. 88 (4): 117-124. [in Russian]

6. Stotikova O.V., Malkoch A.V., Logachev M.F. *Klinicheskaya i ekonomicheskaya effektivnost' ispol'zovaniya sovremennykh algoritmov pompovoi insulinoterapii v pediatricheskoi praktike* [Molecular genetics of mature diabetes in young people]. *Lechashchii vrach* [Attending Physician]. 2019. №12. pp. 26–30. [in Russian]

7. Namazova L.S., Baranov A.A., Borovik T.E., Skvortsova V.A. *Sovremennye vozmozhnosti lechebnogo pitaniya detei* [Modern possibilities of medical nutrition for children]. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric Pharmacology]. 2008. 5 (2). pp. 6–10. [in Russian]

8. Nurakhmedova I.S. *Novyi vzglyad na otsenku kachestva glikemicheskogo kontrolya i riska razvitiya kardial'noi avtonomnoi neiropatii pri sakharnom diabete* [A new look at the assessment of the quality of glycemic control and the risk of developing cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. 2020, №1. pp. 375-377. [in Russian]

9. Peterkova V.A., Taranushenko T.E., Kiseleva N.G. *Narusheniya uglevodnogo obmena u detei:*

giperglikemii i sakharnyi diabet v praktike pediatria [Disorders of carbohydrate metabolism in children: hyperglycemia and diabetes mellitus in the practice of a pediatrician]. *Meditinskii sovet* [Medical Council]. 2017. №1. pp. 220–224. [in Russian]

10. Platonov V.V., Skorodok Yu.L., Plotnikova E.V., Patrakeeva E.M., Dubinina T.A. ["Out of sight - out of mind?" ili Perevod podrostkov s sakharnym diabedom 1 tipa vo vzroslyu set']. *Lechashchii Vrach* [Attending Physician]. 2021. №3 (24): pp. 16-19. [in Russian]

11. *Rekomendatsii po diabētu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam. EASD/ESC* [Recommendations for diabetes, prediabetes and cardiovascular disease. EASD / ESC]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2014. № 3 (107). pp. 7–61. [in Russian]

12. Samoilo Yu.G., Filippova T.A., Oleinik O.A., Kudlai D.A., Sivolobova T.V. *Diagnosticheskaya znachimost' autoantitel pri narusheniyakh uglevodnogo obmena v detskom vozraste* [Diagnostic significance of autoantibodies in childhood carbohydrate metabolism disorders]. *Pediatriya* [Pediatrics]. 2020. №99 (4. pp. 209-218. [in Russian]

13. Surkova E.V. *Znachenie nekotorykh psikhologicheskikh faktorov v kontrole i lechenii sakharnogo diabeta* [Significance of Certain Psychological Factors in Control and Treatment diabetes mellitus]. *Probl. Endokrinologii* [Probl. endocrinology]. 2004. 50 (1). pp. 44–47. [in Russian]

14. Filina N.Yu., Bolotova N.V., Petrova M.G., Luchenkov A.A. *Psikhoemotsional'nye narusheniya u detei i podrostkov s sakharnym diabedom 1-go tipa kak faktor neeffektivnosti terapevticheskogo obucheniya* [Psychoemotional disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus as a factor in the ineffectiveness of therapeutic education]. *Uchenye zapiski* [Scholarly notes]. 2009. 16 (4): 127–130. [in Russian]

15. Yanovskaya E.Yu., Odud E.A., Lopenko V.I., Zhuleva L.Yu., Timofeev A.V. *Otsenka riska sakharnogo diabeta tipa 1 u detei s pograničnoi giperglikemiei natoshchak putem opredeleniya autoantitel k ostrovkovym kletkam* [Assessment of the risk of type 1 diabetes mellitus in children with borderline fasting hyperglycemia by determining autoantibodies to islet cells]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2005. T. 51, № 1. pp. 25–27. [in Russian]

16. Yanovskaya E.Yu. *Prognoziruemaya chastota, metody rannego vyyavleniya i profilaktika sakharnogo diabeta u detei* [Predicted frequency, methods of early detection and prevention of diabetes mellitus in children // *Pediatrics*]. *Pediatriya. Zhurnal im. Speranskogo* [Journal named after Speransky]. 2003. № 1. pp. 96–101. [in Russian]

Контактная информация:

Бекенов Нурлан Нургалиевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры Общей врачебной практики – 1, Южно-Казахстанской медицинской академии, г. Шымкент, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 160019, г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1/1.

E-mail: 87015262612@mail.ru

Телефон: 8 705 202 60 30

Получена: 02 октября 2021 / Принята: 24 января 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.018

УДК 616.853-009

СИНДРОМ ВЕСТА: ЭТИОЛОГИЯ И РАННИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Бибигуль А. Абдыгалык¹, <https://orcid.org/0000-0001-8171-6112>

Назира А. Жаркинбекова², <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>

Маржан М. Лепесова³, Латина А. Текебаева¹, Елена Д. Белоусова⁴

¹ Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», г. Алматы, Республика Казахстан;

² Южно-Казахстанская государственная медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан;

³ Казахский Медицинский Университет Непрерывного Образования, г. Алматы, Республика Казахстан;

⁴ Научно-Исследовательский Институт Педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Отдел психоневрологии и эпилептологии, г. Москва, Российская Федерация.

Резюме

Введение: Гипсаритмия проявляется хаотичными несинхронными спайками с высокой амплитудой, преимущественно с медленно-волновой активностью. Данный электроэнцефалографический паттерн впервые был отмечен среди большого количества пациентов с инфантильными спазмами. Триада симптомов: инфантильные спазмы, задержка психомоторного развития и гипсаритмия на электроэнцефалографии была названа синдромом Веста, который имеет постепенное развитие, как у здоровых детей, так и на фоне психомоторной задержки. Синдром Веста относится к тяжелым вариантам эпилептических заболеваний детей ввиду сложной терапевтической тактики и нарушенного умственного развития. Определение этиологических причин и ранних диагностических признаков способствует более точному прогнозу и выбору терапии.

Цель: проанализировать и систематизировать публикации, посвященные вопросам изучения этиологии и ранних диагностических признаков синдрома Веста.

Стратегия поиска: поиск литературы был осуществлен в электронных базах PubMed, The Cochrane library, Google Scholar и e-library по ключевым словам (синдром Веста, детский спазм, синдром инфантильных спазмов, электроэнцефалография, эпилептические спазмы, прогноз, рецидив приступа, дети, терапия). Релевантные работы, отражающие характеристики проблемы были приняты для описания в обзоре.

Результаты: В научной литературе наряду с диагнозом «синдром Веста» применяются такие термины, как инфантильные спазмы или эпилептические спазмы. За последние годы были достигнуты значительные успехи во всех значимых и менее распространенных аспектах данного расстройства, включая его номенклатуру, этиологию, связанные генетические факторы, разнообразие клинических признаков и сложные фенотипы, а также методы лечения и прогноз. Синдром Веста характеризуется сочетанием кластерных спазмов, гипсаритмии на электроэнцефалограмме и психомоторного регресса. Терапию следует начинать как можно скорее после выявления диагноза, в особенности в младенческом возрасте, для достижения максимального контроля приступов и улучшения отдаленных исходов.

Выводы: Предикторами неблагоприятного исхода синдрома Веста можно считать: структурную и генетическую форму заболевания, неонатальные судороги, наличие эпилептиформной активности на электроэнцефалографии, нарушение нервно-психического развития и наличие от очаговой патологии до спазмов, наличие других приступов кроме спазмов, сохранение эпилептиформной активности в динамике, неэффективность терапии первой линии.

Ключевые слова: синдром Веста, детский спазм, синдром инфантильных спазмов, электроэнцефалография, эпилептические спазмы, прогноз, рецидив приступа.

Abstract

VESTA SYNDROME: ETIOLOGY AND EARLY DIAGNOSTIC SIGNS. LITERATURE REVIEW

Bibigul A. Abdygalyk¹, <https://orcid.org/0000-0001-8171-6112>

Nazira A. Zharkinbekova², <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>

Marzhan M. Lepesova³, Latina A. Tekebaeva¹, Elena D. Belousova⁴

¹ Kazakhstan Medical University "KSPH", Almaty c., Republic of Kazakhstan;

² South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent c., Republic of Kazakhstan;

³ Kazakh medical university of continuing education, Almaty c., Republic of Kazakhstan;

⁴ The Scientific Research Institute of Pediatrics of the Russian National Research Medical University named N.I. Pirogov, the Department of Psychoneurology and Epileptology, Moscow c., Russian Federation.

Introduction: Hypsarrhythmia is manifested by chaotic asynchronous spikes with a high amplitude, mainly with slow-wave activity. This electroencephalographic pattern was first noted among a large number of patients with infantile spasms.

The triad of symptoms: infantile spasms, delayed psychomotor development and hypsarrhythmia on electroencephalography was called West syndrome, which has a gradual development both in healthy children and against the background of psychomotor delay. West's syndrome is a severe variant of epileptic diseases in children due to complex therapeutic tactics and impaired mental development. Determination of etiological causes and early diagnostic signs contributes to a more accurate prognosis and choice of therapy.

Objective: analyze and systematize publications devoted to the study of the etiology and early diagnostic signs of West syndrome.

Results: In the scientific literature, along with the diagnosis of West syndrome, terms such as infantile spasms or epileptic spasms are used. In recent years, significant advances have been made in all significant and less common aspects of the disorder, including its nomenclature, etiology, associated genetic factors, clinical diversity and complex phenotypes, as well as treatment and prognosis. West syndrome is characterized by a combination of cluster spasms, hypsarrhythmia on an electroencephalogram, and psychomotor regression. Treatment should be started as soon as possible after diagnosis, especially during infancy, to maximize seizure control and improve long-term outcomes.

Conclusions: Predictors of an unfavorable outcome of West syndrome can be considered: the structural and genetic form of the disease, neonatal seizures, the presence of epileptiform activity on electroencephalography, impaired neuropsychic development and the presence of focal pathology before spasms, the presence of seizures other than spasms, persistence of epileptiform activity in dynamics, ineffectiveness of the first therapy lines.

Key words: West syndrome, infantile spasm, infantile spasm syndrome, electroencephalography, epileptic spasms, prognosis, seizure recurrence.

Түйіндеме

ВЕСТ СИНДРОМЫ: ЭТИОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ ЕРТЕ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ БЕЛГІЛЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Бибигуль А. Абдыгалык¹, <https://orcid.org/0000-0001-8171-6112>

Назира А. Жаркинбекова², <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>

Маржан М. Лепесова³, Латина А. Текебаева¹, Елена Д. Белоусова⁴

¹ «ҚДСЖМ» Қазақстандық Медицина Университеті, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы;

² Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы;

³ Қазақ Медициналық Үздіксіз Білім Беру Университеті, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы;

⁴ Педиатрия ғылыми-зерттеу институты, Ресей ұлттық ғылыми медициналық университеті. Н.И. Пирогов, психоневрология және эпилептология кафедрасы, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы.

Кіріспе: Гипсаритмия жоғары амплитудалы хаотикалық синхронды емес спайктармен, негізінен баяу толқындық белсенділікпен көрінеді. Бұл электроэнцефалографиялық белгі (паттерн) алғаш рет инфантильді спазмы бар пациенттердің көпшілігінде байқалды. Симптомдардың үштігі: инфантильді тырысулар, психомоторлық дамудың тежелуі және электроэнцефалографиядағы гипсаритмия Вест синдромы деп аталды, ол сау балаларда да, психомоторлық тежелуі бар балаларда да біртіндеп дамиды. Вест синдромы-бұл күрделі терапиялық тактикаға және ақыл-ой дамуының бұзылуына байланысты балалардың эпилептикалық ауруларының ауыр нұсқаларына жатады. Этиологиялық себептер мен ерте диагностикалық белгілерді анықтау терапияны дәлірек болжауға және таңдауға мүмкіндік береді.

Жұмыстың мақсаты: Вест синдромының этиологиясы мен ерте диагностикалық белгілерін зерттеуге арналған басылымдарды талдау және жүйелеу.

Стратегиялық ізденіс: әдебиеттерді іздеу PubMed, Cochrane library, Google Scholar және e-library электронды базаларында жүргізілді (Веста синдромы, балалардың спазмы, нәрестелік құрысулар синдромы, электроэнцефалография, эпилептикалық құрысулар, болжам, ұстаманың қайталануы, балалар, терапия). Мәселенің сипаттамаларын көрсететін тиісті жұмыстар шолуда сипаттау үшін қабылданды.

Нәтижесі: ғылыми әдебиеттерде "Вест синдромы" диагнозымен қатар инфантильді спазмдар немесе эпилептикалық спазмдар сияқты терминдер қолданылады. Соңғы жылдары бұл бұзылыстың барлық маңызды және аз кездесетін аспектілері, оның номенклатурасы, этиологиясы, байланысты генетикалық факторлар, клиникалық белгілердің әртүрлілігі және күрделі фенотиптер, емдеу және болжау сияқты маңызды жетістіктерге қол жеткізілді. Вест синдромы кластерлік спазмдардың, электроэнцефалограммадағы гипсаритмияның және психомоторлық регрессияның үйлесімімен сипатталады. Терапияны диагнозды анықтағаннан кейін, әсіресе нәресте кезінен бастап, ұстамаларды барынша бақылауға және ұзақ мерзімді нәтижелерді жақсартуға қол жеткізу керек.

Қорытындылар: Вест синдромының қолайсыз нәтижесін болжаушылар деп санауға болады: аурудың құрылымдық және генетикалық формасы, неонатальды құрысулар, электроэнцефалографияда эпилептиформалық белсенділіктің болуы, нейropsychикалық дамудың бұзылуы және құрысуларға дейін фокустық патологияның болуы, құрысулардан басқа басқа ұстамалардың болуы, динамикада эпилептиформалық белсенділіктің сақталуы, бірінші қатардағы терапияның тиімсіздігі.

Түйінді сөздер: Вест синдромы, балалардың құрысуы, нәрестелік құрысу синдромы, электроэнцефалография, эпилептикалық құрысулар, болжам, ұстаманың қайталануы.

Библиографическая ссылка:

Абдыгалык Б.А., Жаркинбекова Н.А., Лепесова М.М., Текебаева Л.А., Белоусова Е.Д. Синдром Веста: этиология и ранние диагностические признаки. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 1(Т.24). С. 157-166. doi 10.34689/SH.2022.24.1.018

Abdygalyk B.A., Zharkinbekova N.A., Lepesova M.M., Tekebaeva L.A., Belousova E.D. Vesta syndrome: etiology and early diagnostic signs. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 157-166. doi 10.34689/SH.2022.24.1.018

Абдыгалык Б.А., Жаркинбекова Н.А., Лепесова М.М., Текебаева Л.А., Белоусова Е.Д. Вест синдромы: этиологиясы және ерте диагностикалық белгілері. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 157-166. doi 10.34689/SH.2022.24.1.018

Введение

В своей научной работе, опубликованной в журнале «Lancet» в 1841 году W.J.West впервые дает описание инфантильных спазмов, которыми страдал его сын. Ему удалось акцентировать внимание на непрерывном прогрессировании, особенно в психомоторной сфере [76]. Ранее заболевание считалось неизлечимым до момента открытия действия на приступы адренокортикотропного гормона. Гипсаритмия (hypsi – с греческого «высокий», а arrythmia – «отсутствие ритма») проявляется хаотичными несинхронными спайками с высокой амплитудой, преимущественно с медленно-волновой активностью. Данный электроэнцефалографический паттерн, впервые был отмечен среди большого количества пациентов с инфантильными спазмами еще в 1950-х годах [6]. Далее, спустя 10 лет изучения, такую триаду симптомов, как инфантильные спазмы, задержка психомоторного развития и гипсаритмия на электроэнцефалографии (ЭЭГ) решили называть синдромом Веста [24]. Выявление участков поражения головного мозга при функциональной нейровизуализации привело к дополнительному изучению формы эпилепсии, которая ранее определялась как генерализованная [12]. Оценка эффективности применения вигабатрина и положительный результат в динамике лечения дали новый старт в изучении и терапии пациентов с синдромом Веста [11], [28]. В 1984 году S.Ohtahara в своей работе охарактеризовал развитие и взаимосвязь трех форм эпилептических энцефалопатий в зависимости от возраста: ранняя эпилептическая энцефалопатия – синдром Веста, а затем синдром Леннокса-Гасто [53]. Синдром Веста, проявляющийся триадой признаков, имеет постепенное развитие, с возможностью появления первых симптомов как у здоровых детей, так и на фоне психомоторной задержки [2].

Синдром Веста также известен как инфантильные спазмы (ИС), и это возрастное расстройство, которое обычно возникает в течение первого года жизни с пиком между 4 и 7 месяцами. Некоторые случаи возникают в возрасте до 14 лет, о чем свидетельствует Международная лига против эпилепсии (ILAE), которая демонстрирует, что состояние не ограничивается первым годом жизни. Заболеваемость встречается в 2–5 случаев на 10 000 новорожденных, причем чаще болеют мальчики [5], [79], [61]. Спазмы являются

основным клиническим признаком данного состояния. Спазмы – это внезапные и короткие сокращения мышц шеи, туловища и конечностей, которые происходят в разное время, от долей секунды до 1-2 с. Спазмы обычно возникают группами и колеблются от нескольких до сотен в течение 1 дня. Спазмы часто возникают при пробуждении или засыпании. Рывки обычно сгибательные, но также могут быть разгибательными или смешанными. Спазмам иногда предшествует плач или крик, и они иногда ассоциируются с другими клиническими явлениями, такими как цианоз, бледность, отклонение глаз и изменение частоты дыхания или сердечного ритма [79], [77], [48].

Синдром Веста относится к тяжелым вариантам эпилептических заболеваний детей ввиду сложной терапевтической тактики и значительного нейропсихического регресса. Определение этиологических причин и ранних диагностических признаков способствует более точному прогнозу и выбору терапии.

Цель: проанализировать и систематизировать публикации, посвященные вопросам изучения этиологии и ранних диагностических признаков синдрома Веста.

Стратегия поиска. Поиск литературы был осуществлен в электронных базах PubMed, The Cochrane library, Google Scholar и e-library по ключевым словам (синдром Веста, детский спазм, синдром инфантильных спазмов, ЭЭГ, эпилептические спазмы, прогноз, рецидив приступа, дети, терапия). Глубина поиска составила 10 лет, однако для характеристики эволюции диагностики были взяты и более отдаленные даты индексации. Основная литература набиралась за период с 1919 по 2020 г, за исключением статей, характеризующих эволюцию диагностики. Релевантные работы, отражающие характеристики проблемы были приняты для описания в обзоре.

Источники отбирались в соответствии с базовым контекстом исследования. Преимущество отдавалось публикациям в рецензируемых изданиях. На первом этапе был отобран общий массив статей, из которого были отфильтрованы наиболее подходящие по ключевым словам и контексту.

Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, полные версии статей, диссертации, протоколы диагностики на русском и английском языках

с открытым доступом. Поиск информации осуществлялся по ключевым словам.

Критериями исключения статьи, авторефераты и научные публикации, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и тезисы. В ходе поиска было найдено 151 источник, из которых для более подробного изучения было отобрано и проанализировано 80 источников (Рисунок 1). Для

поиска были использованы следующие поисковые запросы: синдром Веста, детский спазм, синдром инфантильных спазмов, ЭЭГ, эпилептические спазмы, прогноз, рецидив приступа, дети, терапия.

Тема исследования выполнена в рамках проекта докторской диссертации по одноименному направлению.

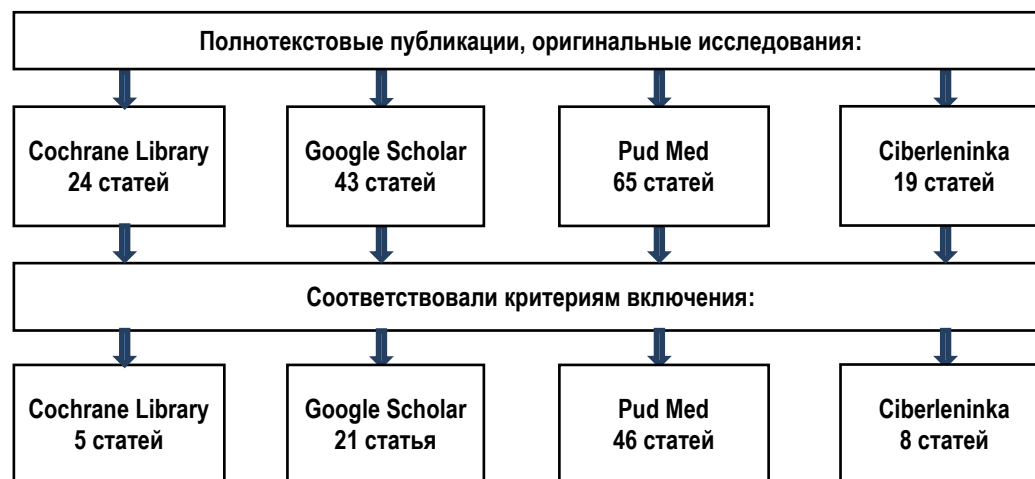


Рисунок 1. Поиск и отбор литературных источников для анализа по синдрому Веста с 1979 по 2020 гг.

Результаты исследования и обсуждение Эволюция изучения синдрома Веста

В научной литературе, а также в клинической практике наряду с диагнозом «синдром Веста» применяются такие термины, как инфантильные спазмы (ИС) в соответствии с наиболее значимым клиническим событием, и эпилептические спазмы (ЭС), так как данное расстройство может начаться и вне младенческого возраста [13], [66].

Термины синдром Веста и ИС относятся к классическим и по-прежнему часто цитируются в литературе. Термин ЭС был включен в общее определение «синдрома инфантильных спазмов» (ИС), поскольку различные типы приступов, ЭЭГ и особенности развития имеют тенденцию происходить все вместе и одновременно [41], [22].

ИС относится к группе «ранних эпилептических энцефалопатий», характеризующихся тяжелыми, лекарственно-устойчивыми эпилептическими расстройствами с началом в раннем возрасте, связанными со стойкими аномалиями ЭЭГ и когнитивными дефектами.

По определению, в этой группе расстройств судороги сами по себе могут вносить вклад, помимо причинно-следственных связей, в прогрессирование церебральной дисфункции [22, 64, 44, 8]. Иctalный фенотип является результатом клеточного / молекулярного каскада, который, в свою очередь, отвечает за аномалии развития нервной системы. Также, в литературе есть данные о существовании иctalного феномена без связанных аномалий ЭЭГ [9]. В ряде исследований термины – синдром Веста, инфантильные спазмы, эпилептические спазмы и синдром инфантильных спазмов по-прежнему используются как взаимозаменяемые.

За последние годы были достигнуты значительные успехи во всех значимых и менее распространенных аспектах данного расстройства, включая его номенклатуру, этиологию, связанные генетические факторы, разнообразие клинических признаков и сложные фенотипы, а также методы лечения и прогноз [44, 8, 9].

По разным оценкам, инфантильные спазмы встречается примерно в 0,249 случаев на 1000 живорождений [35] с общей распространенностью 1 на 10 000 детей в возрасте 10 лет [43], [18]. Число детей, страдающих данным заболеванием, относительно постоянно по данным популяционных исследований [35]. Оба пола подвержены относительно одинаково подвержены заболеванию, однако ряд авторов, отмечает незначительное преобладание мужского пола в группе пациентов.

ИС первоначально были классифицированы как идиопатические, криптогенные и симптоматические на основании клинической оценки. Первая и вторая группы включают пациентов с нормальным и нарушенным неврологическим развитием, соответственно, до появления симптомов и без установленной причины. В последнюю группу входят дети с нарушением развития и признанной этиологией [23].

Некоторые случаи синтетически делятся на «криптогенные» и «симптоматические». Комиссия по классификации и терминологии ILAE в 2010 году заменила «криптогенные» и «симптоматические» на «криптогенные» и «симптоматические» генетические, структурные, метаболические и неизвестные этиологии [48].

Роль генетики как этиологического фактора

По данным I.E. Scheffer et al. [64], большинство генов, участвующих в ИС, демонстрируют

генотипическую гетерогенность, как это происходит с другими неврологическими расстройствами. Генетическая предрасположенность вызывать ИС была выдвинута *O. Dulac et al.* [19] и *K. Hemminki et al.* [33], на основании наблюдения, что вероятность наличия ИС повышалась в семьях, в которых другие члены были затронуты эпилептическими припадками. Генетическая предрасположенность в случаях ИС подтверждается также сообщениями об ИС у близнецов. В этом отношении *L. Pavone et al.* [55] впервые описали возникновение ИС у монозиготных близнецов, у которых симптомы начались в течение короткого промежутка времени (несколько часов) друг от друга.

Подобные результаты были зафиксированы *G. Coppola et al.* [15] в трех независимых группах монозиготных близнецов: в каждой группе близнецов эпилептические спазмы возникали в один и тот же день, в течение нескольких часов между близнецами. Этот феномен трудно объяснить: возможно, что связанное со временем, предварительно запрограммированное молекулярное / клеточное событие может действовать, вызывая у данного человека начало и общее возникновение спазмов, что в некоторой степени похоже на запрограммированные явления апоптоза и клеточного развития [55], [56]. Другое, вероятно, дополнительное объяснение может заключаться в том, что триггеры окружающей среды одновременно влияют на генетически предрасположенных монозиготных близнецов [56].

Непосредственное участие генов в этиологии ИС было связано с обнаружением мутаций гена гомеобокса (ARX1), и гена циклин-зависимой киназы 5 (CDKL5), локализованных в области Xp22 хромосомы человека, у пациентов со сложными фенотипами пороков развития и ИС и ЭС [43], [56], [54]. Эти два гена широко экспрессируются в головном мозге плода, и их роль в развитии мозга убедительно доказана [41], [56,54,37,74,29,75,20].

В обзоре *A.R. Paciorkowski et al.* [54], мутации в генах, не связанных с X хромосомой, включая PAFAN1B1 / LIS1, DCX и TUBA1A, также часто связаны с ИС [56]. Эти гены экспрессируются в ГАМК-ергических интернейронах, и их мутации рассматриваются как прямая причина ИС, вторичных по отношению к разрушению нейрональных клеток во время эмбриогенеза [8], [54], [29].

Недавние исследования расширили спектр генов, связанных с ИС, за счет включения мутаций в WDR45 [47], [49], KCNQ2 R198Q [46], SLC1A4 (вариант) [14], RARS2 [52], UBA5 [16], IARS2 [67], гены hCDKL5 [34] и PHACTR1 [32]. Исследование когорты из 56 китайских семей с ИС, выявило 17 новых генов-кандидатов ИС: ATP2A2, CD99L2, CLCN6, CYFIP1, CYFIP2, GNB1, GPT2, HUWE 1, KMT2D, MYO18A, NOS3, RYR2, RYR1, RYR1 RYR3, TAF1, TECTA и UBA [58].

Дополнительные причинные факторы

Структурные нарушения головного мозга

К структурным аномалиям головного мозга, являющимися хорошо известными причинами ИС и ЭС относятся: лиссэнцефалия, фокальная корковая дисплазия, полимикригиагидранэнцефалия [51] и гемимегалэнцефалия. Тем не менее, данные патологии

также являются генетически ассоциированными. Так, например, гены PAFAN1B1 / LIS1 и DCX, связаны с классической лиссэнцефалией, по-видимому, связаны и с ИС примерно у 80% пораженных детей. Гетерозиготная мутация de novo гена KIF2A, также была описана у ребенка с лиссэнцефалией, задержкой развития и ИС [70]. При этом, недавно было обнаружено, что у ребенка с ИС и перивентрикулярной узловой гетеротопией была также обнаружена несбалансированная хромосомная транслокация 3p26.2-10p15.1 и дупликация 6q22.31 [36]. Есть также данные, что у детей с новой гомозиготной нонсенс-мутацией в гене B3GALNT2 были обнаружены клинические признаками, совместимые с диагнозом синдрома Уокера-Варбурга, ИС и нейросенсорной тугоухости [3].

Сложные синдромы пороков развития

Синдромы Дауна, Паллистера-Киллиана и Вильямса-Бёрена часто ассоциировались с ИС. По данным *S. Tapp et al.* [69], распространенность эпилептических приступов у пациентов с синдромом Дауна колеблется от 1 до 13%: среди данной группы от 6% до 32% это пациенты с ИС.

Мозаицизм при тетрасомии хромосомы 12p является основной причиной синдрома Паллистера-Киллиана: у пораженных пациентов наблюдается пигментация кожи, битемпоральная алопеция, грубое лицо, эпилептические припадки и умственная отсталость. Примечательно, что у этих пациентов наблюдается поздний ЭС [10].

Синдром Вильямса-Бёрена (СВБ) связан с хромосомной микроделецией, проявляющейся в характерных чертах лица и проблемах с сердцем, связанных с умственной отсталостью. *C.R. Marshall et al.* [45] в своей работе сообщили о пациенте с СВБ с ИС, имеющим в генетическом тесте большую делецию на хромосоме 7q11.23-q21.11, включающую ген MAGI2.

Врожденные нарушения обмена веществ

Фенилкетонурия (ФКУ) — это врожденное нарушение обмена веществ, вызванное мутацией гена, кодирующего фермент фенилаланингидроксилазу (ФАГ), который превращает аминокислоту фенилаланин в тирозин и другие компоненты. В доскрининговую эпоху заболеваемость фенилкетонурией достигала 1 на 5000 новорожденных и характеризовалась гипопигментацией кожи, тяжелой задержкой развития и судорогами, включая ИС. У нелеченных пациентов тяжелая мозговая демиелинизация и аномалии серого вещества являются причиной тяжелой церебральной недостаточности. Редкий, но более тяжелый подтип ФКУ — это заболевание, связанное с дефицитом тетрагидробиоптерина (BH4), кофермента промежуточного обмена ароматических аминокислот. У нелеченных пациентов с данной патологией достаточно часто есть сопутствующие симптомы задержки развития и эпилептических приступов типа ИС [26].

Ранние врожденные нарушения метаболизма могут проявляться ИС в качестве первого проявления. *M.T. Alrifai et al.* [5] в группе из 80 детей с ИС зарегистрировали диагноз нейрометаболических расстройств у 10 (12,5%): в структуре отмечались такие состояния, как этилмалоникацидурия,

некетотихиперглицинемия (вызванная геном GCSH), гиперинсулинемическая гипогликемия (HNF17), нарушения функции короткоцепочечного ацилкофермента А, дефицит дегидрогеназы (ассоциированный с геном ACADS), дефицит кофактора молибдена (подтипы MOCSH), вызванный нарушением в гене SLC22A5 и неонатальная гипогликемия, вторичная по отношению к гипопитуитаризму (подтип SPHD15). ИС также могут быть клиническим признаком у детей с глициновой энцефалопатией (вызванной нарушениями в генах GLDC и GCST); DEND (задержка развития, эпилепсия, неонатальный диабет, вызванный геном KCNJ 11); метилмалоникацидурия (вызванная геном MUT), болезнь мочи кленового сиропа (вызванная генами BCKDHA, BCKDHB, DBT и DLD) и пропионовая ацидемия (вызванная генами PCCA и PCCB).

Сообщалось также об ИС у детей с нейродегенеративными расстройствами, включая лейкодистрофию глобоидных клеток, болезнь Краббе (вызванную геном GALC) и болезнь Менкеса (вызванную геном ATP7A) [30, 68, 65]. Редкие заболевания, связанные с ИС, также включают церебротендинный ксантоматоз (вызываемый геном CYP27A1) [27]; дефицит транспорта глюкозы 1 (вызванный мутациями в экзоне 9 гена SLC2A1) [40]; нарушения гликозилирования [59] (вызванные генами ALG1,6,11: подтипы CDG и CDG 1x).

Следует отметить, также пиридоксин-зависимая эпилепсия (ПДЭ) может проявляться различными типами тяжелых припадков, парциальных и генерализованных припадков, атонических и миоклонических припадков, судорожного эпилептического статуса и ИС [71], [57].

Ответ на терапию, как один из предикторов

Таким образом, синдром Веста или в литературе также могут встречаться такие определения, как ИС или ЭС это возрастная эпилептическая энцефалопатия младенчества, характеризующаяся эпилептическими спазмами сгибательного / разгибательного типа, которые обычно возникают кластерами, гипсаритмией на ЭЭГ и задержкой или регрессом развития. Как было описано выше, заболевание часто имеет генетически-ассоциированную этиологию, наряду со структурной патологией центральной нервной системы. Терапию следует начинать как можно скорее после выявления спазмов в младенческом возрасте для максимально быстрого достижения контроля приступов и улучшения отдаленных результатов заболевания.

На основе научно обоснованных практических рекомендаций с полным обзором литературы на сегодняшний день считается, что адренкортикотропный гормон (АКТГ) и вигабатрин являются единственными препаратами с доказанной эффективностью для лечения первой линии синдрома Веста [44], [26]. Однако долгосрочные исследования показывают, что у значительного числа пациентов, принимавших АКТГ или вигабатрин, наблюдались рецидивы эпилептических спазмов или развитие других приступов [44].

В предыдущих исследованиях также сообщалось как об индивидуальных факторах пациентов, так и о параметрах лечения, которые, по-видимому, также влияют на прогноз развития нервной системы и судорог.

Хотя эти исследования дали противоречивые результаты [50, 62, 4, 39, 27, 42, 31], существует общее мнение, что исходы в наибольшей степени зависят от основных заболеваний и могут быть более благоприятными при криптогенной этиологии заболевания. Раннее распознавание и быстрое лечение могут улучшить исходы у некоторых пациентов, особенно у пациентов с криптогенным синдромом Веста [26], [39].

Прогностические признаки ЭЭГ

Помимо, перечисленных выше признаков возможные прогностические индикаторы, связанные с благоприятным прогнозом, включают нормальное развитие до начала эпилептических спазмов, нормальные результаты визуализирующих исследований, отсутствие других типов судорог и устойчивый ответ на терапию без рецидивов [60]. Большинство детских неврологов считают, что эффективное лечение синдрома Веста должно приводить как к прекращению эпилептических спазмов, так и к разрешению гипсаритмии на ЭЭГ. Однако прогностическое значение результатов ЭЭГ для контроля эпилептических спазмов формально оценивалось лишь в нескольких работах [80].

Типичным паттерном ЭЭГ при данной патологии является гипсаритмия, которую Гиббс определил как хаотическую и дезорганизованную базальную активность с медленными волнами высокой амплитуды и фокальными или мультифокальными всплесками, которые являются асинхронными и неритмичными [45]. Гипсаритмия обычно возникает во время сна с медленным движением глаз и исчезает во время бодрствования, сна с быстрым движением глаз и спазма.

Оценка ЭЭГ, безусловно, важна для диагностики ИС, при том, даже в тех случаях, где гипсаритмия может отсутствовать. *R.N.Caraballo et al.* [9] проанализировали 16 пациентов с кластерами спазмов и отметили фокальные спайки на семи ЭЭГ, двусторонние спайки или спайки и волны в двух мультифокальных спайках на пяти ЭЭГ и нормальные результаты на двух ЭЭГ. Нормальная ЭЭГ исключает диагноз синдрома Веста [21].

Следует также отметить, что задержка нервной системы играет важную роль в лечении синдрома Веста. Эта задержка считается строгим критерием диагностики и важной конечной точкой для достижения хорошего результата. Пациенты обычно демонстрируют соответствующую психомоторную отсталость, но некоторые более легкие формы сохраняют определенные когнитивные профили. Задержка развития может присутствовать до, во время или после начала спазмов [72]. При этом, характеристики инфантильных спазмов отличаются от типичных судорожных спазмов, и эти спазмы могут быть не распознаны изначально. Недавнее многоцентровое ретроспективное исследование *S. Auvin et al.* [7] продемонстрировало сложность правильного и своевременного выявления детских спазмов. Авторы включили 83 пациента с доступными данными о задержке диагностики и продемонстрировали, что большинство опрошенных практикующих врачей (83%)

не могли объяснить клиническую картину в этих случаях. Предлагаемые диагнозы включали поведенческие расстройства или органические заболевания, такие как гастроэзофагеальный рефлюкс (7%), запор (7%) или колит (3%).

В другом исследовании [74] была предложена исчерпывающая блок-схема для установления диагноза ИС, включая анамнез и физическое обследование с последующей видео-ЭЭГ, которую можно продлить на 24 часа или повторить через 1-2 недели, если гипсаритмия или другие электрические аномалии не найдены.

Если по истечении этого времени на ЭЭГ нет свидетельств судорог, следует рассмотреть другие условия. Для выявления потенциальных структурных аномалий, ишемических поражений или очаговых поражений необходимо провести магнито-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Пациенты с нормальными результатами инструментальных обследований могут пройти генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов генов-кандидатов, набор сравнительной геномной гибридизации и типичную панель генов эпилепсии, а также метаболические тесты для выяснения их состояния. Наиболее важным аспектом прогноза синдрома Веста является терапия, которая должна устранить спазмы и нормализовать ЭЭГ паттерн, с целью регресса задержки нервного развития.

Прогноз

Сосредоточившись на результатах развития, у пациентов с ИС важно учитывать многие аспекты. Основное значение имеют лежащая в основе этиология и время от начала первых симптомов до начала лечения [79]. Лучшие результаты развития отмечаются у пациентов без установленной этиологии и даже лучше у тех, кто лечился гормональной терапией, а не вигабатрином [7]. В частности, криптогенные пациенты могут иметь хороший или почти хороший результат в 54,3% случаев [38], в то время как только 12,5% пациентов с симптомами имеют нормальный исход [78]. Значение отложенной терапии играет значительную роль в прогнозе и подтверждено в ряде исследований. Так, в ретроспективном исследовании, в котором участвовали только пациенты с криптогенной этиологией, *S.Kivivirt и соавт.* [39] предложили длительное лечение высокими дозами тетракозактида с последующим пероральным приемом кортикостероидов в течение примерно 9 месяцев. Они показали, что нормальный когнитивный результат был достигнут у всех пациентов, получавших лечение в течение 1 месяца после начала ИС, и только у 40% из тех, кто начал лечение позже. Благоприятный когнитивный результат с более коротким интервалом до лечения (<3 недели, <4 недели) также был оценен в недавних исследованиях, в которых собирались пациенты как с криптогенными, так и с симптоматическими спазмами [17].

По данным исследования *Прыгуновой Т.М. и др.* [1] позитивное прогностическое значение для купирования спазмов имели: нормальное нервно-психическое развитие до дебюта спазмов, отсутствие эпилепсии или наличие региональной эпилепсии на ЭЭГ в

динамике, наличие диффузных изменений на МРТ. Негативное прогностическое значение имели: неонатальные судороги, наличие эпилепсии на ЭЭГ и очагового дефицита до спазмов, наличие других приступов, кроме спазмов, патология зрения и слуха, необходимость применения ≥ 2 препаратов. У пациентов, достигших ремиссии, была отмечена лучшая компенсация моторного и психоречевого развития.

Заключение.

Таким образом, предикторами неблагоприятного исхода синдрома Веста можно считать: структурную и генетическую форму заболевания, неонатальные судороги, наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ, нарушение нервно-психического развития и наличие очаговой патологии до спазмов, наличие других приступов кроме спазмов, сохранение эпилептиформной активности в динамике и неэффективность терапии первой линии. Определение этиологических причин и ранних диагностических признаков способствует более точному прогнозу и выбору терапии.

Вклад авторов: Все авторы внесли посильный вклад при написании 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.

Список литературы:

1. Прыгунова Т.М., Антупенко Е.А., Мухин К.Ю. Предикторы неблагоприятного исхода синдрома Веста // Аспирантский вестник Поволжья. 2020. №1–2. С. 68–74. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.68-74>
2. Синдром Веста [Электронный ресурс]. URL: http://epidoc.ru/syndromes/ilae/west_syndrome.html (дата обращения: 13.05.2021).
3. Al Dhaibani M.A., El-Hattab A.W., Ismayl O., Suleiman J. B3GALNT2 - Related Dystroglycanopathy: Expansion of the Phenotype with Novel Mutation Associated with Muscle-Eye-Brain Disease, Walker-Warburg Syndrome, Epileptic Encephalopathy-West Syndrome, and Sensorineural Hearing Loss // *Neuropediatrics*. 2018. № 4(49). С. 289–295. DOI:10.1055/s-0038-1651519.
4. Appleton R.E. West syndrome: Long-term prognosis and social aspects // *Brain and Development*. 2001. № 7(23). С. 688–691. DOI:10.1016/S0387-7604(01)00264-9.
5. Alrifai M.T., Alshaya M.A., Abulaban A., Alfadhel M. Hereditary neurometabolic causes of infantile spasms in 80 children presenting to a tertiary care center // *Pediatric Neurology*. 2014. № 3(51). С. 390–397. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2014.05.015.
6. Atlas of Electroencephalography // *Neurology*. 1954. № 4(4). С. 321–321. DOI:10.1212/wnl.4.4.321.
7. Auvin S., Hartman A.L., Desnoux B., Moreau A.C., Alberti C., Delanoe C., Romano A., Terrone G., Kossoff E.H., Del Giudice E., Titomanlio L. Diagnosis delay in West syndrome: Misdiagnosis and consequences // *European Journal of Pediatrics*. 2012. № 11(171). С. 1695–1701.

DOI:10.1007/s00431-012-1813-6.

8. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., Buchhalter J., et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009 // *Epilepsia*. 2010. № 4(51). C. 676–685. DOI:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.

9. Caraballo R.H., Ruggieri V., Gonzalez G., Cersósimo R., Gamboni B., Rey A., Poveda J.C.P., Dalla Bernardina B. Infantile spasms without hypsarrhythmia: A study of 16 cases // *Seizure*. 2011. № 3(20). C. 197–202. DOI:10.1016/j.seizure.2010.11.018

10. Cerminara C., Compagnone E., Bagnolo V., Galasso C., Lo-Castro A., Brinciotti M., Curatolo P. Late-onset epileptic spasms in children with pallister-killian syndrome: A report of two new cases and review of the electroclinical aspects // *Journal of Child Neurology*. 2010. № 2(25). C. 238–245. DOI:10.1177/0883073809336933.

11. Chiron C., Dulac O., Luna D., Palacios L., Mondragon S., Beaumont D., Mumford J.P. Vigabatrin in infantile spasms. № 8685(335)Elsevier, 10.02.1990.

12. Chugani H.T., Shields W.D., Shewmon D.A., Olson D.M., Phelps M.E., Peacock W.J. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment // *Annals of Neurology*. 1990. № 4(27). C. 406–413. DOI:10.1002/ana.410270408.

13. Commission on Classification and Terminology of the... - Академия Google [Электронный ресурс]. URL: [https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes&journal=Epilepsia&volume=30&pages=389-399&publication_year=1989](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Proposal+for+revised+classification+of+epilepsies+and+epileptic+syndromes&journal=Epilepsia&volume=30&pages=389-399&publication_year=1989) (дата обращения: 13.05.2021).

14. Conroy J., Allen N.M., Gorman K., O'Halloran E., et al. Novel European SLC1A4 variant: Infantile spasms and population ancestry analysis // *Journal of Human Genetics*. 2016. № 8(61). C. 761–764. DOI:10.1038/jhg.2016.44.

15. Coppola G., Grosso S., Verrotti A., D'Aniello A., Pascotto A. Simultaneous Onset of Infantile Spasms in Monozygotic Twins // *Pediatric Neurology*. 2010. № 2(43). C. 127–130. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2010.04.010.

16. Daida A., Hamano S. ichiro, Ikemoto S., Matsuura R., Nakashima M., Matsumoto N., Kato M. Biallelic loss-of-function UBA5 mutations in a patient with intractable West syndrome and profound failure to thrive // *Epileptic Disorders*. 2018. № 4(20). C. 313–318. DOI:10.1684/epd.2018.0981.

17. D'Alonzo R., Rigante D., Mencaroni E., Esposito S. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. № 2(38)Springer International Publishing, 01.02.2018.

18. Donner M. Incidence and Aetiology of Infantile Spasms from 1960 to 1976: a Population Study in Finland // *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1979. № 3(21). C. 333–343. DOI:10.1111/j.1469-8749.1979.tb01625.x.

19. Dulac O., Feingold J., Plouin P., Chiron C., Pajot N., Ponsot G. Genetic Predisposition to West Syndrome // *Epilepsia*. 1993. № 4(34). C. 732–737. DOI:10.1111/j.1528-1157.1993.tb00454.x.

20. Elia M., Falco M., Ferri R., Spalletta A., Bottitta M., Calabrese G., Carotenuto M., Musumeci S.A., Lo Giudice M., Fichera M. CDKL5 mutations in boys with severe encephalopathy and early-onset intractable epilepsy //

Neurology. 2008. № 13(71). C. 997–999. DOI:10.1212/01.wnl.0000326592.37105.88.

21. Faulkner M.A., Tolman J.A. Safety and Efficacy of Vigabatrin for the Treatment of Infantile Spasms // *Journal of Central Nervous System Disease*. 2011. (3). C. JCNSD.S6371. DOI:10.4137/jcnst.s6371.

22. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., Higurashi N., Hirsch E., et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. 2017. № 4(58). C. 522–530. DOI:10.1111/epi.13670.

23. Gaily E., Jonsson H., Lappi M. Visual fields at school-age in children treated with vigabatrin in infancy // *Epilepsia*. 2009. № 2(50). C. 206–216. DOI:10.1111/j.1528-1167.2008.01961.x.

24. Gastaut H., Roger J., Soulayrol R., Salamon G., Regis H., Lob H. Encéphalopathie myoclonique infantile avec hypsarythmie (syndrome de West) et sclérose tubéreuse de Bourneville // *Journal of the Neurological Sciences*. 1965. № 2(2). C. 140–160. DOI:10.1016/0022-510X(65)90077-8.

25. Ghosh S., Rao P. High-Dose-Rate Orthogonal Intracavitary Brachytherapy with 9 Gy/Fraction in Locally Advanced Cervical Cancer: Is it Feasible?? // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2016. № S1(66). C. 452–458. DOI:10.1007/s13224-015-0812-8.

26. Go C.Y., MacKay M.T., Weiss S.K., Stephens D., Adams-Webber T., Ashwal S., Snead O.C. Evidence-based guideline update: Medical treatment of infantile spasms: Report of the guideline development subcommittee of the American academy of neurology and the practice committee of the child neurology society // *Neurology*. 2012. № 24(78). C. 1974–1980. DOI:10.1212/WNL.0b013e318259e2cf.

27. Goh S., Kwiatkowski D.J., Dorer D.J., Thiele E.A. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex // *Neurology*. 2005. № 2(65). C. 235–238. DOI:10.1212/01.wnl.0000168908.78118.99.

28. Gram L., Sabers A., Dulac O. Treatment of pediatric epilepsies with γ -vinyl GABA (vigabatrin) // *Epilepsia*. 1992. (33 Suppl 5). C. S26-9.

29. Guerrini R., Filippi T. Topical Review: Neuronal Migration Disorders, Genetics, and Epileptogenesis // *Journal of Child Neurology*. 2004. № 3(19). C. 287–299. DOI:10.1177/08830738040190030401.

30. Gullotta F., Pavone L., Mollica F., Grasso S., Valenti C. Krabbe's disease with unusual clinical and morphological features // *Neuropadiatrie*. 1979. № 4(10). C. 395–400. DOI:10.1055/s-0028-1085341.

31. Guzzetta F. Cognitive and behavioral outcome in West syndrome // *Epilepsia*. 2006. № SUPPL. 2(47). C. 49–52. DOI:10.1111/j.1528-1167.2006.00689.x.

32. Hamada N., Ogaya S., Nakashima M., Nishijo T., Sugawara Y., Iwamoto I., Ito H., Maki Y., Shirai K., Baba S., Maruyama K., Saitsu H., Kato M., Matsumoto N., Momiyama T., Nagata K.I. De novo PHACTR1 mutations in West syndrome and their pathophysiological effects // *Brain*. 2018. № 11(141). C. 3098–3114. DOI:10.1093/brain/awy246.

33. Hemminki K., Li X., Johansson S.E., Sundquist K., Sundquist J. Familial risks for epilepsy among siblings

based on hospitalizations in Sweden // *Neuroepidemiology*. 2006. № 2(27). С. 67–73. DOI:10.1159/000094976.

34. *Jdila M. Ben, Triki C., Rhouma B. Ben, Jomaa R. Ben, Issa A. Ben, Ammar-Keskes L., Kamoun F., Fakhfakh F.* A novel C-terminal truncated mutation in hCDKL5 protein causing a severe West syndrome: Comparison with previous truncated mutations and genotype/phenotype correlation // *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2019. (72). С. 22–30. DOI:10.1016/j.ijdevneu.2018.09.006.

35. *Jia J.L., Chen S., Sivarajah V., Stephens D., Cortez M.A.* Latitudinal differences on the global epidemiology of infantile spasms: Systematic review and meta-analysis. № 1(13)BioMed Central Ltd., 29.11.2018.

36. *Jones K., Weiss S.K., Minassian B.* Infantile spasms with periventricular nodular heterotopia, unbalanced chromosomal translocation 3p26.2 -10p15.1 and 6q22.31 duplication // *Clinical Case Reports*. 2016. № 7(4). С. 675–677. DOI:10.1002/ccr3.591.

37. *Kato M., Das S., Petras K., Sawaisi Y., Dobyns W.B.* Polyalanine expansion of ARX associated with cryptogenic West syndrome // *Neurology*. 2003. № 2(61). С. 267–268. DOI:10.1212/01.wnl.0000068012.69928.92.

38. *Karvelas G., Lortie A., Scantlebury M.H., Duy P.T., Cossette P., Carmant L.* A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms // *Seizure*. 2009. № 3(18). С. 197–201. DOI:10.1016/j.seizure.2008.09.006.

39. *Kivity S., Lerman P., Ariel R., Danziger Y., Mimouni M., Shinnar S.* Long-term Cognitive Outcomes of a Cohort of Children with Cryptogenic Infantile Spasms Treated with High-dose Adrenocorticotrophic Hormone // *Epilepsia*. 2004. № 3(45). С. 255–262. DOI:10.1111/j.0013-9580.2004.30503.x.

40. *Lee H.H., Hur Y.J.* Glucose transport 1 deficiency presenting as infantile spasms with a mutation identified in exon 9 of SLC2A1 // *Korean Journal of Pediatrics*. 2016. № Suppl 1(59). С. S29–S31. DOI:10.3345/kjp.2016.59.11.S29.

41. *Lux A.L., Osborne J.P.* A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: Consensus statement of the West Delphi Group // *Epilepsia*. 2004. № 11(45). С. 1416–1428. DOI:10.1111/j.0013-9580.2004.02404.x.

42. *Lux A.L., Edwards S.W., Hancock E., Johnson A.L., Kennedy C.R., Newton R.W., O'Callaghan F.J.K., Verity C.M., Osborne J.P.* The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: A multicentre randomised trial // *Lancet Neurology*. 2005. № 11(4). С. 712–717. DOI:10.1016/S1474-4422(05)70199-X.

43. *Lux A.L.* Latest American and European updates on infantile spasms // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2013. № 3(13). С. 1–8. DOI:10.1007/s11910-012-0334-z.

44. *Mackay M.T., Weiss S.K., Adams-Webber T., et al.* Practice parameter: Medical treatment of infantile spasms: Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. № 10(62)Lippincott Williams and Wilkins, 25.05.2004.

45. *Marshall C.R., Young E.J., Pani A.M., Freckmann M.L., et al.* Infantile Spasms Is Associated with Deletion of the MAGI2 Gene on Chromosome 7q11.23-q21.11 //

American Journal of Human Genetics. 2008. № 1(83). С. 106–111. DOI:10.1016/j.ajhg.2008.06.001.

46. *Millichap J.J., Miceli F., De Maria M., Keator C., Joshi N., Tran B., Soldovieri M.V., Ambrosino P., Shashi V., Mikati M.A., Cooper E.C., Taglialetela M.* Infantile spasms and encephalopathy without preceding neonatal seizures caused by KCNQ2 R198Q, a gain-of-function variant // *Epilepsia*. 2017. № 1(58). С. e10–e15. DOI:10.1111/epi.13601.

47. *Morikawa M., Takano K., Motobayashi M., Shiba N., Kosho T., Nakazawa Y., Inaba Y.* Clinical features of a female with WDR45 mutation complicated by infantile spasms: a case report and literature review // *Brain and Development*. 2017. № 9(39). С. 804–807. DOI:10.1016/j.braindev.2017.05.003.

48. *Mytinger J.R., Weber A., Heyer G.L.* The response to ACTH is determined early in the treatment of infantile spasms // *Epileptic Disorders*. 2015. № 1(17). С. 52–57. DOI:10.1684/epd.2014.0723.

49. *Nakashima M., Takano K., Tsuyusaki Y., Yoshitomi S., et al.* WDR45 mutations in three male patients with West syndrome // *Journal of Human Genetics*. 2016. № 7(61). С. 653–661. DOI:10.1038/jhg.2016.27.

50. *Nakano T., Kato S., Ohno T., Tsujii H., Sato S., Fukuhisa K., Arai T.* Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix // *Cancer*. 2005. № 1(103). С. 92–101. DOI:10.1002/cncr.20734.

51. *Neville B.G.R.* The Origin of Infantile Spasms: Evidence from a Case of Hydranencephaly // *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1972. № 5(14). С. 644–647. DOI:10.1111/j.1469-8749.1972.tb02647.x.

52. *Ngoh A., Bras J., Guerreiro R., Meyer E., McTague A., et al.* RARS2 mutations in a sibship with infantile spasms // *Epilepsia*. 2016. № 5(57). С. e97–e102. DOI:10.1111/epi.13358.

53. *Ohtahara S.* Seizure disorders in infancy and childhood // *Brain and Development*. 1984. № 6(6). С. 511–519. DOI:10.1016/S0387-7604(84)80094-7.

54. *Paciorkowski A.R., Thio L.L., Dobyns W.B.* Genetic and biologic classification of infantile spasms. № 6(45)Elsevier, 01.12.2011.

55. *Pavone L., Mollica F., Incorpora G., Pampiglione G.* Infantile spasms syndrome in monozygotic twins. A 7-year follow-up // *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 1985. № 4(6). С. 503–506. DOI:10.1007/BF02331045.

56. *Pavone P., Striano P., Falsaperla R., Pavone L., Ruggieri M.* Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: What we know in 2013. № 9(36)Elsevier, 01.10.2014.

57. *Pavone P., Polizzi A., Marino S.D., Corsello G., Falsaperla R., Marino S., Ruggieri M.* West syndrome: a comprehensive review. № 12(41)Springer-Verlag Italia s.r.l., 01.12.2020.

58. *Peng J., Wang Y., He F., Chen C., Wu L.W., et al.* Novel West syndrome candidate genes in a Chinese cohort // *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2018. № 12(24). С. 1196–1206. DOI:10.1111/cns.12860.

59. *Pereira A.G., Bahi-Buisson N., Barnerias C., Boddaert N., Nabbout R., de Lonlay P., Kaminska A., Eisermann M.* Epileptic spasms in congenital disorders of glycosylation // *Epileptic Disorders*. 2017. № 1(19). С. 15–

23. DOI:10.1684/epd.2017.0901

60. Pellock J.M., Hrachovy R., Shinnar S., Baram T.Z., et al. Infantile spasms: A U.S. consensus report. № 10(51) John Wiley & Sons, Ltd, 01.10.2010.

61. Primec Z.R., Stare J., Neubauer D. The risk of lower mental outcome in infantile spasms increases after three weeks of hypsarrhythmia duration // *Epilepsia*. 2006. № 12(47). C. 2202–2205. DOI:10.1111/j.1528-1167.2006.00888.x.

62. Rantala H., Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome // *Epilepsia*. 1999. № 3(40). C. 286–289. DOI:10.1111/j.1528-1157.1999.tb00705.x.

63. Riikonen R., Rener-Primec Z., Carmant L., et al. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study // *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2015. № 1(57). C. 60–67. DOI:10.1111/dmcn.12573.

64. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. 2017. № 4(58). C. 512–521. DOI:10.1111/epi.13709.

65. Smpokou P., Samanta M., Berry G.T., Hecht L., Engle E.C., Lichter-Konecki U. Menkes disease in affected females: The clinical disease spectrum // *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2015. № 2(167). C. 417–420. DOI:10.1002/ajmg.a.36853.

66. Solomon D., Davey D., Kurman R., Members the F.G., et al. The Bethesda 2001 workshop. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology // *JAMA*. 2002. (287). C. 2114–2119.

67. Takezawa Y., Fujie H., Kikuchi A., Nihori T., et al. Novel IARS2 mutations in Japanese siblings with CAGSSS, Leigh, and West syndrome // *Brain and Development*. 2018. № 10(40). C. 934–938. DOI:10.1016/j.braindev.2018.06.010.

68. Tanzi R.E., Petrukhin K., Chernov I., Pellequer J.L., et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the menkes disease gene // *Nature Genetics*. 1993. № 4(5). C. 344–350. DOI:10.1038/ng1293-344.

69. Tapp S., Anderson T., Visootsak J. Neurodevelopmental Outcomes in Children with Down Syndrome and Infantile Spasms // *Journal of Pediatric Neurology*. 2015. № 2(13). C. 74–77. DOI:10.1055/s-0035-1556768.

70. Tian G., Cristancho A.G., Dubbs H.A., Liu G.T., Cowan N.J., Goldberg E.M. A patient with lissencephaly, developmental delay, and infantile spasms, due to de novo heterozygous mutation of KIF2A // *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. 2016. № 6(4). C. 599–603. DOI:10.1002/mgg3.236.

71. Van Karnebeek C.D.M., Tiebout S.A., Niermeijer J.,

et al. Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum. (59) Elsevier Inc., 01.06.2016.

72. Vigeveno F., Cilio M.R. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: A randomized, prospective study // *Epilepsia*. 1997. № 12(38). C. 1270–1274. DOI:10.1111/j.1528-1157.1997.tb00063.x.

73. Wanigasinghe J., Arambepola C., Sri Ranganathan S., Sumanasena S., Muhandiram E.C. The efficacy of moderate-to-high dose oral prednisolone versus low-to-moderate dose intramuscular corticotropin for improvement of hypsarrhythmia in west syndrome: A randomized, single-blind, parallel clinical trial // *Pediatric Neurology*. 2014. № 1(51). C. 24–30. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.014.

74. Wallerstein R., Sugalski R., Cohn L., Jawetz R., Friez M. Expansion of the ARX spectrum // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2008. № 6(110). C. 631–634. DOI:10.1016/j.clineuro.2008.03.007.

75. Weaving L.S., Christodoulou J., Williamson S.L., et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation // *American Journal of Human Genetics*. 2004. № 6(75). C. 1079–1093. DOI:10.1086/426462.

76. West W.J. ON A peculiar form of infantile convulsions // Elsevier. № 911(35). 13.02.1841.

77. Westall C.A., Wright T., Cortese F., Kumarappah A., Snead O.C., Buncic J.R. Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: An observational cohort study // *Neurology*. 2014. № 24(83). C. 2262–2268. DOI:10.1212/WNL.0000000000001069.

78. Widjaja E., Go C., McCoy B., Snead O.C. Neurodevelopmental outcome of infantile spasms: A systematic review and meta-analysis // *Epilepsy Research*. 2015. № 1(109). C. 155–162. DOI:10.1016/j.epilepsyres.2014.11.012.

79. Wong M., Trevathan E. Infantile spasms. // *Pediatr Neurol*, 2001. № 2(24)

80. Yamada K., Toribe Y., Kimizu T., Kimura S., Ikeda T., Mogami Y., Yanagihara K., Mano T., Suzuki Y. Predictive value of EEG findings at control of epileptic spasms for seizure relapse in patients with West syndrome // *Seizure*. 2014. № 9(23). C. 703–707. DOI:10.1016/j.seizure.2014.05.010.

Reference [1,2]:

1. Prygunova T.M., Antipenko E.A., Mukhin K.Yu. Prediktory neblagopriyatnogo iskhoda sindroma Vesta [Predictors of an unfavorable outcome of the West syndrome]. *Aspirantskii vestnik Povolzh'ya* [Postgraduate Bulletin of the Volga Region]. 2020. №1–2. pp.68–74. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.68-74> [in Russian]

2. Sindrom Vesta [West syndrome] [Elektronnyi resurs]. URL:http://epidoc.ru/syndromes/ilae/west_syndrome.html (accessed: 13.05.2021). [in Russian]

Контактная информация:

Абдыгалык Бибыгуль Абдыгалыковна, PhD докторант 1 курс, Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», г. Алматы, Республика Казахстан;

Почтовый адрес: А10А9В6, Республика Казахстан, г. Алматы, Аксай– 1, д. 24, кв. 26.

E-mail: bika_abd@mail.ru

Тел.: +7 (707) 799 88 30

Получена: 07 августа 2021 / Принята: 27 января 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.019

УДК 618.396+616-084

A MODERN VIEW ON THE ETHIOPATOGENESIS OF PRETERM BIRTH. REVIEW.

Anna S. Nikolaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-2642-5141>

Guliash A. Tanysheva¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

Zhanylsyn A. Ryspaeva¹, <http://orcid.org/0000-0002-1063-7908>

Zhanar M. Zhumanbayeva¹, <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

NJSC «Semey Medical University», ¹ Department of Obstetrics and Gynecology,

² Department of Nursing, Semey city, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction: Among all pregnancies worldwide, approximately 5 to 18% end prematurely, a major cause of infant morbidity and mortality. About 70% are spontaneous preterm births and have multiple comorbid causes. Prevention and treatment of preterm birth is an unresolved worldwide problem in modern obstetrics. It is for this reason that studying the pathogenetic mechanisms of preterm birth, which threaten the health and well-being of future generations and represents a major scientific challenge requiring both moral and material investment.

Aim: An analysis of the literature on the role of etiopathogenetic mechanisms of preterm birth.

Search strategy: Sources were searched in PubMed, Medline, Cochrane Library, Web of Science, Embase and Google Scholar, e-Library. The depth of the search was 10 years, from 2011 to 2021. *Inclusion criteria:* full-text articles in Russian and English, reports of cohort and randomized trials describing different etiopathogenetic mechanisms of preterm birth. This review did not include publications describing single cases, abstracts of reports, personal communications and abstracts.

Results: The search retrieved 797 articles. After reviewing titles, abstracts, and full text, 80 sources were selected for detailed review, describing all currently known etio-pathogenetic mechanisms of preterm birth. Among the most significant are the following:

1. activation of the central nervous system (pituitary and hypothalamus) by both the fetus and the mother;
2. preterm birth associated with the development of pregnancy complications, such as: detachment of the normally located placenta, severe pre-eclampsia, acute placental insufficiency, etc.;
3. triggering an inflammatory reaction and involvement of the uterine-placental complex, both with and without the identification of an infective agent.

Conclusions: The analysis of the sources once again demonstrates the polyetiology of the problem. It is clear that preterm birth continues to be an issue for a long time due to the lack of a complete understanding of the pathogenetic mechanisms.

Key words: preterm birth, etiology, pathogenesis, factors.

Резюме

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Анна С. Николаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2642-5141>

Гуляш А. Танышева¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

Жанылсын А. Рыспаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-1063-7908>

Жанар М. Жуманбаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

НАО «Медицинский университет Семей», ¹ Кафедра акушерства и гинекологии,

² Кафедра сестринского дела, г. Семей, Республика Казахстан.

Введение: Среди всех беременностей в мире примерно от 5 до 18% заканчиваются преждевременно, что является одной из основных причин младенческой заболеваемости и смертности. Около 70% – спонтанные преждевременные роды, имеют множество сочетанных причин. Профилактика и лечение преждевременных родов – это нерешенная мировая проблема в современном акушерстве. Именно поэтому изучение патогенетических механизмов преждевременных родов, которые ставят под угрозу здоровье и благополучие будущих поколений и представляет собой серьезный научный вызов, требующий как моральных, так и материальных вложений.

Цель: анализ данных литературы о роли этиопатогенетических механизмов преждевременных родов.

Стратегия поиска: поиск источников был проведен в базах PubMed, Medline, Cochrane Library, Web of Science, Embase и Google Scholar, e-Library. Глубина поиска составила 10 лет, с 2011 г. по 2021г. *Критерии включения:* полнотекстовые статьи на русском и английском языках, отчеты о когортных и рандомизированных исследованиях, описывающих различные этиопатогенетические механизмы преждевременных родов. В данный обзор не были включены публикации, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и тезисы.

Результаты: В результате поиска было обнаружено 797 статей. После обзора заголовков, выдержек и полного текста было отобрано 80 источников для подробного изучения, в которых были описаны все известные на сегодняшний день этиопатогенетические механизмы преждевременных родов. Среди наиболее значимых можно выделить следующие:

1. активация центральной нервной системы (гипофиза и гипоталамуса) как со стороны плода, так и со стороны матери;
2. преждевременные роды, связанные с развитием осложнений беременности, таких как: отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелой преэклампсии, острой плацентарной недостаточности и т.д.;
3. запуск реакции воспаления и вовлечения в нее маточно-плацентарного комплекса, как при идентификации инфекционного агента, так и без.

Выводы: проведенный анализ источников в очередной раз доказывает полиэтиологичность данной проблемы. Становится совершенно ясно, что проблема преждевременных родов продолжает быть актуальной на протяжении длительного времени в виду недостаточно полного представления о патогенетических механизмах.

Ключевые слова: преждевременные роды, этиология, патогенез, факторы.

Түйіндеме

МЕРЗІМІНЕН БҰРЫН БОСАНУДЫҢ ЭТИОПАТОГЕНЕЗІНЕ ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАС. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

Анна С. Николаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2642-5141>

Гуляш А. Танышева¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

Жанылсын А. Рыспаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-1063-7908>

Жанар М. Жуманбаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

КеАҚ «Семей медициналық университеті», ¹ Акушерия және гинекология кафедрасы,

² Мейіргер ісі кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Әлемдегі барлық жүктіліктің шамамен 5 - тен 18% - ы мерзімінен бұрын аяқталады, бұл нәрестелер мен өлім-жітімнің негізгі себептерінің бірі. Шамамен 70% - өздігінен мерзімінен бұрын босану, көптеген біріктірілген себептер бар. Мерзімінен бұрын босанудың алдын алу және емдеу қазіргі заманғы акушериядағы шешілмеген әлемдік проблема болып табылады. Сондықтан болашақ ұрпақтардың денсаулығы мен әл-ауқатына қауіп төндіретін және моральдық және материалдық салымдарды қажет ететін маңызды ғылыми сынақ болып табылатын мерзімінен бұрын босанудың патогенетикалық механизмдерін зерттеу.

Мақсаты: мерзімінен бұрын босанудың этиопатогенетикалық механизмдерінің рөлі туралы әдебиеттер деректерін талдау.

Іздену стратегиясы: деректерді іздеу PubMed, Medline, Cochrane Library, Web of Science, Embase және Google Scholar, e-Library базаларында жүргізілді. Іздеу тереңдігі 2011 жылдан 2021 жылға дейін 10 жылды құрады. *Қосылу критерийлері:* орыс және ағылшын тілдеріндегі толық мәтінді мақалаларды, ерте босанудың әртүрлі этиопатогенетикалық механизмдерін сипаттайтын когорттық және рандомизацияланған зерттеулер туралы есептерді енгіздік. Бұл шолуға оқшауланған жағдайларды сипаттайтын жарияланымдар, баяндамалардың түйіндемелері, жеке хабарламалар мен тезистер енгізілмеген.

Нәтижелер: іздеу нәтижесінде 797 мақала табылды. Тақырыптарды, үзінділерді және толық мәтінді қарап шыққаннан кейін, егжей-тегжейлі зерттеу үшін 80 дереккөз таңдалды, онда мерзімінен бұрын босанудың барлық белгілі этио-патогенетикалық механизмдері сипатталған. Ең маңыздыларының ішінде мыналарды бөлуге болады:

1. орталық жүйке жүйесін (гипофиз және гипоталамус) ұрық жағынан да, ана жағынан да бөлсеңдіру;
2. жүктіліктің асқынуының дамуымен байланысты мерзімінен бұрын босану, мысалы: қалыпты орналасқан плацентаның бөлінуі, ауыр преэклампсия, жедел плацентарлы жеткіліксіздік және т. б.;
3. инфекциялық агентті анықтау кезінде де, онсыз да қабыну реакциясын және оған жатыр-плацентарлы кешенді тарту.

Қорытынды: дереккөздерге жасалған талдау осы мәселенің полиэтиленизмін тағы бір рет дәлелдейді. Патогенетикалық механизмдер туралы толық түсінік болмағандықтан, мерзімінен бұрын босану мәселесі ұзақ уақыт бойы өзекті болып қала беретіні анық.

Түйінді сөздер: мерзімінен бұрын босану, этиология, патогенез, факторлар.

Bibliographic citation:

Nikolaeva A.S., Tanysheva G.A., Ryspaeva Zh.A., Zhumanbayeva Zh.M. A modern view on the ethiopatogenesis of preterm birth. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 167-177. doi 10.34689/SH.2022.24.1.019

Николаева А.С., Танышева Г.А., Рыспаева Ж.А., Жуманбаева Ж.М. Современный взгляд на этиопатогенез преждевременных родов. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 1(Т.24). С. 167-177. doi 10.34689/SH.2022.24.1.019

Николаева А.С., Танышева Г.А., Рыспаева Ж.А., Жуманбаева Ж.М. Мерзімінен бұрын босанудың этиопатогенезіне заманауи көзқарас. Әдебиеттік шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 1 (Т.24). Б. 167-177. doi 10.34689/SH.2022.24.1.019

Introduction:

Preterm birth is one of the major problems present in midwifery today, as the number of preterm births has had absolutely no decreasing trend for a long time, but on the contrary continues to increase. The percentage of preterm births ranges from 11% to 18% worldwide [13]. According to data reported by WHO, the countries with the highest percentage of preterm births are as follows: India: 3,519,100 China: 1,172,300 Nigeria: 773,600 Pakistan: 748,100 Indonesia: 675,700 United States of America: 517,400 Bangladesh: 424,100 Philippines: 348,900 Democratic Republic of Congo: 341,400 Brazil: 279,300 [26]. In Kazakhstan, about 100,000 babies are born prematurely every year.

Rather common causes of preterm birth include social, infectious, endocrine, immune, as well as structural abnormalities of the cervix, thrombophilias of various origins and a poor family history. Naturally, the outcome of labour for the foetus depends on gestational age, the most unfavourable being between 22 and 27 weeks. This is because the maturation of all fetal organs and systems is interrupted very early and there is a high risk of mortality among newborns. In preterm birth, there is often a detachment of the normal or low placenta, abnormal fetal position, breech presentation, rapid or rapid delivery, in which the risk of perinatal fetal and neonatal death is increased several times, as well as various complications on the part of the mother [17, 14]. Risk factors include medical factors such as a history of premature birth, spontaneous miscarriage, abortion, inflammatory diseases of the genitals and urinary tract infections, as well as sociodemographic factors such as young age, low social level, unsettled family life, etc. [18, 19]. A major role in the occurrence of preterm birth is played by various diseases that a pregnant woman has had [18, 19]. A special place is occupied by viral infections, including acute respiratory viral infections suffered during pregnancy. There has also been an increase in the number of women in a risk group for the development of preterm birth, such as patients with a uterine scar, severe extragenital diseases, polyhydramnios, multiple pregnancy failure, etc. The widespread use of reproductive technologies contributes to this and is one of the risk factors for preterm birth.

Preterm birth has a number of complications and is the cause of high infant mortality and disability. In order to reduce the number of preterm births and the complications associated with them, the World Health Organization has developed a series of recommendations to improve perinatal outcomes and long-term consequences. This has been made possible by a number of interventions such as

- use of corticosteroids in the antenatal period, which significantly reduces mortality, the rate of cerebral palsy, the duration of artificial ventilation and the risk of severe VTE [61];
- Improvements in neonatal ventilation, in particular the use of cPAP.
- use of a surfactant;
- use of magnesium sulphate, which reduces the risk of cerebral palsy and other musculoskeletal complications.
- use of antibiotics in asymptomatic bacteriuria, in preterm antenatal rupture of amniotic fluid, in order to reduce infectious complications in both the woman and the foetus.

- Kangaroo method (Kangaroo mother care) [77].

In addition, organisations such as WHO and UNICEF have emphasised the need for research to better understand and find new pathogenetic mechanisms of preterm birth. They also emphasise the need for increased financial investment and the formation of specialised working groups to address this issue [26]. For example, the International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) has for a long time had a working group whose main task is: to identify the main risk factors for preterm birth, to develop treatment and diagnostic measures for this obstetric problem, taking into account the pathogenetic features.

Aim: An analysis of the literature on the role of etiopathogenetic mechanisms of preterm birth.

Search strategy: the main sources of information were the following databases: Pub-Med, Medline, Cochrane Library, Web of Science, Embase and Google Scholar, e-Library. Search period: 2011 to 2021.

For the analysis of this problem were selected articles in Russian and English, which were in the public domain with full content. Questionable publications and reports were not included in this analysis.

The search turned up 797 articles. After reviewing the titles, abstracts and full text, 80 sources were selected for detailed study, in which all currently known etiopathogenetic mechanisms of preterm birth were described.

A search for sources is shown in the table below

Database	Found sources on the subject	Met the criteria for inclusion
PubMed	190	36
Medline	113	9
Cochrane Library	98	5
Web of Science	110	6
Embase	76	3
Google Scholar	106	10
e-Library	104	11

Results. During the literature review, the main factors and pathogenetic mechanisms of preterm birth were studied and summarised.

Factors of preterm birth.

The factors of preterm birth include:

- maternal causes ((pregnancy out of wedlock, low socioeconomic status, not following a healthy lifestyle (alcohol, tobacco, drug use), low body mass index (less than 20 kg/m²), obesity, malnutrition, (deficiency of copper and ascorbic acid obtained with food), anemia,) long-term treatment with steroids, vascular collagen disorders));
- Fetal causes (multiple births, large fetuses, congenital foetal malformations, endocrine disorders and endangered foetal conditions);
- Uteroplacental (uterine abnormalities (cavity septum), premature detachment of the normally located placenta (10-15%), shortening of the cervix in the second trimester to 2.5 cm due to progressive ismicocecal insufficiency, previous cervical conization, uterine overstretch due to polygynous or multiple pregnancy, chorioamnionitis, multiple vaginal bimanual or transvaginal ultrasound examinations).

Pregnant women who undergo invasive diagnostic techniques (amniocentesis, chorionic biopsy) and cervical suturing for ischemic-cesteral insufficiency are at risk of

mechanical iatrogenic injury during diagnostic or therapeutic procedures.

Pathogenetic mechanisms of preterm birth.

The main pathogenetic links studied and proven to date are:

1. Activation of the central nervous system, such as the pituitary gland and hypothalamus, by both the fetal and maternal body;

2. Premature birth associated with the development of pregnancy complications, such as: detachment of the normally located placenta, severe gestosis, acute placental insufficiency, delayed intrauterine development, etc.;

3. Triggering an inflammatory reaction and involvement of the uterine-placental complex, with or without the identification of an infective agent.

4. Premature development of labour for an unclear reason.

1. The central nervous system.

The hypothalamic-pituitary trigger mechanism begins with the occurrence of stressful situations, manifested by feelings of fear, depression, anxiety, to which the production of cortisol increases, both by the mother and the foetus, and the increased production of corticotropin-releasing hormone by the hypothalamus and the placenta (46). This in turn increases the production of corticotropin-releasing hormone in the uterine-placental complex and of prostaglandins E and F_{2α}, and hence activates the onset of labour (31). This pathogenetic mechanism explains the fact that women suffering from depression are twice as likely to develop preterm birth as pregnant women with a more stable psyche.

2. Complications leading to preterm birth.

Preterm birth due to complications of pregnancy or exacerbation of pre-existing chronic diseases of the mother, in which the termination of pregnancy is necessary in order to preserve the life of the mother and the foetus. These situations occur most commonly in severe pre-eclampsia, eclampsia, placental insufficiency, compensatory hemorrhage, etc. Thus, according to a study by E L Davies et al. (2016) the rate of preterm births with pre-eclampsia was almost 4 times higher than in women without the complication. Severe pre-eclampsia increases the risk of extremely early preterm delivery by 5-fold compared with women without pre-eclampsia, and the rate of early preterm delivery in women with severe preeclampsia was, as high as 25% (32).

Chronic diseases such as arterial hypertension, which increases the risk of preterm birth by 2.7-fold [78, 25], chronic kidney disease increases the risk by 5.7-fold [64], diabetes mellitus, according to the study of S.T.Mackin et al. (2018) significantly increases the risk of realisation of preterm birth (with type -1 diabetes increases the risk to 35.3%, type -2 diabetes - 21.8%, while in the control group was only 6.1% ($p < 0.0001$);

3. An infectious factor.

The importance of infection in the pathogenesis of preterm birth is not in doubt, as a huge number of studies over decades have shown a direct link between the presence of an infective agent and preterm birth [16, 2, 62, 77, 33]. In about 20-75% of cases of preterm birth of infectious genesis, there are histological signs of chorioamnionitis; in 30-60% of cases, the causative agent is detected in cultures (45, 7). Although this pathogenetic mechanism has been studied for a long time, various authors show a relationship between preterm birth and

various pathogens, the most significant being group B streptococci, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoea, Treponema, Trichomonas vaginalis and Haemophilus influenzae [45].

Bacterial vaginosis is also a frequent cause of preterm birth [41, 8].

Recent studies that have investigated the causes of preterm birth have shown that women with bacterial vaginosis (BV) are at higher risk of developing preterm birth spontaneously. Bacterial vaginosis and urogenital candidiasis increase the risk of pregnancy complications such as chorioamnionitis, preterm birth, intrauterine infection of the foetus, polyhydramnios, untimely rupture of amniotic fluid by 2-6 times (52). In pregnancy, BV is found in 15-37 % of women, and it is twice as frequent in the first trimester (24-37 %) than in the second and third trimesters (9-18 %) [41]. The incidence of pregnancy failure in bacterial vaginosis is 21%, of which patients with recurrent failure to conceive account for 52.3%. Bacterial vaginosis is a disorder of the vaginal microbiocenosis that occurs when normal microflora (Lactobacillus sp., producing hydrogen peroxide) are replaced predominantly by anaerobes (Prevotella sp., Mobiluncus sp., Gardnerella vaginalis) and other microorganisms (Mycoplasma hominis), with no clinical signs of vaginal inflammatory changes [41, 8]. As for urogenital candidiasis, a meta-analysis by H.J. Schuster et al. Schuster et al. in 2020, about 30 species of Candida fungi are not responsible for the development of preterm birth [70].

Many researchers describe a correlation between asymptomatic bacteriuria and adverse pregnancy outcomes. Asymptomatic bacteriuria poses a risk to both the pregnant woman and the foetus. According to the World Health Organisation, about 8% of women have asymptomatic bacteriuria, and 15-57% of women with untreated asymptomatic bacteriuria develop symptoms of urogenital tract diseases, such as acute cystitis, pyelonephritis, etc. Therapy of this condition is essential during pregnancy as it reduces the risk of acute urinary tract infections, premature delivery and extremely low birth weight of the newborn.

The diagnosis of asymptomatic bacteriuria is made when 10⁵ CFU/ml of a single bacterial strain or 10² CFU/ml of Escherichia coli uropathogen in 2 urine samples taken >4 h apart and containing >10 leucocytes per field of view in the absence of clinical manifestations of urinary system disease.

It should be remembered that the risk of this pathology is greatest between 9-17 weeks of pregnancy. This is the most appropriate time for the examination. The only reliable method to diagnose asymptomatic bacteriuria is the urine culture method.

International guidelines recommend antimicrobial treatment for asymptomatic bacteriuria as a preventive measure against the risk of preterm birth, low birth weight and perinatal mortality [66, 71]. For example, among patients with asymptomatic bacteriuria, preterm birth is twice as common (13.3% versus 7.6%; $p < 0.001$) [71, 69].

In addition to urogenital tract infections, numerous studies have now focused on periodontal infections (119). To date, there are a number of hypotheses linking periodontal disease and preterm birth [48, 37, 47, 27]. The main flora of periodontal disease are pathogens such as

Tannerella forsythia, Porphyromonas gingivalis, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Treponema denticola, Fusobacterium nucleatum, which can cause local inflammation or, through inflammatory mediators, activate systemic inflammation.

Thus, the presence of an infectious agent with any localisation in a pregnant woman's body leads to the binding of infectious ligands to toll-like receptors (TLRs) in the decidua, amnion, chorion and cervix and this, in turn, activates the response mechanism of the inflammatory response. Toll-like receptors (TLRs) are receptors for innate immunity and are widely present on various cells in the body. The initial mediators of this response are IL-1 β and TNF- α , which enhance prostaglandin production by inducing the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in the amnion and decidua, while inhibiting the prostaglandin metabolizing enzyme, 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in the chorion [75,30].

In addition, these mediators enhance the work of matrix metalloproteinases, which contribute to the destruction of the extracellular matrix of the fetal membranes and cervix [72, 36, 57]. This mechanism leads to cervical softening during pregnancy due to a reduction in proteoglycans, which causes collagen bundle breakdown [5]. Cervical maturation is accompanied by an inflammatory response and hence by an increase in pro-inflammatory cytokines and leukocytic infiltration of cervical tissue. I. Osman et al. (2006) determined that the proinflammatory cytokine IL-8 is 11-fold higher in the mature cervix than in the immature cervix [58]. Cytokines contribute to the secretion of different types of metalloproteinases in the cervix, inferior uterine segment, amniotic membranes and amniotic fluid during labour [73, 67]. They, in turn, change the structural composition of the collagen fibres of the cervix, which contributes to its softening, shortening and opening.

Prostaglandins, which are synthesised in the arachidonic acid cycle, under the influence of cyclooxygenase enzymes, are of no small importance in the genesis of preterm birth. Cyclooxygenase-1 (COX-1) is permanently present in the cervix, but cyclooxygenase-2 (COX-2) is triggered by inflammatory mediators. In turn, COX-2 activates the arachidonic acid cycle and this increases the levels of prostaglandins E₂ and F_{2 α} , which promote cervical 'maturation' and stimulate uterine contractions.

Also, when the inflammatory response is triggered, the number of oxytocin receptors increases dramatically, causing uterine contractions [54, 39].

Thus, preterm birth of infective genesis is realised by activation of the 'cervical maturation' process and uterine contractions through toll-like receptors.

Unfortunately, about 30-50% of cases of unclear genesis are so-called spontaneous preterm births and are of particular interest to researchers, as understanding their pathogenesis will allow the development of preventive measures and generally reduce the percentage of preterm births and complications associated with them;

4. Immunological and molecular genetic aspects of the pathogenesis of spontaneous preterm birth.

To date, the development of the inflammatory process in the absence of an infectious agent of spontaneous preterm birth remains incompletely understood. A significant increase in proinflammatory cytokines in amniotic fluid,

uterus, placenta, umbilical cord blood and fetus indicates the initiation of an inflammatory response during spontaneous preterm birth [1, 15, 23, 59].

That is why a large number of scientists are currently paying a lot of attention to the study of the immunological and molecular genetic aspects of the pathogenesis of spontaneous preterm birth it has been proved that the state of the immune system during pregnancy determines its outcome.

For example, an increase in the level of proinflammatory cytokines in the pregnant woman's plasma precedes pregnancy termination [10]. Pregnancy is a very complex process in which a fetus containing paternal antigens is partly a foreign body to the woman's body. It is the mother-placenta-fetus system that contributes to the creation of a unique immunological situation that contributes to prolonged pregnancy. During pregnancy, syncytiotrophoblast, which forms the outer layer of placental villi and is exposed to maternal blood, but does not express class 1 HLA-antigens on its surface and is 'not visible' to the maternal immune system [21]; a number of changes also occur in the trophoblast, such as the production of active substances that activate and stimulate apoptosis of maternal T- lymphocytes (e.g. protein B7H1, IDO) [21, 50, 24]; Trophoblast cells produce regulatory proteins for the complement system (CD46, CD55, CD59) and this helps to protect fetal tissue from cytotoxic maternal antibodies [21, 42]; in utero: a large number of decidual macrophages with anti-inflammatory activity (M2 phenotype) appear, which in turn secrete immunosuppressive factors, reducing inflammatory responses in the mother-placenta-fetal system.

This immunological process is seen not only in preterm birth, but also in pre-eclampsia and placental insufficiency.

Progesterone also has a direct effect on the production of anti-inflammatory cytokines in placental cells (e.g. IL-10); it also helps to suppress the maternal immune response and changes the balance of Th1\Th2-helpers towards the anti-inflammatory state of Th2 and blocks TNF- α synthesis [21, 74].

It should be noted that all these changes are predominantly local in nature and there is no generalised maternal immunosuppression during pregnancy [21]. Many immunologists agree that pregnancy is an anti-inflammatory state. However, when the balance, for one reason or another, shifts to the pro-inflammatory side, there is an increase in the production and concentration of cytokines in the uteroplacental complex, then spontaneous miscarriages and other pregnancy complications occur [6]. For example, increased IL-6, IL-1 β and TNF- α in plasma, cervico-vaginal secretion and amniotic fluid are associated with a high risk of premature births [38, 11].

The study of the immunological factor in the development of preterm birth has a long history. Researchers have studied the balance of pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines in different biological media and in different combinations. Each of the studies has shown the crucial importance in the processes of fetal implantation, placental preparation and pregnancy outcome of certain components of immunity [38, 11]. For example, F. Hertelendy et al. (2002) determined that IL-1 β and TNF- α stimulate the release of arachidonic acid and increase the production of prostaglandins in the

myometrium, these processes are similar to the action of oxytocin [40], and a little later J. Dowd et al. (2005) found a significant increase in IL-8 concentration in cervical mucus in women whose pregnancies ended subsequently in preterm birth. R. Romero et al. (2007) found that the increased levels of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL8, TNF- α) in amniotic fluid are directly proportional to the risk of developing preterm birth, and they also found increased concentrations of proinflammatory cytokines in the lungs, intestine, liver and brain of the fetus [63; 34]. Of recent studies in this direction, a significantly increased concentration of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-17A, interferon- γ -induced protein-10 in blood, amniotic fluid or cervical-vaginal lavage samples from patients with spontaneous premature birth compared to normal birth was found by J.M. Fettweis et al. (2019).

We would like to elaborate further on the role of tumour necrosis factor (TNF- α) TNF- α during pregnancy. According to the literature, a certain level of TNF- α is necessary for the normal development of pregnancy, as in early gestation it interacts with receptors expressed on the surface of the trophoblast, thereby protecting it from the action of maternal cytotoxic lymphocyte clones.

In the serum of healthy pregnant women, tumour necrosis factor is almost undetectable, but if an infective agent of viral or bacterial nature enters the body, TNF- α concentrations increase tenfold. It is known that high concentrations of this cytokine can increase inflammation and trigger apoptosis of trophoblast cells, thus causing serious complications such as placental detachment and premature delivery [22, 79].

Overproduction of TNF- α can adversely affect the development of pregnancy. A study by V.M. Sidelnikova (2010) found a significant increase in TNF- α levels in the blood of women in the 3rd trimester with threatened fetus compared with a normal pregnancy [15]. There are also studies proving that TNF- α can induce amnion epithelial cell death and hence lead to premature antenatal expulsion of amniotic fluid. Among other things, proinflammatory cytokines are important in the pathogenesis of preterm birth, which in turn cause leukocyte and endothelial cell activation and complement, which correspond to the acute phase of inflammation.

Speaking of proinflammatory cytokines, one cannot but mention anti-inflammatory cytokines, the increased content of which during pregnancy provides maternal immunosuppression in relation to the forming feto-placental complex [1, 68, 20, 28], and can also form highly active oxygen and nitrogen metabolites, enhance differentiation into cytotoxic Th2 cells, activate macrophages, induce proliferation of NK cells [65]. This eventually suppresses the proinflammatory link and ensures the progression of pregnancy to term.

Summarizing the above described mechanisms, there is no doubt about the role of cytokines in the genesis of preterm birth at present.

In the presence of an infectious agent, the mechanism of increased production of proinflammatory cytokines in the uteroplacental complex is quite clear; this cannot be said for preterm birth of a non-infectious genesis, in which the production of proinflammatory cytokines is also increased. One version of this mechanism may be a genetic predisposition as a result of their gene polymorphism [6].

Given that cytokines are polypeptides, their synthesis begins with gene transcription. Currently, there is evidence of a large variation in the polymorphisms of cytokine genes. One of the most studied and significant SNP polymorphisms is the Leiden mutation. This mutation is represented by the substitution of the guanine nucleotide for the adenine nucleotide at position 1691 in chromosome 1 CGA \rightarrow CAA and as a result, glutamine is synthesised instead of arginine in factor V, which leads to thrombophilia. It is now known that different polymorphisms have been identified for each pro- and anti-inflammatory cytokine [60]. The major gene polymorphisms of a number of cytokine polymorphisms TNF- α -308G/A (rs1800629) -238G/A (rs361525) -863C/A (rs1800630) IL-6 -174G/C - 572G/C - 597G/A -634C/G IL-1 β -511C/T (rs16944) 3953 C/T (rs1143634) 3954 C/T (rs1143644) -31 (rs1143627) IL-1Ra VNTR (intron 2) IL-4 VNTR (intron 3) -589 C/T So, the TNF- α -308G/A polymorphism results in a substitution of the guanine (G) nucleotide for adenine (A) in the regulatory region of the gene. Thus there are people in the population with a normal GG genotype as well as heterozygotes (GA) and homozygotes (AA) with a pathological genotype. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms have been shown to play a role in many diseases of inflammatory etiology. For example, such diseases as rheumatoid arthritis and chronic periodontitis [43] occur more frequently in patients with TNF- α gene polymorphism. Whereas the presence of TNF- α -308G/A variant increases the risk of developing metabolic syndrome, type 1 diabetes, bronchial asthma, psoriasis, oncological diseases, including cervical cancer in carriers of oncogenic human papilloma virus (HPV). This genotype variant can also be considered as a marker of the efficacy of hormonal therapy for diseases such as Crohn's disease and ulcerative colitis and rheumatoid arthritis (49).

For women with preterm birth, polymorphisms of different cytokine genes are also quite common. For example, a study by E. Moura et al. (2011) found that different polymorphisms of the TNF- α gene are associated with a high percentage of preterm birth, and in a meta-analysis by J. Cui et al. (2015) found an association between IL-1Ra gene polymorphisms and an increased incidence of preterm birth in their carriers [3, 55, 29]. It is also now known that the IL-4 VNTR gene polymorphism (intron 3), particularly the presence of the 2R allele, increases the risk of early termination of pregnancy (6).

However, despite the current knowledge on this issue, there is still interest in identifying different combinations of gene polymorphisms of several cytokines at once and their direct impact on the frequency and duration of pregnancy termination. It is possible that multiple cytokine gene polymorphisms may be combined in one woman and that these combinations may lead to increased production of pro-inflammatory cytokines during pregnancy and hence to the realization of preterm birth.

A brief mention of the role of toll-like receptors in the pathogenesis of preterm birth was made above.

A little history of this type of receptor: they were discovered in 1985 by the German biologist *Christian Nüsslein-Follhard*, and years later *Jules Hoffmann* was awarded the Nobel Prize in 2011 for the discovery of their gene. TLRs were first discovered in *Drosophila Toll*, from which they were given their name. They are innate immunity

receptors and are found in large numbers on various cells of the immune system (monocytes, dendritic cells, leukocytes, etc.), as well as on many other cells of the body (fibroblasts, endothelium, epithelium, cardiomyocytes, etc.). They are all similar in chemical structure and are represented by type I transmembrane glycoproteins. Currently, about 13 types of TLRs have been studied in humans, but their properties have not been adequately studied. TLRs have been found to have a specific relationship with the main groups of pathogens with which multicellular organisms - bacteria, viruses, fungi, and protozoa - are in contact [44]. We would like to point out that TLRs recognize not only exogenous structures, but also endogenous molecules that are released or produced during tissue damage and inflammation - damage-associated molecular fragments (DAMPs). These include heat shock proteins, fibronectin, fatty acids, haem, mitochondrial DNA, ATP, uric acid, heparin sulphate and others [44]. These components, once released, interact with toll-like receptors, resulting in the release of cytokines. This inflammatory process is termed "sterile inflammation" due to the lack of identification of the infectious agent [12, 53]. The mechanism of toll-like receptor functioning begins with the recognition of ligands by toll-like receptors, then an activation signal is generated and pro-inflammatory cytokines (TNF- α , interleukins) begin to be produced and the inflammatory process is realized. Different TLRs ligands, interact with their specific receptors and thereby contribute to the production of different cytokines. For this reason, depending on which combination of toll-like receptors is specific to the cell type of a particular tissue, the immune response will differ according to the characteristics of the tissue.

Discussion

Having studied a large number of literature sources, it is evident that the problem of preterm birth is not losing its relevance at present. This can be seen from the statistics that show a fairly high percentage of preterm births in different countries with different levels of socio-economic development [76, 16, 13]. The consequences of early preterm birth affect all areas of national development and cause huge economic losses due to the huge monetary costs of nursing preterm babies and the treatment of chronic diseases that inevitably develop in these newborns in the near future. In addition, preterm birth tends to recur and the literature suggests that about 2.5 million preterm births worldwide are carried out each year. This is why there are a huge number of different programmes and methodologies around the world aimed at reducing preterm birth. In spite of this, there has been no downward trend in the incidence of preterm birth worldwide over the last 20 years, according to WHO data. This is most likely due to delayed preventive measures aimed at treating the complaints rather than the pathogenetic links. Understanding the pathogenetic mechanisms of preterm birth is therefore a particularly important topic for research at this time. Indeed, in 2015, the WHO led recommendations "On measures to improve the outcomes of preterm birth" were adopted to stimulate research into the causes and pathogenetic links of preterm birth, as well as to improve methods for the prevention of preterm birth and reduce the complications associated with it [77]. It has long been known that the inflammatory process is the main

cause of the development of preterm birth, as various variations of pro- and anti-inflammatory cytokines are detected in the uteroplacental complex during preterm birth [35, 34]. The interaction of immune complexes on cyclooxygenases (COX-1 and COX-2) results in the activation of prostaglandins, particularly E and F 2α , leading to cervical maturation, uterine contractions and the realization of preterm labour. All these mechanisms, where bacterial and viral ligands activate toll-like receptors, resulting in increased production of pro-inflammatory cytokines and triggering the above described mechanism, are well studied and understood.

However, the nature of the occurrence of high concentrations of proinflammatory cytokines in the absence of an infectious factor remains unclear. And since about half of all preterm births are spontaneous, it is the pathogenesis of these spontaneous preterm births that is of great interest to researchers worldwide. Most likely, the realization of spontaneous preterm birth occurs by the same pathogenetic mechanism, through the activation of toll-like receptors. However, in the absence of an infectious agent it is unclear what can activate TLRs. The following hypothesis for the pathogenesis of preterm birth has been proposed by various researchers. One of the trigger mechanisms for spontaneous PR is premature death of placental cells. As a result of their early death, various cellular fragments (DAMPs) are released, which act as a ligand for toll-like receptors. An increased pro-inflammatory cytokine production in the uterine-placental complex may also be due to a genetically determined propensity for increased production due to cytokine gene polymorphism.

Based on the results of the literature review, a certain structure of pathogenetic mechanisms was formed:

➤ one of the significant pathogenetic mechanisms of spontaneous preterm birth is increased production of pro-inflammatory cytokines and is associated with cytokine gene polymorphisms, and their combination most often leads to very early and early preterm birth;

➤ a trigger mechanism for the activation of premature spontaneous labour is premature placental cell death. Dead placenta cell fragments (DAMPs) are ligands of toll-like receptors whose expression is also increased in spontaneous preterm labour. As a result of their activation, and because of the presence of proinflammatory cytokine gene polymorphisms, there is an increased production of the latter in the utero-placental complex - a process of 'sterile' inflammation is realized;

➤ a comprehensive assessment of the key pathogenetic mechanisms of spontaneous preterm birth is required to develop pathogenetically sound algorithms for antenatal preparation, prevention and management of pregnancy in women at risk of preterm birth.

Conclusions: The analysis of the sources once again demonstrates the polyetiology of the problem. It is clear that preterm birth continues to be an issue for a long time due to the lack of a complete understanding of the pathogenetic mechanisms.

Authors' contribution - All authors contributed equally to the writing of this article.

Conflict of interest - No conflicts of interest have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

Funding - There was no third-party funding or medical representatives for this work.

Литература:

1. Айламазян Э.К. Дискуссионные вопросы преждевременных родов // Журн. акушерства и женских болезней. 2013. № 4. С. 97-105.
2. Белоусова В.С., Стрижаков А.Н. и др. Преждевременные роды: от понимания патогенеза к тактике ведения. Акушерство, гинекология и репродукция. 2018. Т. 12. № 4. С. 47-51.
3. Белоусова В.С., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Богомазова И.М. Полиморфизм генов цитокинов IL-1B, TNF, IL-1RA И IL-4 повышает риск развития преждевременных родов. Биохимия. 2019. Т. 84. № 9. С. 1281- 1288.
4. Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Свитич О.А. и др. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика. // Акушерство и гинекология. 2020. № 2. С. 82-87
5. Брехман Г.И. Шейка матки: структура шейки и преждевременные роды. // Жіночий лікар, 2012, №3 С. 5-11
6. Гордеева Л.А., Оскорбина О.С. и др. Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с невынашиванием беременности // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 5, стр. 585-596
7. Кузьмин В.Н. Влияние неспецифических цервиковагинальных инфекций на перинатальные исходы у женщин с преждевременными родами. // Лечащий врач. 2018. № 12. С. 8.
8. Кузьмин В.Н. Перинатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек. Лечащий врач. 2018. № 3. С. 34.
9. Низяева Н.В., Карапетян А.О. и др. Новые данные о патогенезе преждевременных родов // В сборнике: XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине. Материалы конгресса. Под редакцией Г.Т. Сухих и Л.В. Адамян. 2019. С. 112-114.
10. Павлов А.В. Особенности продукции дефензинов, протеолитических ферментов и противовоспалительных цитокинов нейтрофилами периферической крови при преждевременных родах // Вестн.Уральской мед. академ.науки. 2011. Т.35, №2-1. С.57-58
11. Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н. и др. Проблемы имплантации и риски осложнений беременности после вспомогательных репродуктивных технологий // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. Т. 16. № 2. С. 34-39.
12. Потанин М.П., Иммунные механизмы стерильного воспаления // Иммунология, 2015. №5, Т36. С.312-318
13. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., и др. Преждевременные роды, как важнейшая проблема современного акушерства // Акушерство и гинекология. 2012. № 8-2. С. 4-10.
14. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Эффективность профилактики преждевременных родов // Акушерство и гинекология. 2013. №3. С.48-53.
15. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Профилактика преждевременных родов // Российский медицинский журнал. 2014. 1. С.3-7.
16. Сухих Г.Т., Серов В.Н., и др. Преждевременные роды // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24. №6. С. 56-79.
17. Сухих Г.Т. [и др.] Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол). Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. - М., 2014.- 35 с.
18. Фаткуллин И.Ф. [и др.] Кесарево сечение при недоношенной беременности // Акушерство и гинекология. 2009. №3. С. 46-48.
19. Ходжаева З.С. [и др.] Медикаментозная профилактика преждевременных родов. (Результаты международного многоцентрового открытого исследования МИСТЕРИ) // Акушерство и гинекология. 2016. № 8. С.37-43.
20. Цыбульская О.В., Жаркин Н.А., Бурова Н.А. Современные аспекты профилактики ранней потери беременности // Лекарственный вестник. 2012. 6(8):3-7.
21. Abrahams V.M. Immunology of the maternal-fetal interface. [https://www.uptodate.com/contents/immunology-of-the-maternal-fetal-interface?search=Immunology%](https://www.uptodate.com/contents/immunology-of-the-maternal-fetal-interface?search=Immunology%20of-the-maternal-fetal-interface) (Accessed on 10.01.2022)
22. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Ferrer-Oliveras R., Llurba E., Gris J.M. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review // Clin Rev Allergy Immunol. 2017 Aug. 53(1):40-53. doi: 10.1007/s12016-016-8596-x. PMID: 28054230.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor // Obstet Gynecol. 2012 Jun;119 (6):1308-17. doi: 10.1097/AOG.0b013e31825af2f0. PMID: 22617615.
24. Ban Y., Zhao Y., Liu F., Dong B., Kong B., Qu X. Effect of Indoleamine 2,3- Dioxygenase Expressed in HTR-8/SVneo Cells on Decidual NK Cell Cytotoxicity // Am J Reprod Immunol. 2016 May 75(5):519-28. doi: 10.1111/aji.12481. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26782048.
25. Battarbee A.N., Sinkey R.G., Harper L.M., Oparil S., Tita A.T. Chronic hypertension in pregnancy // Am J Obstet Gynecol. 2020 Jun. 222(6):532-541. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1243. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31715148.
26. Beaino G., Khoshnood B, Kaminski M, et al. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort. // Acta Paediatr 2011. 100:370.
27. Boggess K.A., Moss K, Madianos P, et al. Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth // Am J Obstet Gynecol. 2005. 193:1121.
28. Casart Y., Tarrazzi K., Camejo M. Serum levels of interleukin-6, interleukin1β and human chorionic gonadotropin in pre-eclamptic and normal pregnancy // Gynecol. Endocrinol. 2007. 23(5): 300-20. DOI:10.1080/09513590701327638
29. Cui J., Wang F., Zhang X., Liu L. Maternal and fetal IL1RN polymorphisms and the risk of preterm delivery: a meta-analysis // J Matern Fetal Neonatal Med. 2015 Jan. 28(1):100-5. doi: 10.3109/14767058.2014.900040. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24588341.
30. Challis J.R., Lye SJ, Gibb W, et al. Understanding preterm labor // Ann N Y Acad Sci. 2001. 943:225.

31. Challis J.R., Hooper S. Birth: outcome of a positive cascade // *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1989 Nov. 3(3):781-93. doi: 10.1016/s0950-351x(89)80053-9. PMID: 2698155.
32. Davies E.L., Bell J.S., Bhattacharya S. Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case-control study // *Hypertens Pregnancy.* 2016 Nov. 35(4):510-519.
33. Di Renzo G.C. Mikhailov A., Papantoniou N., et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017. T. 30. C. 2011-2030.
34. Dowd J., Laham N., Rice G., Brennecke S., Permezel M. Elevated interleukin8 concentrations in cervical secretions are associated with preterm labour // *Gynecol Obstet Invest.* 2001. 51(3):165-8. doi: 10.1159/000052917. PMID: 11306902.
35. Fettweis J.M., Serrano M.G., Brooks J.P., et al. The vaginal microbiome and preterm birth // *Nat Med.* 2019 Jun. 25(6):1012-1021. doi: 10.1038/s41591-019-0450-2. Epub 2019 May 29. PMID: 31142849; PMCID: PMC6750801
36. Fortunato S.J., Menon R., Lombardi S.J. Role of tumor necrosis factor-alpha in the premature rupture of membranes and preterm labor pathways // *Am J Obstet Gynecol.* 2002. 187:1159.
37. Galbraith G.M., Steed R.B., Sanders J.J., Pandey J.P. Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: influence of tumor necrosis factor genotype // *J Periodontol.* 1998. 69:428.
38. Gilman-Sachs A., Dambaeva S., Salazar Garcia M.D., Hussein Y., Kwak-Kim J., Beaman K. Inflammation induced preterm labor and birth // *J Reprod Immunol.* 2018 Sep. 129:53-58. doi: 10.1016/j.jri.2018.06.029. Epub 2018 Jun 30. PMID: 30025845
39. Hanna N., Bonifacio L., Reddy P., Hanna I., Weinberger B., Murphy S., Laskin D., Sharma S. IFN-gamma-mediated inhibition of COX-2 expression in the placenta from term and preterm labor pregnancies // *Am J Reprod Immunol.* 2004. Apr.51(4):311-8. PMID: 15212685
40. Hertelendy F., Molnár M., Romero R. Interferon gamma antagonizes interleukin-1beta-induced cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E(2) production in human myometrial cells // *J Soc Gynecol Investig.* 2002 Jul-Aug. 9(4):215-9. PMID: 12113880.
41. Hillier S.L., Nugent R.P., Eschenbach D.A., et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group // *Engl J Med.* 1995.333:1737.
42. Holmes C.H., Simpson K.L., Okada H., Okada N., et al. Complement regulatory proteins at the fetomaternal interface during human placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane cofactor protein (CD46) and decay accelerating factor (CD55) // *Eur J Immunol.* 1992 Jun. 22(6):1579-85. doi: 10.1002/eji.1830220635. PMID: 1376264.
43. Jakovljevic A., Nikolic N., Carkic J., Beljic-Ivanovic K., et al. Association of polymorphisms in TNF- α , IL-1 β , GSTM and GSTT genes with apical periodontitis: is there a link with herpesviral infection? // *Int Endod J.* 2020 Jul. 53(7):895-904. doi: 10.1111/iej.13298. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32216135.
44. Kaisho T., Akira S. Toll-like receptor function and signaling // *J Allergy Clin Immunol.* 2006. 117:979
45. Klein L.L., Gibbs R.S. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth // *Am J Obstet Gynecol.* 2004. Jun. 190(6):1493-502. doi: 10.1016/j.ajog.2004.03.014. PMID: 15284720.
46. Korebrits C., Ramirez M.M., Watson L., Brinkman E., Bocking A.D., Challis J.R. Maternal corticotropin-releasing hormone is increased with impending preterm birth // *J Clin Endocrinol Metab.* 1998. May, 83(5):1585-91. doi: 10.1210/jcem.83.5.4804. PMID: 9589660
47. Kornman K.S., Crane A., Wang H.Y., et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease // *J Clin Periodontol.* 1997. 24:72.
48. Kornman K.S., di Giovine F.S. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis // *Ann Periodontol.* 1998. 3:327.
49. Lanos C., Soto L., Sabugo F., Bastías M.J., et al. Papel de los polimorfismos -238 y -308 del promotor del factor de necrosis tumoral alfa en la patogenia y respuesta al tratamiento anti-factor de necrosis tumoral alfa en artritis reumatoide [The influence of -238 and -308 TNF alpha polymorphisms on the pathogenesis and response to treatment in rheumatoid 217 arthritis] // *Rev Med Chil.* 2005 Sep, 133(9):1089-95. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872005000900014. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16311703.
50. Linscheid C., Petroff M.G. Minor histocompatibility antigens and the maternal immune response to the fetus during pregnancy // *Am J Reprod Immunol.* 2013. Apr, 69(4):304-14. doi: 10.1111/aji.12075. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23398025; PMCID: PMC4048750.
51. Mackin S.T., Nelson S.M., Keressens J.J., Wood R, et al. SDRN Epidemiology Group. Diabetes and pregnancy: national trends over a 15 year period // *Diabetologia.* 2018 May, 61(5):1081-1088. doi: 10.1007/s00125-017-4529-3. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29322220; PMCID: PMC6448996.
52. Matthews T.J., MacDorman M.F., Thoma M.E. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set // *Natl Vital Stat Rep.* 2015. 64(9):1
53. Mayer C., Adam M., Glashauser L., Dietrich K., et al. Sterile inflammation as a factor in human male infertility: Involvement of Toll like receptor 2, biglycan and peritubular cells. *Sci Rep.* 2016 Nov 16. 6:37128. doi: 10.1038/srep37128. PMID: 27849015; PMCID: PMC5111051.
54. Mittal P., Romero R., Kusanovic J.P., et al. CXCL6 (granulocyte chemotactic protein-2): a novel chemokine involved in the innate 213 immune response of the amniotic cavity // *Am J Reprod Immunol.* 2008. Sep, 60(3):246-57. doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00620.x.PMID: 18782286
55. Moura E., Mattar R. et al. Inflammatory cytokine gene polymorphisms and spontaneous preterm birth // *J Reprod Immunol.* 2009. 80:115-21.
56. Nygren P., Fu R., Freeman M., Bougatsos C., Klebanoff M., Guise J.M.; U.S. Preventive Services Task Force. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann Intern Med.* 2008 Feb 5. 148(3):220-33. doi: 10.7326/0003-4819-148-3-200802050-00008. PMID: 18252684.
57. Oner C., Schatz F., Kizilay G., et al. Progesterin-inflammatory cytokine interactions affect matrix

metalloproteinase-1 and -3 expression in term decidua cells: implications for treatment of chorioamnionitis-induced preterm delivery // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008. 93:252.

58. Osman I., Young A., Jordan F., Greer I.A., Norman J.E. Leukocyte density and proinflammatory mediator expression in regional human fetal membranes and decidua before and during labor at term // *J Soc Gynecol Investig.* 2006. Feb. 13(2):97-103. doi: 10.1016/j.jsjg.2005.12.002. PMID: 16443501.

59. Protonotariou E., Chrelas C., Kassanos D., et al. Immune response parameters during labor and early neonatal life // *In Vivo.* 2010. Jan-Feb. 24(1):117-23

60. Qin Zhu, Jian Sun, and Ying Chen Preterm birth and single nucleotide polymorphisms in cytokine genes // *Transl Pediatr.* 2014. Apr. 3(2): 120–134. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.03.02

61. Roberts D., Brown J., Medley N., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. Mar. 21. 3(3):CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub3. PMID: 28321847; PMCID: PMC6464568

62. Robinson J.N., Norwitz E.R. Preterm birth: Risk factors, interventions for risk reduction, and maternal prognosis. URL: <http://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-risk-factors-interventions-for-risk-reduction-and-maternal-prognosis?> (Accessed on 04.01. 2022).

63. Romero R., Espinoza J., Gonçaves L.F., Kusanovic J.P., Friel L., Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth // *Semin Reprod Med.* 2007. Jan. 25(1):21-39. doi: 10.1055/s-2006-956773. PMID: 17205421.

64. Reynolds M.L., Herrera C.A.. Chronic Kidney Disease and Pregnancy // *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020. Nov. 27(6):461-468. doi: 10.1053/j.ackd.2020.04.003. PMID: 33328062

65. Salamonsen L.A. Cytokines and chemokines during human embryo implantation: roles in implantation and early placentation // *Semin. Reprod. Med.* 2007. 25(6):437-44

66. Schaaf J.M., Hof M.H., et al. Recurrence risk of preterm birth in subsequent singleton pregnancy after preterm twin delivery // *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Oct. 207(4):279.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.07.026. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22917487

67. Sennström M.B., Brauner A., et al. Matrix metalloproteinase-8 correlates with the cervical ripening process in humans // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003. Oct. 82(10):904-11. doi: 10.1080/j.1600-0412.2003.00249.x. PMID: 12956839

68. Settin A., Abdel-Hady H., El-Baz R., Saber I. Gene Polymorphisms of TNF- α , IL-10, IL-6, and IL-1Ra VNTR Related to Susceptibility and Severity of Rheumatic Heart Disease // *Pediatric Cardiology.* 2007. Vol. 28, no. 5, pp. 363-371. DOI:10.1007/s00246-006-0002-7

69. Sheiner E., Mazor-Drey E., Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009. May. 22(5):423-7. doi: 10.1080/14767050802360783. PMID: 19530000

70. Schuster H.J., de Jonghe B.A. et al. Asymptomatic vaginal *Candida* colonization and adverse pregnancy outcomes including preterm birth: a systematic review and meta-analysis // *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020. 2. 25.

71. Smail F.M., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // *Cochrane*

Database Syst Rev. 2019. Nov. 25. 2019(11):CD000490. doi: 10.1002/14651858.CD000490.pub4. PMID: 31765489; PMCID: PMC6953361. 211

72. So T., Ito A., Sato T, et al. Tumor necrosis factor- α stimulates the biosynthesis of matrix metalloproteinases and plasminogen activator in cultured human chorionic cells // *Biol Reprod.* 1992. 46:772. 212.

73. Stygar D., Wang H., Vadic Y.S., et al. level of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the ripening process of the human cervix // *Biol Reprod.* 2002. Sep. 67(3):889-94. doi: 10.1095/biolreprod.102.005116. PMID: 12193399.

74. Szekeres-Bartho J., Halasz M., Palkovics T. Progesterone in pregnancy; receptor-ligand interaction and signaling pathways // *J Reprod Immunol.* 2009. Dec. 83(1-2):60-4. doi: 10.1016/j.jri.2009.06.262. Epub 2009 Oct 31. PMID: 19880194.

75. Van Meir C.A., Sangha R.K., Walton J.C., et al. Immunoreactive 15- hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) is reduced in fetal membranes from patients at preterm delivery in the presence of infection // *Placenta* 1996. 17:291.

76. WHO, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children // *Born too soon: the global action report on preterm birth.* URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/ (Accessed on 04.01. 2022).

77. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf;jsessionid=2BBC6115AC8D286164CC221FA6550227?sequence=1 (Accessed on 04.01. 2022).

78. Wilmink A., Reijnen J. et al. Research Consortium Neonatology South-West of the Netherlands. Preeclampsia and risk of developing bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates // *Pregnancy Hypertens.* 2019. Jan. 15:57-63. doi: 10.1016/j.preghy.2018.11.001. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30825928.

79. Zhang C., Deng X., Zhang X., Pan Z., Zhao W. et al. Association between Serum TNF- α Levels and Recurrent Spontaneous Miscarriage: A Meta-analysis // *Am J Reprod Immunol.* 2016. Feb. 75(2):86-93. doi: 10.1111/aji.12447. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26585408

80. Zeitlin J., Ancel P.-I. Interpreting data on the health outcomes of extremely preterm babies // *Arch. Dis Child. Fetal Neonatal Ed.* 2011.

References: [1-20]

1. Ailamazyan E.K. Diskussionnye voprosy prezhdevremennykh rodov [Debatable issues of preterm birth]. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2013. № 4. pp. 97-105. [in Russian]

2. Belousova V.S., Strizhakov A.N. et al. Prezhdevremennyye rody: ot ponimaniya patogeneza k taktike vedeniya [Preterm birth: from understanding pathogenesis to management tactics]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya* [Obstetrics, Gynecology and Reproduction]. 2018. T. 12. № 4. pp. 47-51. [in Russian]

3. Belousova V.S., Svitich O.A., Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Bogomazova I.M. Polimorfizm genov tsitokinov IL-1B, TNF, IL-1RA i IL-4 povyshaet risk razvitiya prezhdevremennykh rodov [Polymorphisms of the cytokine

genes IL-1B, TNF, IL-1RA and IL-4 increase the risk of preterm birth]. *Biokhimiya*. [Biochemistry]. 2019. T. 84. № 9. pp. 1281- 1288. [in Russian]

4. Belousova V.S., Strizhakov A.N., Svitich O.A., et al. Prezhdevremennye rody: prichiny, patogenez, taktika [Preterm birth: causes, pathogenesis, and tactics]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynaecology] 2020. № 2. pp. 82-87 [in Russian]

5. Brekhman G.I. Sheika matki: struktura sheiki i prezhdevremennye rody [Cervix: Cervical structure and preterm labour]. *Zhinochii likar* [Personal doctor], 2012, №3 pp. 5-11 [in Russian]

6. Gordeeva L.A., Oskorbina O.S. et al. Assotsiatsii polimorfizma genov tsitokinov s nevyshivaniem beremennosti [Associations of cytokine gene polymorphisms with pregnancy failure]. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical Immunology]. 2017. T. 19, № 5, pp. 585-596 [in Russian]

7. Kuz'min V.N. Vliyanie nespetsificheskikh tservikovaginal'nykh infektsii na perinatal'nye iskhody u zhenshchin s prezhdevremennymi rodami [Effect of non-specific cervicovaginal infections on perinatal outcomes in women with preterm birth]. *Lechashchii vrach* [Treating doctor]. 2018. № 12. pp. 8. [in Russian]

8. Kuz'min V.N. Perinatal'nye iskhody pri prezhdevremennom razryve plodnykh obolochek [Perinatal outcomes in premature rupture of membranes]. *Lechashchii vrach* [Treating doctor] 2018. № 3. pp. 34. [in Russian]

9. Nizyaeva N.V., Karapetyan A.O. et al. *Novye dannye o patogeneze prezhdevremennykh rodov* [New data on the pathogenesis of preterm birth]. V sbornike: XIII Mezhdunarodnyi kongress po reproduktivnoi meditsine. Materialy kongressa. Pod redaktsiei G.T. Sukhikh i L.V. Adamyan [In Proceedings: XIII International Congress of Reproductive Medicine. Proceedings of the Congress. Edited by G.T. Sukhikh and L.V. Adamyan]. 2019. pp. 112-114. [in Russian]

10. Pavlov A.V. Osobennosti produktsii defenzinov, proteoliticheskikh fermentov i protivovospalitel'nykh tsitokinov neitrofilami perifericheskoi krovi pri predevremennykh rodakh [Features of production of defensins, proteolytic enzymes and anti-inflammatory cytokines by peripheral blood neutrophils in preterm birth]. *Vestn.Ural'skoi med. akadem.nauki* [Bulletin of the Ural Medical Academy of Sciences]. 2011. T.35, №2-1. pp.57-58. [in Russian]

11. Pitskhelauri E.G., Strizhakov A.N. et al. Problemy implantatsii i riski oslozhenii beremennosti posle vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii [Implantation problems and risks of pregnancy complications after assisted reproductive technology]. *Voprosy ginekologii,*

akusherstva i perinatologii [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. 2017. T. 16. № 2. pp. 34-39. [in Russian]

12. Potapnev M.P., Immunnnye mekhanizmy steril'nogo vospaleniya [Immune mechanisms of sterile inflammation]. *Immunologiya* [Immunology]. 2015. T.36 №5, pp.312-318 [in Russian]

13. Savel'eva G.M., Shalina R.I., Kurtser M.A., et al. Prezhdevremennye rody, kak vazhneishaya problema sovremennogo akusherstva [Preterm birth as a major problem in modern obstetrics]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynaecology]. 2012. №8-2. pp. 4-10. [in Russian]

14. Serov V.N., Sukhorukova O.I. Effektivnost' profilaktiki prezhdevremennykh rodov [Effectiveness of prevention of preterm birth]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynaecology]. 2013. №3. pp.48-53. [in Russian]

15. Serov V.N., Sukhorukova O.I. Profilaktika prezhdevremennykh rodov [Prevention of preterm birth]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal.] 2014. 1:3-7 [in Russian]

16. Sukhikh G.T., Serov V.N., et al. Prezhdevremennye rody [Preterm birth]. *Problemy reproduktivnoi meditsiny* [Reproductive issues]. 2018. T.24. №6. pp. 56-79. [in Russian]

17. Sukhikh G.T. [i dr.] *Prezhdevremennye rody Klinicheskie rekomendatsii (protokol). Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie «Nauchnyi tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I. Kulakova» Minzdrava Rossii* [Preterm birth. Clinical guidelines (protocol). Federal State Institution Kulakov Scientific Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. V.I. Kulakov Ministry of Health of Russia] - M., 2014. 35 p. [in Russian]

18. Fatkullin I.F. [i dr.] Kesarevo sechenie pri nedonoshennoi beremennosti [Caesarean section in a premature pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynaecology]. 2009. №3. 106. pp.46-48. [in Russian]

19. Khodzhaeva Z.S. [i dr.] Medikamentoznaya profilaktika prezhdevremennykh rodov. (Rezultaty mezhdunarodnogo mnogotsentrovogo otkrytogo issledovaniya MISTERI) [Drug-assisted prevention of preterm birth. (Results of the international multicentre open-label MISTERI trial)]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynaecology]. 2016. № 8. pp.37-43. [in Russian]

20. Tsybul'skaya O.V., Zharkin N.A., Burova N.A. Sovremennye aspekty profilaktiki rannei poteri beremennosti [Current aspects of prevention of early pregnancy loss]. *Lekarstvennyi vestnik* [Medicines Bulletin]. 2012. 6(8):3-7. [in Russian]

Контактная информация:

Николаева Анна Сергеевна, докторант специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 071404, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Каржаубайулы 249

E-mail: Avealokinanna@mail.ru

Телефон: 87774778212

Получена: 17 сентября 2021 / Принята: 01 ноября 2021 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.020

УДК 616-053.9:614.8.026.1

ФАКТОРЫ РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ, ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

**Асель Р. Тукинова¹, Гульнар М. Шалгумбаева¹, Жанна А. Мусабекова¹,
Сергей Н. Молчанов¹, Жанар М. Жуманбаева¹,
Анаргуль Г. Куанышева¹, Айнур С. Крыкпаева¹**

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

Резюме

Актуальность: Снижение когнитивных функций в пожилом возрасте колеблется от нормальных возрастных изменений в самой легкой степени, легкое когнитивное нарушение, до деменции, в наиболее тяжелой форме. Деменция оказывает существенное влияние на личность и общество, причем даже относительно умеренное снижение когнитивных функций может вызвать значительный уровень функциональных изменений и снизить качество жизни. Чтобы как-то смягчить снижение когнитивных функций, необходимо знать его причины. Половые различия в характере снижения когнитивных функций могут дать жизненно важную информацию о различных факторах риска, патогенезе и, что наиболее важно, о лечении.

Цель: Провести обзор международных исследований, посвященных различиям факторов риска когнитивных нарушений в зависимости от пола.

Стратегия поиска: Поиск источников был проведен в таких базах данных, как Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar. Глубина поиска составила 15 лет (2005-2020). *Критерии включения:* обзоры литературы, оригинальные статьи, мета-анализы; публикации в открытом доступе и с полным текстом на английском и русском языках. *Критерии исключения:* публикации низкого методологического качества, материалы конференций. Мы включили в данный обзор 44 публикации.

Результаты и выводы: Международные исследования свидетельствуют о влиянии гендерных различий на когнитивное функционирование. Обнаружено, что число случаев умеренных когнитивных нарушений за год у мужчин было выше, чем у женщин. Мужчины же имели более высокий уровень заболеваемости легкими когнитивными нарушениями. Важным отличием женщин от мужчин была достоверно более высокая представленность показателя депрессии. Женщины подвергаются большему риску развития деменции, связанной с болезнью Альцгеймера, тогда как мужчины подвергаются большему риску развития сосудистой деменции.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, факторы риска, пол.

Abstract

RISK FACTORS FOR COGNITIVE IMPAIRMENT, GENDER CHARACTERISTICS. LITERARY REVIEW.

**Assel R. Tukinova¹, Gulnar M. Shalgumbayeva¹, Zhanna A. Mussabekova¹,
Sergei N. Molchanov¹, Zhanar M. Zhumanbayeva¹,
Anargul G. Kuanysheva¹, Ainur S. Krykpaeva¹**

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

Background: Cognitive decline in old age ranges from normal age-related changes at the mildest degree, mild cognitive impairment, to dementia at its most severe. Dementia has a significant impact on the individual and society, and even a relatively moderate decline in cognitive functions can cause a significant level of functional changes and reduce the quality of life. In order to somehow mitigate the decline in cognitive functions, it is necessary to know its causes. Gender differences in cognitive decline can provide vital information about various risk factors, pathogenesis and, most importantly, treatment.

Aim: To review international research on gender differences in risk factors for cognitive impairment.

Search strategy: Sources were searched in databases such as Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar. The search depth was 15 years (2005-2020). *Inclusion criteria:* literature reviews, original articles, meta-analyses; publications in open access and with full text in english and russian. *Exclusion criteria:* publications of low methodological quality, conference proceedings. We included 44 publications in this review.

Results and Conclusions: International studies show the impact of gender differences on cognitive functioning. It was found that the number of cases of moderate cognitive impairment per year in men was higher than in women. Men, on the other hand, had a higher incidence of mild cognitive impairment. An important difference between women and men was the

significantly higher representation of the depression indicator. Women are at greater risk of developing dementia associated with Alzheimer's disease, whereas men are at greater risk of developing vascular dementia.

Key words: *cognitive impairment, risk factors, gender.*

Түйіндеме

ТАНЫМДЫҚ БҰЗЫЛУЛАРДЫҢ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ, ГЕНДЕРЛІК ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ.

**Асель Р. Тукинова¹, Гульнар М. Шалгумбаева¹, Жанна А. Мусабекова¹,
Сергей Н. Молчанов¹, Жанар М. Жуманбаева¹,
Анаргуль Г. Куанышева¹, Айнур С. Крыкпаева¹**

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

Өзектілігі: Қартайған кездегі танымдық функциялардың төмендеуі жасқа байланысты қалыпты өзгерістерден жеңіл дәрежеде, жеңіл танымдық бұзылыста, деменцияның ең ауыр түрінде болады. Деменция жеке адамға және қоғамға айтарлықтай әсер етеді, тіпті танымдық функциялардың салыстырмалы түрде төмендеуі функционалды өзгерістердің айтарлықтай деңгейіне және өмір сүру сапасының төмендеуіне әкелуі мүмкін. Танымдық құлдырауды азайту үшін оның себептерін білу қажет. танымдық құлдырау сипатындағы жыныстық айырмашылықтар әртүрлі қауіп факторлары, патогенез және ең бастысы емдеу туралы маңызды ақпарат бере алады.

Мақсаты: жынысына байланысты танымдық бұзылулардың қауіп факторларының айырмашылықтары туралы халықаралық зерттеулерге шолу жасау.

Іздеу стратегиясы: Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar сияқты мәліметтер базасында іздеу жүргізілді. Іздеу тереңдігі 15 жыл болды (2005-2020). *Қосу критерийлері:* әдебиеттерге шолулар, түпнұсқа мақалалар, мета-талдаулар; ашық қол жетімді және ағылшын және орыс тілдерінде толық мәтіні бар жарияланымдар. *Алынп тасталатын критерийлері:* әдіснамалық сапасы төмен жарияланымдар, конференция материалдары. Біз осы шолуға 44 жарияланымды енгіздік.

Нәтижелер мен тұжырымдар: халықаралық зерттеулер гендерлік айырмашылықтардың танымдық қызметке әсерін көрсетеді. Бір жыл ішінде ерлерде орташа танымдық бұзылулардың саны әйелдерге қарағанда жоғары екендігі анықталды. Ер адамдарда жеңіл танымдық бұзылулар жоғары болды. Әйелдер мен ерлердің маңызды айырмашылығы депрессия көрсеткішінің жоғары болуы болды. Альцгеймер ауруымен байланысты әйелдерде деменцияның даму қаупі жоғары, ал ер адамдарда тамырлы деменцияның даму қаупі жоғары.

Түйінді сөздер: *танымдық бұзылулар, қауіп факторлары, жыныс.*

Библиографическая ссылка:

Тукинова А.Р., Шалгумбаева Г.М., Мусабекова Ж.А., Молчанов С.Н., Жуманбаева Ж.М., Куанышева А.Г., Крыкпаева А.С. Факторы риска когнитивных нарушений, гендерные особенности. Обзор литературы // Наука и Здоровоохранение. 2022. 1(Т.24). С. 178-184. doi 10.34689/SH.2022.24.1.020

Tukinova A.R., Shalgumbayeva G.M., Mussabekova Zh.A., Molchanov S.N., Zhumanbayeva Zh.M., Kuanysheva A.G., Krykpaeva A.S. Risk factors for cognitive impairment, gender characteristics. A literary review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 178-184. doi 10.34689/SH.2022.24.1.020

Тукинова А.Р., Шалгумбаева Г.М., Мусабекова Ж.А., Молчанов С.Н., Жуманбаева Ж.М., Куанышева А.Г., Крыкпаева А.С. Танымдық бұзылулардың қауіп факторлары, гендерлік ерекшеліктері. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 178-184. doi 10.34689/SH.2022.24.1.020

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием, связанным со старением, по оценкам ВОЗ, во всем мире, 30 миллионов человек страдают деменцией, 4,6 миллиона новых случаев - ежегодно, и один новый случай - каждые 7 секунд [15].

Снижение когнитивных функций в пожилом возрасте колеблется от нормальных возрастных изменений в самой легкой степени (легкое когнитивное нарушение) (ЛКН), до деменции, в наиболее тяжелой форме. Деменция оказывает существенное влияние на личность и общество, причем даже относительно

умеренное снижение когнитивных функций может вызвать значительный уровень функциональных изменений [27] и снизить качество жизни человека. Чтобы как-то смягчить снижение когнитивных функций, необходимо знать его причины. Данные о предполагаемых факторах риска и защитных факторах, о которых сообщают в наблюдательных исследованиях, противоречивы или имеют недостаточную доказательную базу. Это может быть связано с тем, что ассоциации со снижением когнитивных функций осложняются изменениями, которые зависят от возраста [32], пола [4,5] и когнитивных показателей [2,9,45,46].

Распространенность и частота БА среди женщин выше, чем среди мужчин, и это несоответствие увеличивается с возрастом [3]. Однако нейрокогнитивные профили мужчин и женщин с БА не так хорошо описаны. Эти профили требуют гораздо более тщательного изучения, поскольку половые различия в характере снижения когнитивных функций могут дать жизненно важную информацию о различных факторах риска, патогенезе и, что наиболее важно, о методах лечения БА у мужчин и женщин. [23] Половые различия в нейрокогнитивных способностях широко исследовались как среди здорового населения, так и при многих расстройствах. Однако до недавнего времени такие различия у людей с болезнью Альцгеймера (БА) изучались мало. И это несмотря на четкие доказательства того, что БА более распространена у женщин, и сходящиеся линии доказательств, полученные при обследованиях головного мозга, патологоанатомических анализах, гормональной терапии и генетике, предполагающие, что БА по-разному оказывает влияние на мужчин и женщин. Действительно, мужчины, значительно, превосходят женщин в нескольких когнитивных областях, в том числе в языковых и семантических способностях, зрительно-пространственных способностях и эпизодической памяти. Оценка когнитивных способностей способствует диагностике состояния, и поэтому, крайне важно, определить роль половых различий для более точного диагноза и методов лечения.

Цель: Провести обзор международных исследований, посвященных различиям факторов риска когнитивных нарушений в зависимости от пола.

Стратегия поиска

Поиск источников был проведен в таких базах данных, как Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar. Глубина поиска составила 15 лет (2005-2020). *Критерии включения:* обзоры литературы, оригинальные статьи, мета-анализы; публикации в открытом доступе и с полным текстом на английском и русском языках. *Критерии исключения:* публикации низкого методологического качества, материалы конференций. Мы включили в данный обзор 44 публикации.

Результаты поиска и их обсуждение

Имеются данные, что возраст и пол влияли на профили перекрестного риска ЛКН и его подтипов среди популяции из пожилых людей [39,40].

В клинике Майо было проведено исследование под руководством доктора Робертса с участием 1450 человек [37]. Возраст участников исследования варьировал от 70 до 89 лет. Были отобраны лица без симптомов деменции. Они проходили тестирование памяти каждые 15 месяцев на протяжении 3 лет, а также рассказывали медицинским работникам о своем состоянии, в том числе и о своей памяти. В конце исследования у 296 человек были обнаружены умеренные когнитивные нарушения (УКН). Риск развития умеренных когнитивных расстройств у женщин и у мужчин в сочетании был довольно высоким в возрасте от 70 до 89 лет. В ходе исследования было обнаружено, что число новых случаев УКН за год у

мужчин было выше. Если у женщин эта цифра составляла 57 случаев на 1000 человек, то у мужчин 72 на 1000, а в совокупности было зарегистрировано 64 случая на 1000 человек [37].

Определенный интерес представляют гендерные особенности субъективного когнитивного снижения (СКС). *J. Holmen и др.* провели анализ гендерных различий, [20] при этом не выявили четких различий между мужчинами и женщинами, хотя здоровые мужчины испытывали больше трудностей при выполнении некоторых когнитивных тестов. В общей группе пациентов с СКС женщин оказалось более чем в 2 раза больше, чем мужчин. Это позволяет предположить о большей приверженности женщин к когнитивному снижению, тем более, что в группе пожилого возраста женщин больше, чем мужчин в 3 раза. Однако, сравнительный анализ когнитивных характеристик в разных гендерных группах выявил различия, касающиеся лишь выполнения теста символично-цифрового кодирования. То же касается и группы условно здоровых людей. При этом важным отличием группы женщин от мужчин была достоверно более высокая представленность показателя депрессии по шкале Бэка. Это дает основания предполагать о зависимости когнитивных нарушений от наличия депрессии, чему есть подтверждения в литературных источниках [8,10,17,19]. В ряде исследований было показано, что жалобы на снижение памяти у более молодых людей ассоциировались с тревожностью или депрессией, тогда как жалобы на забывчивость у пожилых людей, могут отражать фактическое ухудшение или снижение их когнитивного статуса [11,34]. Проведенное сравнение подгрупп пациентов с СКС и легкими эмоционально-аффективными расстройствами и без последних значимых различий показателей когнитивных функций не обнаружило. Это указывает на вторичность легких эмоционально-когнитивных изменений при СКС, обусловленных субъективной реакцией на наличие снижения когнитивного статуса. Хорошо известная большая подверженность женщин эмоциональному реагированию объясняет и их большую представленность в общей группе пациентов [1].

Исследования австралийских ученых, *D.M. Lipnicki и др.*, [24] были направлены на определение факторов, длительно связанных с когнитивными нарушениями в пожилом возрасте. Внимание было обращено на эффекты, различающиеся в зависимости от возраста и пола, исследовали широкий спектр факторов, включая социально-демографические характеристики и образ жизни, лекарства, сердечное, физическое, психическое и общее здоровье, а также биохимические показатели организма. Снижение когнитивных функций было определено как ухудшение показателей, касающихся скорости внимания / обработки информации, исполнительной функции, памяти и глобальных способностей, а также как диагноз ЛКН или деменции [24].

На рисунке 1 представлены результаты исследования, проведенного *Lipnicki D.M. и др.*, выявлен ряд ассоциаций со снижением когнитивных способностей, которые варьировали в зависимости от возраста и пола.

Это исследование выявило существенные риски развития когнитивных нарушений, такие как плохое обоняние, ишемическая болезнь сердца, артрит,

инсульт и высокий уровень гомоцистеина, которые ассоциировались с мужским полом в пожилом возрасте [41] и низкой социальной активностью [45].

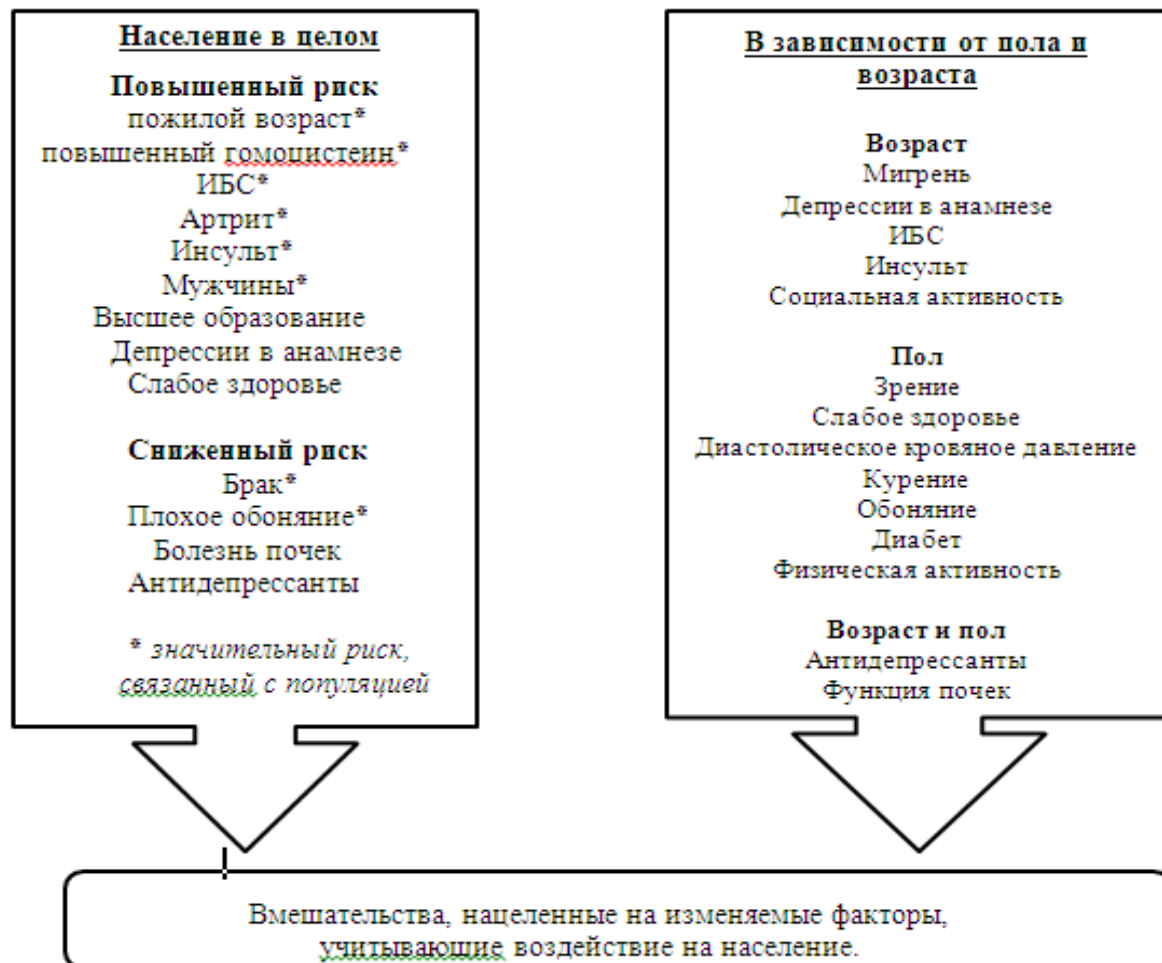


Рисунок 1. Факторы, ассоциируемые со снижением когнитивных функций. [24]

(Figure 1. Factors associated with cognitive decline). [24]

В большинстве случаев наличие или степень выраженности различных факторов риска и защиты и/или распространенности результатов ассоциируется с мужским полом. Мужчины в исследовании имели более высокий уровень заболеваемости ЛКН или деменции и отличались от женщин по большинству факторов исследования, включая более частые сердечные заболевания и диабет, но более низкий уровень холестерина. Эти результаты предполагают, что этиология снижения когнитивных функций может различаться у мужчин и женщин и меняться в течение жизни. По мере старения населения распространенность и социальное бремя когнитивных нарушений растут быстро, поэтому активная профилактика или даже лечение состояний, характерных для старения, могут значительно снизить степень развития когнитивных нарушений в масштабах всего населения. Возможно, будут иметь место вмешательства к определенным популяционным группам. Чтобы установить, насколько это будет верно, необходимы дальнейшие исследования [24].

Распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска деменции сильно различаются в

зависимости от пола. Поскольку в большинстве стран женщины живут дольше мужчин, неблагоприятное воздействие факторов риска может особенно сказаться на женщинах. В этом контексте лекарства могут иметь эффективность только для одного пола или иметь разную эффективность для мужчин и женщин. На самом деле, во многие исследования были включены пациенты как мужского, так и женского пола, но в большинстве исследований вопрос пола отдельно не рассматривается. Следовательно, в будущих клинических испытаниях новых терапевтических средств лечения БА, следует учитывать преднамеренное распределение по полу, и необходим адекватный размер выборки для тестирования терапевтической эффективности отдельно у мужчин и женщин. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на заболеваемость деменцией в зависимости от пола и изучить механизмы, лежащие в основе половых различий. Полученная информация поможет выработать новую стратегию разработки индивидуализированных препаратов для лечения и профилактики деменции [28].

Изучение степени, в которой ранняя патофизиология и снижение когнитивных функций зависят от пола, имеет решающее значение для понимания течения деменции при болезни Альцгеймера (БА) [26]. Эпидемиологические исследования предполагают более высокие показатели заболеваемости деменцией при БА в пожилом возрасте у женщин по сравнению с мужчинами [3], однако это не всегда подтверждается [12,16,31]. Неоднозначны исследования в отношении влияния пола на снижение когнитивных функций у условно здоровых клинически пожилых людей [6, 14]. Более резкое снижение отсроченного припоминания [21], IQ, работоспособности и исполнительской функции [29] было зарегистрировано у женщин-носительниц апополипротеина ε4 (APOEε4), однако это открытие не подтверждается другими исследованиями [6, 43]. Ряд исследований показывают, что у мужчин наблюдается более резкое снижение скорости, интеграции и зрительно-пространственных способностей, чем у женщин [25].

В исследовании американские ученые показали, что особого влияния пола на снижение когнитивных способностей не наблюдалось, хотя женщины демонстрировали лучшие когнитивные способности на исходном уровне, что подтверждает мнение о том, что женщины превосходят мужчин в тестах на вербальную память [44]. По данным исследования *Corder E.H. и др.*, патологоанатомическое исследование показывает обширное образование старческих бляшек у женщин с нейрофибриллярными нарушениями I, II и III стадий по сравнению с мужчинами на аналогичных стадиях, особенно с APOEε4 [13]. Эти результаты отражают исследования на людях, предполагающие, что более высокий уровень эстрадиола у женщин связан с улучшением памяти [36], овариэктомия, проводимая до менопаузы, увеличивает риск когнитивных нарушений у женщин [38], эпидемиологические исследования показывают, что у женщин, применяемых гормональную терапию в течение 5 лет после менопаузы, риск БА был на 30% меньше. Следовательно, заместительная гормональная терапия в преддверии менопаузы может быть защитным фактором риска БА [42]. Однако клинические испытания заместительной терапии эстрогенами до настоящего времени не имели результатов [18], тем самым подчеркивая сложную роль, которую половые гормоны могут играть в риске развития деменции при БА [26].

Страдания, связанные с деменцией, многогранны, поскольку когнитивные и физические функции постепенно ухудшаются. Пожилой возраст и пол, два наиболее важных фактора риска деменции и не подлежат изменению. Факторы риска, характеризующие образ жизни, такие как курение, чрезмерное употребление алкоголя и неправильное питание, влияют на предрасположенность к деменции, как у мужчин, так и у женщин. Степень, в которой факторы риска, возникающие в результате состояния здоровья (например, ожирение, диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания), влияют на риск деменции, зависит от пола. В зависимости от подтипа деменции соотношение распространенности ее у мужчин и

женщин различается. Например, женщины подвергаются большему риску развития деменции, связанной с болезнью Альцгеймера, тогда как мужчины подвергаются большему риску развития сосудистой деменции [33].

Популярная цитата «Мужчины с Марса, а женщины с Венеры» обычно применялась во многих различных ситуациях, включая физиологию, социологию и патологию; гендерные различия в когнитивном функционировании не являются исключением. Различия в обучении и памяти между мужским и женским мозгом подтверждены исследованиями, как на людях, так и на животных, начиная с ранних стадий развития на протяжении всей их жизни. Кроме того, многие неврологические заболевания связаны с гендерными предрассудками, так что один пол имеет большую распространенность или тяжесть заболевания, чем другой. Неврологические заболевания у молодых и пожилых людей также демонстрируют гендерно-специфические реакции на терапию. Половые различия в когнитивных функциях и структурах мозга в более позднем возрасте были продемонстрированы с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) в исследованиях на людях. Например, исследования [7,22,30] показали, что мужчины демонстрируют больший объем таламуса в сравнении с женщинами, тогда как размер гиппокампа у женщин больше, чем у мужчин. Также стоит отметить, что относительно большее количество рецепторов андрогенов имеется в миндалевидном теле, а относительно большее количество рецепторов эстрогенов - в гиппокампе [35].

Заключение

Таким образом, международные исследования свидетельствуют о влиянии гендерных различий на когнитивное функционирование. Обнаружено, что число случаев умеренных когнитивных нарушений за год у мужчин было выше, чем у женщин. Мужчины же имели более высокий уровень заболеваемости легкими когнитивными нарушениями. Важным отличием женщин от мужчин была достоверно более высокая представленность показателя депрессии. Женщины подвергаются большему риску развития деменции, связанной с болезнью Альцгеймера, тогда как мужчины подвергаются большему риску развития сосудистой деменции.

***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. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захаров В.В., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А., Посохов С.И., Савушкина И.Ю. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных

факторов на субъективное когнитивное снижение // Неврологический журнал 2018. 23 (4): 184–189. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189>.

2. *Alley D., Suthers K., Crimmins E.* Education and cognitive decline in older Americans: Results from the AHEAD sample // *Res Aging*. 2007. 29: 73–94.

3. *Andersen K., Launer L.J., Dewey M.E., Letenneur L., Ott A., Copeland J.R.M., et al.* Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies // *Neurology*. 1999. 53:1992. [PubMed: 10599770]

4. *Amtnen K.A., Schirmer H., Wilsgaard T., Mathiesen E.B.* Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: The Tromso study // *Eur J Neurol*. 2011. 18: 737–743.

5. *Artero S., Ancelin M.L., Portet F., Dupuy A., Berr C., et al.* Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008. 79: 979–984.

6. *Barnes L., Wilson R., Schneider J., Bienias J., Evans D., Bennett D.* Gender, cognitive decline, and risk of AD in older persons // *Neurology*. 2003. 60:1777–81. [PubMed: 12796530]

7. *Bramen J.E., Hranilovich J.A., Dahl R.E., Forbes E.E., Chen J., Toga A.W., Dinov I.D., Worthman C.M., Sowell E.R.* Puberty influences medial temporal lobe and cortical gray matter maturation differently in boys than girls matched for sexual maturity // *Cereb Cortex*. 2011. 21:636–46. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

8. *Brevik E.J., Eikeland R.A., Lundervold A.J.* Subthreshold depressive symptoms have a negative impact on cognitive functioning in middle-aged and older males // *Front Psychol*. 2013. 4: 309.

9. *Buchman A.S., Tanne D., Boyle P.A., Shah R.C., Leurgans S.E., et al.* Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly // *Neurology*. 2009. 73: 920–927.

10. *Caracciolo B., Gatz M., Xu W. et al.* Differential distribution of subjective and objective cognitive impairment in the population: A nationwide twin-study // *J. Alzheimers Dis*. 2012. 29 (2): 393–403.

11. *Caselli R. J. et al.* Subjective Cognitive Decline: Self and Informant Comparisons. // *Alzheimers Dement*. 2014 January. 10(1).

12. *Chêne G., Beiser A., Au R., Preis S.R., Wolf P.A., Dufouil C., et al.* Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life // *Alzheimer's & Dementia*. 2015. 11:310–20.

13. *Corder E.H., Ghebremedhin E., Taylor M.G., Thal D.R., Ohm T.G., Braak H.* The Biphasic Relationship between Regional Brain Senile Plaque and Neurofibrillary Tangle Distributions: Modification by Age, Sex, and APOE Polymorphism // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004; 1019:24–8. [PubMed: 15246987]

14. *Ferreira L., Ferreira Santos-Galduróz R., Ferri C.P., Fernandes Galduróz J.C.* Rate of cognitive decline in relation to sex after 60 years-of-age: A systematic review. // *Geriatrics & gerontology international*. 2014; 14:23–31.

15. *Ferri C.P., Sousa R., Albanese E., Ribeiro W.S., Honyashiki M.* World Alzheimer Report 2009-Executive Summary. Edited by: Prince M, Jackson J London // London: Alzheimer's Disease International. 2009: 1-22

16. *Fiest K.M., Roberts J.I., Maxwell C.J., Hogan D.B., Smith E.E., Frolkis A., et al.* The Prevalence and

Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis // *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 2016. 43: S51–S82. [PubMed: 27307128]

17. *Grambaite R., Hessen E., Auning E. et al.* Correlates of Subjective and Mild Cognitive Impairment: Depressive Symptoms and CSF Biomarkers // *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2013. 3:291–300.

18. *Henderson V.W.* Alzheimer's disease: Review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014. 142:99–106. [PubMed: 23727128]

19. *Hohman T.J., Beason-Held L.L., Lamar M., Resnick S.M.* Sub Subjective Cognitive Complaints and Longitudinal Changes in Memory and Brain Function // *Neuropsychology*. 2011 January. 25 (1): 125–130.

20. *Holmen J., Le M., Midthjell K., et al.* Gender differences in subjective memory impairment in a general population: the HUNT study, Norway // *BMC Psychology*. 2013.1

21. *Hyman B.T., Gomez-Isla T., Briggs M., Chung H., Nichols S., Kohout F., et al.* Apolipoprotein E and cognitive change in an elderly population // *Annals of Neurology*. 1996; 40:55–66. [PubMed: 8687193]

22. *Koolschijn P.C., Crone E.A.* Sex differences and structural brain maturation from childhood to early adulthood // *Dev Cogn Neurosci*. 2013. 5:106–18. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

23. *Laws K.R., Irvine K., Gale T.M.* Sex differences in cognitive impairment in Alzheimer's disease // *World J Psychiatr*. 2016. 6(1):54-65 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/2220-3206/full/v6/i1/54.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.5498/wjp.v6.i1.54>

24. *Lipnicki D.M., Sachdev P.S., Crawford J., Reppermund S., Kochan N.A., et al.* Risk Factors for Late-Life Cognitive Decline and Variation with Age and Sex in the Sydney Memory and Ageing Study // *PLoS ONE*. 2013.8(6):e65841. doi:10.1371/journal.pone.0065841

25. *McCarrey A.C., An Y., Kitner-Triolo M.H., Ferrucci L., Resnick S.M.* Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults // *Psychology and aging*. 2016; 31:166. [PubMed: 26796792]

26. *Mielke M.M., Vemuri P., Rocca W.A.* Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences // *Clin Epidemiol*. 2014. 6:37–48. [PubMed: 24470773]

27. *Millan-Calenti J.C., Tubio J., Pita-Fernandez S., Rochette S., Lorenzo T., et al.* Cognitive impairment as predictor of functional dependence in an elderly sample. // *Arch Gerontol Geriatr*. 2012. 54: 197–201.

28. *Mi-Young Kim, Kyeongjin Kim, Chang Hyung Hong, Sang Yoon Lee, Yi-Sook Jung.* Sex Differences in Cardiovascular Risk Factors for Dementia // *Biomol Ther*. 2018;26(6), 521-532

29. *Mortensen E.L., Høgh P.* A gender difference in the association between APOE genotype and age-related cognitive decline // *Neurology*. 2001. 57:89–95. [PubMed: 11445633]

30. *Neufang S., Specht K., Hausmann M., Gunturkun O., Herpertz-Dahlmann B., Fink G.R., Konrad K.* Sex differences and the impact of steroid hormones on the

developing human brain // *Cereb Cortex*. 2009. 19:464–73. [PubMed] [Google Scholar]

31. Perera G., Pedersen L., Ansel D., Alexander M., Arrighi H.M., Avillach P., et al. Dementia prevalence and incidence in a federation of European Electronic Health Record databases: The European Medical Informatics Framework resource // *Alzheimer's & Dementia*. 2018; 14:130–9.

32. Plassman B.L., Williams J.W. Jr., Burke J.R., Holsinger T., Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life // *Ann Intern Med*. 2010; 153: 182–193.

33. Podcasy J.L., Epperson C.N. Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. // *Dialogues Clin Neurosci*. 2016; Dec;18(4):437-446. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.4/cepperson.

34. Reisberg B., Prichep L., Mosconi L., et al. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. 2008;4:S98–108

35. Rena Li, Meharvan Singh. Sex Differences in Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease // *Front Neuroendocrinol*. 2014. August. 35(3): 385–403. doi:10.1016/j.yfrne.2014.01.002

36. Rentz D.M., Weiss B.K., Jacobs E.G., Cherkertzian S., Klibanski A., Remington A., et al. Sex differences in episodic memory in early midlife: Impact of reproductive aging // *Menopause*. 2017. 24:400–8. [PubMed: 27824681]

37. Roberts R.O., Geda Y.E., Knopman D.S., Cha R.H., Pankratz V.S., Boeve B.F., Tangalos E.G., Ivnik R.J., Rocca W.A., Petersen R.C. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men The Mayo Clinic Study of Aging // *Neurology*. Jan 2012. 78 (5) 342-351. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182452862

38. Rocca W.A., Bower J.H., Maraganore D.M., Ahlskog J.E., Grossardt B.R., de Andrade M., et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause // *Neurology*. 2007; 69:1074–83. [PubMed: 17761551]

39. Sachdev P.S., Lipnicki D.M., Crawford J., Reppermund S., Kochan N.A., et al. Risk profiles of subtypes of mild cognitive impairment: the Sydney memory and ageing study // *J Am Geriatr Soc*. 2012. 60: 24–33.

40. Sachdev P.S., Lipnicki D.M., Crawford J., Reppermund S., Kochan N.A., et al. Risk Profiles for Mild Cognitive Impairment Vary by Age and Sex: The Sydney Memory and Ageing Study // *Am J Geriatr Psychiatr*. 2012;20: 854–865.

41. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J., Lorentz L.M., Koschera A. Progression of cognitive impairment in stroke patients // *Neurology*. 2004. 63. pp. 1618–1623.

42. Shao H., Breitner J.C.S., Whitmer R.A., Wang J., Hayden K., Wengreen H., et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: New findings from the Cache County Study // *Neurology*. 2012. 79:1846–52. [PubMed: 23100399]

43. Swan G.E., Lessov-Schlaggar C.N., Carmelli D., Schellenberg G.D., Rue A.L. Apolipoprotein E ε4 and Change in Cognitive Functioning in Community-Dwelling Older Adults // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2005. 18:196–201. [PubMed: 16306239]

44. Van Hooren S., Valentijn A., Bosma H., Ponds R., Van Boxtel M., Jolles J. Cognitive functioning in healthy older adults aged 64–81: a cohort study into the effects of age, sex, and education // *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2007. 14:40–54.

45. Wang H.X., Jin Y., Hendrie H.C., Liang C., Yang L., et al. Late life leisure activities and risk of cognitive decline. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68: 205–213.

46. Wilson R.S., Arnold S.E., Tang Y., Bennett D.A. Odor identification and decline in different cognitive domains in old age // *Neuroepidemiology*. 2006. 26: 61–67.

References: [1]

1. Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Zakharov V.V., Grishina D.A., Lokshina A.B., Mkhitarian E.A., Posokhov S.I., Savushkina I.Yu. Vliyanie vozrastnykh, gendernykh, komorbidnykh serdechno-sosudistykh i emotsionalnykh faktorov na sub"ektivnoe kognitivnoe snizhenie [Influence of age, gender, comorbid cardiovascular and emotional factors on subjective cognitive decline]. *Nevrologicheskii zhurnal* [Neurological Journal]. 2018. 23 (4): 184–189 DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189>. (in Russian).

Тукинова Асель Ришатовна – докторант 3 года обучения по специальности «Общественное здравоохранение» НАО «Медицинский университет Семей» г. Семей, Республика Казахстан.

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

E-mail: tukinova.asel@bk.ru

Телефон: + 77779809317

Получена: 02 августа 2021 / Принята: 27 января 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.021

УДК 614.2.

OVERVIEW OF RISKS AFFECTING OF QUALITY OF MEDICAL SERVICES IN THE EXISTING QUALITY MANAGEMENT SYSTEM IN MEDICAL ORGANIZATIONS AT THE PRESENT STAGE

Inkar Ye. Baisarina¹, Meiirim B. Aldabergenova², Zaituna G. Khamidullina¹, Gulsum A. Kokisheva³, Svetlana B. Abdrashitova³, Gulnoza U. Aldabekova¹, Assel Zh. Khasenovna², Serik Ye. Ibrayev¹, Lyazzat K. Kosherbayeva²

¹ NJSC «Medical University of Astana», Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

² NJSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty city, Republic of Kazakhstan;

³ Multifunctional clinical hospital №3, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Background. Health care organizations aimed on achieving the best outcomes by sustaining quality of medical services. The services for quality risk management in health care institutions are to develop and support the system ensured on safe and effective stay of patients and the work of staff. However, practice experiences lack of risk consideration that leads to insufficient quality of medical services, with consequent customers' unsatisfaction.

Aim: To conduct the analysis of studies reported the ways of quality risk assessment in health care organizations and of the effectiveness of risk management system.

Search strategy: The sources included international and national search in PubMed, Google Academy, e-Library, Cyberleninka databases. The depth of the search set as 20 years. The key words used were the quality of medical services, patient satisfaction, staff satisfaction, quality management, and cost of medical services. *Inclusion criteria:* analytical publications, quality assurance guidelines, systematic reviews, meta-analyses, original studies, with qualitative and quantitative data analysis, articles in Russian and English. *The exclusion criteria* were conference materials, collections of abstracts containing a limited amount of information, articles with paid access; articles prior to 2000. 111 publications were found, 60 were accepted for final analysis.

Results. Analysis of sources revealed the presence of three main groups of risks and their impact on the quality of services provided. Review revealed the implementation of quality management for strategic and operational risks, along with insufficient resources to control economic risks. A sufficient level of success has been achieved for quality attributes such as optimality, effectiveness, legitimacy. Other characteristics, such as accessibility and acceptability, need further improvement in the operation of the service.

Conclusions. Sustaining and supporting the required level of quality comes as ongoing process, and measures are to improve constantly such as staff training, conducting clinical reviews. To manage economic risks, it is highly recommended to conduct training and involve specialists in health technology assessment, taking into account the characteristics of each health care organization.

Keywords: *quality of medical services, patient satisfaction, staff satisfaction, quality management, cost of medical services.*

Резюме

ОБЗОР РИСКОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КАЧЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ В СУЩЕСТВУЮЩЕЙ СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Инкар Е. Байсарина¹, Мейрим Б. Алдабергенова², Зайтуна Г. Хамидуллина¹, Гильсум А. Кокишева³, Светлана Б. Абдрашитова³, Гульноза У. Алдабекова¹, Асель Ж. Хасенова², Серик Е. Ибраев¹, Ляззат К. Кошербаева²

¹ НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² НАО «Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

³ Многопрофильная клиническая больница №3, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Актуальность. Организации здравоохранения ставят перед собой цель - достижение наилучших результатов в оказании качественных медицинских услуг. Служба по управлению рисками качества в медицинских организациях направлена на создание и поддержание системы, способной обеспечить безопасное и эффективное пребывание пациентов и работе персонала. Однако, на практике, поставщики медицинских услуг не всегда могут учитывать риски, влияющие на оказание качественных услуг, что в конечном итоге влияет на безопасность пациентов и снижает качество обслуживания.

Цель: анализ публикаций по вопросу оценки основных рисков качества медицинских услуг в медицинских организациях и системы противодействия им.

Стратегия поиска: Проведен поиск зарубежных и отечественных источников в базах данных PubMed, Google Academy, e-Library, Cyberleninka. Глубина поиска составила 20 лет. Ключевыми запросами были выбраны – качество медицинских услуг, удовлетворенность пациентов, удовлетворенность персонала, управление качеством, стоимость медицинских услуг. *Критерии включения:* аналитические статьи, руководства по обеспечению качества, систематические обзоры, метаанализы, оригинальные исследования, с качественным и количественным анализом данных, статьи на русском и английском языках. *Критериями исключения* стали материалы конференций, сборники тезисов, содержащие ограниченное количество информации, статьи с платным доступом; статьи ранее 2000 года. Найдено 111 публикаций, к окончательному анализу было принято 60.

Результаты. Анализ источников выявил наличие трех основных групп рисков и их влияние на качество оказываемых услуг. Установлено, что служба управления качеством регулирует противодействие по стратегическим и операционным рискам, и имеет недостаточно ресурсов для контроля экономических рисков. Достигнут достаточный уровень успеха для таких атрибутов качества, как оптимальность, результативность, легитимность. Другие характеристики, как доступность и открытость нуждаются в дальнейшем совершенствовании работы службы.

Выводы. Сохранение и поддержание требуемого уровня качества является постоянным процессом, и следует продолжать разрабатывать мероприятия по его совершенствованию, например, такие как обучение персонала, проведение клинических разборов. Для управления экономическими рисками целесообразно проводить обучение и привлекать специалистов по оценке технологий здравоохранения с учетом особенностей каждой медицинской организации.

Ключевые слова: качество медицинских услуг, удовлетворенность пациентов, удовлетворенность персонала, управление качеством, стоимость медицинских услуг.

Түйіндеме

ҚАЗІРГІ КЕЗЕҢДЕ МЕДИЦИНАЛЫҚ ҰЙЫМДАРДАҒЫ ҚОЛДАНЫСТАҒЫ САПА МЕНЕДЖМЕНТІ ЖҮЙЕСІНДЕ МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚЫЗМЕТ САПАСЫНА ӘСЕР ЕТЕТІН ТӘУЕКЕЛДЕРДІ ҚАРАСТЫРУ

Іңкәр Е. Байсарина¹, Мейірім Б. Алдабергенова², Зайтуна Г. Хамидуллина¹,
Гүлсім А. Көкішева³, Светлана Б. Әбдірашитова³, Гүлназ У. Алдабекова¹,
Әсел Ж. Хасенова², Серік Е. Ибраев¹, Ләззат Қ. Көшербаева²

¹ «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² «С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ Көп бейінді клиникалық аурухана №3, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Сәйкестік. Денсаулық сақтау ұйымдары өз алдына сапалы медициналық қызмет көрсетуде ең жақсы нәтижелерге жетуді мақсат етіп қойды. Медициналық ұйымдардағы сапа тәуекелдерін басқару қызметі пациенттердің қауіпсіз және тиімді болуын және қызметкерлердің жұмысын қамтамасыз ете алатын жүйені құруға және қолдауға бағытталған. Дегенмен, іс жүзінде медициналық қызмет көрсетушілер сапалы қызмет көрсетуге әсер ететін тәуекелдерді әрқашан ескере алмайды, бұл ақыр соңында пациенттердің қауіпсіздігіне әсер етеді және медициналық көмектің сапасын төмендетеді.

Мақсаты: медициналық ұйымдардағы медициналық қызметтер сапасының негізгі тәуекелдерін және оларға қарсы тұру жүйесін бағалау мәселесі бойынша жарияланымдарды талдау.

Іздеу стратегиясы: PubMed, Google Academy, e-Library, Cyberleninka мәліметтер базасында шетелдік және отандық дереккөздер іздестірілді. Іздеу тереңдігі 20 жыл болды. Негізгі сұрақтар таңдалды - медициналық қызметтердің сапасы, пациенттердің қанағаттануы, қызметкерлердің қанағаттануы, сапаны басқару, медициналық қызметтердің құны. *Қосылу критерийлері:* аналитикалық мақалалар, сапаны қамтамасыз ету бойынша нұсқаулар, жүйелі шолулар, мета-талдаулар, деректердің сапалық және сандық талдауы бар түпнұсқалық зерттеулер, орыс және ағылшын тілдеріндегі мақалалар. *Алып тастау критерийлері* конференция материалдары, ақпараттың шектеулі көлемін қамтитын тезистер жинағы, ақылы қолжетімді мақалалар болды; 2000 жылға дейінгі мақалалар. 111 жарияланым табылды, 60-ы қорытынды талдауға қабылданды.

Нәтижелер. Дереккөздерді талдау тәуекелдердің үш негізгі тобының болуын және олардың көрсетілетін қызметтердің сапасына әсерін анықтады. Сапа менеджменті қызметі стратегиялық және операциялық тәуекелдерге қарсы іс-қимылды реттейтін және экономикалық тәуекелдерді бақылау үшін ресурстардың жеткіліксіздігі анықталды. Оңтайлылық, тиімділік, заңдылық сияқты сапа атрибуттары бойынша табыстың жеткілікті деңгейіне қол жеткізілді. Қолжетімділік пен ашықтық сияқты басқа сипаттамалар қызметтің жұмысын одан әрі жетілдіруді қажет етеді.

Қорытындылар. Сапаның талап етілетін деңгейін сақтау және қолдау үздіксіз процесс және оны жақсарту бойынша шараларды әзірлеуді жалғастыру керек, мысалы, қызметкерлерді оқыту, клиникалық шолуларды жүргізу. Экономикалық тәуекелдерді басқару үшін оқытуды өткізіп, әрбір медициналық ұйымның ерекшеліктерін ескере отырып, денсаулық сақтау технологиясын бағалауға мамандарды тартқан жөн.

Түйін сөздер: медициналық қызметтердің сапасы, пациенттердің қанағаттануы, қызметкерлердің қанағаттануы, сапаны басқару, медициналық қызметтердің құны.

Библиографиялық сілтеме:

Baisarina I.Ye., Aldabergenova M.B., Khamidullina Z.G., Kokisheva G.A., Abdrashitova S.B., Aldabekova G.U., Khassenova A.Zh., Ibrayev S.Ye., Kosherbayeva L.K. Overview of risks affecting of quality of medical services in the existing quality management system in medical organizations at the present stage // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 185-192. doi 10.34689/SH.2022.24.1.021

Байсарина И.Е., Алдабергенова М.Б., Хамидуллина З.Г., Көкішева Г.А., Абдрашитова С.Б., Алдабекова Г.У., Хасенова А.Ж., Ибраев С.Е., Кошербаева Л.К. Обзор рисков, влияющих на качество медицинских услуг в существующей системе управления качеством в медицинских организациях на современном этапе // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 1 (Т.24). С. 185-192. doi 10.34689/SH.2022.24.1.021

Байсарина И.Е., Алдабергенова М.Б., Хамидуллина З.Г., Көкішева Г.А., Абдрашитова С.Б., Алдабекова Г.У., Хасенова Ә.Ж., Ибраев С.Е., Көшербаева Л.Қ. Қазіргі кезеңде медициналық ұйымдардағы қолданыстағы сапа менеджменті жүйесінде медициналық қызмет сапасына әсер ететін тәуекелдерді қарастыру // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 1 (Т.24). Б. 185-192. doi 10.34689/SH.2022.24.1.021

Background

Considerable alternatives in the scientific and technical approaches to healthcare processes together with rising patient expectations encourage constant improvement activities in health system. Like any transformation, these changes in any scale come with increased risk. Risk assumed to appear in all areas, including finance and productivity, and the most important thing in healthcare is the quality of medical care [1], [4], [17].

The possibility of unpredicted sequences in a complex system as health care is always high, and vigilance at all levels is required. The pandemic experience has revealed the need for robust risk management systems that meet the needs of all health sectors [39], [40], [42]. Though the uneven distribution of the impact of risks on different processes, equal attention should be paid to how changes or circumstances affect different sectors and contexts. Critical involvement of all sectors in development of robust frameworks looks essential with counting different circumstances and needs, while at the same time providing important opportunities for participation and adaptation at the local level [33].

Risk managers use the links between risk management, patient safety and quality improvement. Patient safety threats are a key element of the wide range of risks that healthcare organizations must address. Quality improvement aims to achieve the best possible results by examination of the risks' surroundings in healthcare organization and management [20], [27]. By creating a culture where healthcare providers have a right to say, risk managers can use incident reports and other sources of information to manage risk, influence key decision makers, and ultimately patient safety and quality of care.

Aim: To conduct the analysis of studies reported the ways of quality risk assessment in health care organizations and of the effectiveness of risk management system.

Search strategy. A review conducted covered foreign and domestic sources to determine the risks, their modifications and the ways of management on the quality of medical services in healthcare organizations (HO). The search was carried out in the PubMed, Google Academy, e-Library, Cyberleninka databases, the search depth borne 20 years. To study the assessment of quality by both medical professionals and patients, the key queries were chosen - the quality of medical services, patient satisfaction, staff satisfaction, quality management, and cost of medical services. To highlight the existing risks, the review includes analytical articles, quality assurance manuals. To determine the effectiveness of ongoing activities, the inclusion criteria were type of research as systematic reviews, meta-analyses, original studies, with qualitative and quantitative data analysis, articles in Russian and English. The exclusion criteria were conference materials, collections of abstracts containing a limited amount of information, articles with paid access; articles prior to 2000.

Key words revealed 111 publications, where 51 articles were removed according to the exclusion criteria. Exception took the article by A. Donabedian "The seven pillars of quality", published in 1990 [25], included in the review due to fundamental materials on the quality of medical services in HO in content. The 60 publications reviewed written in English and Russian. Articles selected were divided into three groups by analytical (n=10) - describing the nature, causes and relationships of risks [1], [10], [21], [23]; guidelines (n=21) – on existing quality risk management methods [19], [28], [35], [42]; and systematic reviews, meta-analyses and observational studies (n=29), including 6 cross-sectional studies conducted in the Republic of Kazakhstan to review the empirical effectiveness of risk management (Figure 1).

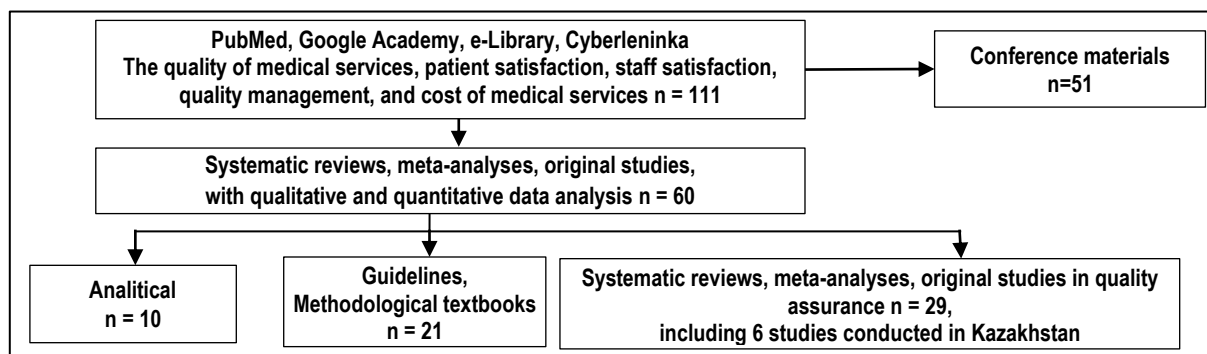


Рисунок 1. Study selection for review.

The results of the analysis are summarized according to the attention sufficiency to risks, the description of systematic and organizational quality control as changes and /or embedding of new processes. The main task of the HO is to provide medical services. A review of analytical publications showed that other areas as profit, building a successful brand, scientific activities and educational services, should not and cannot overlap the main task. That implies the risk management system set in HO should pursue the creation of conditions for maintaining and constantly improving the quality of medical services. That is, quality indicators used everywhere also tend to reflect the effectiveness of risk management both directly and indirectly [30] [44]. However, indicators alone cannot be a complete substitute for well-designed and comprehensive risk management measures. Comprehensive risk management could include quality metrics, risk metrics and other less classifiable metrics.

There are various classifications of risks, depending on the origin and structure. R.K. Buccheri (2017), in a guide to quality assessment tools, considers risks in terms of their

impact on the MO, such as professional burnout, loss of patient confidentiality, errors in dispensing medicines. In this case, for each of the consequences, the cause of the risk is given. M.L. Chiozza (2006), describes the risks of compliance with routine processes in the MO, associated with insufficient equipment and insufficient qualifications and training of personnel. S.W. Choi 2020, talks about the polygenicity of risks, and names the economic reasons for the development of risks. In general, authors defined three main groups of risks by origin that affect the quality of services provided in medical organizations:

- Economic: macroeconomic and microeconomic risks affecting the growth opportunities of the HO [3], [28];
- Strategic: risks making slow down or completely stop the development of the organization [29], [31];
- Operational: risks affecting the key operations of the MO in the implementation of its strategy [18], [24], [30].

Considering quality assurance risks through the A. Donabedian triad prisma [25] - structure, process, result, then the impact of all types of risks on the quality is visible despite their differences in origin. (Table 1):

Table 1.

Classification of risk groups by origin.

Risk type	Structure	Process	Outcome
Macroeconomic risks caused by <ul style="list-style-type: none"> • Changes in the budget of the health care system; • Changes in the exchange rate of the national currency; • Changes in procurement and tax legislation. 	The risk of losing support for qualified personnel and supply of sufficient equipment as a result of changes in core funding	Risk for achievement clinical indicators due to lack/loss of one/several components of medical technology	Limitation/delay of access to medical services
Strategic risks caused by <ul style="list-style-type: none"> • Reforms in the health care, as ways of financing, management, methods of control; • Competition; • Insufficient/excessive capacity of HO 	The risk of incomppliance the structure the expectations of patients and medical staff, staff turnover	Risks for achievement non-clinical indicators - the predominance of a certain type of service in the HO	Limitation/delay of access to medical services, increasing costs
Operational risks caused by <ul style="list-style-type: none"> • Errors in current processes; • Failure of hospital information systems; • Staff replacement. 	Risks of unreasonable complicated / simplified structure, staff turnover	The risk of delaying the process, increasing demand in additional resources to correct errors	The risk of a decline in the quality of medical services, the growing cost of medical services

The interaction of risks with quality is obvious (Figure 1). Economic risks presented at all levels of HO function. The government remains the main source of funding, which makes HOs dependent on the level of gross domestic product (GDP), strategic decisions of local authorities allocating material resources [3]. At the same time, public health spending remains low (from 1.8% in 2017 to 2.9% in 2020) [8], [29]. Rational economic approaches in the HO can provide financial stability, the possibility of short-term and long-term planning, and the development of new directions. On the other hand, the quality of services largely depends on the conditions of the economic status of the MO - the level of training of employees, which often requires extrabudget investments; equipping medical units, maintaining external and internal design, for the convenience and safety of staff and patients [24].

The HO's current order to manage economic risks, is given the opportunity to increase non-state sources of financing through paid medical services, attract investors and insurance funds, and create their own extrabudgetary funds [34]. In a competitive environment, the declared quality of medical services is considered as the main marketing tool, which means that a drop in quality is a risk for the economic tasks of the medical organization [45]. In Kazakhstan, the assessment tool for determining compliance with the required quality is the accreditation system of the HOs, and the right to receive state funding (National accreditation) [1], [16]. Thus, decent quality provides the largest part of the income for both public and private HOs, and reduces economic risks (figure 1).

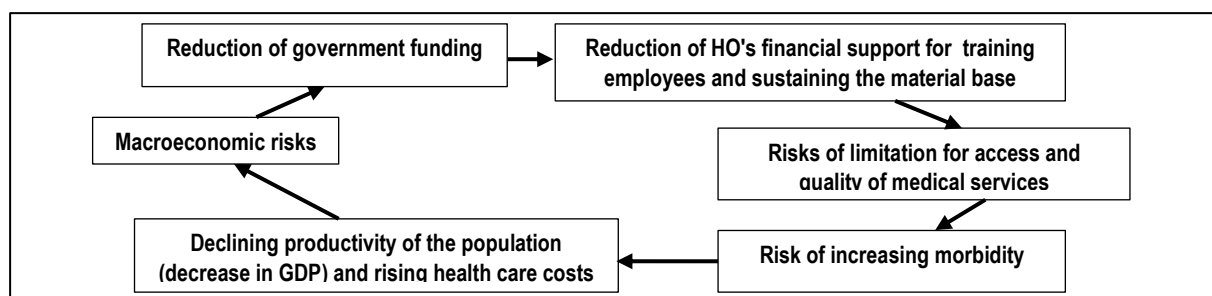


Figure 1. Interaction of economic risks with medical care quality.

The current quality assurance service in HO is aimed at preventing and counteracting strategic and operational risks [18], [21]. A. Donabedian (1990), proposed to consider the quality of medical services through the prism of seven attributes that characterize the safety of patients and staff, efficiency, timeliness of medical services [25], K. O'Donnell (2012) [42] and D. Berwick (2016) [17], consider that these characteristics remain relevant in modern conditions. Safety includes a set of measures for infection control requirements, compliance with standard procedure algorithms, comfortable conditions for staying in HO. This also includes non-monetary assets, such as the responsiveness and communicative availability of medical personnel, which allow timely response to possible

complications in the process of providing medical services [23], [46].

G.E. Ulumbekova (2017), O.S. Kobyakova (2016), A. Donabedian (1990), suggest considering seven quality attributes in HO as effectiveness, efficiency, optimality, acceptability, legitimacy, fairness and cost [7], [14], [25]. The authors believe the attributes to characterize satisfaction and preferences of patients, society and health professionals themselves in terms of quality. Risks of degradation or loss of quality may arise when these preferences diverge or fail to be met. Thus, quality management is to maintain these characteristics constantly [10], [32]. Table 2 gives the interpretation of these attributes and the existing measures in HOs to achieve them.

Table 2.

Services for quality attributes assurance.

Quality attributes	Attribute features	Action to achieve attribute	Measurements required
1	2	3	4
Effectiveness	Ability to achieve quality indicators, coincided to evidence-based expectations	Regular monitoring of evidence based medical acquirments with the determination of the likelihood of success in the application of medical technologies.	Participation of leading HO's experts in the development/discussion / updating of clinical protocols for diagnosis and treatment
Efficiency	The ability to choose a rational process for the provision of services, with each component effective in terms of the use of resources (time, material resources)	Analysis of resources exploitation (specialized specialists, equipment) in the provision of medical services with the determination of the time spent	Development of standard operating procedures for ongoing processes in HO
Optimality	Health care and services provision balanced with health care costs and health outcomes	Analysis of quality indicators (readmission, disability, mortality, etc.) and the costs incurred for the provision of medical services	Engaging health technology assessment specialists to analyze cost-benefit ratios
Acceptability	Meeting patient preferences for accessibility, communication with the practitioner, reasonable expectations for amenities, outcomes, and cost of care	Transparency of care process with informing the patient about the existing processes in the medical organization, their results and cost	Development of informed consent, conducting trainings on communication skills for staff, building a HO's brand
Legitimacy	Recognition by patients and their representatives of the current rules of the HO, expressed in ethical principles, laws, norms and rules	Presenting the Code of Ethics of HO to society. Informing about the ethical rules in HO, the conditions for their compliance in accordance with the code	Monitoring of standard operating procedures compliance, taking into account compliance with accepted ethical rules
Fairness	Validity and fair approach in the distribution of medical care and its health outcomes.	Distribution of patients flows according to their needs and available resources of the HO	Implementation of models for "bottleneck" management
Cost	Economic approach, which measures the most rational use of resources, i.e. the lowest cost of medical care without reducing its effectiveness.	Monitoring of the cost of each component of the medical service and treatment outcomes	Health-economic analysis conduction

Discussion. The HO quality management operates various methods, tools and practices and traditional methodologies that conduct self-analysis by feedback from patients and medical professionals, through clinical reviews, and participation in external expertise (HO rating and accreditation). This approach reduces the number of errors and ensures high quality and patient safety. In addition to clinical reviews, there is a system for appointing clinical mentors for young and newly hired medical workers [40]. P. Martin 2021, found that together with quality improvement, this practice reduces the level of professional burnout by 2.06 times. However, the review showed that there are continuing operational risks to process compliance. Therefore, V. Lapp 2021, in a study on patient satisfaction with long-term inpatient treatment, notes the main gaps in hospital management as an absence or lack of access to information, that means the decrease in the quality attribute as fairness [38]. B. King 2021, in a study assessing the quality of hospital stay for elderly patients, also indicates that patient dissatisfaction lies in the lack of effective communication with relatives, given the category of patients [37]. A. Bugaev 2016, being evaluated the effectiveness of ongoing quality assurance activities, confirms that the main risks lie precisely within compliance with standard operating procedures, and the volume of internal examinations should be increased [4].

Authors, G.K. Beisenbekova 2012, A.R. Eskaliev 2021, reported the quality management in Kazakhstan HOs are based on accreditation standards, which meets the requirements of National and international healthcare [16], [29]. The HO regularly implements performance measures by conducting clinical investigations practice on compliance with diagnostic and treatment protocols. This practice consolidates the professional skills of medical specialists, and allows you to pay attention to organizational factors. The analysis is aimed at identifying stages of service delivery where there are problems with communication and control, excessive workload, and additional staff training is required. Efficiency is supported by the existence of standard operating procedures, their constant monitoring, and updating as necessary. Acceptability and legitimacy is achieved by a well-established system of informing patients and their representatives. At the same time, the authors point out a number of points that require further improvement. This concerns such a quality attribute as fairness as unequal access to medical services. In international sources, this phenomenon is called the "narrowed corridor or bottleneck", which is manifested by a long waiting list for medical services. K.N. Tazhibayeva, 2017, pointed the dissatisfaction of oncological patients with long-term increases by 24.5 times due to a long wait for an appointment with a doctor, and 1.6 times due to exceeding the appointment time by more than 30 minutes [9]. Y. Egen 2019, studied patient's satisfaction with the medical services of urban polyclinics, confirms the waiting time for a doctor's appointment up to 45 minutes in 27.2% of respondents, despite prior appointment [5]. Another attribute, like acceptability, also needs to be improved (A.A. Akanov 2017), since, according to the authors, insufficient communication between a doctor and a patient increases the disappointment of patients by 2.4 times, and the inability or inaccessibility of relatives to receive information by 4.8 times [2], such a situation leads to distrust of HO [11], [13].

Outcomes of surveys of medical workers (M. Uteulin 2018; B. Tyulegenbayeva 2017), demonstrated insufficient level of interaction between doctors and nursing staff, which indicates the need to train personnel in actions in accordance with standard operating procedures [12], [15]. D. Dreier 2020, reviewed national quality assurance programs in the HO, calls the accreditation system key in creating an improvement-oriented climate, and contributing to the psychological preparation of personnel for constant structural changes. D. Dreier also notes that financial initiatives can improve the quality of services provided, namely, the introduction of a pay-for-performance system in 2014 allowed to reduce the level of nosocomial infectious complications to 76% in Israel HOs, and acted as an incentive for medical personnel to undergo training [26].

Conclusion. Risks affected the quality of services provided in healthcare organizations tentatively classified as economic, strategic and operational. The review showed a lack of research on quality attributes such as optimality and cost-benefit. In order to improve the work of the economic risks service, it is worth to conduct a health technology assessment on HO level, considering the features of the region, the category of patients, and the capabilities of the HO. Given the regular introduction of innovations and new technologies, it is necessary to integrate the evaluation of new technologies effectiveness with the activities already underway. The existing system of counteraction is aimed at strategic risks by creating conditions for the achievement of indicators and compliance with accreditation standards. The review showed that the main gaps in quality assurance in the provision of medical services are counteracting operational risks, which are managed by developing and maintaining compliance with internal processes. To achieve the required level of quality, it is necessary to continue to develop and carry out activities to improve it, one of which is continuous staff training.

The review provided carried out as part of the master's thesis "Improving risk management for the quality of medical services."

No conflict of interest reported

Authors Contribution: All authors took an equal part in writing the article.

Financing. There was no funding from third-party organizations and medical representatives for carrying the present work.

The material is published for the first time, is not under consideration in other editions.

Литература:

1. Аджиев М.Э. Основные проблемы системы менеджмента качества медицинской организации // Молодой ученый, 2013. №12 (59), С. 561-563.
2. Аканов А.А., Тулебаев К.А., Куракбаев К.К., Карибаев К.Б., Иванов С.В., Гржибовский А.М. Оценка пациентами качества стационарной медицинской помощи в Республике Казахстан // Экология человека. 2017, № 8, С. 44-55.
3. Беседовский С.Г., и др. Проблемы финансирования бюджетных учреждений здравоохранения // Финансовые исследования, 2015. № 2. С.20-22.
4. Бугаев А., Горбунков В.Я. Избранные вопросы контроля и обеспечения качества медицинской помощи // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. №3(11), С. 483-488.

5. Еген Ы.Е., Магзумова Р.З. Анализ качества оказанных амбулаторных услуг населению города астаны // Астана медициналык журналы, 2019. №1(99), С. 289-294.
6. Золкин Е.Ю. Экономика здравоохранения в современных условиях // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2014, № 11(1). С. 149-151.
7. Кобякова О.С., Деев И.А., и соавт. Удовлетворенность медицинской помощью: как измерить и сравнить? // Социальные аспекты здоровья населения. 2016. № 6(67), С.1-8.
8. Республиканский Центр развития здравоохранения. Сборник «Национальные счета здравоохранения». Нур-Султан, 2020. 20с.
9. Тажобаева К.Н., Булешов М.А., Булешова А.М., Жанабаев Н.С., Булешов Д.М., Иванов С.В., Гржибовский А.М. Оценка качества медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в амбулаторно-поликлинических учреждениях Южно-Казахстанской области // Экология человека, 2017. № 3, С. 49-52.
10. Тарасенко Е.А. Зарубежный опыт выбора показателей качества медицинской помощи для построения рейтингов медицинских организаций: уроки для России // Социальные аспекты здоровья населения. 2013. № 12, С. 1-17;
11. Турдалиева Б.С., и соавт. Оценка населением г.Алматы качества медицинской помощи:поперечное исследование // Экология человека. 2017. №11, С. 56-63.
12. Тюлегенбаева Б., Утеултев Е., Айтамбаева Л. Текущее состояние качества оказания медицинских услуг на уровне первичной медико-санитарной помощи // Вестник КазНМУ. 2017. № 3, С. 462-464.
13. Улманов А.Т., Сарыбаева Г.К. Анализ уровня ожиданий и удовлетворенности пациентов частной стоматологической клиники // Наука и Здравоохранение. 2018. №4, С. 44-56.
14. Улумбекова Г.Э. и др. Показатели для оценки деятельности медицинских организаций: Международный опыт // Вестник ВШОУЗ. 2017. № 3, С. 23-34.
15. Утеулин М., Ошибаева А.Е., и др. Оценка удовлетворенности пациентов и медицинских работников качеством оказываемых услуг // Вестник КазНМУ, 2018. № 3, С.344-347.
16. Beisenbekova G.K., Kaupbayeva B.T., Begalina A.M. Safety and quality in healthcare as a well-established international norm through the prism of accreditation standards // Health & Development. 2012. № 2, pp.8-10.
17. Berwick D., Fox D.M. Evaluating the Quality of Medical Care": Donabedian's Classic Article 50 Years Later // Milbank Q. 2016. № 2 (94), pp 237-41.
18. Bunting R.F., Siegal D.J. Developing risk management dashboards using risk and quality measures: A visual best practices approach // Healthc Risk Manag, 2017. № 2(37), pp.8-28.
19. Buccheri R.K., Sharifi C. Critical Appraisal Tools and Reporting Guidelines for Evidence-Based Practice // Worldviews Evid Based Nurs. 2017. №6(14), pp. 463-472.
20. Carr E.C., Meredith P, Chumbley G., et al. Pain: a quality of care issue during patients' admission to hospital // J Adv Nurs. 2014. № 6(70), pp. 1391-1403.
21. Chiozza M.L., Plebani M. Clinical Governance: from clinical risk management to continuous quality improvement // Clin Chem Lab Med. 2006. № 6, pp.694-698.
22. Choi S.W., Mak T.S., O'Reilly P.F. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses // Nat Protoc. 2020. № 9(15), pp. 2759-2772.
23. Claycamp H.G., Rahaman F., Urban J.M. The reliability-quality relationship for quality systems and quality risk management // PDA J Pharm Sci Technol. 2012. № 6(66), pp. 512-517.
24. Cots F., Raventós J., et al. The day hospital: analysis of results, costs and management of pneumology resources // Arch Bronconeumol. 2013. № 2(49), pp. 54-62.
25. Donabedian A. The seven pillars of quality // Arch Pathol Lab Med. 1990. № 11(114), pp. 1115-8.
26. Dreier D., Blagorzumnaya O., Balicer R., Dreier J. National initiatives to promote quality of care and patient safety: achievements to date and challenges ahead // Isr J Health Policy Res. 2020 № 9(62), pp. 1-16.
27. Dua K., et al. Hospitalist Co-management of Pediatric Orthopaedic Surgical Patients at a Community // Hospital. Md Med. 2016. №1(17), pp. 34-36.
28. ICH guideline Q9 on quality risk management. // European Medical Agency. 2015 pp. 24-31.
29. Eskaliev A.R., Glushkova N.E., et al. The market of medical services for compulsory medical insurance: current state, opportunities and risks of medical organizations // Science & Healthcare, 2021 № 4(23), pp. 180-189.
30. Fajardo-Ortiz G., Robledo H. Management of medical care, a fundamental tool for resident doctors // Cir Cir. 2018. №1(86), pp. 71-78.
31. Fantaci G., Ferrante M., Ettore G., Scondotto S.A. Composite indicator for maternity hospital classification // Epidemiol Prev. 2018 № 2(42), pp. 160-166.
32. França M. Quality, risk management and patient safety: the challenge of effective integration // World Hosp Health Serv. 2008 № 4(44), pp. 21-23.
33. García-Lacalle J., Bachiller P. Dissecting hospital quality. Antecedents of clinical and perceived quality in hospitals // Int J Health Plann Manage. 2011 № 3(26), pp. 264-281.
34. Haddad G., Greene A. Quality Risk Management-A Role-Based Competency Model // PDA J Pharm Sci Technol., 2020 № 1(74), pp. 58-72. doi: 10.5731/pdajpst.2019.10496.
35. Hosselet C., Peyronnet D., Lamballais M., et al. Quality guidelines for radiopharmacy. Development of a risk-assessment tool // Ann Pharm Fr. 2021 № 5(79), С.572-581.
36. Kavanagh C. Medication governance: preventing errors and promoting patient safety // Br J Nurs. 2017. № 3(36), pp. 159-165.
37. King B., Bodden J., et al. Older adults experiences with ambulation during a hospital stay: A qualitative study // Geriatr Nurs. 2021 № 1(42), pp. 225-232.
38. Lapp V., Fowler S.B., Miller H.D. The voice of adolescents: Perceptions of isolation during hospitalization. // Nursing. 2021. № 1(51), pp. 51-56.
39. Leunig A., Winkler M., Gernert J.A., et al. Management lessons through an interactive online discussion about hospital management during the COVID-19 pandemic // GMS J Med Educ. 2021 № 1(28), pp. 38-41.

40. Martin P., Lisarondo L., et al. Impact of clinical supervision on healthcare organisational outcomes: A mixed methods systematic review // *PLoS One*, 2021 № 11(16), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34797897>. (Access date: 09.03.2021).

41. Martinez E.G., et al. Management and leadership of nursing services in the emergency plan for the pandemic COVID-19: the experience of the Clinic Hospital of Barcelona // *Enferm Clin (Engl Ed)*. 2021. № 2(31), pp. 12-17.

42. O'Donnell K., Greene A., Zwitkovits M., Calnan N. Quality Risk Management: Putting GMP Controls First // *PDA J Pharm Sci Technol*. 2012. № 3(66), pp. 243-261.

43. O'Donovan C., Reid B. Hospital discharge data quality and COVID-19 // *Health Inf Manag*, 2021. № 1(50), pp. 93-94.

44. Salkhayeva B., Nurbayeva G., Zhumakarimov M., Amanov S. Health risk management: a literature review // *Journal of Health and Development*. 2020. №35(1) pp. 24-29.

45. Westgard J.O. Perspectives on quality control, risk management, and analytical quality management // *Clin Lab Med*, 2013. № 1(33), pp. 11-24.

46. Xiaoyu L., Jinxue L., et al. Development and Application of Nursing Risk Management Evaluation System // *Stud Health Technol Inform*. 2021. № 15, pp. 414-420.

References: [1-15]

1. Adjiev M.E. Osnovnyie problemy sistemy menedzhmenta kachestva meditsinskoj organizatsii [Critical issues of system of quality management in Medical organizations]. *Molodoi uchenyi* [Young scientist]. 2013. № 12 (59), pp. 561-563. [in Russian]

2. Akanov A.A., Tulebayev K.A., Kurakbayev K.K., Karibayev K.B., Ivanov S.V., Grijbovski A.M. Otsenka patsientami kachestva statsyonarnoi meditsinskoj pomoshi v RK [Patients' assessment of in-patient medical care quality in Kazakhstan]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017. №8. pp. 44-55. [in Russian]

3. Besedovskii S.G., et al. Problemy finansirovaniya byudzhethnykh uchrezhdenii zdravookhraneniya. [Issues of financing for budget institutions in health care]. *Finansovyye issledovaniya* [Financial Researches]. 2015. №2. pp 20-22. [in Russian]

4. Bugaev A. et al. Izbrannyye voprosy kontrolya i obespecheniya kachestva meditsinskoj pomoschi [Selected questions in quality control and assurance in healthcare]. *Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical bulletin of Northern Caucasus]. 2016. №3(11), pp. 483-488. [in Russian]

5. Yegen Yi., Magzumova R. Analiz kachestva okazannykh ambulatornykh uslug naseleniyu goroda Astany [Analysis of ambulatory care quality for the city of Astana]. *Astana Meditsinalyk zhurnaly* [Astana Medicine Journal]. 2019. № 1(99), pp. 289-294. [in Russian]

6. Zolkin Ye.Yu. *Ekonomika zdravookhraneniya v sovremennykh usloviyakh* [Health economics in modern conditions]. 2014. № 11(1). pp. 149-151. [in Russian]

7. Kobayakova O.S., Deev I.A. et al. Udovletvorennost meditsinskoj pomoshy: kak izmerit i sravnit? [Satisfaction by healthcare: how to measure and compare?] *Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya* [Social aspects of population health]. 2016. № 6(67), pp.1-8. [in Russian]

8. *Respublikanskii tsentr razvitiya zdravookhraneniya. Sbornik Natsionalnyye stcheta zdravookhraneniya* [Republican Centre of Healthcare development. Bulletin of National funds of healthcare]. Nur-Sultan 2020, pp.17-20. [in Russian]

9. Tazhibayeva K.N., Buleshov M.A., Buleshova A.M., Zhanabayev N.S., Buleshov D.M., Ivanov S.V., Grijbovski A.M. Otsenka kachestva meditsinskoj pomoschi patsientami s onkologicheskimi zabolovaniyami v ambulatorno-poliklinicheskikh uchrezhdeniyakh Yuzhno-Kazakhstanskoy Oblasti RK [Health care assessment by oncology patients in Southern Kazakhstan]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017. № 3, pp. 49-52. [in Russian]

10. Tarasenko Ye.A. Zarubezhnyi opyt vybora pokazatelei kachestva meditsinskoj pomoschi dlya postroyeniya reitingov meditsinskikh organizatsii [International practice of healthcare indicators for rating of medical organizations]. *Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya* [Social aspects of population health]. 2013. № 12, pp. 1-17. [in Russian]

11. Turdaliyeva B.S., et al. Otsenka naseleniyem g. Almaty kachestva meditsinskoj pomoschi: poperechnoye issledovaniye [Assessment of health care quality by population of Almaty: A cross-sectional study]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017. № 11, pp. 56-63. [in Russian]

12. Tyulegenbayeva B. et al. Tekutshee sostoyaniye kachestva okazaniya meditsinskikh uslug na urovne PMSP [Current situation with health care quality in primary care] *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. 2017. №3, pp. 462-464. [in Russian]

13. Ulmanov A.T., Sarybayeva G.K. Analiz urovnua ozhidaniya b udovletvorennosti patsientov chastnoi stomatologicheskoy kliniki [Analysis of the level of expectations and satisfaction of patients at a private dental clinic]. *Nauka i zdravookhraneniye* [Health and Development]. 2018. №4, pp. 44-56. [in Russian]

14. Ulumbekova G.E., Moklyachenko A.V. Pokazatali dlya otsenki deyatelnosti meditsinskikh organizatsii: mezhdunarodnyi opyt [Indicators for hospital assessment: international practice]. *Vestnik VSHOUZ* [Bulletin of High school of regional health office]. 2017. №3, pp. 23-34. [in Russian]

15. Uteulin M., et al. Otsenka udovletvorennosti patsientov i meditsinskikh rabotnikov kachestvom okazyvayemykh uslug [Medical services assessment of satisfaction of patients and medical staff]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. 2018. №3, pp. 344-347. [in Russian]

Контактная информация:

Хасенова Асель Ж. – MSc Health Economics, руководитель отдела академического качества НАО «Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Толе би 88

E-mail: khassenovaassel@gmail.com

Телефон: +7 777 227 5393

Получена: 18 июля 2021 / Принята: 14 декабря 2021 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.022

УДК 577.121.-616-097\98-542.943-92'78

КАТЕХОЛАМИНЫ И ИХ МЕТАБОЛИТЫ В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ И ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ СЕРДЦА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Салават О. Тапбергенов¹, <http://orcid.org/0000-0003-0703-7458>

Бақытбек С. Советов¹, <http://orcid.org/0000-0001-9291-558>

Жанаргүл Қ. Смаилова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>

Ынкар О. Кайрханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

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

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

Резюме

Актуальность. В обзоре проведен анализ литературных данных об особенностях участия катехоламинов и их метаболитов в регуляции активности митохондриальных ферментов кардиомиоцитов - сукцинатдегидрогеназы (СДГ), цитохром-с-оксидазы, (ЦХО), АТФ-аза и АМФ-деаминазы (АМРД) и цитоплазматических ферментов кардиомиоцитов - глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) каталазы, аденозиндеаминазы (АД), АМР-деаминазы (АМРД), 5-нуклеотидазы (5`Н) и содержания продуктов перекисного окисления липидов - малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК). Проведен анализ литературы по изучению функциональной зависимости активности митохондриальных ферментов от метаболизма катехоламинов.

Цель исследования – анализ литературы по вопросу особенностей участия катехоламинов и их метаболитов в регуляции активности митохондриальных ферментов и цитоплазматических ферментов и содержания продуктов перекисного окисления липидов.

Стратегия поиска: Проведен поиск научных работ в поисковых системах Scopus, Web of Science Core Collection, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, в электронной научной библиотеке e-Library.ru, CyberLeninka. Глубина поиска литературы составила 20 лет. Поисковые фильтры: экспериментальные исследования, выполненные на мышцах и крысах, в течение последних 20 лет, опубликованные на английском и русском языках, а также полные версии статей с четко сформулированными и статистически доказанными выводами.

Результаты и выводы: Анализ данных литературы показал, что гормоны-медиаторы симпатoadреналовой системы, изменяя активность ферментов дыхательной цепи митохондрий кардиомиоцитов, осуществляют регуляцию процессов тканевого дыхания. В кардиомиоцитах адреналин, активируя цитозольные ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов АД и АМРД, повышая уровень показателей перекисного окисления липидов (МДА и ДК), увеличивает активность ферментов антиоксидантной защиты ГПО и каталазы, что свидетельствует о том, что адреналин через адreno-рецепторные механизмы приводит организм в состояние окислительного стресса.

Ключевые слова: катехоламины, адреналин, ферменты митохондрий и цитозоля кардиомиоцитов.

Abstract

CATECHOLAMINES AND THEIR METABOLITES IN REGULATION OF ACTIVITY OF MITOCHONDRIAL AND CYTOPLASMIC HEART ENZYMS. LITERATURE REVIEW.

Salavat O. Tapbergenov¹, <http://orcid.org/0000-0003-0703-7458>

Bakhytbek S. Sovetov¹, <http://orcid.org/0000-0001-9291-558>

Zhanargul K. Smailova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>

Ynkar O. Kairkhanova², <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

Ainyr S. Krykpaeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

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

Relevance. The review analyzes the literature data on the features of the participation of catecholamines and their metabolites in the regulation of the activity of mitochondrial enzymes of cardiomyocytes - succinate dehydrogenase (SDH), cytochrome c oxidase (CHO), ATPase and AMP deaminase (AMPD) and cytoplasmic enzymes of cardiomyocytes - glutathione peroxidase (GPO), glutathione reductase (GR) catalase, adenosine deaminase (AD), AMP-deaminase (AMPD), 5-nucleotidase (5`H) and the content of lipid peroxidation products - malondialdehyde (MDA) and diene conjugates (DC). An analysis of the literature on the study of the functional dependence of the activity of mitochondrial enzymes on the metabolism of catecholamines was carried out.

Aim: to study to analyze the literature on the participation of catecholamines and their metabolites in the regulation of the

activity of mitochondrial enzymes and cytoplasmic enzymes and the content of lipid peroxidation products.

Search strategy: Research papers were searched in the search engines Scopus, Web of Science Core Collection, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, in the electronic scientific library e-Library.ru, CyberLeninka. The depth of the literature search was 20 years. Search filters were set: experimental studies performed on mice and rats over the past 20 years, published in English and Russian, as well as full versions of articles with clearly formulated and statistically proven conclusions.

Results and conclusions: An analysis of the literature data showed that hormones-mediators of the sympathoadrenal system, by changing the activity of the enzymes of the respiratory chain of cardiomyocyte mitochondria, regulate the processes of tissue respiration. In cardiomyocytes, adrenaline, by activating the cytosolic enzymes of the metabolism of purine nucleotides AD and AMPD, increasing the level of lipid peroxidation (MDA and DC), increases the activity of the antioxidant defense enzymes GPO and catalase, which indicates that adrenaline, through adrenoreceptor mechanisms, leads the body to state of oxidative stress.

Key words: Catecholamines, adrenaline, enzymes of mitochondria and cytosol of cardiomyocytes.

Түйіндеме

ЖҮРЕКТІҢ МИТОХОНДРИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЦИТОПЛАЗМАЛЫҚ ФЕРМЕНТТЕРДІҢ БЕЛСЕНДІЛІГІН РЕТТЕУДЕГІ КАТЕХОЛАМИНДЕР ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ МЕТАБОЛИТТЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Салават О. Тапбергенов¹, <http://orcid.org/0000-0003-0703-7458>

Бақытбек С. Советов¹, <http://orcid.org/0000-0001-9291-558>

Жанаргүл Қ. Смаилова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>

Ынкар О. Кайрханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

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

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

Әзектілігі: Шолуда кардиомиоциттердің митохондриялық ферменттері – сукцинатдегидрогеназа (СДГ), цитохром с оксидаза, (ЦХО) белсенділігін реттеуге катехоламиндер мен олардың метаболиттерінің қатысу ерекшеліктері туралы әдебиет деректері АТФ-аза және АМФ-деаминаза (АМФД) және кардиомиоциттердің цитоплазмалық ферменттері - глутатионпероксидаза (ГПО), глутатионредуктаза (ГР) каталаза, аденозиндеаминаза (АД), АМФ деаминаза (АМФД), 5-нуклеотидаза (5'Н) және липидтердің асқын тотығу өнімдері- малонды диальдегид (МДА) мен диенді конъюгаттар (ДК) құрамы. талданады. Митохондриялық ферменттер белсенділігінің катехоламиндердің метаболизміне функционалдық тәуелділігі әдебиеттік зерттеу нәтижелері көрсетті.

Зерттеудің мақсаты: катехоламиндер мен олардың метаболиттерінің митохондриялық ферменттері мен цитоплазмалық ферменттердің белсенділігінің реттелуі және липидтердің асқын тотығуы туралы әдебиеттерді талдау.

Іздеу стратегиясы: Әдеби шолу Scopus, Web of Science Core Collection, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar іздеу жүйелерінде, e-Library.ru, CyberLeninka электронды ғылыми кітапханаларында ғылыми жұмыстарға іздеу жүргізілді. Әдебиеттерді іздеудің тереңдігі 20 жылды құрады. Іздеу сүзгілері: соңғы 20 жылда тышқандар мен егеуқұйрықтарға жүргізілген эксперименттік зерттеулер, ағылшын және орыс тілдерінде жарияланған, сонымен қатар толық нұсқалары нақты тұжырымдалған және статистикалық дәлелденген қорытындылары бар мақалалар.

Нәтижелер және қорытындылар: Әдебиет деректерін талдау симпатоадренальды жүйенің гормондары- медиаторлары кардиомиоцитарлы митохондриялардың тыныс алу тізбегінің ферменттерінің белсенділігін өзгерту арқылы тіндердің тыныс алу процестерін реттейтінін көрсетті. Кардиомиоциттерде адреналин пурин нуклеотидтері АД және АМФД метаболизмінің цитозолдық ферменттерін белсендіріп, липидтердің асқын тотығу деңгейін (МДА және ДК) жоғарылатады, антиоксиданттық қорғаныс ферменттерінің ГПО және каталаза белсенділігін арттырады, бұл адреналиннің адренорецепторлық механизмдер, денені тотығу стресс жағдайына әкеледі.

Негізгі сөздер: катехоламиндер, адреналин, митохондрия және кардиомиоциттердің цитозолы ферменттері.

Библиографическая ссылка:

Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Смаилова Ж.Қ., Кайрханова Ы.О., Крыкпаева А.С. Катехоламины и их метаболиты в регуляции активности митохондриальных и цитоплазматических ферментов сердца. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 1 (Т.24). С. 193-206. doi:10.34689/SH.2022.24.1.022

Tapbergenov S.O., Bakhytбек S.S., Smailova Zh.K., Kairkhanova Y.O., Krykpaeva A.S. Catecholamines and their metabolites in regulation of activity of mitochondrial and cytoplasmic heart enzymes. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 193-206. doi:10.34689/SH.2022.24.1.022

Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Смаилова Ж.Қ., Кайрханова Ы.О., Крыкпаева А.С. Жүректің митохондриялық және цитоплазмалық ферменттердің белсенділігін реттеудегі катехоламиндер және олардың метаболиттері. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 193-206. doi:10.34689/SH.2022.24.1.022

Введение. В настоящее время в кардиологии важно установить механизмы нарушения адаптационных процессов, наблюдаемых при гиперактивности симпатической нервной системы, для разработки адекватных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний. По своей природе, симпатическая гиперактивация сопровождается усиленным образованием продуктов ферментативного и не ферментативного метаболизма катехоламинов, которые могут изменить активность митохондриальных и цитозольных ферментов, способствуя изменению уровня биоэнергетической адаптации, системы антиоксидантной защиты и синтеза межклеточных модуляторов, таких как АМФ и аденозин [59].

Известно, что катехоламины адреналин и норадреналин повышают уровень глюкозы в крови за счет стимуляции гликогенолиза и глюконеогенеза путем активации β - и α -рецепторов гепатоцитов, через усиление секреции глюкагона и за счет ингибирования опосредованного инсулином захвата глюкозы мышцами и жировой тканью. Адреналин активирует липазу жировой ткани, увеличивая уровень свободных жирных кислот, которые в митохондриях подвергаются β -окислению. Адреналин увеличивает скорость основного обмена с последующим усилением термогенеза, индуцирует митохондриальный биогенез и увеличивает аэробную способность тканей, изменяя содержание митохондриальных белков. Вызывает увеличение высвобождения H_2O_2 и других активных форм кислорода за счет стимуляции дыхания митохондрий при одновременном снижении активности антиоксидантных ферментов [71]. В живых системах активные формы кислорода играют двойную роль - они могут вызывать окислительное повреждение и дисфункцию тканей и служат молекулярными сигналами, активирующими стрессовые реакции. Митохондрии, благодаря своей способности продуцировать свободные формы кислорода, играют важную роль в окислительном повреждении тканей, в тоже время обеспечивают защиту от чрезмерной тканевой дисфункции [85].

Согласно современным представлениям, обмен катехоламинов осуществляется разными путями, в основе которых лежат механизмы, влияющие на проявление их физиологической активности. Наиболее важными в функциональном отношении являются путь *O*-метилирования, катализируемого ферментом катехоламин-*O*-метилтрансферазой (КОМТ), моноаминоксидазного (МАО) катаболизма катехоламинов. Кроме того, в определенных условиях окисление адреналина может происходить по хиноидному пути с образованием хинонов до адренохрома [11].

В условиях спонтанного высвобождения катехоламинов адреналин, подвергается действию КОМТ, *O*-метилирование которого идет экстранейронально. Ингибирующим действием на КОМТ обладает полифенол кверцетон, флавоноиды и даже фосфопиридоксаль. Ингибитор КОМТ пирогаллол способствует накоплению адреналина в надпочечниках и увеличению экскреции норадреналина с мочой [55]. Норадреналин больше подвергается действию моноаминоксидазы [8]. Но, освобождаемый нервными окончаниями или при введении симпатомиметиков,

норадреналин также может подвергаться действию КОМТ. В свою очередь, катехоламины через бета-адренорецепторы без участия цАМФ могут оказывать активирующее действие на КОМТ [48].

Существует два типа митохондриальных моноаминоксидаз - А и В типы МАО [86]. Альдегиды, образующиеся при окислительном дезаминировании катехоламинов, могут ускорять апоптомический путь окисления глюкозы за счет активации глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и транскетолазы, а также снижать активность сердечной гамма-амилазы [54]. В ряде случаев альдегиды могут вступать в реакции конденсации с недезаминированными молекулами моноаминов, оказывая гепатотоксическое действие [38]. При иммобилизационном стрессе на фоне высокого уровня катехоламинов обнаружен трансформация МАО в адениладезаминазу [15]. Близкая локализация МАО с ферментами дыхательной цепи митохондрий показала наличие функциональной взаимосвязи этих биокаталитических систем [49,57].

Исследования по изучению хиноидного окисления катехоламинов и биологического значения образующихся продуктов послужили основой для создания концепции о функциональном значении обмена регуляторов обмена [41,47,40]. При хиноидном окислении катехоламинов образуются соответствующие хиноны, одним из которых является адренохром. Обнаружено [43], что перфузия изолированного сердца крысы раствором Кребса-Хенселейта, содержащим адренохром (25 или 50 мг/л) вызвала сократительную недостаточность и некроз миокарда. Препараты блокирующие бета-рецепторы, пропранолол и практолол эффективно защищают сердце от некротических повреждений, вызванных адренохромом, и частично предотвращают сократительную недостаточность. Хиноидное окисление катехоламинов может катализироваться многими ферментами (цитохром с-оксидаза, катехолоксидаза, церулоплазмин). Окислению норадреналина в безкислородных условиях способствует редуктон-комплекс: аденин- Cu^{++} [10]. В присутствии пероксидазы аминозин ускоряет окисление катехоламинов до соответствующих аминохромов [35] и образует с адренохромом комплекс более стабильный, чем комплекс ацетилхолин-адренохром [80]. Седуксен (диазепам), препараты фенотиазинового ряда снижают активность этого фермента [80].

Первое указание на наличие специфического фермента окисляющего адреналин в адренохром было осуществлено [73]. Фермент, окисляющий норадреналин в норадренохром в присутствии ацетилхолина, перекиси водорода и цианида, был обнаружен в сыворотке крови больных шизофренией [62]. Работая в инновационной психиатрической среде, Хоффер А и Хамфри Ф. в 1952 году сформулировали адренохромную гипотезу биогенеза шизофрении [66]. Обнаружено что при тиреоидиновом токсикозе, при миокардите увеличивается уровень хиноидных продуктов в сердце, а при повышении температуры тела имеет место увеличение экскреции адренохрома с мочой [4,46].

Адренохром и адреноксил обладают гемостатическим и гемолитическим действием [63].

Адреносил в дозе 0,2 мг/100 г вызывает лишь легкое и, в отличие от норадреналина, незначительное увеличение число сердечных сокращений [34,61]. Адренохром увеличивает содержание гликогена [60], снижает уровень неэстерифицированных жирных кислот в сердце и скелетных мышцах [19], подавляет гликолиз в мозге [43], стимулирует апоптотический путь окисления глюкозы [39]. Адреносил независимо от адренорецепторов повышает активность аденилатциклазы и уровень цАМФ в сердце [24]. В отличие от норадреналина, адреносил усиливает захват H_3 -норадреналина срезами предсердий, миокарда интактных животных.

Таким образом, факторы, влияющие на метаболизм катехоламинов, изменяют направленность и специфичность физиологических и метаболических эффектов нативных молекул гормонов-медиаторов симпатoadреналовой системы. Известно, что стресс любого происхождения, в том числе и нейрогенный [75,29] сопровождается выбросом эндогенных катехоламинов, что вызывает существенные изменения активности ферментов сердца и других органов.

Цель исследования – анализ литературы по вопросу особенностей участия катехоламинов и их метаболитов в регуляции активности митохондриальных ферментов и цитоплазматических ферментов и содержания продуктов перекисного окисления липидов.

Стратегия поиска: поиск научных работ проведен в поисковых системах Scopus, Web of Science Core Collection, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, в электронной научной библиотеке e-Library.ru, CyberLeninka. Глубина поиска составила 20 лет. Перед началом поиска были выставлены следующие поисковые фильтры: экспериментальные исследования, выполненные на мышах и крысах, в течение последних 20 лет, опубликованные на английском и русском языках, а также полные версии статей с четко сформулированными и статистически доказанными выводами.

Результаты поиска:

Функциональные особенности эффектов катехоламинов и их метаболитов в регуляции активности ферментов митохондрий сердца

Катехоламины и активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ).

Сукцинатдегидрогеназа является частью цикла лимонной кислоты и цепи респираторного переноса электронов. Оно является ферментом катализирующим окисление янтарной кислоты. Одной из наиболее стойкой к повреждению является система окисления янтарной кислоты. Система окисления янтарной кислоты при инфаркте миокарда повреждается в меньшей степени и восстанавливается более полно, по сравнению с системой НАД-зависимых дегидрогеназ [72]. Превращение янтарной кислоты в организме связано с продукцией энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности. При возрастании нагрузки на любую из систем организма, поддержание его работы обеспечивается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты. Мощность системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, в

сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма. Ученые считают, что при стрессорных поражениях миокарда окисление янтарной кислоты становится основным энергодающим процессом, восполняющим ущерб запасов макроэргов.

Исследования С.О. Тапбергенова и соавторов [23,61,25] показали, что дофамин, введенный животным в дозе 1,5 мг / 100 г за 15 минут до исследования, снижает сукцинатдегидрогеназу (SDH) в митохондриях мозга и печени и активирует данный фермент в сердце. Дофамин является предшественником норадреналина и адреналина в их биосинтезе. Дофамин оказывает слабое воздействие на α - и β -адренорецепторы [1].

Норадреналин, как агонист α -адренорецепторов, введенный животным в дозе 0,5 мг/100г также активирует СДГ в сердце и снижает активность в митохондриях мозга, печени и почек. Адреналин, в отличие от норадреналина как α - и β -адренергический, введенный в дозе 0,015 мг/100г вызывает только активацию СДГ и в сердце, и в печени.

Можно предположить, что влияние основных представителей катехоламинов на СДГ в той или иной степени связано с применением адренергических препаратов. Использование изадрина в качестве специфического β -адренергического агониста, активация СДГ в сердечных митохондриях и снижение активности СДГ в головном мозге, печени и почках были аналогичны таковым у дофамина и норадреналина. Предварительная блокада β -адренорецепторов обзиданом устраняет активирующее действие изадрина на сердечный СДГ и приводит к снижению активности СДГ в митохондриях головного мозга, печени и почек. Блокада α -адренорецепторов введением фентоламина не вызывает изменений активности СДГ в сердце и других органов.

Таким образом, эти данные предполагают, что действие катехоламинов, активирующих митохондриальный СДГ в сердце, опосредуется бета-адренорецепторами. Другой причиной наблюдаемых сдвигов активности СДГ в разных тканях может быть связана с особенностями катаболизма катехоламинов и наложением эффектов метаболитов гормонов.

Введение диэтилдитиокарбамата натрия, ингибитора дофамин-бета-гидроксилазы, который предотвращает превращение дофамина в норадреналин, не изменяет эффектов дофамина на СДГ во всех исследованных органах. Аналогично, блокада катехол-О-метилтрансферазы введением пирогаллола, предотвращающего превращение норадреналина в адреналин, не приводит к изменению действия норадреналина на СДГ митохондрий всех тканей. Одновременная блокада катехол-О-метилтрансферазы и MAO пирогаллолом и гармином приводит к активации СДГ в митохондриях печени и не влияет на эффекты норадреналина в других тканях.

Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирующий эффект норадреналина и дофамина на СДГ митохондрий печени связан с действием метаболитов моноаминоксидазного пути окисления катехоламинов. Таким образом, наблюдаемая активация СДГ норадреналином в сердце и в печени на фоне блокады катехол-О-метилтрансферазы и MAO есть эффект

нативной молекулы норадреналина, опосредованный через бета-адренорецепторы. Известно, что адреналин слабо подвергается моноаминоксидному окислению. Это является причиной отсутствия изменений активности СДГ в митохондриях мозга и почек при введении адреналина животным.

Проведенное исследование [29] по изучению влияния продуктов хиноидного окисления катехоламинов на сукцинатдегидрогеназу митохондрий, показало, что адреноксил (моносемикарбозон адренохрома) в дозе 0,2 мг/100г введенный за 30 минут до исследования, как дофамин и норадреналин, вызывает активацию СДГ в сердце и снижение активности в печени, мозге и почках. Аналогичный эффект на СДГ оказывает и сам адренохром.

Анализ полученных данных показал, что продукты хиноидного окисления при их непосредственном воздействии на СДГ всех тканей вызывают снижение активности фермента митохондрий. В тканях с высокой активностью MAO (печень) снижение активности СДГ могут вызвать продукты окислительного дезаминарования катехоламинов.

Таким образом, катехоламины оказывают регуляторное влияние на сукцинатдегидрогеназу (СДГ) митохондрий следующим образом:

- - повышают активность СДГ через бета-адренорецепторный аденилатциклазный механизм,
- - снижают активность СДГ посредством образующихся продуктов хиноидного или моноаминоксидного окисления.

Катехоламины и активность цитохром с-оксидазы (ЦХО).

В настоящее время митохондриальной цитохром с-оксидазе отводится роль не только терминального фермента дыхательной цепи, но и роль одного из биологических электрических генераторов энергии [81]. Цитохром -С-оксидаза (КФ 1.9.3.1) катализирует перенос электронов от цитохрома С на кислород, вызывая активацию последнего.

Имеются сообщения о том, что введение норадреналина не изменяет, а бета-адреномиметик изадрин активирует ЦХО в сердце [68]. Адреналин вызывает активацию ЦХО в гомогенатах печени и мозга половозрелых крыс и у 5-дневных крысят снижает активность этого фермента [74]. Как показали проведенные нами исследования [75,29], дофамин снижает активность ЦХО только в митохондриях печени. Поскольку дофамин может под воздействием дофамин-бета-гидроксилазы превращаться в норадреналин, можно было предположить аналогичное действие норадреналина. Однако, норадреналин вызывает снижение активности не только в печени, но и в митохондриях мозга и почек. Блокада дофамин-бета-гидроксилазы введением диэтилдитиокарбомата снимает ингибирующее действие дофамина на ЦХО в печени и приводит к активации ЦХО в митохондриях сердца и мозга.

Блокада катехол-о-метилтрансферазы, фермента превращающего норадреналин в адреналин, введением пирогаллола не влияет на эффекты норадреналина. Одновременная блокада КОМТ и MAO снимает ингибирующий эффект норадреналина на ЦХО печени,

мозга и сердца. Адреналин как агонист альфа- и бета-адренорецепторов вызывает активацию ЦХО во всех митохондриях изучаемых органов, а стабилизированный продукт хиноидного окисления адреналина адреноксил активирует ЦХО в митохондриях сердца, а адренохром активирует ЦХО в сердце и мозге. Эти исследования об участии адренорецепторов в эффектах катехоламинов в регуляции ЦХО показали, что непосредственного участия в реализации управления активности ЦХО адренорецепторы не принимают.

Таким образом, на основании анализа результатов исследований нами установлено, что катехоламины оказывают регуляторное влияние на цитохром-с-оксидазу митохондрий:

- -активирующий цитохром с-оксидазу эффект катехоламинов не опосредован через адренорецепторный аденилатциклазный механизм и нарастает в ряду: дофамин→норадреналин→адреналин,

- -хиноидные метаболиты дублируют активирующее действие катехоламинов на цитохром -с-оксидазу в митохондриях сердца и мозга,

- -катехоламины ингибируют цитохром-с-оксидазу посредством образования продуктов моноаминоксидного окисления в тканях, активно дезаминирующие эти биогенные амины (печень, мозг, почки).

Катехоламины и активность АТФ-азы митохондрий.

Известно, что при гидролизе АТФ образующаяся АДФ способна стимулировать дыхание митохондрий, а любое изменение активности АТФ-азы может сказаться как на уровне АТФ и АДФ, так и на интенсивности окислительных процессов и тканевого дыхания. В митохондриях различных клеток имеются пять различных ферментативных механизмов генерирующих мембранный потенциал. Это АТФ-аза и четыре места энергетического сопряжения в дыхательной цепи митохондрий [10]. Энергия макроэргической связи в молекуле АТФ посредством АТФ-азы может быть использована для выполнения осмотической, механической (сокращение), синтетической (химической), электрической работы и для теплообразования [6]. АТФ-аза митохондрий (КФ 3.6.1.3), в отличие от АТФ-азы плазматических и синаптических мембран, активируется ионами магния, чувствительна к динитрофенолу (ДНФ), является не только фактором, контролирующим синтез АТФ, но и генератором энергии мембранного потенциала [5].

Большинство авторов, изучавших влияние катехоламинов на активность АТФ-азы, не обнаруживали существенных сдвигов активности этого фермента. В исследованиях проведенных нами на интактных кроликах [26] было обнаружено, что введение адреналина в дозе 1мг/мг за 60 минут до исследования не приводит к изменениям активности Mg-АТФ-азы, ДНФ-АТФ-азы и Ca⁺⁺-активируемой АТФ-азы в митохондриях сердца, мозга и печени, но вызывает снижение активности этих АТФ-аз в митохондриях почек и Na,K-АТФ -азы митохондрий печени. В опытах in vitro было обнаружено, что адреналин и норадреналин активируют ДНФ-

стимулируемую АТФ-азу в митохондриях печени, Mg-АТФ-азы в митохондриях мозга и снижают активность Mg-АТФ-азы в сердце [14].

Как показали проведенные нами исследования по изучению влияния катехоламинов на Mg-активируемую, ДНФ-стимулируемую АТФ-азу (Mg-АТФ-аза) митохондрий, дофамин и норадреналин, введенные животным за 15 минут до исследования, снижают активность Mg-АТФ-азы в митохондриях сердца, печени, мозга и почек. Адреналин, введенный животным, активирует Mg-АТФ-азу в митохондриях почек и снижает активность этой АТФ-азы в сердце и мозге. Введение животным изадрина, как агониста b1- и b2-адренорецепторов за 15 минут до исследования, вызывает аналогичное дофамину и норадреналину изменение активности Mg-АТФ-азы во всех изучаемых митохондриях. Блокада бета-адренорецепторов введением обзидана не изменяет ингибирующий эффект изадрина на Mg-АТФ азу в этих же органах.

Эти данные свидетельствуют об вне бета-адренорецепторном механизме катехоламинового контроля активности митохондриальной АТФ-азы, что подтвердилось в опытах с использованием 3'5'-АМФ и 3'5'-ГМФ, не влияющих на активность АТФ-азы митохондрий. В последующих опытах нами было установлено, что блокада дофамин-бета-гидроксилазы, КОМТ и MAO не предотвращает ингибирующего действия катехоламинов на митохондриальную АТФ-азу.

Таким образом, исследованиями по изучению влияния катехоламинов на активность митохондриальной АТФ-азы (Mg-АТФ-аза) установлено:

- -катехоламины снижают активность АТФ-азы митохондрий без использования адренорецепторного механизма,
- -продукты хиноидного окисления катехоламинов снижают активность АТФ-азы, тем самым дополняют, дублируют эффекты катехоламинов,
- -метаболиты КОМТ и MAO не влияют на активность митохондриальной АТФ-азы,

Катехоламины и активность АМФ-дезаминазы (аденилатдезаминаза КФ 3.5.4.6.).

Являясь субстратом для аденилатдезаминазы АМФ, как АДФ и АТФ являются соединениями, обеспечивающими дыхательный контроль процесса биологического окисления и окислительного фосфорилирования. Аденозин, образующийся при дефосфорилировании АМФ, способен уменьшать положительный инотропный эффект катехоламинов, угнетать сократимость и цАМФ-зависимую активацию протеинкиназы и гликогенфосфорилазы [79]. Обнаружено, что предварительное кондиционирование агонистом рецептора аденозина А подавляет клеточный иммунный ответ по механизму, зависящему от рецептора А (2А) [70]. Вместе с тем, аденозин может оказывать сходные с катехоламинами эффекты на сердце, уменьшает липолитическую активность катехоламинов [77] увеличивает коронарную проводимость, поглощение кислорода, использование глюкозы и оказывает положительное хронотропное действие [42]. При увеличении нагрузки на сердце или при действии детерминированного стрессом избытка катехоламинов уровень АТФ и креатинфосфата

снижается. Это приводит к активации 5'-нуклеотидазы и к возрастанию образования аденозина из АМФ [2].

Снижение уровня кислорода в крови стимулирует синтез аденозина кардиомиоцитами [53]. Аденозин, достигая артериол, вызывает их дилатацию, увеличивает кровоток, следовательно, доставку кислорода и усиление синтеза АТФ и креатинфосфата. Повышение уровня этих макроэргов ингибирует 5'-нуклеотидазу, уменьшает выброс аденозина.

Подавляя активность корковых нейронов аденозин [44] стимулирует синтез цАМФ в срезах головного мозга [88], восстанавливает сниженный уровень дофамина, норадреналина и серотонина [58] и оказывает гипногенное действие. В легочной ткани АМФ и аденозин в ответ на гипоксию оказывают сосудорасширяющее действие [84]

Столь своеобразные эффекты метаболитов, образующихся при дезаминировании АМФ, регулирующие различные клеточные функции, вплоть до иммунных, явились поводом для пристального изучения участия катехоламинов в регуляции активности ключевого фермента цикла пуриновых нуклеотидов АМФ-дезаминазы. В результате проведенных нами исследований установлено, что введение дофамина приводит к снижению активности АМФ-дезаминазы в митохондриях сердца. Норадреналин, в отличие от дофамина, повышает активность АМФ-дезаминазы в митохондриях печени и мозга.

Блокада дофамин-бета-гидроксилазы предотвращает снижение активности АМФ-дезаминазы вызванное дофамином и приводит к активации этого фермента в сердце. Блокада КОМТ введением пирогаллола не изменяет эффектов норадреналина, а одновременная блокада MAO гармином снимает активирующее действие норадреналина на АМФ-дезаминазу митохондрий мозга. Введение стабилизированного продукта хиноидного окисления адреналина адреноксила за 30 минут до исследования приводит к снижению активности АМФ-дезаминазы в митохондриях сердца, активирует АМФ-дезаминазу в митохондриях мозга, печени и почек. Эти исследования показали, что ни альфа-, ни бета-адренорецепторный аппарат не используется для катехоламинового контроля за активностью АМФ-дезаминазы.

Анализируя данные о влиянии катехоламинов и их метаболитов на активность АМФ-дезаминазы можно заключить:

- - на уровне дофамина и дофамин-бета-гидроксилазы обеспечивается регуляция миокардиального типа АМФ-дезаминазы,
- - норадреналин контролирует активность АМФ-дезаминазы митохондрий мозга и печени,
- - хиноидные метаболиты катехоламинов дублируют эффекты дофамина в сердце, норадреналина в мозге и печени.

Метаболизм катехоламинов - регуляторный фактор процесса трансформации энергии в клетке.

Дофамин, норадреналин и адреналин - это физиологически активные молекулы, известные как катехоламины. Катехоламины действуют как нейротрансмиттеры и гормоны, жизненно важные для

поддержания гомеостаза через вегетативную нервную систему. Физиологические принципы катехоламинов находят множество применений в фармакологии. Катехоламины вырабатываются организмом в ответ на эмоциональное или физическое напряжение. Основной физиологической функцией катехоламинов в любой эффекторной клетке организма является их участие в регуляции энергетического обмена. Известно, что одним из основных эффектов катехоламинов является их калоригенное действие, являющиеся следствием второго закона термодинамики, постулирующего направленность метаболизма и высвобождение свободной энергии. Калоригенное действие катехоламинов обусловлено усилением окисления свободных жирных кислот в сердце, интенсивным использованием липидов и углеводов в печени и в других органах. Калоригенный эффект катехоламинов сопровождается усилением потребления кислород тканями, что свидетельствует о стимуляции катехоламинами процесса биологического окисления и тканевого дыхания [65]. Повышение калоригенного действия норадреналина, введенного животным адаптированных к холоду, связано с изменением функциональной активности скелетных мышц и бурого жира [78]. Стимуляция норадреналином дыхания клеток бурого жира коррелирует с накоплением цАМФ и предотвращается бета-адреноблокадой [64]. При этом блокада бета-адренорецепторов снижает, как первичное, так "отставленное" теплообразование, снимает калоригенное действие норадреналина [31].

Также имеются наблюдения об одновременном увеличении минутного объема и потребления кислорода, стимулируемых адреналином состоянии [32]. Токсические дозы катехоламинов, уровень которых может резко возрастать на первых этапах стресса, может привести к развитию аритмий, уменьшению эффективности механической работы, к повышению потребности в кислороде, гипоксии и развитию феномена "кислородной утечки" [21]. При этом может иметь место смена прессорных состояний на депрессорные, предотвращаемые бета-адреноблокадой и введением кальция [51]. Нашими исследованиями было обнаружено, что норадреналин, введенный животным в токсической дозе уже через 1-1,5 минуты вызывает резкое увеличение артериального давления с достижением максимума к 6-10 минуте. Через 30-40 минут артериальное давление резко снижается и достигает порядка 60-40 мм рт. столба. Введение интактным животным норадреналина в субтоксических дозах в первые минуты приводит к увеличению числа сердечных сокращений, укорачивается время атриовентрикулярной проводимости, увеличивается время электрической систолы желудочков (интервал Q -T), укорачивается интервал R - R. Через 24 часа после введения норадреналина у животных на ЭКГ отмечается увеличение интервала R - R, P-Q, снижается вольтаж, развивается брадикардия, что свидетельствует о гипоксическом состоянии и дистрофических повреждениях миокарда.

Введение норадреналина в дозе 0,5 мг/100 гр и дофамина в дозе 1,5 мг/100гр а 15 минут до исследования повышает активность СДГ и АТФ-азы в

митохондриях сердца. Установлено активирующее действие малых доз адреналина и норадреналина на митохондриальную ДНФ-активируемую АТФ-азу, предотвращаемое альфа-адреноблокадой. Однако, имеет место факт, что введение адреналина животным может ослабить сопряжение дыхания и фосфорилирования в сердце [76]. Истощение запасов тканевых катехоламинов, снижение их захвата введением резерпина, приводит к увеличению коэффициента P/O и к снижению активности АТФ-азы митохондрий [25].

Все эти данные свидетельствуют об участии катехоламинов в регуляции биоэнергетических процессов и функций митохондрий. В отношении концепция А.М.Утевского о функциональном значении обмена регуляторов обмена [41,47], приобретает особое значение в расшифровке механизмов регуляции биоэнергетики клетки и их физиологических функций гормонов-медиаторов симпатoadреналовой системы.

Существует мнение, что катехоламины могут ускорять обновление АТФ за счет усиления скорости процесса окислительного фосфорилирования. Косвенным подтверждением этому служит способность катехоламинов через аденилатциклазный механизм активировать НАД-зависимую изоцитратдегидрогеназу печени [12] и как было установлено нами, активировать сукцинатдегидрогеназу и цитохром с-оксидазу митохондрий всех органов [40]. Аналогичные эффекты катехоламинов были обнаружены и другими исследованиями [11,57]. Показано, что механизм регуляции НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы катехоламинами опосредован изменением свойств внутренней мембраны митохондрий [3].

Было показано, что норадреналин в дозе 2 мг/кг введенный за 60 минут до эксперимента и адреналин в дозе 0,5мг/кг введенный за 15 минут не вызывают существенных сдвигов в процессе окислительного фосфорилирования. Введение адреналина животным в дозе 1 мг/кг через 60 минут до исследования также не вызывало существенных сдвигов в скорости дыхания и активности АТФ-синтетазы, уровня коэффициента P/O в митохондриях печени, мозга и почек, хотя в сердце имеет место некоторая активация дыхания и снижение коэффициента P/O. Снижение интенсивности процесса окислительного фосфорилирования в сердце введением адреналина было показано и другими исследователями [18,87]. Вместе с тем, норадреналин в дозе 0,92мг/кг и 1,84 мг/кг через 30 минут после введения вызывает увеличение скорости дыхания во всех метаболических состояниях [50]. В опытах *in vitro* адреналин в митохондриях сердца крыс увеличивал коэффициент фосфорилирования АДФ/О, а норадреналин, не изменяя скорости дыхания, снижал коэффициент АДФ/О [56]. В других экспериментах было показано, что адреналин способен увеличивать устойчивость митохондрий к агентам, разобщающим дыхание и фосфорилирование [36,37]. В малых дозах адреналин может потенцировать перенос электронов [56], а в больших - тормозить дыхание по типу цианида [44] и изменять внутриклеточную концентрацию ионов [34].

Наблюдаемое многими исследователями усиление тканевого дыхания может быть связано со

способностью адреналина восстанавливать цитохром С на уровне цитохром с-оксидазы [56], окисляясь при этом в адренохром. Нашими экспериментами было установлено, что при использовании в качестве субстрата окисления янтарную кислоту, адреналин внесенный в инкубационную среду к митохондриям сердца, печени, мозга и почек без достоверно заметных изменений скорости дыхания снижает уровень коэффициента фосфорилирования P/O в этих органах. Помимо участия в реакциях тканевого дыхания, сукцинат и, соответственно сукцинатдегидрогеназа, выполняют роль метаболического сигнала, запускающего важные адаптационные механизмы [66,36,45].

Установлено, что если после ишемии реоксигенация тканей приводит к повышенной продукции митохондриями активных форм кислорода (АФК) [7], то введение сукцината нормализует функцию ферментов дыхательной цепи при ишемии в митохондриях сердца [55,55] и почек [22]. Метаболизм катехоламинов, как динамический функциональный механизм, является регуляторным фактором процесса трансформации энергии в клетке.

Таким образом, гормоны-медиаторы симпатoadrenalной системы адреналин, дофамин, норадреналин, изадрин и метаболиты катехоламинов (адренохром и адреноксил), изменяя активность ферментов дыхательной цепи митохондрий кардиомиоцитов, осуществляют регуляцию процессов тканевого дыхания, переводя митохондрии в состояние "рыхлого" сопряжения дыхания и фосфорилирования.

Влияние адреналина на цитозольные ферменты кардиомиоцитов.

Известно что ишемия миокарда сопровождается значительным увеличением содержания адреналина в сердце. Одновременно с этим наблюдается прогрессирующее снижение содержания адреналина в надпочечниках [13]. Исследования последних десятилетий показывают, что адреналин является мощным активатором перекисного окисления липидов [33], что сопровождается ускорением катаболизма пуриновых нуклеотидов.

Метаболические превращения пуриновых нуклеотидов осуществляется ферментами аденозиндезаминазой (AD), 5'-нуклеотидазой (5'-Н) и АМФ-дезаминазой (AMPD), контролируют уровень специфических внутриклеточных модуляторов, таких как АМФ, аденозин и инозин.

Система метаболитов пуриновых нуклеотидов и их производных (АТФ, АДФ, АМФ, аденозин, инозин, цАМФ), выступают в роли универсальных внутриклеточных регуляторов не только нервно-мышечной, секреторной и других физиологических функций, но и регуляторами энергетического обмена и иммунной системы. Аденозин, инозин, АМФ, ИМФ активирует ферменты лизиса некротических масс, ускоряет созревание соединительной ткани, увеличивает активность противоопухолевых и антиоксидантных ферментов [82].

Дефекты ферментов участвующие на разных этапах метаболизма пуриновых нуклеотидов приводят к развитию разного рода заболеваний. Степень глубины

развития патологического процесса напрямую связаны с изменениями активности ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов.

Аденозин может оказывать сходные с катехоламинами эффекты на сердце, но не влияет на образование молочной кислоты и уменьшает липолитическую активность катехоламинов [22], увеличивает коронарную проводимость, поглощение кислорода, использование глюкозы, оказывает положительное хронотропное действие [69]. В сердце при увеличении нагрузки или при действии детерминированного стрессом избытка катехоламинов уровень АТФ и креатинфосфата снижается. Это приводит к активации 5'-нуклеотидазы и к возрастанию образования аденозина из АМФ [2].

При стенокардии покоя и при свежем инфаркте миокарда имеет место резкое повышение активности АМФ-дезаминазы в сыворотке крови. Эти данные позволили рекомендовать определение активности АМФ-дезаминазы для диагностики инфаркта миокарда [42].

В целом, в литературе практически отсутствуют данные о воздействии адреналина на ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов кардиомиоцитов. В этой связи, нами проведено исследование о влиянии адреналина на активность ферментов цитозоля кардиомиоцитов АМФ-дезаминазы (AMPD), аденозиндезаминазы (AD), 5'-нуклеотидазы (5'Н), на активность ферментов антиоксидантной защиты - каталазы, глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) и на изменения уровня показателей перекисного окисления липидов МДА и ДК.

Обнаружено, что адреналин в дозе 4 мг/кг введенный животным за 60 минут исследования вызывает в сыворотке крови активацию ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов AMPD, AD, 5'Н и фермента антиоксидантной защиты ГПО, увеличение уровня ДК как интегрированного показателя перекисного окисления липидов. Введение адреналина, в указанной дозе, сопровождается увеличением общего числа лейкоцитов, лимфоцитов и снижением числа Т-супрессоров и вызывает увеличение коэффициента «В» (соотношение активности AD/AMPD), что свидетельствует об активации функциональной взаимосвязи клеточного и гуморального звеньев иммунитета [23].

В сердце введение животным адреналина, сопровождается активацией ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов AD, AMPD снижением активности 5'Н и увеличением соотношения активностей ферментов AD+AMPD/5'Н. Увеличение соотношения активностей ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов AD+AMPD/5'Н направлено в сторону усиления дезаминирования аденозина и АМФ с образованием инозина и ИМФ. При этом за счет появления токсичных форм кислорода при окислении инозина до мочевой кислоты происходит увеличение уровня МДА и активация ферментов антиоксидантной защиты каталазы и ГПО. Одновременно, введение адреналина сопровождается активацией ферментов антиоксидантной защиты ГПО и каталазы, увеличением уровня продуктов перекисного окисления липидов МДА.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что при введении адреналина в дозе 4 мг/кг за 60 минут до исследования, в сердце на уровне цитозольных ферментов усиливается активность ферментов антиоксидантной защиты ГПО, каталазы и ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов AD и AMPD. При этом происходит увеличение уровня показателей перекисного окисления липидов.

Влияние адреналина и бета-адреноблокады на цитозольные ферменты кардиомиоцитов.

Известно, что активация симпатoadреналовой системы усугубляет течение ишемической болезни сердца. А повышенный уровень катехоламинов служит фактором риска развития повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти.

При симпатической гиперактивации наиболее часто проявляются синусовая тахикардия, функциональная экстрасистолия, кардиалгии, эпизодическое повышение артериального давления, гипергидроз и другие вегетативные проявления. Для ослабления этих симптомов в кардиологической практике предпочтение отдается кардиоселективным β -блокаторам, не обладающим внутренней симптоматической активностью. Таким требованиям, в первую очередь, отвечает метопролол [18,28,30,74,20].

Метопролол, блокируя в невысоких дозах β_1 -адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата ($3'5'$ -AMP) из аденозинтрифосфата (АТФ), снижают внутриклеточный ток Ca^{2+} , и используется в лечении ишемической болезни сердца, нарушений сердечного ритма [17].

Исследователями [52] установлено, что в сердце введение адреналина повышает активность AD, AMPD, каталазы и соотношение AD+AMPD/5'H, повышает уровень МДА. Адреноблокатор метопролол в дозе 25 мг/кг повышает активность AD, AMPD и повышает соотношение AD+AMPD/5'H, снижает активность ГР, ГПО, каталазы и уровень МДА и ДК.

Имеются сообщения [87], что препараты блокирующие бета-рецепторы такие как пропранолол и практолол эффективно защищают сердце от некротических повреждений, вызванных метаболитами хиноидного окисления адреналина.

Установлено [27], что введение метопролола в дозе 25 мг/кг меняет эффекты адреналина в сердце на изучаемые показатели. Приводит к активации AD, AMPD и 5'H, снижает количество МДА и ДК и адекватно этому происходит снижение активности ферментов антиоксидантной защиты активность ГР, ГПО и каталазы, что свидетельствуют о снижении метопрололом процессов перекисидации [83]. При этом снижение соотношения активностей ферментов AD+AMPD/5'H направлено в сторону поддержания необходимого уровня аденозина, оказывающего вазодилататорный и другие эффекты на кардиомиоциты и гладкую мускулатуру сосудов.

Таким образом, в сердце β_1 -адреноблокада метопрололом уменьшает процесс перекисидации, вызванные введением адреналина, и адекватно этому снижается активность ферментов антиоксидантной защиты. Полученные данные вскрывают некоторые

особенности метаболических эффектов β_1 -адреноблокатора метопролола на фоне введения адреналина животным.

Заключение

Не однотипность эффектов катехоламинов на ферменты митохондрий и на окислительное фосфорилирование в кардиомиоцитах, связана наложением на их эффекты метаболитов хиноидного и моноаминоксидазного пути превращения адреналина и норадреналина. Эта способность метаболитов катехоламинов наряду с целостными молекулами катехоламинов изменять активность ферментов дыхательной цепи является главным моментом в регуляции процесса тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования.

Метопролол, как β_1 -адреноблокатор, ослабляет выраженность стрессорной реакции организма животных, вызванную введением адреналина. Для коррекции нарушений функции ферментов антиоксидантной защиты и метаболизма пуриновых нуклеотидов, наблюдаемые при гипердреналинемии и при окислительном стрессе разного происхождения, можно использовать β_1 -адреноблокатор метопролол.

Выводы

1. Гормоны-медиаторы симпато-адреналовой системы адреналин, дофамин, норадреналин, изадрин и метаболиты катехоламинов (адренохром и адреносил), изменяя активность ферментов дыхательной цепи митохондрий кардиомиоцитов, осуществляют регуляцию процессов тканевого дыхания, переводя митохондрии в состояние "рыхлого" сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования.

2. Эффекты метаболитов катехоламинов, наряду с целостными молекулами катехоламинов изменять активность ферментов дыхательной цепи, является главным моментом в регуляции процесса тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования.

3. В кардиомиоцитах адреналин, активируя цитозольные ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов AD и AMPD, повышая уровень показателей перекисного окисления липидов (МДА и ДК), увеличивает активность ферментов антиоксидантной защиты ГПО и каталазы, что свидетельствует о том, что адреналин через адрено-рецепторные механизмы приводит организм в состояние окислительного стресса.

4. β_1 -адреноблокада метопрололом уменьшает процесс перекисидации в сердце, вызванные введением адреналина, и адекватно этому снижает активность ферментов антиоксидантной защиты. Для коррекции изменений активности ферментов антиоксидантной защиты и метаболизма пуриновых нуклеотидов, наблюдаемые при гипердреналинемии и при окислительном стрессе разного происхождения, можно использовать β_1 -адреноблокатор метопролол.

Работа проводилась в плане Ph-диссертационного исследования на кафедре биохимии и химических дисциплин в рамках научно-исследовательской работы НАО «Медицинский университет Семей».

Конфликт интересов: Коллектив авторов заявляет об отсутствии потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием статьи.

Вклад авторов: *Таббергенов С.О.* – научное руководство, анализ полученных литературных данных, написание части обзора;

Советов Б.С., Смаилова Ж.К., Кайрханова Ы.О., Крыпкаева А.С. – сбор и анализ литературных данных.

Литература:

1. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. 5(7):112-123.
2. Афанасьев С.А., и др. Кардиопротекторный эффект антиоксиданта гистохрома в кардиологической и кардиохирургической клинике. Томск: STT, 2012. 150с.
3. Беловол А.Н. Клиническая фармакология бета-блокаторов, применяемых при хронической сердечной недостаточности // Мир медицины и биологии, vol. 8, №1, 2012, С. 7-13.
4. Ганеева Л.А., и др. Биохимия. Практикум: Учебное пособие по курсу «Медицинская биохимия». Казань: ИСБ, 2015. - 176 с.
5. Герасименко Д.К. Роль катехоловых аминов в приспособительных реакциях сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам // Вопросы науки и образования. 2018, №7 (19), pp. 23-25.
6. Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д. Генерация активных форм кислорода митохондриями // Успехи биологической химии, 2013, Т. 53, С. 245–296.
7. Гривенникова В.Г., Жарова Т.В., Антоненко Ю.Н. 6-кетохолестанол – специфический ингибитор протонтранслоцирующей NADH: убихинон-оксидоредуктазы (комплекса I) дыхательной цепи в субмитохондриальных частицах сердца быка. В сборнике III Объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов; VII Съезд биохимиков России; X Российский симпозиум «Белки и пептиды»; VII съезд физиологов СНГ. Научные труды, Перо. Москва, 2021.-Т.2, С. 64-65.
8. Дедов И.И., и др. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении // Ожирение и метаболизм. 2016. 13(1). С. 9-15.
9. Козловский В.И., Зинчук В.В., Станкевич П.Б., Хлопицкий С. Роль аденозина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2007. №1 (17), С. 49-53.
10. Красновский А.А. Первичные механизмы фотоактивации молекулярного кислорода. История развития и современное состояние исследований // Биохимия. 2007, Т. 72, Вып. 10. С. 1311–1331.
11. Куликов В.Ю. Роль окислительного стресса в регуляции метаболической активности внеклеточного матрикса соединительной ткани (обзор) // Медицина и образование в Сибири. 2009. №4. С. 43.
12. Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д. Нарушения обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот // Вопросы современной педиатрии, 2015, vol.14, №1, С.95-107.
13. Макаров О.В. Роль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложнений беременности // Вестник РГМУ. 2014. №4. С.34-35.
14. Макарова Н.А. Роль компенсаторных механизмов в патогенезе ишемической болезни сердца // Клиническая медицина, 2013, vol. 91, №9, С.4-9.
15. Маколкин В.И. Определено ли место β -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертонии? // Системные гипертензии. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2006. №2, С. 54-7.
16. Маколкин В.И., Ахмедова О.О., Бувальцев В.И. и др. Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных β -блокаторов небиволола и метопролола у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. 2003. № 2. С. 40-43.
17. Маколкин В.И. О целесообразности применения β -адреноблокаторов при артериальной гипертонии: еще раз «за» и «против» // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. №5(2), С. 83-88.
18. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014. Т.12, №4. С. 13-21
19. Панин Л.Е., Максимов В.Ф., Колпаков А.Р., Коростышевская И.М. Влияние адреналина и кортикостерона на захват и распределение атерогенных и антиатерогенных липопротеинов в миокарде // Проблемы эндокринологии. 2004, №5 vol.50, С. 45-48.
20. Репина В.П. Влияние различных концентрация катехоламинов на функционирование иммунокомпетентных клеток // Экология человека – 2008. №2. С. 30-33
21. Рязанова М.А. Экспрессия генов альфа1А- и альфа2А-адренорецепторов в миокарде и ткани почки у гипертензивных крыс линии НИСАГ (ISIAH) // Сибирский научный медицинский журнал, vol. 32, no. 1, 2012, pp. 43-47.
22. Таббергенов С.О. Механизмы адаптации и ферменты обмена адениловых нуклеотидов // Современные проблемы экологической физиологии: матер. науч.-практ. конф. – Алматы, 2008. –154 с.
23. Таббергенов С.О., Советов Б.С. Иммунный статус, система антиоксидантной защиты и ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов при симпатической гиперактивации // Наука и здравоохранение. 2017. №2. С. 80-91.
24. Таббергенов С.О., Советов Б.С., Таббергенов А.Т. Особенности воздействия аденозина, АМФ и гиперадrenalинемии на иммунный статус, ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов и систему антиоксидантной защиты // Биомедицинская химия. 2016. Т. 62, вып. 6. С. 645-649.
25. Таббергенов С.О., Советов Б.С., Таббергенов А.Т., Ганн Э. Метаболические эффекты сочетанного введения комплекса аденозин и АМФ при гиперадrenalинемии // Наука и здравоохранение. 2017. №2 Т.19. С. 92-104.
26. Таббергенов С.О., Советов Б.С., Таббергенов А.Т., Ганн Э. Метаболические эффекты сочетанного введения адреналина и блокатора бета-адренорецепторов метопролола // Биомедицинская химия. 2017. Т. 63, вып. 2. С. 154-158.

27. Тапбергенов С.О., Тапбергенов А.Т. Влияние симпатической гиперактивации и адrenoблокатора метопролола на иммунный статус и активность ферментов пуриновых нуклеотидов // Международный журнал экспериментального образования. 2013. № 3. С. 147-150.
28. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С. Ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов в оценке функциональной полноценности иммунитета // Биомедицинская химия. 2005. 51. № 2. С. 199-205.
29. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С., Nellia Hahn, Советов Б.С. Функциональные и метаболические эффекты симпто-адреналовой системы и стресс. Академия естествознания. Москва, 2019. 138.
30. Терешенко С.Н., Косицына И.В., Джаиани Н.А. Все ли мы знаем об особенностях метопролола в лечении ишемической болезни сердца? // Кардиология. 2005. № 4. С. 98-101.
31. Чинкин А.С. "Альфа1 - адренергические рецепторы сердца" Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта, no. 1 (1), 2006, pp. 45-60.
32. Чинкин А.С. Соотношения адреналин: норадреналин и альфа-бета-адренорецепторы в миокарде и адренергические хроно- и инотропные реакции при экстремальных состояниях и адаптации // Наука и спорт: современные тенденции, 2014, vol. 4, №3 (4), pp. 10-18.
33. AbdulSalam S.F., Thowfeik F.S., Merino E.J. Excessive Reactive Oxygen Species and Exotic DNA Lesions as an Exploitable Liability // Biochemistry. 2016 Sep 27. 55(38):5341-52.
34. Akinaga J., Garcia-Sáinz J.A., Pupo S.A. Updates in the function and regulation of α_1 -adrenoceptors // Br J Pharmacol. 2019 Jul. 176(14):2343-2357.
35. Antonioli L., Fornai M., Blandizzi C., Haskó G. The Adenosine Receptors. Adenosine Regulation of the Immune System. Springer International Publishing; Berlin/Heidelberg, Germany: 2018. pp. 499–514.
36. Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H. The Succinate Receptor as a Novel Therapeutic Target for Oxidative and Metabolic Stress-Related Conditions // Front Endocrinol (Lausanne). 2012. №3. pp.22-38.
37. Bibert S., Liu C.C., Figtree G.A., Garcia A., Hamilton E.J., Marassi F.M., Sweadner K.J., Cornelius F., Geering K., Rasmussen H.H. FXFD proteins reverse inhibition of the Na⁺ -K⁺ pump mediated by glutathionylation of its beta1 subunit // J. Biol. Chem. 2011, 286, 18562–18572.
38. Biji K.B., Ravishankar C.N., Venkateswarlu R., Mohan C.O., Gopal T.K. Biogenic amines in seafood: A review // Journal of Food Science and Technology. 2016. 53:2210-2218.
39. Borowiec A. Adenosine as a metabolic regulator of tissue function: production of adenosine by cytoplasmic 5'-nucleotidases // Acta Biochimica Polonica. 2006. Vol. 53, №2. P. 269 - 278.
40. Bouret S.G., Bates S.H., Chen S., Myers M.G., Simerly R.B. Distinct Roles for Specific Leptin Receptor Signals in the Development of Hypothalamic Feeding Circuits // The Journal of Neuroscience. 2012. 32:1244–1252.
41. Bouret S.G. Organizational actions of metabolic hormones // Front Neuroendocrinol. 2013. 34(1):18-26.
42. Bruno B. Queliconi, Andrew P. Wojtovich, Sergiy M. Nadtochiy, Alicia J. Kowaltowski, Paul S. Brookes. Redox regulation of the mitochondrial KATP channel in cardioprotection // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research. 2011, Volume 1813, Issue 7, P.1309-1315.
43. Che J., Chan E.S., Cronstein B.N. Adenosine A_{2A} receptor occupancy stimulates collagen expression by hepatic stellate cells via pathways involving protein kinase A, Src, and extracellular signal-regulated kinases 1/2 signaling cascade or p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway // Mol. Pharmacol. 2007. 72:1626–1636.
44. Chen J.F., Eltzschig H.K., Fredholm B.B. Adenosine receptors as drug targets—what are the challenges // Nat. Rev. Drug Discov., 2013, 12, pp.265-286
45. Chen T.T., Maevsky E.I., Uchite M.L. Maintenance of Homeostasis in the Aging Hypothalamus: The Central and Peripheral Roles of Succinate // Front Endocrinol (Lausanne). 2015. 20 (6), p.7.
46. Dhalla N.S., Ganguly P.K., Bhullar S.K., Tappia P.S. Role of catecholamines in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy // Can J Physiol Pharmacol. 2019 Sep, 97(9):815-819.
47. Eisenhofer G., Kopin I.J., Goldstein D.S. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine // Pharmacol Rev. 2004. Sep, 56(3):331-49.
48. Eltzschig H.K., Ibla J.C., Furuta G.T. Coordinated adenine nucleotide phosphohydrolysis and nucleoside signaling in posthypoxic endothelium: role of ectonucleotidases and adenosine A_{2B} receptors // J. Exp. Med. 2003. Vol. 198, №5. P. 783 - 796.
49. Fatih Ozcelik, Muhammed Cihan Temel, İlbey Kayra Ozcelik, Ebru Kale. The Role of Biogenic Amines in Nutrition Toxicology: Review // International Journal of Nutrition. 2020. 5(1):21-29.
50. Fenouillet E., Mottola G., Kipson N., Paganelli F., Guieu R., Ruf J. Adenosine Receptor Profiling Reveals an Association between the Presence of Spare Receptors and Cardiovascular Disorders // Int J Mol Sci. 2019. Nov 27. 20(23):5964.
51. Fredholm B.B. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair // Cell Death Differ. 2007. 14:1315–1323.
52. Frishman W.H. β -Adrenergic Blockade in Cardiovascular Disease // J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2013. 18(4), 310-319.
53. Gessi S., et al. The A₃ adenosine receptor: an enigmatic player in cell biology // Pharmacol. Ther. 2008. 117:123–140.
54. Gong B., Boor P.J. The role of amine oxidases in xenobiotic metabolism // Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology. 2006. 2(4):559-571.
55. Guido Grassi. Sympathetic activation and prognosis in cardiovascular disease // European Society of Cardiology. 2006, Vol. 5, N1. p.11-28.
56. Headrick J.P., Ashton K.J., Rosemeyer R.B., Peart J.N. Cardiovascular adenosine receptors: expression, actions and interactions // Pharmacol Ther. 2013. 140:92–111.

57. Hoffman D.L., Brookes P.S. Oxygen sensitivity of mitochondrial reactive oxygen species generation depends on metabolic conditions // *J Biol Chem*. 2009. 284:16236–45.
58. Hoffman D.L., Salter J.D., Brookes P.S. Response of mitochondrial reactive oxygen species generation to steady-state oxygen tension: implications for hypoxic cell signaling // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007. 292: H101–8.
59. Jacobson K.A., Gao Z.G. Adenosine receptors as therapeutic targets // *Nature Rev. Drug Discov*. 2006. 5:247–264.
60. Jensen J., Ruzzin J., Jebens E., Brennesvik E.O., Knardahl S. Improved insulin-stimulated glucose uptake and glycogen synthase activation in rat skeletal muscles after adrenaline infusion: role of glycogen content and PKB phosphorylation // *Acta Physiol Scand*. 2005, Jun. 184(2):121-30.
61. Kajstura J., Urbanek K., Perl S., et al. Cardiomyogenesis in the adult human heart // *Circ Res*. 2010. 107:305–15.
62. Katarzyna Jodko-Piórecka, Bożena Sikora, Monika Kluzek, Paweł Przybylski, Grzegorz Litwinienko. Antiradical Activity of Dopamine, L-DOPA, Adrenaline, and Noradrenaline in Water/Methanol and in Liposomal Systems // *The Journal of Organic Chemistry*. 2022. 87(3), 1791-1804.
63. Kurutas E.B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state // *Nutr J*. 2016, Jul 25. 15(1):71.
64. Layland J., Carrick D., Lee M., Oldroyd K., Berry C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications // *JACC Cardiovasc Interv*. 2014. 7:581–591.
65. Mayer S.E. Влияние катехоламинов на метаболизм сердечной мышцы // *Метаболизм миокарда* – М. 1975. pp. 268-288.
66. Mills E., O'Neill L.A. Succinate: a metabolic signal in inflammation // *Trends Cell Biol*. 2014. 24(5). Pp.313-320.
67. Mills J.A. Hallucinogens as hard science: The adrenochrome hypothesis for the biogenesis of schizophrenia // *Hist Psychol*. 2010. 13(2). 178-195.
68. Moffatt B.A., Ashihara H. Purine and pyrimidine nucleotide synthesis and metabolism // *Arabidopsis Book*. 2002. 1:e0018.
69. Mustafa S.J., Morrison R.R., Teng B., Pelleg A. Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology // *Handb Exp Pharmacol*. 2009. 193:161–188.
70. Naamani O., Chaimovitz C., Douvdevani A. Pharmacological preconditioning with adenosine A1 receptor agonist suppresses cellular immune response by an A2A receptor dependent mechanism // *Int Immunopharmacol*. 2014. 20 (1). pp.205-212
71. Nath S., Two-ion theory of energy coupling in ATP synthesis rectifies a fundamental flaw in the governing equations of the chemiosmotic theory // *Biophysical Chemistry*, 2017, 230, 45-52.
72. Newsholme P., Keane K.N., Carlessi R., Cruzat V. Oxidative stress pathways in pancreatic β -cells and insulin-sensitive cells and tissues: importance to cell metabolism, function, and dysfunction // *Am J Physiol Physiol*. 2019. 317(3). C420-C433.
73. Petrushanko I.Y., Yakushev S., Mitkevich V.A. et al. S-glutathionylation of the Na,K-ATPase catalytic α subunit is a determinant of the enzyme redox sensitivity // *J. Biol. Chem*. 2012, 287, 32195–32205.
74. Pimkin M., Markham G.D. Inosine 5'-monophosphate dehydrogenase // *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. 2009. №76. P. 1-54.
75. Porter G.A., Hom J., Hoffman D., Quintanilla R., de Mesy Bentley K., Sheu S.S. Bioenergetics, mitochondria, and cardiac myocyte differentiation // *Prog Pediatr Cardiol*. 2011. 31(2):75-81.
76. Rahman W., Akhter N., Hossain M.A., Nazrina S. Role of Carvedilol in Prevention of Adrenaline Induced Myocardial Infraction in Experimental Animal // *JAFMC Bangladesh*. 2016. Vol 12, No 2. P.234-245.
77. Rudolph V., Rudolph T.K., Schopfer F.J. et al. Freeman. Endogenous generation and protective effects of nitro-fatty acids in a murine model of focal cardiac ischaemia and reperfusion // *Cardiovasc. Res.*, 2010, 85. pp.155-166
78. Sato A., Terata K., Miura H., Toyama K. et al. Mechanism of vasodilation to adenosine in coronary arterioles from patients with heart disease // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2005, 288. pp.H1633-H1640
79. Singh L., Kulshrestha R., Singh N., Jaggi A.S. Mechanisms involved in adenosine pharmacological preconditioning-induced cardioprotection // *Korean J Physiol Pharmacol*. 2018. May 22(3):225-234.
80. Singh L., Viridi J.K., Maslov L.N., Singh N., Jaggi A.S. Investigating the possible mechanisms involved in adenosine preconditioning-induced cardioprotection in rats // *Cardiovasc Ther*. 2018, Jun. 36(3):e12328.
81. Skulachev V.P. Enzymic generators of membrane potential in mitochondria // *Ann N Y Acad Sci*. 1974. 227. 188-202.
82. Semerjyn G.H., Semerjyn G.A.H., Trchounian A.H. Effects of Mg²⁺, Cd²⁺, Cu²⁺ low concentrations and immobilization stress on the activity of adenosine deaminase in different organs of rabbits // *Chemistry and Biology*. 2018. 52(2). P. 122–127.
83. Tapbergenov S.O., Sovetov B.S., Tapbergenov A.T., Hahn E. Metabolic effects of combined introduction of adrenalin and blocker of methanoprolol beta-adrenophyleters // *Biomed Khim*. 2017. 63(2):154-158.
84. Tofovic S.P., Jackson E.K., Rafikova O. Adenosine deaminase-adenosine pathway in hemolysis-associated pulmonary hypertension // *Med. Hypotheses*, 2009, 72. pp.713-719
85. Venditti P., Meo D. The Role of Reactive Oxygen Species in the Life Cycle of the Mitochondrion // *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21, pp.21-73.
86. Yegutkin G.G. Nucleotide- and nucleoside-converting ectoenzymes: important modulators of purinergic signalling cascade // *Biochim. Biophys. Acta*. 2008. 1783:673–694.
87. Zhang Q., Cheng G., Qiu H., et al. The p53-inducible gene 3 involved in flavonoid-induced cytotoxicity through the reactive oxygen species-mediated mitochondrial apoptotic pathway in human hepatoma cells // *Food & Function*. 2015. 6: 1518–1525.
88. Zhong H. et al. Activation of murine lung mast cells by the adenosine A₃ receptor // *J. Immunol*. 2003. 171:338–345.

References: [1-32]

1. Astashkin E.I., Glezer M.G. Farmakologicheskaya regulyatsiya obmena energeticheskikh substratov v kardiomiotsitakh pri patologicheskikh sostoyaniyakh, svyazannykh s ishemiei [Pharmacological regulation of the exchange of energy substrates in cardiomyocytes in pathological conditions associated with ischemia]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2006. 5(7). pp.112-123. [in Russian]
2. Afanas'ev S.A., i dr. *Kardioprotekturnyi effekt antioksidanta gistokhroma v kardiologicheskoi i kardiokhirurgicheskoi klinike* [Cardioprotective effect of the antioxidant histochrome in the cardiology and cardiac surgery clinic]. Tomsk: STT, 2012. 150p. [in Russian]
3. Belovol A.N. Klinicheskaya farmakologiya beta-blokatorov, primenyaemykh pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [Clinical pharmacology of beta-blockers used in chronic heart failure]. *Mir meditsiny i biologii* [World of Medicine and Biology]. vol. 8, №1, 2012, pp. 7-13. [in Russian]
4. Ganeeva L. A., i dr. *Praktikum: Uchebnoe posobie po kursu «Meditsinskaya biokhimiya»* [Biochemistry. Workshop: Textbook for the course "Medical Biochemistry"]. Kazan': ISB, 2015. - 176 p. [in Russian]
5. Gerasimenko D.K. Rol' katekholovykh aminov v prispособitel'nykh reaktsiyakh serdechno-sosudistoi sistemy k fizicheskim nagruzkam [The role of catechol amines in the adaptive reactions of the cardiovascular system to physical stress]. *Voprosy nauki i obrazovaniya* [Questions of science and education]. 2018, №7 (19), pp. 23-25. [in Russian]
6. Grivennikova V.G., Vinogradov A.D. Generatsiya aktivnykh form kisloroda mitokhondriyami [Generation of reactive oxygen species by mitochondria]. *Uspekhi biologicheskoi khimii* [Advances in biological chemistry], 2013, T. 53, pp. 245–296 [in Russian]
7. Grivennikova V.G., Zharova T.V., Antonenko Ju.N. 6-ketoholestanol – spetsificheskii inhibitor protontranslatsionnykh NADH: ubikhinon-oksireduktazy (kompleksa I) dyhatel'noi cipi v submitochondrial'nykh chastichakh serdca byka [6-ketoholestanol is a specific inhibitor of proton-translocating NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I) of the respiratory chain in submitochondrial particles of bovine heart]. V sbornike III Ob'edinennyi nauchnyi forum fiziologov, biokhimitov i molekulyarnykh biologov; VII S'ezd biokhimitov Rossii. X Rossijskij simpozium «Belki i peptidy»; VII s'ezd fiziologov SNG. Nauchnye trudy, Pero Moskva, 2021. T.2, pp. 64-65 [in Russian]
8. Dedov I.I., i dr. Rol' neurotransmitterov v regulyatsii energeticheskogo gomeostaza i vozmozhnosti medikamentoznoi korrektsii ego narushenii pri ozhirenii [The role of neurotransmitters in the regulation of energy homeostasis and the possibility of drug correction of its disorders in obesity]. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and metabolism]. 2016. 13(1). pp.9-15. [in Russian]
9. Kozlovskii V.I., Zinchuk V.V., Stankevich P.B., Khlopitskii S. Rol' adenoizina v regulyatsii funktsii serdechno-sosudistoi sistemy [The role of adenosine in the regulation of the functions of the cardiovascular system]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University]. 2007. №1 (17), pp. 49-53. [in Russian]
10. Krasnovskii A.A. Pervichnye mekhanizmy fotoaktivatsii molekulyarnogo kisloroda. Istoriya razvitiya i sovremennoe sostoyanie issledovaniy [Primary mechanisms of photoactivation of molecular oxygen. History of development and current state of research]. *Biokhimiya* [Biochemistry]. 2007, T.72, T.10. pp.1311–1331. [in Russian]
11. Kulikov V.Yu. Rol' oksidativ'nogo stressa v regulyatsii metabolicheskoi aktivnosti vnekletochnogo matriksa soedinitel'noi tkani (obzor) [The role of oxidative stress in the regulation of metabolic activity of the extracellular matrix of connective tissue (review)]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri* [Medicine and education in Siberia]. 2009. №4. p. 43. [in Russian]
12. Litvitskii P.F., Mal'tseva L.D. Narusheniya obmena belkov, aminokislot i nukleinykh kislot [Metabolic disorders of proteins, amino acids and nucleic acids]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Issues of modern pediatrics], 2015, vol.14, №1, pp.95-107. [in Russian]
13. Makarov O.V. Rol' disbalansa sosudistykh faktorov rosta v razvitiy oslozhnenii beremennosti [The role of imbalance of vascular growth factors in the development of pregnancy complications]. *Vestnik RGMU* [Vestnik RSMU]. 2014. №4. pp.34-35. [in Russian]
14. Makarova N.A. Rol' kompensatornykh mekhanizmov v patogeneze ishemicheskoi bolezni serdtsa [The role of compensatory mechanisms in the pathogenesis of coronary heart disease]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine], 2013, vol. 91, №9, pp.4-9. [in Russian]
15. Makolkin V.I. Opredeleno li mesto β-adrenoblokatorov pri lechenii arterial'noi gipertonii? [Has the place of β-blockers in the treatment of arterial hypertension been determined?]. *Sistemnye gipertenzii. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum* [Systemic hypertension. Supplement to Consilium Medicum]. 2006. №2, pp. 54-7. [in Russian]
16. Makolkin V.I., Akhmedova O.O., Buval'tsev V.I. i dr. Klinicheskie i metabolicheskie efekty kardioselektivnykh β-blokatorov nebivolola i metoprolola u bol'nykh arterial'noi gipertoniei i ishemicheskoi boleznyu serdtsa v sochetanii s sakharnym diabetov 2-go tipa [Clinical and metabolic effects of cardioselective β-blockers nebivolol and metoprolol in patients with arterial hypertension and coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2003. № 2. pp. 40-43. [in Russian]
17. Makolkin V.I. O tselesoobraznosti primeneniya β-adrenoblokatorov pri arterial'noi gipertonii: eshche raz «za» i «protiv» [On the feasibility of using β-blockers in arterial hypertension: once again the pros and cons]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2009. №5(2), pp. 83-88. [in Russian]
18. Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. Rol' aktivnykh form kisloroda v fiziologii i patologii kletki i ikh farmakologicheskaya regulyatsiya [The role of reactive oxygen species in cell physiology and pathology and their pharmacological regulation]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Reviews of clinical pharmacology and drug therapy]. 2014. T.12, №4. pp. 13-21. [in Russian]

19. Panin L.E., Maksimov V.F., Kolpakov A.R., Korostyshevskaya I.M. Vliyanie adrenalina i kortikosterona na zakhvat i raspredelenie aterogennykh i antiaterogennykh lipoproteinov v miokarde [Influence of adrenaline and corticosterone on the uptake and distribution of atherogenic and antiatherogenic lipoproteins in the myocardium]. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2004. №5 vol.50, pp. 45-48. [in Russian]
20. Repina V.P. Vliyanie razlichnykh koncentracija kateholaminov na funkcionirovanie immunokompetentnykh kletok [Influence of different concentrations of catecholamines on the functioning of immunocompetent cells]. *Ekologija cheloveka* [Human Ecology]. 2008. №2. pp. 30-33 [in Russian]
21. Rjazanova M.A. "Jekspressija genov alfa1A- i alfa2A-adrenoreceptorov v miokarde i tkani pochki u gipertenzivnykh krysi linii NISAG (ISIAH)" [Expression of alpha1A- and alpha2A-adrenergic receptor genes in the myocardium and kidney tissue in hypertensive ISIAH rats (ISIAH)]. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal* [Siberian Scientific Medical Journal], vol. 32, no. 1, 2012, pp. 43-47. [in Russian]
22. Tapbergenov C.O. Mekhanizmy adaptatsii i fermenty obmena adenilovykh nukleotidov [Mechanisms of adaptation and enzymes of adenyly nucleotide metabolism]. *Sovremennye problemy ekologicheskoi fiziologii: mater. nauch.-prakt. konf.* [Modern problems of ecological physiology: mater. scientific-practical. conf.]. Almaty, 2008. –154 p. [in Russian]
23. Tapbergenov S.O., Sovetov B.S. Immunnyi status, sistema antioksidantnoi zashchity i fermenty metabolizma purinovykh nukleotidov pri simpatscheskoi giperaktivatsii [Immune status, antioxidant defense system and enzymes of purine nucleotide metabolism in sympathetic hyperactivation]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017. №2. pp. 80-91. [in Russian]
24. Tapbergenov S.O., Sovetov B.S., Tapbergenov A.T. Osobennosti vozdeistviya adenoza, AMP i giperadrenalinemii na immunnyi status, fermenty metabolizma purinovykh nukleotidov i sistemu antioksidantnoi zashchity [Features of the effect of adenosine, AMP and hyperadrenalemia on the immune status, enzymes of purine nucleotide metabolism and the antioxidant defense system]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry]. 2016. T. 62, vyp. 6. pp. 645-649. [in Russian]
25. Tapbergenov S.O., Sovetov B.S., Tapbergenov A.T., Gann E. Metabolicheskie efekty sochetannogo vvedeniya kompleksa adenoza i AMP pri giperadrenalinemii [Metabolic effects of combined administration of adenosine and AMP complex in hyperadrenalemia]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017. №2 T.19. pp. 92-104. [in Russian]
26. Tapbergenov S.O., Sovetov B.S., Tapbergenov A.T., Gann E. Metabolicheskie efekty sochetannogo vvedeniya adrenalina i blokatora beta-adrenoretseptorov metoprolola [Metabolic effects of the combined administration of adrenaline and the beta-adrenergic receptor blocker metoprolol]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry]. 2017. T. 63, vyp. 2. pp. 154-158. [in Russian]
27. Tapbergenov S.O., Tapbergenov A.T. Vliyanie simpatscheskoi giperaktivatsii i adrenoblokatora metoprolola na immunnyi status i aktivnost' fermentov purinovykh nukleotidov [Influence of sympathetic hyperactivation and adrenergic receptor blocker metoprolol on the immune status and activity of purine nucleotide enzymes]. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* [International Journal of Experimental Education]. 2013. № 3. pp. 147-150. [in Russian]
28. Tapbergenov S.O., Tapbergenov T.S. Fermenty metabolizma purinovykh nukleotidov v otsenke funktsional'noi polnotsennosti immuniteta [Enzymes of purine nucleotide metabolism in assessing the functional usefulness of immunity]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry] 2005. 51. № 2. pp. 199-205. [in Russian]
29. Tapbergenov S.O., Tapbergenov T.S., Nellia Hahn, Sovetov B.S. Funktsional'nye i metabolicheskie efekty simpato-adrenalovoi sistemy i stress [Functional and metabolic effects of the sympathetic-adrenal system and stress.]. *Akademiya estestvoznaniya* [Academy of Natural Sciences]. Moskva, 2019. 138 p. [in Russian]
30. Tereshenko S.N., Kositsyna I.V., Dzhaiani N.A. Vse li my znaem ob osobennostyakh metoprolola v lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa? [Do we know everything about the features of metoprolol in the treatment of coronary heart disease?]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2005. № 4. pp. 98-101. [in Russian]
31. Chinkin A.S. *Alfa1 - adrenergicheskie receptory serdca* ["Alpha1 - adrenergic receptors of the heart"] *Pedagogiko-psihologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoi kul'tury i sporta* [Pedagogical-psychological and medical-biological problems of physical culture and sports], no. 1 (1), 2006, pp. 45-60. [in Russian]
32. Chinkin A.S. Sootnosheniya adrenalina: noradrenalin i alfa-beta-adrenoretseptory v miokarde i adrenergicheskie khrono- i inotropnye reaktsii pri ekstremal'nykh sostoyaniyakh i adaptatsii [Correlation of adrenaline: norepinephrine and alpha-beta-adrenergic receptors in the myocardium and adrenergic chrono- and inotropic reactions in extreme conditions and adaptation]. *Nauka i sport: sovremennye tendentsii* [Science and sport: current trends], 2014, vol. 4, №3 (4), pp. 10-18. [in Russian]

Контактная информация:

Советов Бақытбек Советұлы – преподаватель кафедры биохимии и химических дисциплин, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071403, г. Семей, ул. Абая 103.

E-mail: b.a.h.i.t@mail.ru

Телефон: 87769099697

Получена: 15 декабря 2021 / Принята: 14 Февраля 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2021.24.1.023

УДК 616.314-089

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА БЫСТРОГО НЕБНОГО РАСШИРЕНИЯ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ: ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Анна А. Симакова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8883-9254>

Екатерина А. Гизоева², <https://orcid.org/0000-0003-3001-2208>

Кристина А. Гаспарян², <https://orcid.org/0000-0003-0345-0229>

Андрей М. Гржибовский^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

Мария А. Горбатова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6363-9595>

¹ Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Российская Федерация;

² ООО «ГЛОСС», стоматологическая клиника, г. Москва, Российская Федерация;

³ Северо-Восточный федеральный университет, г. Якутск, Российская Федерация.

Резюме

В данной статье приводятся клинические примеры быстрого небного расширения у пациентов с сужением верхней челюсти в различные возрастные периоды, а также рассматриваются критерии выбора того или иного вида расширения верхней челюсти. Данные клинические случаи акцентируют внимание на особенностях лечения сужения верхних челюстей в зависимости от строения твердого неба и возраста пациентов. В раннем сменном прикусе, как правило, используются аппараты с назубной фиксацией, в позднем сменном и постоянном прикусе до завершения роста возможно применение аппаратов со скелетной опорой, тогда как у взрослых пациентов после завершения формирования небного шва для расширения верхней челюсти используются комбинированный протокол с хирургическим ассистированием или кортикотомией. Настоящий материал с пошаговой демонстрацией применения современных методик коррекции трансверзальных аномалий с использованием индивидуальных аппаратов с опорой на миниимпланты может использоваться в качестве обучающего материала при подготовке врачей-ортодонт.

Ключевые слова: быстрое небное расширение, быстрое небное расширение со скелетной опорой микроимпланты, хирургически-ассистированное быстрое небное расширение, расширение верхней челюсти с кортикотомией.

Abstract

RAPID MAXILLARY EXPANSION IN DIFFERENT AGE-GROUPS: A CASE-SERIES PRESENTATION

Anna A. Simakova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8883-9254>

Ekaterina A. Gizeva², <https://orcid.org/0000-0003-3001-2208>

Kristina A. Gasparyan², <https://orcid.org/0000-0003-0345-0229>

Andrej M. Grjibovski^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

Mariya A. Gorbatova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6363-9595>

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, the Russian Federation;

² Dental clinic JSC "GLOSS", Moscow, the Russian Federation;

³ North-Eastern Federal University, Yakutsk, the Russian Federation

This paper presents a series of cases on rapid palatal expansion in patients with narrowing of the maxilla at various age periods and discusses the criteria for choosing one or another type of maxillary dilatation. These clinical cases focus on the features of the treatment of narrowing of the upper jaws, depending on the structure of the hard palate and the age of the patients. In early replacement bite, as a rule, devices with dental fixation are used, in late replacement and permanent bite, skeletal support devices can be used until growth is complete, whereas in adult patients, after the formation of the palatine suture is completed, a combined protocol with surgical assistance or corticotomy is used to expand the upper jaw. This case-series with a step-by-step demonstration of the application of modern methods of correction of transversal anomalies using individual devices based on mini-implants can be used as an educational material in the training of orthodontists.

Key words: rapid palatal expansion, micro-implant assisted rapid palatal expansion, surgically assisted rapid palatal expansion, corticotomy-assisted rapid palatal expansion

Contact information:

Dr. Anna A. Simakova – Assistant of the Department of Pediatric Dentistry of Northern State Medical University, doctor of the highest qualification category, member of the professional Society of Orthodontists of the Russian Federation.

Correspondence address: the Russian Federation, 163000, Arkhangelsk, Troitsky Street 51.

e-mail: doctororto@yandex.ru

phone: +7 921 244 86 01

Түйіндеме

ӘР ТҮРЛІ ЖАС ТОПТАРЫНДА ЖЕДЕЛ ТАҢДАЙДЫ КЕҢЕЙТУ ӘДІСІН ҚОЛДАНУ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЛАРҒА ШОЛУ

Анна А. Симакова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8883-9254>

Екатерина А. Гизоева², <https://orcid.org/0000-0003-3001-2208>

Кристина А. Гаспарян², <https://orcid.org/0000-0003-0345-0229>

Андрей М. Гржибовский^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

Мария А. Горбатова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6363-9595>

¹ Солтүстік мемлекеттік медициналық университет, Архангельск қ., Ресей Федерациясы;

² СШҚ«ГЛОСС», стоматологиялық клиника, Москва қ, Ресей Федерациясы;

³ Солтүстік -Шығыс федералды университеті, Якутск қ., Ресей Федерациясы.

Бұл мақалада әртүрлі жас кезеңдерінде жоғарғы жақтың тарылуы бар пациенттерде жедел таңдайды кеңейтудің клиникалық мысалдары келтірілген, сонымен қатар жоғарғы жақтың кеңеюінің белгілі бір түрін таңдау критерийлері қарастырылған. Бұл клиникалық жағдайлар қатты таңдайдың құрылымына және пациенттердің жасына байланысты жоғарғы жақтың тарылуын емдеу ерекшеліктеріне назар аударады. Ерте ауысымдық тістеуде, әдетте, тісүсті фиксациясы бар аппараттар қолданылады, кеш ауысымдық және тұрақты тістеуде өсу аяқталғанға дейін қаңқа тірегі бар аппараттарды қолдануға болады, ал ересек пациенттерде таңдайлық тігістің қалыптасуы аяқталғаннан кейін жоғарғы жақтың кеңеюі үшін хирургиялық көмек немесе кортикотомиямен біріктірілген хаттама қолданылады. Шағын имплантаттарға негізделген жеке құрылғыларды қолдана отырып, транверзалды аномалияларын түзетудің заманауи әдістерін кезең-кезеңімен қолдана отырып, бұл материалды ортодонт дәрігерлерін дайындауда оқу материалы ретінде пайдалануға болады.

Түйін сөздер: жедел таңдайды кеңейту, шағын имплантаттарға негізделген сұлбамен жедел таңдайлық кеңейту, хирургиялық – ассистерленген жедел таңдайлық кеңейту, кортикотомиямен жоғарғы жақты кеңейту.

Библиографическая ссылка:

Симакова А.А., Гизоева Е.А., Гаспарян К.А., Гржибовский А.М., Горбатова М.А. Применение метода быстрого небного расширения в разных возрастных группах: обзор клинических случаев // Наука и Здравоохранение. 2022. 1(Т.24). С. 207-214. doi 10.34689/SH.2022.24.1.023

Simakova A.A., Gizoeva E.A., Gasparyan K.A., Grijbovski A.M., Gorbatova M.A. Rapid maxillary expansion in different age-groups: a case-series presentation // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 207-214. doi 10.34689/SH.2022.24.1.023

Симакова А.А., Гизоева Е.А., Гаспарян К.А., Гржибовский А.М., Горбатова М.А. Әр түрлі жас топтарында жедел таңдайды кеңейту әдісін қолдану: клиникалық жағдайларға шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 207-214. doi 10.34689/SH.2022.24.1.023

Введение

Сужение верхней челюсти является распространенной проблемой у пациентов всех возрастных групп. При несвоевременном лечении сужение верхней челюсти может привести к таким проблемам как: аномалии прикуса, неправильному положению языка, пародонтиту, функциональному сдвигу нижней челюсти за счет неправильного наклона боковых зубов в трансверзальной плоскости, скелетной асимметрии нижней челюсти у растущих пациентов, проблемам височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС), мышечному дисбалансу и недостатку пространства для выравнивания зубов [3,9,17]. Пожалуй, самым серьезным последствием сужения верхней челюсти является сужение носовой полости, которое в свою очередь увеличивает степень носового сопротивления и поэтому может считаться этиологическим фактором развития синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [2, 22].

В нашей статье приведены примеры различных методов лечения сужения верхней челюсти в зависимости от возраста пациента. В раннем сменном прикусе, как правило, используются аппараты с назубной фиксацией, в позднем сменном и постоянном прикусе до завершения роста возможно применение аппаратов со скелетной опорой, тогда как у взрослых пациентов, после завершения формирования небного шва для расширения верхней челюсти, используются комбинированный протокол с хирургическим ассистированием или кортикотомией. Мы представим клинические примеры применения данных видов лечения в разных возрастных группах.

Материалы и методы.

В статье представлены 3 клинических случая, наиболее ярко представляющие применение различных способов расширения верхней челюсти в разных возрастных периодах.

Результаты.

Описание клинических случаев.

Для описания клинических случаев у всех пациентов были получены информированные добровольные согласия для публикации данных из истории болезни в обезличенной форме (для лиц моложе 18-ти лет - согласия родителей).

Клинический случай 1.

Пациент С., 8 лет, родители обратились с жалобой на неровные зубы на нижней челюсти. В ходе диагностики было выявлено, что у пациентки наблюдалось сужение верхней челюсти, недостаток места для прорезывания постоянных клыков на верхней челюсти, ретрузия верхних резцов, горизонтальный тип роста лицевого скелета. Скученность зубов на нижней челюсти являлась следствием сужения верхней челюсти, поэтому было принято решение проводить быстрое небное расширение верхней челюсти [16]. В раннем сменном прикусе для расширения верхней челюсти, как правило, используются несъемные аппараты с опорой на временные вторые моляры на верхней челюсти (рис.1).



Рисунок 1. Фото пациента до лечения, день установки аппарата, II класс 2 подкласс, скученное положение зубов на нижней челюсти, сужение верхнего зубного ряда.

Расширяющий аппарат с опорой на временные моляры. (Figure 1. Patient's photo before treatment, day of installation of the device, II class 2 subclass, crowded position of the teeth on the lower jaw, narrowing of the upper dentition. Expanding appliance based on temporary molars).



(a)



(б)

Рисунок 2. Анализ Penn до (а) и после (б) расширения. (Figure 2. Penn analysis before (a) and after (b) expansion).

План лечения включал расширение верхней челюсти на индивидуальном модифицированном аппарате Хаас с опорой на микроимпланты. Данная конструкция позволяет избежать вестибулярного отклонения моляров во время активации винта на расширение. Аппарат состоял из расширяющего винта,

С момента внедрения нехирургического быстрого небного расширения (RME) в практику для лечения аномалий окклюзии в трансверзальной плоскости, расширители верхней челюсти являются частью инструментов врача-ортодонта [24]. Техника RME, впервые описанная E.H.Angell [5] в 1860 как важная ортопедическая процедура в случаях верхнечелюстной трансверзальной недостаточности и перекрестного прикуса в боковых отделах, стала широко популярной после того, как была реализована A.J.Haas в 1961 [11]. На протяжении многих лет, методика RME широко используется многими врачами-ортодонтами для увеличения трансверзального размера верхней челюсти у молодых пациентов, на данный момент изучены различные типы расширителей твердого неба, а также их эффекты на лицевые структуры [8].

Активация аппарата у данной пациентки происходила в течение пяти недель, режим активации по ¼ оборота в день, после расширения верхней челюсти произошла спонтанная коррекция скученности на нижней челюсти. Разрешение скученности на нижней челюсти происходит благодаря декомпенсации и выравниванию оси моляров как в трансверзальном, так и в саггитальном направлениях [19]. Вторым этапом лечения являлось использование брекет-системы 2x4 и окклюзионных накладок на зубы 1.2,2.2.

Клинический случай 2.

Пациент Ш., 12 лет, обратился в клинику с жалобой на нехватку места для прорезывания клыков. В ходе диагностики было установлено, что у пациента имелся 100% недостаток места для прорезывания зуба 1.3 и дистопия зуба 2.3, мезиальное смещение 1.6,5.5, двусторонний перекрестный прикус, аномалия III класса по классификации Энгля и смещение центральной линии на нижней челюсти вправо. На конусно-лучевой компьютерной томограмме (КЛКТ) до лечения имелись зачатки всех постоянных зубов. Анализ Penn (рис.2 а,б) указывает на сужение верхней челюсти.

колец на первые моляры и касательных к премолярам (рис.3).

Преимущество данной конструкции с микроимплантами состоит в том, что нет необходимости изготавливать кольца на премоляры и соответственно ждать их прорезывания.



Рисунок 3. Конструкция аппарата для расширения и изменение формы верхней челюсти после расширения и после завершения ортодонтического лечения.

(Figure 3. The design of the device for the expansion and the change in the shape of the upper jaw after the expansion and after the completion of orthodontic treatment)

Срок ношения аппарата составил 1 год, в это время пациент также носил эластические тяги с вектором по III классу для протракции верхней челюсти и ротации нижней челюсти против часовой стрелки [13]. Аппараты RME с костной опорой, помимо того, что являются более удобными и гигиеничными при использовании у растущих пациентов, особенно могут быть рекомендованы группе пациентов, с утраченными опорными зубами, а также со значительными нарушениями значений параметра overbite [6].

Все больше последних исследований рекомендуют аппараты RME с опорой на мини-имплантаты для лечения «растущих» пациентов с трансверсальным и сагиттальным недоразвитием верхней челюсти и показаниями для протракции верхней челюсти. [20]. Это объясняется тем, что мини-винты, на которые фиксируется аппарат RME, увеличивают скелетный эффект, достигаемый при расширении и развитии верхней челюсти, т.к. установлены в ее базальной кости. А это, в свою очередь, способствует чистому ортопедическому перемещению с минимальными эффектами, оказываемыми на зубы [14].

Кроме того, методика быстрого небного расширения может быть рекомендована и пациентам в финальный период пубертатного роста, а также взрослым пациентам с сужением верхней челюсти. Это предоставляет возможность выбора тактики лечения, позволяющей потенциально избежать хирургического вмешательства.

Оценка полученного расширения проводилась у пациента по протоколу Ренп: ширина верхней челюсти – 61.8 мм, при нижней 57 мм. В норме трансверсальный размер верхней челюсти на 5 мм больше ширины нижней челюсти, соответственно произошло корпусное расширение верхней челюсти.

Кроме того, до и после расширения была проанализирована толщина кортикальной пластинки на уровне клыков и первых моляров по протоколу *D.G.Garib и коллег* [10] и составила от 1 до 2.5 мм соответственно.

После завершения первого этапа лечения расширения верхней челюсти, пациенту была установлена брекет-система и окклюзионные накладки на зубы 1.7,1.6,2.6,2.7 с одновременным ношением вертикальных эластиков с целью ротации всего максилло-мандибулярного комплекса по часовой стрелке [13]. Лечение на брекет-системе составило 18 месяцев. После снятия аппаратуры были зафиксированы несъемные ретейнеры на верхний и нижний зубной ряд. При анализе КЛКТ после лечения на срезе ТРГ в боковой проекции видно, что угол GoGn-SN стал 29.82 , до лечения - 43.55, следовательно, произошла модификация роста и устранение вертикального компонента аномалии (рис.4).

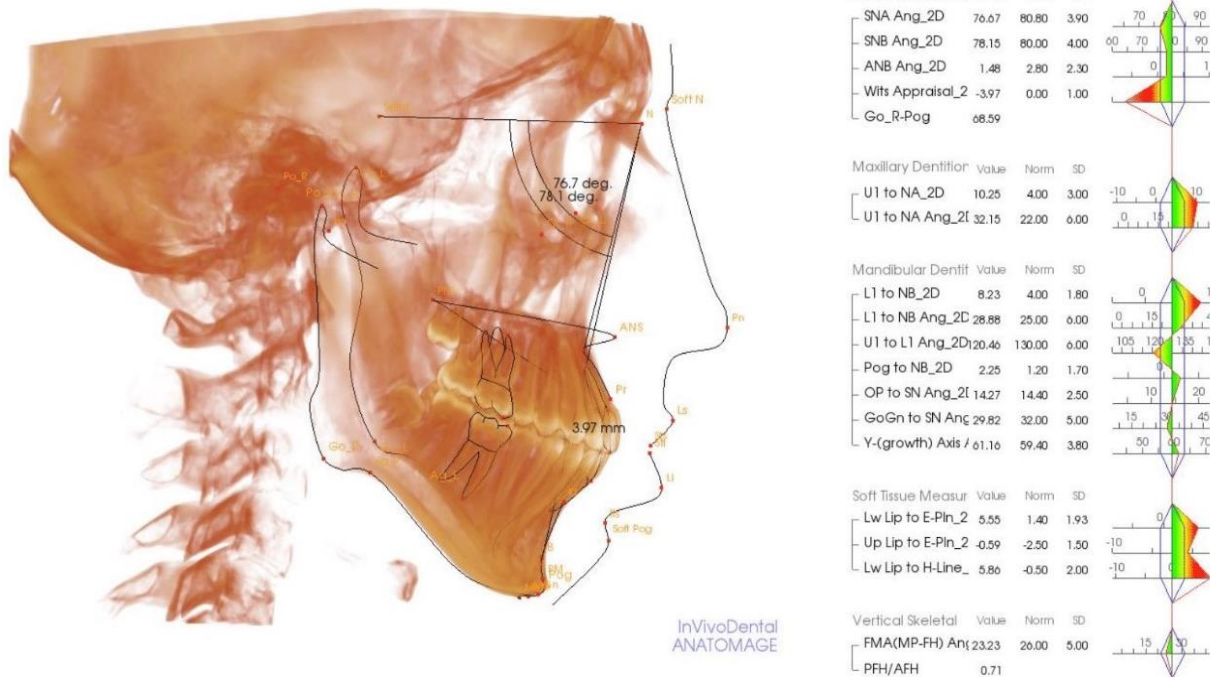


Рисунок 4. ТРГ с боковой проекции после лечения, угол GoGn-SN стал 29.82, до лечения - 43.55, модификация роста и устранение вертикального компонента аномалии.

(Figure 4. Cephal analysis from the lateral projection after treatment, the GoGn-SN angle became 29.82, before treatment - 43.55, growth modification and elimination of the vertical component of the anomaly).

Клинический случай 3.

Пациент К. 34 года обратилась в клинику с жалобой на неровные зубы (рис. 5). В ходе диагностики с использованием данных КЛКТ было установлено, что у пациентки наблюдалось сужение верхней челюсти 7 мм (согласно анализу Penn [21]) аномалия II класса 2

подкласса по классификации Энгля, перекрестная окклюзия справа, палатоокклюзия зуба 1.2, смещение центральной линии на верхней челюсти вправо, мезиальный наклон коронок боковых зубов на нижней челюсти, тип роста – горизонтальный (рис. 6).



Рисунок 5. Фото пациента до лечения.
(Figure 5. Patient's photo before treatment).

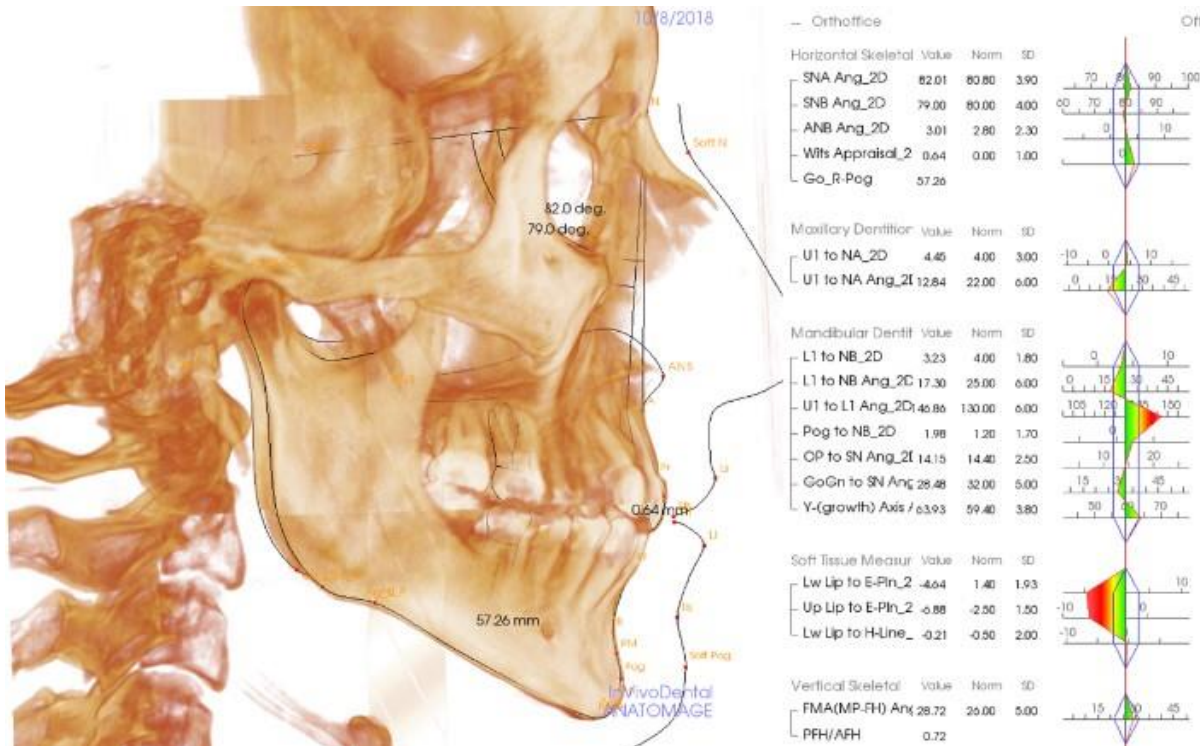


Рисунок 6. ТРГ до лечения - ретрузия верхних резцов, ретроположение верхней губы.
(Figure 6. Ceph analysis before treatment - retrusion of the upper incisors, retroposition of the upper lip).

Было принято решение проводить быстрое небное расширение верхней челюсти до начала перемещения зубов на брекет-системе. Ввиду возраста пациента и степени окостенения небного шва расширение проводилось с предварительным хирургическим асситированием, используя индивидуальный аппарат на микроимплантах (рис.7) [4]. Основной проблемой ортодонтических мини-имплантатов, тем не менее, является их довольно высокий уровень несостоятельности, который составляет, по данным различных источников, от 10% до 30%. Это может быть причиной, почему имплантаты в основном применяются для одиночных задач в лечении.

Основным фактором, определяющим успех размещения мини-имплантата, независимо от локализации, является количество окружающей костной ткани [15].

Существуют различные варианты локализации ортодонтических мини-имплантатов в области твердого неба. Определение ориентиров возможно с помощью рентгенологического исследования. Однако, в работе *B.Ludwig и соавт.* [15] отмечено, что, несмотря на большую надежность радиографического метода определения ориентиров, нежели клинического, недостатком его является сложность интерпретации и применения результатов в клинической практике.



Рисунок 7. Аппарат Fit Free с фиксацией за счет 4 минивинтов Biohorizons длина 12 мм диаметр 1.4 мм.
(Figure 7. The Fit Free device with fixation due to 4 mini screws Biohorizons length 12 mm diameter 1.4 mm).

В своей работе *S. Baumgaertel* на основании исследований компьютерных томограмм предложил просто определяемые клинические ориентиры по коронкам зубов с боковыми измерениями от небного шва на расстояниях 2 мм, 4 мм, 6 мм, 8 мм и 10 мм [7]. Зоны, соответствующие 2 мм парамедиально от небного шва и контактному пункту клыка и первого премоляра (толщина костной ткани $8,7 \text{ мм} \pm 2,3 \text{ мм}$) и контактному пункту первого и второго премоляров ($8,68 \text{ мм} \pm 3,68 \text{ мм}$), названы идеальными для локализации мини-имплантатов. И хотя результаты, полученные *S. Baumgaertel*, соответствуют радиографическим ориентирам, данный клинический метод следует использовать лишь в случае зубной дуги с минимальными перемещениями зубов.

Качественная характеристика слизистой, как и качество и количество костной ткани, является важным фактором, определяющим успех размещения мини-имплантата. Тонкая слизистая оболочка в данном случае более предпочтительна. Хотя слизистая на боковой стороне небной дуги достаточно толстая, в то же время она формирует постоянный слой всего в 1-4 мм в области срединного небного шва дистальнее резцового отверстия [12].

Вследствие низкой плотности кровеносного русла в области твердого неба, риск ятрогенного повреждения сосудов при установке мини-имплантатов минимален. В то же время, установка их в область большого небного отверстия может быть проблематичной вследствие высокой плотности сосудистого русла.

Таким образом, передняя часть твердого неба представляется одной из лучших областей для установки

небных ортодонтических мини-имплантатов. Более толстая костная ткань и благоприятный тип прикрепленной слизистой обеспечивает высокий процент успеха установки. В то же время, установленные в данной области мини-имплантаты не будут контактировать с корнями зубов и препятствовать процессу перемещения.

Метод расширения небного шва с предварительным хирургическим асситированием, позволяет избежать появления щечного наклона коронок зубов, рецессий и дегисценций после быстрого небного расширения с использованием назубных аппаратов у взрослых пациентов [22]. При помощи пил и ультразвукового наконечника (Piezosurgery MECTON) проводится парасагитальная остеотомия небных отростков в области дна полости, передней и боковой стенок верхней челюсти от грушевидной вырезки до бугра верхней челюсти справа и слева, а также срединная (межрезцовая) остеотомия. При необходимости проводится остеотомия в области бугров верхней челюсти. После установки аппарата пациент активирует винт на $\frac{1}{4}$ оборота 1 раз в день в течение 30 дней. Кроме того, во время операции пациентке были установлены две Y-образные титановые минипластины в кортикальную пластинку нижней челюсти в проекции зубов 3.6-3.7, 4.6-4.7 для осуществления дистального наклона и интрузии боковой группы зубов на нижней челюсти. По завершении активации аппарата была зафиксирована брекет-система, тяга к минипластинам для устранения мезиального наклона и экстррузии моляров на нижней челюсти, а также окклюзионные накладки на зубы 1.6.2.6, впоследствии и на 1.7.2.7 для облегчения выдвигания зуба 1.2 из палатокклюзии (рис.8).



Рисунок 8. Динамика лечения. После расширения появилась диастема в 9 мм.
(Figure 8. Dynamics of treatment. After the expansion, a diastema of 9 mm appeared).

В последнюю очередь были установлены брекеты на нижние резцы, после создания места для разрешения скученности без выведения зубов в

протрузию. Результатом лечения явилась стабильная функциональная окклюзия (рис.9).



Рисунок 9. Фото зубов после снятия брекет-системы.
Figure 9. Photos of teeth after removing the bracket system

Обсуждение результатов.

Таким образом, на основании анализа литературы и собственных клинических наблюдений, расширение верхней челюсти является способом коррекции различных аномалий прикуса и профилактики апноэ сна. На сегодняшний день существуют варианты расширения верхней челюсти для пациентов любого возраста в зависимости от индивидуальных особенностей, таких как наличие или отсутствие опорных зубов, степень созревания небного шва, тип роста, пародонтологический статус и выраженность скелетной аномалии. Благодаря широкому применению микроимплантов в качестве опоры для расширяющих аппаратов стало возможно проводить расширение без возникновения таких побочных эффектов, как дегисценции и фенестрации, вестибулярный наклон коронок моляров. Быстрое небное расширение с опорой на микроимпланты дает стабильный результат на скелетном уровне у растущих пациентов до 15 лет и молодых пациентов при выполнении кортикотомии в области небного шва. Взрослым пациентам со степенью созревания небного шва A-D *no Fernando Angieliri u соавт.* следует проводить быстрое небное расширение с хирургическим ассистированием (остеотомией по *LeFort I*). Представленные клинические случаи подтверждают эффективность всех вышеперечисленных методов расширения верхней челюсти. Для достижения эффекта расширения верхней челюсти у взрослых пациентов и подростков, целесообразно выполнять компактоosteотомию в различных модификациях. Применение брекет-системы после выполнения компактоosteотомии по вестибулярной поверхности альвеолярной части и межзубным промежуткам позволяет применять брекет-

систему на более ранних этапах лечения, не дожидаясь ретенции после раскрытия небного шва [1].

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

Конфликт интересов – авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование – не проводилось.

Литература:

1. *Фадеев Р.А., Пономарева Е.А.* Методики быстрого небного расширения. Сравнительная оценка, показания к применению (Часть I). Институт стоматологии. 2014. № 3(64). С. 28-31.
2. *Alexander N.S, Schroeder J.W.* Pediatric obstructive sleep apnea syndrome // *Pediatr Clin North Am.* 2013, Aug. 60(4):827-40. doi:10.1016/j.pcl.2013.04.009. PMID:23905822.
3. *Aloufi F., Preston C.B., Zawawi K.H.* Changes in the upper and lower pharyngeal airway spaces associated with rapid maxillary expansion // *ISRN Dent.* 2012. 2012:290964. doi:10.5402/2012/290964. Epub 2012, Jun 18. PMID:22778973, PMCID:PMC3385638.
4. *Angieliri F., Cevidanes L.H., Franchi L., Gonçalves J.R., Benavides E., Mc Namara Jr.* JA: Midpalatal suture maturation: classification method for individual assessment before rapid maxillary expansion // *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics,* 2013, 144(5):759-769.
5. *Angell E.H.* Treatment of irregularities of the permanent or adult tooth // *Dent Cosmos.* 1860:540–544, 599–601.
6. *Arman Ozcipcici, Ayça, Yılmaz Alev, Polat-Ozsoy Omur.* Maxillary Expansion Via Palatal Mini-Implants: A

Preliminary Study. Turkish Journal of Orthodontics. 2014. 27. 16-27. 10.13076/TJO-D-13-00010

7. Baumgaertel S. Quantitative investigation of palatal bone depth and cortical bone thickness for mini-implant placement in adults // Am. J. Orthod. 2009. 136:104-108.

8. Christie F., Boucher N., Chung C.H. Effects of bonded rapid palatal expansion on the transverse dimensions of the maxilla: a cone-beam computed tomography study // Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2010. 137:79–85.

9. De Rossi M., De Rossi A., Hallak J.E., Vitti M., Regalo S.C. Electromyographic evaluation in children having rapid maxillary expansion // Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2009 Sep. 136(3):355-60. doi:10.1016/j.ajodo.2007.08.027. PMID:19732669.

10. Garib D.G., Yatabe M.S., Ozawa T.O., Silva Filho OGd: Alveolar bone morphology under the perspective of the computed tomography: defining the biological limits of tooth movement // Dental Press Journal of Orthodontics. 2010, 15(5):192-205.

11. Haas A.J. Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the midpalatal suture // Angle Orthod. 1961. 31:73–90.

12. Kim H.J., Yun H.S., Park H.D., Kim D.H., Park Y.C. Soft-tissue and cortical-bone thickness at orthodontic implant sites // Am. J. Orthod. 2006. 130:177-182.

13. Liou E.J., Wang Y.C. Orthodontic clockwise rotation of maxillomandibular complex for improving facial profile in late teenagers with Class III malocclusion: A preliminary report // APOS Trends in Orthodontics. 2018. 8(1):3-9.

14. Ludwig B., Baumgaertel S., Zorkun B., Bonitz L., Glasl B., Wilmes B., et al. Application of a new viscoelastic finite element method model and analysis of miniscrew-supported hybrid Hyrax treatment // Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2013. Mar, 143(3):426-35

15. Ludwig B., Glasl T., Bowman J., Wilmes B., Kinzinger G., Lisson G. Anatomical Guidelines for Miniscrew Insertion: Palatal Sites // J Clin Orthod. 2011. 45(8):433-441.

16. Mc Namara J.A. The role of the transverse dimension in orthodontic diagnosis and treatment planning // Craniofacial Growth Series. 1999, 35:153-192.

17. Mc Namara J.A., Lione R., Franchi L., Angelieri F., Cevidanes L.H., Darendeliler M.A., Cozza P. The role of

rapid maxillary expansion in the promotion of oral and general health // Prog Orthod. 2015. 16:33. doi:10.1186/s40510-015-0105-x. Epub 2015 Oct 7. PMID:26446931, PMCID:PMC4596248.

18. Oltramari-Navarro P.V., Almeida R., Conti A.F., Navarro R.L., Almeida M., Fernandes L.P. Early treatment protocol for skeletal Class III malocclusion // Brazilian Dental Journal. 2013, 24(2):167-173.

19. Rosa M., Lucchi P., Manti G., Caprioglio A. Rapid Palatal Expansion in the absence of posterior cross-bite to intercept maxillary incisor crowding in the mixed dentition: a CBCT evaluation of spontaneous changes of untouched permanent molars // European Journal of Paediatric Dentistry. 2016, 17(4):286-294.

20. Suzuki H., Moon W., Previdente L.H., Suzuki S.S., Garcez A.S., Consolaro A. Miniscrew-assisted rapid palatal expander (MARPE): the quest for pure orthopedic movement // Dental Press J Orthod. 2016 Jul-Aug. 21(4):17-23. doi:10.1590/2177-6709.21.4.017-023.oin. PubMed PMID:27653260, PubMed Central PMCID:PMC5029312.

21. Tamburrino R., Boucher N.S., Vanarsdall R.L., Secchi A. The transverse dimension: diagnosis and relevance to functional occlusion // RWISO J. 2010, 2(1):13-22.

22. Vidya V., Sumathi F. Rapid maxillary expansion as a standard treatment for obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review. J Dental Med Sci. 2015. 14(2):51-55.

23. Wilmes B., Nienkemper M., Ludwig B., Kau C.H., Drescher D. Early Class III treatment with a hybrid hyrax-mentoplate combination // Journal of clinical orthodontics: JCO. 2011, 45(1):15.

24. Winsauer Heinz Chrubasik, Vlachojannis Julia Winsauer, Clemens Ludwig, Björn Walter Andre A bone-borne appliance for rapid maxillary expansion // Journal of clinical orthodontics. 2013. JCO. 47. 375-81.

References: [1]

1. Fadeev R.A., Ponomareva E.A. *Metodiki bystrogo nebnogo rasshireniya. Sravnitel'naya otsenka, pokazaniya k primeneniyu (Chast' I)* [Rapid palatal expansion techniques. Comparative evaluation, indications for use (Part I)]. Institut stomatologii [Institute of Dentistry]. 2014. № 3(64). pp. 28-31. [in Russian]

Контактная информация:

Симакова Анна Александровна – ассистент кафедры стоматологии детского возраста Северного государственного медицинского университета г. Архангельска, врач высшей квалификационной категории, член профессионального общества ортодонтос России.

Почтовый адрес: Российская Федерация, 163000, г. Архангельск, Троицкий проспект 51.

e-mail: doctororto@yandex.ru

Телефон: +7 921 244 86 01

Получена: 12 сентября 2021 / Принята: 29 января 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2021.24.1.024

УДК 616-053.2

X-RAY DIAGNOSIS OF ACUTE DESTRUCTIVE PNEUMONIA IN A 1.5-YEAR-OLD CHILD. CASE REPORT.

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

Dina M. Smagulova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4616-8496>

Aigerim A. Baibolova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8306-6843>

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

Abstract

This article presents a case of acute destructive pneumonia, diagnosed on the basis of radiological data (X-Ray), which is still the "gold standard" for lung diseases. X-ray method plays an important role both in the diagnosis and treatment of pneumonia complications in children. The severity of pneumonia is associated with anemia, which often accompanies acute and chronic diseases. We present the role of computed tomography in the diagnosis of complications and the spread of the pathological process. We also describe specific features, clinical signs and changes in the course of disease.

Keywords: acute destructive pneumonia, pleural empyema, acute respiratory failure, anemia.

Резюме

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОЙ ДЕСТРУКТИВНОЙ ПНЕВМОНИИ У РЕБЕНКА 1,5 ГОДА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

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

Дина М. Смагулова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4616-8496>

Айгерим А. Байболова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8306-6843>

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

В данной статье представлен клинический случай острой деструктивной пневмонии, диагностика которого основывается на рентгенологическом методе, до сих пор являющимся «золотым стандартом» при заболеваниях легких. Рентгенологический метод играет важную роль как в диагностике, так и в лечении осложнений пневмонии у детей. Тяжесть течения пневмоний ассоциируется с анемией, которая часто сопровождает острые и хронические заболевания. Показана роль компьютерной томографии для диагностики осложнений и объема патологического процесса. Отмечены особенности течения, клиники и динамики развития заболевания.

Ключевые слова: острая деструктивная пневмония, эмпиема плевры, острая дыхательная недостаточность, анемия.

Түйіндеме

1,5 ЖАСТАҒЫ БАЛАНЫҒ ЖЕДЕЛ ДЕСТРУКТИВТІ ПНЕВМОНИЯНЫҒ РЕНТГЕНОЛОГИЯЛЫҚ ДИАГНОСТИКАСЫ. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ.

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

Дина М. Смағұлова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4616-8496>

Айгерим А. Байболова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8306-6843>

¹ КеАҚ "Семей медицина университеті", Радиология кафедрасы,
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Бұл мақалада өкпе ауруларының әліде «алтын стандарты» болып табылатын диагностикасы рентгендік әдіске негізделген жедел деструктивті пневмонияның клиникалық жағдайы келтірілген. Балалардағы пневмонияның асқынуын диагностикалауда, емдеуде де рентгендік әдіс маңызды рөл атқарады. Пневмония ағымының ауырлығы анемиямен байланысты, ол жиі жедел және созылмалы ауларымен бірге жүреді. Асқынуларды диагностикалауда және патологиялық процестің көлемін анықтау үшін компьютерлік томографияның рөлі көрсетілген. Ауру ағымының ерекшеліктері, клиникасы және даму динамикалары атап өтіледі.

Түйінді сөздер: жедел деструктивті пневмония, плевралық эмпиема, жедел тыныс жетіспеушілігі, анемия.

Bibliographic citation:

Madiyeva M.R., Smagulova D.M., Baibolova A.A. X-ray diagnosis of acute destructive pneumonia in a 1.5-year-old child. Case report // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 215-219. doi 10.34689/SH.2022.24.1.024

Мадиева М.Р., Смагулова Д.М., Байболова А.А. Рентгенологическая диагностика острой деструктивной пневмонии у ребенка 1,5 года. Клинический случай // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 1(Т.24). С. 215-219. doi 10.34689/SH.2022.24.1.024

Мадиева М.Р., Смагулова Д.М., Байболова А.А. 1,5 жастағы баланың жедел деструктивті пневмонияның рентгенологиялық диагностикасы. Клиникалық жағдай // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 1 (Т.24). Б. 215-219. doi 10.34689/SH.2022.24.1.024

Introduction. Acute destructive pneumonia is one of the most serious diseases in children. The incidence of the destructive forms among all cases of community-acquired pneumonia is up to 10% [9]. It is characterized by a destructive change in the lung tissue and can be caused by various strains of microorganisms. This type of pneumonia and lung abscess are caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* serotypes. Predisposing factors include congenital lung abnormalities, bronchiectasis, neurological disorders, and immunodeficiency [1].

According to official statistics, respiratory diseases are the most common conditions among children and adolescents in Kazakhstan [4]. The worldwide prevalence also remains at a fairly high level [10]. Low treatment effect with disseminated lung destruction leads to the complications, such as pleural effusion or empyema, pneumothorax, lung abscess, bronchopleural fistula [1,8]. Acute pleural empyema is a localized or diffuse inflammation of the visceral and parietal pleura with the accumulation of pus in the pleural cavity, signs of purulent intoxication and often respiratory failure. The severity of the acute pleural empyema in young children makes this disease one of the most serious in pediatrics and pediatric surgery. Diagnosis and treatment of patients with purulent parenchymal and pleural complications of pneumonia remains a challenge, despite state-of-art diagnostic methods (CT, X-ray, ultrasound). In addition, long-term antibiotic treatment with surgical drainage and decortication are necessary [3].

The radiological method plays an important role both in the diagnosis and treatment of complications of pneumonia in children [5]. Plain chest X-Ray (CXR) represents the “gold standard” of imaging in lung diseases, including community-acquired pneumonia [6]. On the other hand, computed tomography (CT) is not the first line method in children with suspected uncomplicated community-acquired pneumonia. CT is used mostly in case of suspected complications or in complex cases for differential diagnosis with another pathological condition. Ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI) also play a role in complicated pneumonias, although to a lesser extent. However, there are limitations for routine use of CT, MRI, and US [6].

Laboratory method is also of particular importance. Thus, in a number of publications the authors noted the association of community-acquired pneumonia with anemia, which is obviously associated with the severity of pneumonia in both children and adults [7]. Anemia, being an individual clinical and hematological syndrome, accompanies a number of acute and chronic diseases, including pneumonia.

In this article, we review the effect of imaging on the primary diagnosis, treatment, and outcomes of pneumonia in young children. We mainly discuss the use of chest x-ray for clinical and investigational purposes, and also provide a briefly discussion of the computed tomography (CT).

Aim: describe the role of the radiological methods in the diagnosis of the acute destructive pneumonia in a 1.5-year-old child.

Methods. A retrospective analysis of the medical history, radiological and laboratory data of a 1.5-year-old girl admitted to the Semey Medical University Hospital with acute severe community-acquired bilateral pneumonia. Complications: left-sided pneumothorax, right-sided sacculated pleurisy. Grade I-II respiratory failure. Grade 3 mixed anemia. Complications: neutrophilic leukemoid reaction.

Historical data: the child was transferred from another clinic, where she underwent inpatient treatment since September 4, 2021 to September 8, 2021 with a diagnosis of bilateral pneumonia complicated by the left-sided non-tension pneumothorax, right-sided pleurisy without effusion (Fig. 1).



Figure 1. Chest X-Ray on admission. Bilateral pneumonia. Left-sided pneumothorax. Right-sided pleuritis.

According to the mother, the child is ill 4 days, the onset was acute with fever, catarrhal signs. The child from the 5th pregnancy. Term delivery at the gestational age of 39 weeks. Birth weight 3050, height 52 cm. She does not receive any dispensary follow-up care. Vaccinations

according to the schedule. History of allergies is not burdened. On September 6, 2021 the child underwent thoracocentesis with Bulau drainage. Due to the severe condition with respiratory distress against the background of intoxication signs she was transferred to the Emergency department of the Semey Medical University Hospital.

Complaints on admission to the Semey Medical University Hospital: cough, shortness of breath, weakness, fever. The condition is severe due to the respiratory failure, intoxication. Fully conscious. Subfebrile body temperature, 37.6°C. Skin and visible mucous membranes are clean, pale, warm, with no signs of cyanosis. Mixed-type shortness of breath. Accessory muscles participate in the act of respiration. Breathing rate 40 per minute. On auscultation: reduced harsh breathing sounds on both sides with moist rales on the right. Heart tones are clear. Heart rate 144 bpm. Bulau drainage function is not impaired.



Figure 2. Plain chest X-Ray (September 8, 2021).
Right-sided multisegmental pneumonia.
Right-sided pleuritis (sacculation).

Taking into account the epidemiological situation, PCR tests for COVID were carried out on September 5, 2021 and September 10, 2021 with negative results. Clinical blood test data: neutrophilic leukocytosis with a left formula shift, toxic granularity of white blood cells, increased ESR, anemia (table 1).

Chest X-ray was carried out on September 8, 2021 and September 9, 2021 (Fig. 2, 3).

Based on the radiological data, thoracoscopy was performed on September 9, 2021 under general anesthesia with drainage and sanitation of the right pleural cavity. The postoperative course was uncomplicated.

Pleural exudate test data: neutrophils - 89%; lymphocytes - 11%; white blood cells - 15 per HPF; red blood cells - 30 per HPF; protein - 4.95 g/l; the exudate has hemorrhagic nature.



Figure 3. Lateral chest X-Ray (September 9, 2021).
Right-sided multisegmental pneumonia.
Right-sided pleuritis (sacculation). Pleural empyema?



Figure 4. Plain chest X-Ray (September 13, 2021).
Right-sided multisegmental pneumonia with incomplete resolution. Right-sided sacculated pleurisy.

Considering the severity of the condition, chest X-Ray were carried out on September 13, 2021 and September 16, 2021. Results showed positive changes (Fig. 4, 5).

Although pleural effusion has been diagnosed on radiographs, ultrasound is the method of choice to assess the amount of fluid. Chest ultrasound showed signs of free fluid: 129 ml and 190 ml in the right and left pleural cavities, respectively.

To determine the volume, type of the destructive lesion, its extent and localization in the lung tissue in order to increase the informative value of the X-ray diagnostics of the inflammatory process in the lungs of the child, chest CT with intravenous bolus contrast enhancement was carried out on September 21, 2021.

On the 10th day after the onset, antibiotic sensitivity tests were conducted with the biomaterial from the pharynx, wounds, eyes, ears, urine - no signs flora growth were noted. The control chest X-Ray was carried out on September 30, 2021. Results showed positive changes: right-sided multisegmental pneumonia in the resolution stage. Right lower lobe cavity is sanitized. Pleural adhesions in the right lung. Clinical blood test data of October 4, 2021 - normalization of parameters (table 1).

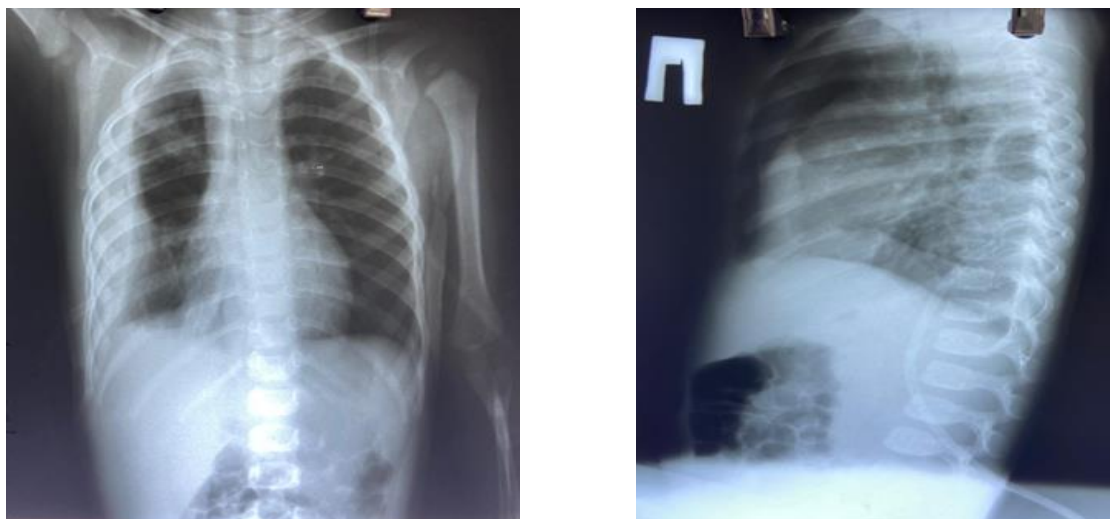


Figure 5. Chest X-ray in two planes (September 16, 2021).
Right-sided multisegmental pneumonia with incomplete resolution. Right-sided sacculated pleurisy.

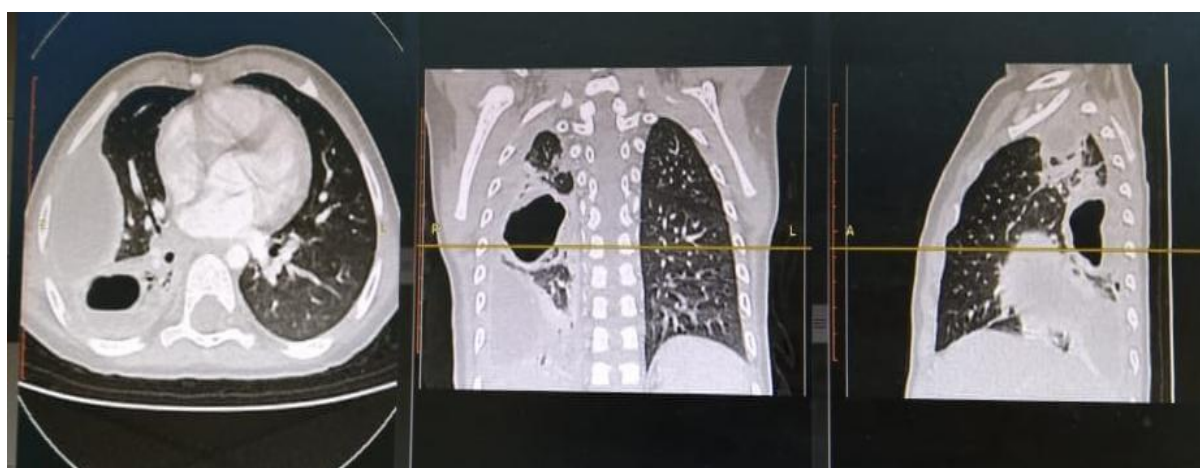


Figure 6. Chest computed tomography (September 21, 2021).
Multisegmental pneumonia of the S1, S2, S6 segments of the right lung with partially drained abscess in the S6 of the right lower lobe, right-sided paracostalsuppurative exudative pleuritis, pleural empyema with compression atelectasis in the basal segments of the right lower lobe, compensatory emphysema of the right middle lobe.

Table 1.

Hematological indicators in the course of inpatient treatment.

No.:	Indicator	September 8, 2021	September 13, 2021	September 16, 2021	September 21, 2021	October 4, 2021
1	White blood cells (WBC)*10 ⁹ /l	33.98	35.6	22.53	11.84	8.37
2	platelets (PLT)*10 ⁹ /l	106	637	720	810	350
3	Red blood cells (RBC) *10 ¹² /l	2.28	2.47	4.01	4.29	3.77
4	hemoglobin (HGB) g/l	68	86	123	126	122
5	hematocrit (HCT) %	20.5	24.7	35.8	41.1	36.2
6	color index	0.89	1.0	0.92	0.88	0.97
7	ESR, mm/h	75	60	40	48	16
8	Lymphocytes, %	6	12	22	16	-
9	Monocytes, %	7	8	6	4	-
10	band neutrophils, %	5	4	5	2	-
11	Segmented neutrophils, %	82	74	67	78	-

Discussion

Acute complicated destructive pneumonia is a severe purulent-septic disease of childhood. The relevance of investigation of the clinical signs of this disease is due to the high prevalence of purulent processes in the lungs and pleura in children of different ages.

Radiological method is widely used in the diagnosis of pneumonia in children and remains the "gold standard". However, the efficacy of the method depends on the clinical course of pneumonia, the experience of the pediatrician, radiologist, and the epidemiology of the disease within the population. X-Ray diagnostics is the most widely used

approach, but its value is limited in mild forms of disease, as well as for prediction of clinical outcomes, and for differential diagnostics between viral and bacterial infections. Other methods such as CT and MRI are more informative, but their value in an uncomplicated disease is questionable. Limitation of the CT is related to the irradiation dose. At the same time, early X-ray and laboratory diagnosis of bacterial destruction of the lungs in children helps to reduce the rate of complications and mortality.

The presented clinical case, describes the development of complications in the form of pleural empyema, compression atelectasis, bronchopulmonary lymphadenopathy (diagnosed based on the CT data) against the background of adequate antibiotic therapy. Pneumonia had a severe and prolonged course, complicated by pleural empyema, as well as hematological disorders with the development of anemia.

There is a number of publications describing a correlation between community-acquired pneumonia and anemia [9, 10, 11]. It was found that anemia was commonly diagnosed even in patients without comorbidities or with mild pneumonia (55% of adults). Moderate and severe anemia (< 10 g/dL) was associated with an increase in 90-day mortality even after successful hospital discharge [7]. In their publications on necrotizing pneumonia in children, the authors also noted anemia, leukocytosis, hypoalbuminemia, and hematological changes, which correlated with changes on CT in 48% of cases [8,2]. In our study, the child had anemia from the moment of hospitalization (hemoglobin level 68 g/l), when bilateral pneumonia with pleural effusion was diagnosed based on the CXR data. In the course of treatment of pneumonia, a gradual normalization of radiological and hematological parameters was noted, the hemoglobin level have increased to 123 g/l on the 8th day of disease. Anemia in the child have developed with the onset of the underlying disease, since the blood tests data in the outpatient medical record before the disease show normal hemoglobin level and red blood cell count (red blood cells - $3.62 \times 10^{12}/l$, hemoglobin - 118 g/l). Anemia, leukocytosis and thrombocytosis in the acute phase indicate the immunological protective function of the bone marrow against the infection, i.e. changes with a trend towards leuko- and thrombopoiesis to the detriment of the maturation of erythroblasts leading to anemia (Table 1). At the end of the inpatient treatment, the child is discharged with clinical improvement and residual inflammatory signs on radiographs, as well as normalization of hematological parameters.

Conclusion. The radiological method for the diagnosis of pneumonia is still relevant. Chest CT is superior to the X-Ray, and the risks of irradiation should be weighed against

the benefits for the pediatrician for timely and accurate diagnosis. CT is indicated for diagnosing complications of pneumonia when treatment is ineffective, and when standard chest x-ray and ultrasound of the pleural cavities are "questionable". Pneumonia-associated anemia has an "inflammatory" cause, as evidenced by the normalization of hemoglobin and red blood cell count after recovery.

References:

1. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America // *Clin Infect Dis*. 2011. 53(7):e25–76.
2. de Benedictis F.M., Kerem E., Anne B., Chang A.B. et al. Complicated pneumonia in children // *Lancet*. 2020. 396(10253):786–798. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31550-6.
3. Islam S., Calkins C.M., Goldin A.B. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA outcomes and clinical trial committee // *J. Pediatr. Surg*. 2012. 47:2101–10. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.07.047
4. Kulmanova N.K., Donobaeva B.K., Moldakulova G.M. Health of adolescents and youth as a public value of Kazakhstan. (Analytical report on the family state in Kazakhstan). Almaty, 2009. p. 48.
5. Kurian J., Levin T.L., Han B.K. et al. Comparison of ultrasound and CT in the evaluation of pneumonia complicated by parapneumonic effusion in children // *Am J Roentgenol*. 2009. 193:1648–1654. DOI:10.2214/AJR.09.2791.
6. O'Grady K.A., Torzillo P.J., Kieran Frawley K., Chang A.B. The radiological diagnosis of pneumonia in children // *Pneumonia*. 2014. 5(Suppl 1):38–51. doi:10.15172/pneu.2014.5/482.
7. Reade M.C., Weissfeld L., Angus D.C. et al. The prevalence of anemia and its correlation with 90-day mortality in hospitalized community-acquired pneumonia. *BMC Pulm. Med*. 2010; 10:15. doi: 10.1186/1471-2466-10-15.
8. Sawicki G.S., Lu F.L., Valim C., et al. Necrotizing pneumonia is an increasingly detected complication of pneumonia in children // *European Respiratory Journal*. 2008. 31:1285–1291. DOI:10.1183/09031936.00099807
9. Spencer D.A., Thomas M.F. Necrotizing pneumonia in children // *Paediatr Respir Rev*. 2014. 15(3):240–5. doi: 10.1016/j.prrv.2013.10.001.
10. Walker C.L., Rudan I., Liu L., Nair H., Theodoratou E., Bhutta Z.A., et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea // *Lancet*. 2013. 381(9875):1405–16.

Corresponding Author:

Madiyeva Madina – PhD, MD, ass. Professor, Head of the Department of Radiology, NCJSC «Semey Medical University», Semey city, Republic of Kazakhstan.

Mailing Address: 071412, Republic of Kazakhstan, Semey city, Karmenova st. 61-3.

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

Phone: 87085244745

Получена: 12 июля 2021 / Принята: 07 января 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2021.24.1.025

УДК 616.72-007.248

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ АРТРОПАТИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА РЕВМАТОЛОГА. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ.

Майя В. Горемыкина¹, <https://orcid.org/0000-0002-5433-7771>

Гульнур Б. Канапиянова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8102-5220>

Асем Н. Нуртасова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3613-1574>

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

Резюме

Паранеопластический синдром представляет собой клинические проявления онкологической патологии, возникающие на расстоянии от первичного очага и не являющиеся следствием метастазирования или прорастания опухоли. Понятие паранеопластический синдром охватывает большую группу заболеваний разных, как по клиническим проявлениям, так и по патогенетическим механизмам. Обязательной предпосылкой для развития является процесс канцерогенеза. При этом проявления паранеопластического синдрома часто предшествуют первым клиническим признакам онкологической патологии, поэтому звание их особенностей повышает вероятность ранней диагностики рака. В данной статье представлен случай паранеопластического синдрома в ревматологической практике.

Ключевые слова: Паранеопластический синдром, онкология, суставной синдром, ревматология.

Abstract

PARANEOPLASTIC ARTHROPATHY IN THE PRACTICE OF A RHEUMATOLOGIST. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE.

Majya V. Goremykina¹, <https://orcid.org/0000-0002-5433-7771>

Gul'nur B. Kanapiyanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8102-5220>

Assem N. Nurtassova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3613-1574>

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

Abstract

Paraneoplastic syndrome is a clinical manifestation of oncological pathology that occurs at a distance from the primary focus and is not a consequence of metastorrhea or swelling germination. The concept of paraneoplastic syndrome covers a large group of diseases, different both in clinical manifestations and in pathogenetic mechanisms. A prerequisite for development is the process of carcinogenesis. At the same time, the manifestations of the paraneoplastic syndrome often precede the first clinical signs of oncological pathology, therefore the rank of their features increases the likelihood of early diagnosis of cancer. This article presents a case of paraneoplastic syndrome in rheumatological practice.

Key words: Paraneoplastic syndrome, oncology, articular syndrome, rheumatology.

Түйіндеме

ДӘРІГЕР РЕВМАТОЛОГ ТӘЖІРИБЕСІНДЕГІ ПАРАНЕОПЛАСТИКАЛЫҚ АРТРОПАТИЯ. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙДЫҢ СИПАТТАМАСЫ.

Майя В. Горемыкина¹, <https://orcid.org/0000-0002-5433-7771>

Гульнур Б. Канапиянова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8102-5220>

Асем Н. Нуртасова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3613-1574>

¹ "Семей медицина университеті" КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Паранеопластический синдром-бұл онкологиялық патологияның клиникалық көрінісі, ол алғашқы ошақтан әлдеқайда қашықтықта орналасады және ісіктің өсуі немесе таралуымен сипатталмайды. Паранеопластический синдром тұжырымдамасы клиникалық көрінісі жағынан, патогенетикалық механизмі жағынан аурудың үлкен бір тобын құрайды. Дамуының негізгі көзі канцерогенез болып табылады. Соның ішінде паранеопластический синдром онкологиялық патологияның алғашқы клиникалық белгісі болып табылады, сондықтан оның атауы ісіктің ерте диагностикасына мүмкіндік береді. Берілген мақалада ревматологиялық тәжірибедегі паранеопластический синдром жағдайы көрсетілген.

Түйінді сөздер: Паранеопластический синдром, онкология, буындық синдром, ревматология.

Библиографическая ссылка:

Горемыкина М.В., Канапиянова Г.Б., Нуртасова А.Н. Паранеопластическая артропатия в практике врача ревматолога. Описание клинического случая // Наука и Здравоохранение. 2022. 1(Т.24). С. 220-225. doi 10.34689/SH.2022.24.1.025

Goremykina M.V., Kanapiyanova G.B., Nurtassova A.N. Paraneoplastic arthropathy in the practice of a rheumatologist. Description of the clinical case // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 220-225. doi 10.34689/SH.2022.24.1.025

Горемыкина М.В., Канапиянова Г.Б., Нуртасова А.Н. Дәрігер ревматолог тәжірибесіндегі паранеопластикалық артропатия. Клиникалық жағдайдың сипаттамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 220-225. doi 10.34689/SH.2022.24.1.025

Введение.

Паранеопластическим синдромом (далее ПНС) называют клинико-лабораторные проявления, обусловленные неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем, продукцией эктопической опухолью биологически активных веществ и не связанные непосредственно с локальным ростом первичной или метастатической опухоли [2,4]. Понятие паранеопластический синдром охватывает большую группу заболеваний разных как по клиническим проявлениям, так и по патогенетическим механизмам [1,5,7]. Обязательной предпосылкой для развития является процесс канцерогенеза. При этом проявления паранеопластического синдрома часто предшествуют первым клиническим признакам онкологической патологии, поэтому знание их особенностей повышает вероятность ранней диагностики рака [3,12,7,16,8,6,9,10,14]. У пациентов со злокачественными новообразованиями (рак молочной железы, мезотелиома, волосатоклеточный лейкоз и другие) может встречаться волчаночноподобный синдром, манифестирующий лабораторными изменениями, полисерозитом, синдромом Рейно, который, в свою очередь, может ассоциироваться с опухолями желудочно-кишечного тракта, раком легких, яичников, почек, лимфопролиферативными заболеваниями [4-5]. Среди ревматических проявлений ПНС наиболее часто наблюдается суставной синдром. Он характеризуется вариабельной клинической симптоматикой и может проявляться как артралгиями, так и моно-, олиго- и полиартритом, в том числе ревматоидоподобным. В литературе чаще описывается опухоль-ассоциированный артрит, протекающий аналогично ревматоидному артриту, иногда с атипичным началом, асимметричным поражением суставов, отсутствием подкожных узелков и ревматоидного фактора [1,4]. В целом, паранеопластический синдром диагностируют у 7–10% больных со злокачественными новообразованиями. Заболеваемость раком почки (РП) составляет 2–3% всех злокачественных новообразований и имеет тенденцию к росту [17,15,13]. Опухоли единственной функционирующей почки составляют менее 10% всех новообразований почечной паренхимы [6,9,10]. Связь злокачественных новообразований с паранеопластической реакцией подтверждается быстрой регрессией или полным исчезновением последней после радикального удаления опухоли и появлением вновь тех же ревматических симптомов при рецидиве неоплазмы или метастазировании [2,9,10,14,11].

Цель исследования. Описание клинического случая, манифестирующего выраженным суставным синдромом в рамках онкологической патологии (образования левой почки (suspectio cancer)).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациентки с паранеопластической артропатией которая находилась на стационарном лечении в Кардиологическом отделении (профиль ревматология) Университетского Госпиталя Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Семей» (далее КРО УГ НАО МУС) с 10.02.2021г по 19.02.2021г с диагнозом: Реактивная артропатия (паранеопластическая) в сочетании с ДОО тазобедренных суставов II степени. Выраженный болевой синдром слева. Анемия. Похудание. Хронический пиелонефрит единственной левой почки. Образование левой почки (suspectio cancer).

Клинический случай. Пациентка Б., 50 лет. Поступает в плановом порядке в КРО УГ НАО МУС с 10.02.2021г по 19.02.2021г с жалобами на выраженные боли в тазобедренных суставах преимущественно слева, в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, ограничения движения из за болей, боли в костях нижних конечностей, похудание на 7.5кг за 3 месяца, снижение аппетита, слабость, потливость.

Из анамнеза заболевания известно:

Данные жалобы беспокоят с 15 ноября 2020г. Осмотрена ангиохирургом, невропатологом, ревматологом. Рекомендовано было пройти дообследование. Параллельно получала лечение: Артоксан, Невралон, Этодин СР, Омепразол, Мидокалм, с незначительным эффектом (боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника несколько уменьшились, боли в тазобедренных суставах сохранялись, преимущественно слева). В конце января осмотрена ревматологом УГ НАО «МУС» с результатами обследования **ОАК 18.01.2021:** Гемоглобин-141г/л, Эритроциты- $4,6 \cdot 10^{12}$, Лейкоциты- $7,3 \cdot 10^9$, Цветной показатель-0,9, Гематокрит-40, **СОЭ-52мм/час. ОАК 28.01.2021:** Гемоглобин-124г/л, Эритроциты- $4,79 \cdot 10^{12}$, Лейкоциты- $6,5 \cdot 10^{12}$, Тромбоциты- $272 \cdot 10^9$, Гематокрит-0,420, Цветной показатель-0,75, **СОЭ-61мм/час. ОАМ 18.01.2021:** Удельный вес-1012, Белок-нет, Плоский эпителий-6-7-8 в поле зрения, Лейкоциты-5-6-9 в поле зрения. **БХАК 19.01.2021:** С реактивный белок-**29,6ммоль/л**, Глюкоза-5,53г/л. **БХАК 25.01.2021г:**

Ревматоидный фактор-37,4 IU/ml (норма 0-30), Мочевина-3,6 АСЛО-100, АЦЦП-0,20, Мочевая кислота-282,1 мкмоль/л.

Коагулограмма 25.01.2021: Протромбиновое время-14,0; Протромбиновый индекс-71,1; МНО-1,21.

Рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника в 2х проекциях от 19.01.2021: Остеохондроз поясничного отдела позвоночника 1 период. Деформирующий спондилез.

Рентген тазобедренных суставов от 29.12.2020: Деформирующий остеоартроз 2 степени, данных за сакроилеит не выявлено.

Магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника (МРТ) от 22.01.21г: МРТ-признаки: парамедиально-фораминальной грыжи средних размеров межпозвонкового диска с L5-S1 с асимметричным сужением латеральных карманов спинномозгового канала, в большой степени левого, с компрессией левого спинномозгового корешка S1; задней, сублигаментарной, медианно-парамедиальной грыжи средних размеров межпозвонкового диска L4-L5 с уменьшением толщины периневральной жировой клетчатки вокруг спинномозговых корешков L5; дегенеративных изменений межпозвонковых дисков L2-L3, L3-L4, L4-L5, L5-S1 II-III степени (по шкале Thompson); относительно центрального стеноза спинномозгового канала на уровне межпозвонковых дисков L4-L5, L5-S1; дегенеративных изменений тел позвонков. Направлена на госпитализацию КРО УГ НАО "МУС" для уточнения диагноза и коррекции лечения, улучшения состояния.

Из анамнеза жизни известно: Агнезия правой почки с рождения (по словам пациентки наследственная), по этому поводу имеет инвалидность 3 группы. Врожденный порок развития (раздвоение матки) - оперативное лечение - удаление правой матки, сальпингоовариоцистэктомия справа, сальпингоэктомию слева-2009г. Наследственность по онкологии отягощена: у отца рак печени.

Объективно: Общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы - обычной окраски, варикозное расширение вен нижних конечностей, венозная сеть на тыле стоп по краям. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Зев спокоен. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС-66 ударов в минуту, АД 120/80 мм.рт.ст. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги. Стул, диурез не нарушены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет.

Опорно-двигательный статус: Передвижение самостоятельное, с помощью трости с прихрамыванием на левую ногу. Тазобедренные суставы при движении болезненные с обеих сторон, больше слева, ограничение движения из-за болей. Иррадиация болей в левую паховую область. Положительный симптом Кушелевского 1.

Лабораторно-диагностические исследования

ОАК 18.01.2021: Гемоглобин-141г/л, Эритроциты- $4,6 \cdot 10^{12}$, Лейкоциты- $7,3 \cdot 10^9$, Цветной показатель-0,9, Гематокрит-40, **СОЭ-52мм/час.**

ОАК 28.01.2021: Гемоглобин -124г/л, Эритроциты- $4,79 \cdot 10^{12}$, Лейкоциты- $6,5 \cdot 10^9$, Тромбоциты- $272 \cdot 10^{12}$,

Гематокрит-0,420, Цветной показатель-0,75, **СОЭ-61мм/час.**

ОАК от 11.02.2021г: -116,0 г/л, Лейкоциты- $5,7 \cdot 10^9$; тромбоциты- $279 \cdot 10^{12}$; эритроциты- $4,28 \cdot 10^{12}$; **СОЭ-60 мм/ч.**

ОАК от 17.02.2021: Гемоглобин-107,0 г/л; лейкоциты- $5,8 \cdot 10^9$, СОЭ-61 мм/ч; тромбоциты- $270 \cdot 10^{12}$, эритроциты- $4,07 \cdot 10^{12}$.

ОАМ от 18.01.2021: Удельный вес-1012, Белок-нет, Плоский эпителий-6-7-8 в поле зрения, Лейкоциты-5-6-9 в поле зрения.

ОАМ от 11.02.2021: Лейкоциты-6 в поле зрения; относительная плотность мочи-1020 ; прозрачность мочи-прозрачная; реакция мочи-5; соли в моче-оксалаты++++; цвет мочи -светло-желтый.

БХАК от 19.01.2021: СРБ-29,6 Мг/л, Глюкоза-5,53 ммоль/л.

БХАК 25.01.2021г: РФ-37,4 IU/ml (норма 0-30), Мочевина-3,6 ммоль/л, АСЛО-100 единиц на мл, АЦЦП-0,20 единиц на мл, Мочевая кислота-282 мкмоль/л.

БХАК 02.02.2021: Кальций общий-2,36 ммоль/л.

БХАК 11.02.2021: Общий белок- 81,5 г/л; Общий билирубин-18,1 мкмоль/л, прямой билирубин-3,1 мкмоль/л; Мочевина-4,47 ммоль/л; Креатинин-81,99 мкмоль/л; АЛат-20,79 МЕ/л; АСаТ-21,52 МЕ/л; **СРБ-38,55 мг/л; РФ-64,33 ЕД/л;** Мочевая кислота-343,85 мкмоль/л; Глюкоза-4,99 ммоль/л.

Кровь на Бруцеллез от 02.02.21г. реакция Райта-отрицательно.

ИФА от 02.02.21г: Микоплазмоз *hominis* IgG-положительно, КП=5,88; Трихомониаз IgG-сомнительно, КП=0,92; Уреаплазмоз-положительно, КП=11,59.

ИФА от 02.02.21г. Иммуноглобулин IgG-22,26 (5,52-16,31); IgM-1,41 (0,33-2,93).

ПЦР на COVID-19 № 4554546910 от 05.02.2021: отрицательно.

Инструментальные исследования:

Рентгенография органов грудной клетки от 16.02.2021: Хронический бронхит. Атеросклероз аорты.

Рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника в 2х проекциях от 19.01.2021: Остеохондроз поясничного отдела позвоночника 1 период. Деформирующий спондилез.

Рентген тазобедренных суставов от 29.12.2020: Деформирующий остеоартроз 2 степени, данных за сакроилеит не выявлено.

Эхокардиография от 11.02.2021: Заключение: Полостные размеры сердца не расширены. Гипертрофия стенок левого желудочка. Уплотнение стенок аорты и створок Аортального клапана и Митрального клапана. Недостаточность Митрального клапана минимальная. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по 1 типу. Сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная. Фракция выброса-62%.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза трансабдоминальное и трансвагинальное от 27.01.21г. Заключение: Эхографических признаков патологии не выявлено. В анамнезе ампутиация правой матки (удвоение матки), сальпингоовариоцистэктомия справа, сальпингоэктомию слева.

УЗИ комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек) от 11.02.2021: Заключение: Ультразвуковые признаки: Диффузных изменений паренхимы печени, рапсгеас. Жирового гепатоза. Хронического холецистита. Хронического панкреатита. Хронического пиелонефрита единственной левой почки. Кисты левой почки. Микролиты левой почки.

Видеогастроуденоскопия от 04.02.21г: Хронический гастрит.

Консультация специалистов:

Консультация невропатолога от 11.02.2021: Заключение: на момент осмотра данных за острую неврологическую патологию нет. Межпозвоночные грыжи L4-L5, L5-S1-асимптомные, лечения в данный момент не требуется. Обострения остеоартроза позвоночных суставов нет. Наиболее вероятная причина болевого синдрома - патология левого тазобедренного сустава.

Консультация фтизиатра от 18.02.2021г: Заключение: Данных за туберкулез легких и костно-суставной системы нет. Рекомендовано: Наблюдение у невропатолога.

Лечение симптоматическое: Нестероидные противовоспалительные препараты (ксефокам 8мг внутривенно капельно) 5 дней, Миорелаксанты (Мидокалм 2,0*1 раз в день внутримышечно) 5 дней, витамины группы В 5 дней.

В динамике улучшения не наблюдалось. Осмотрена заведующей кафедрой ревматологии и неинфекционных болезней Горемыкиной М.В., рекомендовано: Рентгенография илесакаральных сочленений. Но так, как на МРТ крестцово-поясничного отдела признаки сакроилеита не выявлено и на УЗИ от 11.02.21г признаки хронического пиелонефрита единственной почки, было рекомендовано КТ почек.

Компьютерная томография (КТ) почек от 17.02.2021: КТ-признаки объёмного образования левой почки (suspectio cancer), агенезии правой почки (Рисунок 1 а,б,в).

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием от 01.03.2021г. Заключение: МРТ-признаки объёмного образования нижнего полюса левой (единственной) почки средних размеров; выделительная и эвакуаторная функция левой почки сохранены; агенезия правой почки.

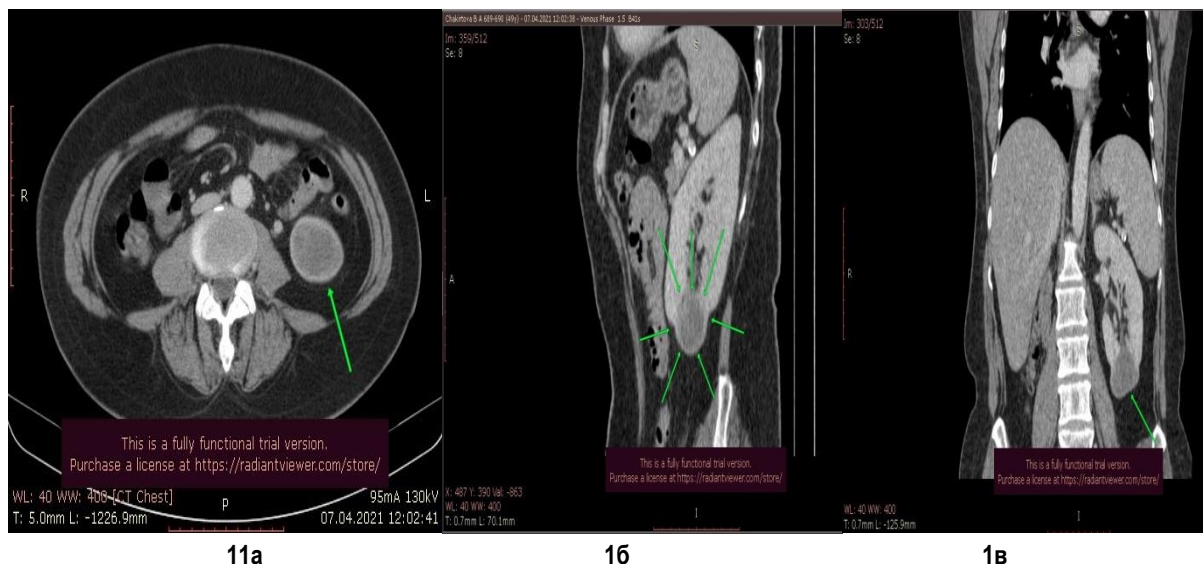


Рисунок 1 (а,б,в). Результаты КТ почек с признаками объёмного образования левой почки.
(Picture 1 (a, b, c). The results of CT scan of the kidneys with signs of mass formation in the left kidney).



Рисунок 2. Результаты КТ органов брюшной полости.
(Picture 2. Abdominal CT scan results).

КТ органов полости от 07 04.2021г: КТ-признаки сохраняющегося солидного узелка в проекции S5 правого легкого (Рисунок 2).

На основании жалоб (выраженные боли в тазобедренных суставах преимущественно слева, в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, ограничения движения из за болей, боли в костях нижних конечностей, похудание на 7.5 кг за 3 месяца, снижение аппетита, слабость, потливость) в течении 3-4-х месяцев, ускорение СОЭ (**ОАК 18.01.2021:**СОЭ-52 мм/ час, **ОАК от 17.02.21г:** СОЭ-61мм/час) в динамике, **КТ почек от 17.02.2021:** КТ-признаки объёмного образования левой почки (suspectio cancer), агенезии правой почки.

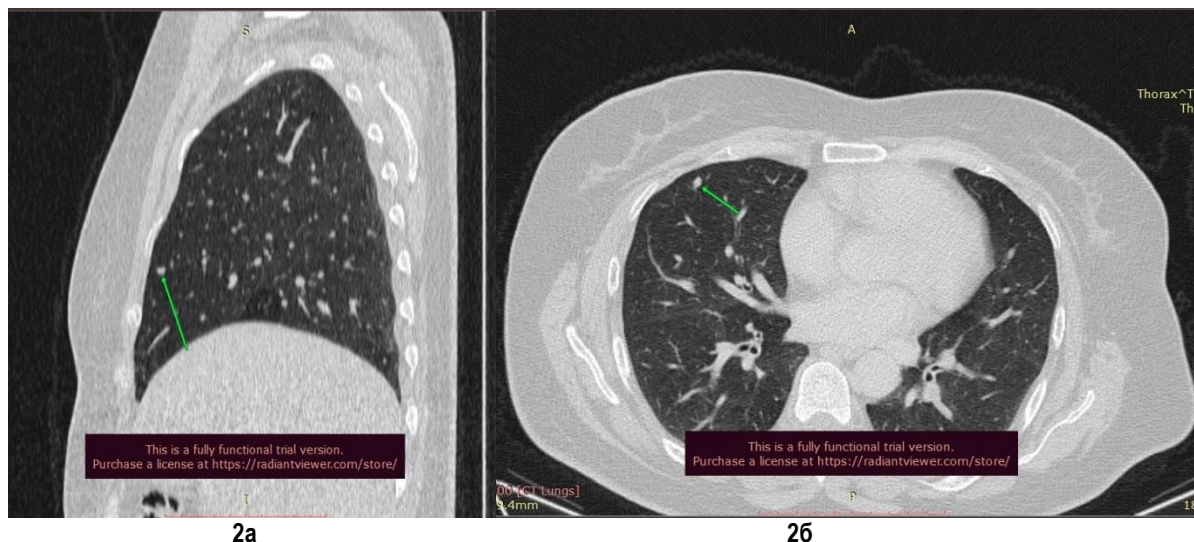


Рисунок 3. Результаты КТ органов грудной клетки.

(Picture 3. Chest CT findings).

Выставлен диагноз: Реактивная артропатия (паранеопластическая) в сочетании с деформирующим остеоартрозом тазобедренных суставов II степени. Выраженный болевой синдром слева. Анемия. Похудание.

Сопутствующий диагноз: Хронический пиелонефрит единственной левой почки. Образования левой почки (suspectio cancer?), Врожденный порок развития- агенезия правой почки (КТ от 17.02.21г)

Рекомендовано: Консультация онколога в условиях Центра ядерной медицины и онкологии г.Семей.

При дальнейшем обследовании в условиях Центра ядерной медицины и онкологии г.Семей был выставлен диагноз: Suspectio канцер левой почки.

Пациентка с 15.04.2021г. по 28.04.2021г. находилась на лечении в отделении онкоурологии Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (КазНИИОиР) г. Алматы, где 20.04.2021г. была произведена операция - резекция левой почки. После операционное гистологическое заключение №О.23235- 45 от 21.04.2021г.: почечно-клеточный рак, светлоклеточный вариант, по краю резекции микрофокусы опухолевого роста.

Статическая скintiграфия костей всего тела.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ/КТ) костей таза с радиофармпрепаратом (РФП) Tc99-Технефор от 07.10.2021г. Заключение: ОФЭКТ-КТ признаки деструктивных изменений в телах подвздошных костей с гиперфиксацией РФП (злокачественного характера), фокусов гиперфиксации РФП в вертлужной впадине справа, в правом седалищном бугре, в остистом отростке позвонка L5.

Выставлен диагноз: Канцер левой почки. Стадия I (T1N0M0). Состояние после циторедуктивной операции-резекция единственной левой почки (КазНИИОиР-20.04.2021г.). Prolongio morbi. Метастазы в левую и правую подвздошную кость (01.07.2021г.). Состояние после курса паллиативной лучевой терапии (23.07.2021г.- СОД 37,5Гр). Prolongio morbi. Метастазы в вертлужную впадину справа, в правый седалищный

бугор, L5 позвонок. Болевой синдром. II клиническая группа.

Обсуждение. Паранеопластическая артропатия может способствовать своевременному выявлению онкологической патологии на ранних стадиях.

Поэтому при работе с пациентами среднего и пожилого возраста всегда должна быть онкологическая настороженность, вследствие несоответствия тяжести артрита общему состоянию больного и высоким показателям активности воспалительного процесса; отсутствие отдельных клинических и лабораторных признаков, типичных для того или иного ревматологического заболевания.

Известно, что ПНС может предшествовать клинической манифестации опухоли, существовать одновременно с ней или даже появляться спустя некоторое время после обнаружения злокачественной опухоли. Данный клинический пример демонстрирует раннюю диагностику новообразования единственной почки. Обращает на себя внимание отсутствие изменений на УЗИ органов брюшной полости и почек, и только КТ почек позволила диагностировать локализацию опухолевого процесса. Клиническая картина и болевой синдром при поступлении были обусловлены поражением костей таза, развитием реактивного коксита. Клиническими особенностями течения описанного случая, нацеливавшими на проведение онкологического поиска, явились выраженность болевого синдрома, несоответствие рентгенологических данных наличию выраженных лабораторных признаков воспаления (нарастание СОЭ, анемии), снижение массы тела, отягощенный онкологический анамнез.

Выводы: Таким образом, наиболее часто в ревматологической практике из паранеопластических скелетно-мышечных синдромов встречается паранеопластические (канцероматозные) артропатии. Наличие у многих злокачественных новообразований ревматических «масок» увеличивает время от появления первых симптомов до момента установления правильного диагноза, отрицательно сказывается на

сроках начала патогенетической терапии и ухудшает общий прогноз. В связи с этим врачам терапевтического профиля, а также другим специалистам следует учитывать вероятность развития онкологического процесса у пациентов с суставным синдромом и проявлять онкологическую настороженность при проведении дифференциальной диагностики.

Конфликт интересов: нет.

Вклад авторов:

Горемыкина М.В. - научное руководство, концепция исследования; анализ и научное сопровождение статьи.

Канапиянова Г.Б. - работа с архивными данными, подготовка резюме; работа с редакцией.

Нуртасова А.Н. - работа с архивными данными, подготовка резюме; работа с редакцией.

Финансирование: Источников финансирования нет.

Был ли опубликован данный материал в др. изданиях: нет

Литература:

1. Гусева Н.Г. Проблема ассоциации ревматических и онкологических заболеваний (патогенетические и клинические аспекты). Научно-практическая ревматология. 2004. 42(4):60-67
2. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы // Cons. Med. 2003. 3(3). С. 46-49.
3. Черенков В.Г. Клиническая онкология: руководство для студентов и врачей. М., ВУНМЦ МЗ РФ, 1999, 384с.
4. Смирнова Л.А., Симонова О.В. и др. Коксит как проявление паранеопластического синдрома. Научно-практическая ревматология. 2018.56(3):с 386-388.
5. Колтакова А.Д. Взаимосвязь онкологических и ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2020.58(2):198-206
6. Clague J., Lin J., Cassidy A. et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009 Mar. 18(3):801-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240244>
7. Giat E., Ehrenfeld M., Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases // Autoimmun Rev. 2017 Oct. 16(10):1049-57. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.022. Epub 2017 Aug 1.
8. Gold P.J., Fefer A., Thompson J.A. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma // Semin.Urol.Oncol., 1996. 14. 4. 216-222.
9. Gudbjartsson T., Jynasdyttir T.J., Thoroddsen A et al. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas // Int J Cancer 2002 Aug. 100(4):476-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12115533>
10. Fergany A.F., Saad I.R., Woo L., Novick A.C. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney:

experience with 400 cases // J Urol 2006.175(5):1630-3. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00991-2. PMID: 16600716.

11. Kisacik B., Onat A.M., Kasifoglu T., et al. Diagnostic dilemma of paraneoplastic arthritis: case series // Int J Rheum Dis. 2014. 17(6):640-5. doi: 10.1111/1756-185X.12277

12. Leipe J., Schulze-Koops H. Paraneoplastic syndromes in rheumatology // Internist (Berl). 2018 Feb. 59(2):145-50. doi: 10.1007/s00108-017-0376-z.

13. Lipworth L., Tarone R.E., McLaughlin J.K. The epidemiology of renal cell carcinoma // J Urol 2006. Dec. 176 (6 Pt 1): 2353 - 8.176: 2353 - 8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085101>

14. Manzini C.U., Colaci M., Ferri C. et al. Paraneoplastic rheumatic disorders: a narrative review // Reumatismo. 2018 Dec 20. 70(4):199- 211. doi: 10.4081/reumatismo.2018.1069

15. Rubin Ph. Paraneoplastic syndromes. In: Clinical Oncology. A multidisciplinary approach for physicians and students. Ed.W.B.Saunders, 1993. pp.137-147.

16. Shah A.A., Casciola-Rosen L., Rosen A. Cancer-Induced Autoimmunity in the Rheumatic Diseases // Arthritis Rheum. 2015.67(2):317-26. doi: 10.1002/art.38928

17. Simon T.A., Thompson A., Gandhi K.K. et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a metaanalysis. Arthritis Res Ther. 2015;17:212. doi: 10.1186/s13075-015-0728-9

References: [1-3]

1. Guseva NG. Problema asociatii revmaticeskikh i onkologicheskikh zabolovanij (patogeneticheskie i klinicheskie aspekty) [The problem of the association of rheumatic and oncological diseases (pathogenetic and clinical aspects).] *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Rheumatology Science and Practice]. 2004. 42(4): p 60-67 [in Russian]
2. Dvoretzkii L.I. *Paraneoplasticheskie sindromy*. [Paraneoplastic syndromes]. Cons. Med. 2003. 3(3). p. 46-49. [in Russian]
3. Cherenkov V.G. *Klinicheskaya onkologiya: rukovodstvo dlya studentov i vrachei* [Clinical Oncology: A Guide for Students and Physicians]. M., VUNMC M3 RF, 1999, p.384. [in Russian]
4. Smirnova L.A., Simonova O.V., Sukhikh E.N., Nemtsov B.F. Coxitis as a manifestation of paraneoplastic syndrome [Coxitis as a manifestation of paraneoplastic syndrome]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* [Rheumatology Science and Practice]. 2018. 56(3): p 386-388. [in Russian]
5. Koltakova AD. Vzaimosvyaz' onkologicheskikh i revmaticeskikh zabolovanij. [The relationship between cancer and rheumatic diseases]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* [Rheumatology Science and Practice]. 2018. 58(2):p 198-206[in Russian]

Контактная информация:

Нуртасова Асем Нуртасовна - врач резидент ревматолог 1 года обучения НАО "Медицинский университет Семей", г. Семей, Республика Казахстан.

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

E-mail: nurtasova92@mail.ru.

Телефон: +77071515068

ЭФЕНДИЕВ ИМДАТ МУСА ОГЛЫ**К 60-летию со дня рождения**

1 марта текущего года свой 60-летний юбилей в кругу коллег, друзей и учеников отмечает выдающийся врач-клиницист, блестящий ученый, талантливый педагог – заведующий кафедрой детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Семей», кандидат медицинских наук, врач - детский инфекционист высшей категории Эфендиев Имдат Мусаевич. В этот знаменательный день мы предлагаем вспомнить, какой огромный жизненный и трудовой путь за плечами юбиляра.

Родился Эфендиев Имдат Мусаевич 1 марта 1962 года в Калининском районе, Республика Армения, где провел свои юные годы. В 1979 году окончил среднюю школу № 64 города Семипалатинск. С 1979 по 1981 годы - лаборант кафедры глазных болезней Семипалатинского государственного медицинского института. В период с 1981 по 1983 гг. проходил военную службу в рядах вооруженных сил СССР.

С 1984 по 1990 – годы студенчества в Семипалатинском государственном медицинском институте на педиатрическом факультете. Отличался пытливым умом, стремлением к знаниям, показывал отличные результаты в учебе, занимался в студенческих научных кружках. Еще тогда активно занимался общественной деятельностью: студенческий декан педиатрического факультета, председатель студенческого научного кружка.

После окончания Семипалатинского медицинского института Имдат Мусаевич в течение 2 лет обучался в клинической ординатуре на базе кафедры детских инфекционных болезней Семипалатинской Государственной медицинской академии. Успешно окончив клиническую ординатуру, с 1992 года Имдат Мусаевич работал в должности ассистента кафедры детских инфекционных болезней СГМА. В 1994 году Имдат Мусаевич защитил научную работу на соискание ученой степени кандидата медицинских наук под руководством д.м.н. профессора Архипова Г.С., который в настоящее время заведует кафедрой микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Новгородского государственного медицинского университета имени Ярослава Мудрого. С 2002 года Имдат Мусаевич - заведующий курсом детских инфекционных болезней, а с 2007 года по настоящее время является заведующим кафедрой детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Семей». В процессе трудовой деятельности Эфендиев И.М. успешно совмещает работу декана: с 2005-2007 гг. - декан педиатрического и стоматологического факультетов СГМА; в период 2010-2012 годы - декан интернатуры и трудоустройства ГМУ г.Семей.

Имдат Мусаевич - педагог-профессионал. В процессе своей деятельности проводит учебные занятия на всех уровнях обучения, читает лекции обучающимся, является как академическим, так и клиническим наставником резидентов специальности «Инфекционные болезни взрослые детские». Имеет 4 рационализаторских предложения и более 120 публикаций научного и педагогического направления. Участвовал в разработке образовательной программы резидентуры специальности «Инфекционные болезни взрослые детские». Занятия и лекции Имдат Мусаевича отличаются интеграцией теории, практики и науки. Владеет всеми современными методами преподавания и оценки. Под руководством Эфендиева И.М. защищены одна кандидатская и три магистерские диссертации, выполняется работа на соискание степени PhD; реализовано ряд научных проектов, а также проектов улучшения.

Имдат Мусаевич регулярно проводит циклы повышения квалификации по актуальным проблемам инфекционных заболеваний у детей для медицинских работников (врачи, фельдшера, средний медицинский персонал) не только региона, но и всей республики.

Эфендиев Имдат Мусаевич - врач высшей категории по специальности «Инфекционные болезни детские». Лечить детей - главное призвание юбиляра. В разные годы по совместительству исполнял должность заведующего отделений КГП на ПХВ «Инфекционная больница г.Семей». Он не только лечит и

консультирует детей с инфекционной патологией на базе КГП «Инфекционная больница г. Семей», также выполняет консультативную помощь по всему региону. С 2016 года – главный внештатный детский инфекционист Восточно-Казахстанской области. Благодаря профессионализму Имдат Мусаевича спасено десятки тысяч жизней детей.

Имдат Мусаевич - врач-эксперт. Член экспертной группы МЗ РК по разработке клинических протоколов В 2015 году работал в составе группы республиканских тренеров по обучению медицинских работников и информированию населения по организации дополнительной иммунизации декретированного контингента против кори; проведены выездные семинары во всех регионах республики.

С началом пандемии COVID-19 Эфендиев И.М. является членом областного (по Восточно-Казахстанской области) и городского (по г. Семей) штабов по профилактике COVID-19. И в настоящее время ежедневно в режиме 24/7 Эфендиев И.М. консультирует пациентов с COVID-19 по их обследованию и лечению (как офлайн, так и онлайн). Проводит консультативную работу по сортировке контактных, подозрительных случаев. Неоднократно работал в «красной зоне» КГП на ПХВ «Инфекционная больница г.Семей». Активно занимается санитарно-просветительной работе среди населения, неоднократно выступал и давал интервью в СМИ по вопросам клиники, профилактики COVID-19, а также других инфекционных заболеваний.

Имдат Мусаевич, несмотря на свой опыт и знания, регулярно проходит курсы повышения квалификации по образовательному и клиническому направлениям, обучался как в республике Казахстан, так и в странах ближнего и дальнего зарубежья (России, Израиле, Турции).

Имдат Мусаевич активно занимается общественной работой. С 2008 по 2018 годы - председатель комитета по противодействию коррупции ГМУ г. Семей; председатель первичной партийной организации «НурОтан» в НАО МУС и в КГП на ПХВ «Инфекционная больница г.Семей»; член городского филиала партийной организации «НурОтан». Более 20 лет работает в системе избирательных органов. Коллеги по общественной работе отзываются о юбиляре как о честном, справедливом и порядочном человеке. С 2016 года Имдат Мусаевич возглавляет Ассоциацию выпускников «AlmaMater».

Эфендиев И.М. награжден: медалями «Халық Алғысы» и «Шапағат», нагрудными знаками «Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау ісінің үздігі» и «Денсаулық сақтау ісіне қосқан үлесі үшін», нагрудным знаком от Республиканской партии Отан «Белсенді қызметі үшін», медалью Национальной Палаты здравоохранения РК «Кәсіби жетістіктер үшін», нагрудным знаком «Семей медицина университеті сіңерген еңбегі үшін», благодарственным письмом Председателя ВКО общественного штаба кандидата в Президенты РК Н.А.Назарбаева, почетной грамотой «Құрмет» от первого заместителя председателя партии «Нұр Отан», почетной грамотой от Министра здравоохранения РК.

Отличился Имдат Мусаевич и как прекрасный семьянин. Вместе со своей супругой Эфендиевой Махирой Кахраман кызы они вырастили и воспитали двух детей: дочь - Эфендиеву Эльнару и сына - Эфендиева Этибара.

От всего коллектива НАО «Медицинский университет Семей» сердечно поздравляем юбиляра с 60-летием, желаем крепкого здоровья, семейного благополучия и новых успехов в благородном труде!

**С уважением профессорско-преподавательский состав
НАО «Медицинский университет Семей»**



ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

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.

Настоящие требования составлены на основе «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE), в который входят редакторы ведущих мировых медицинских журналов, таких как Journal of American Medical Association, The Lancet, New England Journal of Medicine и других. В данном документе учтены наиболее часто встречающиеся в казахстанских и международных журналах ошибки, а особое внимание уделено рекомендациям по описанию методов проведения исследования, статистической обработки данных, представления результатов и их интерпретации. 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.

Подготовка материалов

Рукописи следует присылать в редакцию в электронном виде в формате MS Word как приложение к электронному письму. Сопроводительное письмо оформляется на имя главного редактора журнала и должно содержать следующую информацию:

1. Название рукописи
2. Фамилия, имя, отчество и место работы всех авторов
3. Фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность и место работы автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией. Почтовый адрес

телефон, факс, адрес электронной почты автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией.

4. Количество слов в рукописи (не включая резюме, пристатейный список литературы, таблицы и рисунки)

5. Количество таблиц и рисунков

6. Дата представления рукописи

7. Подпись автора, ответственного за переписку с редакцией

8. Авторы должны заверить редакцию в том, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании. Следует информировать о том, что какие-то части этих материалов уже опубликованы и могут рассматриваться как дублирующие. В таких случаях в новой статье должны быть ссылки на предыдущие работы. Копии таких материалов прилагаются к рукописи, чтобы редакция имела возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не допускается направление статей, которые уже напечатаны в других изданиях или представлены для печати в другие издательства

9. Сообщение о возможном конфликте интересов. Авторы также должны представить заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов. Например, если проводится клиническое испытание лекарственного средства, обязательно указать отношения исследователя и фармацевтической компании, производящей изучаемый препарат.

10. Сопроводительное письмо может содержать любую другую информацию, полезную редакции журнала.

К статье прилагается заключение Экспертной комиссии о возможности публикации.

Электронный вариант статьи готовится в программе Microsoft Word. Текст статьи печатается шрифтом Times New Roman размером 12 пунктов с межстрочным интервалом 1,5. Ориентация книжная (портрет) с полями со всех сторон по 2,5 см и обязательной нумерацией страниц начиная с титульного листа. Таблицы и рисунки (иллюстрации, графики, фотографии), а также подписи к ним присылаются в том же файле, что и основной текст, и размещаются на отдельных страницах в конце статьи. Общее число таблиц и рисунков в оригинальных статьях обычно не должно превышать 5. Приблизительное расположение иллюстративного материала в тексте указывается на полях с правой стороны.

Объем рукописи оригинальной статьи должен быть 2000-3000 слов не включая резюме, выражение благодарности, пристатейный список литературы, таблицы и рисунки. Литературный обзор может включать до 5000 слов. Список литературы для оригинальных статей должен включать 20-30 ссылок. Для обзоров количество ссылок может достигать до 100. Отчеты о конференциях, краткие сообщения и рецензии на книги не должны содержать более 1500 слов. Рукописи оригинальных статей должны иметь следующие разделы: «Резюме», «Введение», «Методы», «Результаты», «Обсуждение результатов», «Выводы», «Список литературы».

Требования к содержанию статьи

Название работы должно быть по возможности кратким (не более 180 знаков), но информативным и точно отражающим ее содержание. Следует избегать названий в форме вопросительных предложений, а также названий, смысл которых можно прочесть неоднозначно. Не рекомендуется применять сокращения (аббревиатуры) в названии статьи. В тексте допускается использование стандартных сокращения (аббревиатур). Полный термин, вместо которого вводится аббревиатура, должен предшествовать первому применению данного сокращения в тексте.

Титульная страница.

На титульной странице указывается следующая информация:

1. Название статьи (жирным шрифтом)
2. Фамилии и инициалы каждого из авторов
3. Полный адрес автора, ответственного за переписку с редакцией, включая телефон и адрес электронной почты
4. Полное название всех организаций, к которым относятся авторы. Связь каждого автора с его организацией осуществляется с помощью цифры верхнего регистра как показано ниже:

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Сергей В. Иванов ⁴, <http://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

¹ Кафедра организации здравоохранения,

Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

Вторая страница

Вторая страница должна содержать **резюме и ключевые слова на трех языках** (русском, казахском и английском). Резюме представляет собой краткое, но вместе с тем максимально информативное содержание научной публикации. Объем его должен быть не больше 300 слов. В нем кратко излагаются предпосылки и цели исследования, основные методы, включая тип исследования, создание выборки и основные аналитические методы, основные результаты с их цифровым выражением и уровнями статистической значимости и основные выводы. Отмечаются новые и важные аспекты исследования. Резюме – единственная часть статьи, которая доступна в электронном формате для широкого круга читателей, поэтому в обязанность авторов входит обеспечение точного соответствия резюме содержанию всей работы. Резюме должно быть структурировано и содержать следующие разделы: «Введение», «Цель исследования», «Методы», «Результаты», «Выводы». Резюме для новых методов исследования или обработки данных, описания отдельных клинических случаев или наблюдений должно побудить читателя обратиться к полному тексту статьи. Редакция оставляет за собой право корректировать перевод. При составлении англоязычной версии резюме с заголовком во избежание недоразумений рекомендуется воспользоваться помощью профессионального переводчика.

Под резюме помещается подзаголовок **«Ключевые слова»**, а после него от 3 до 6 ключевых слов, отражающих проблемы, изучаемые в ходе исследования. Для ключевых слов желательно использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (MeSH, Medical Subject Headings), используемых в Index Medicus (www.pubmed.com).

Введение

В разделе четко формулируются предпосылки проведения исследования: обозначается суть проблемы и ее значимость. Авторы должны ознакомить читателя с изучаемой проблемой, кратко описать, что известно по данной теме, упомянуть работы, проводившиеся другими авторами, обозначить

недостатки предыдущих исследований, если таковые имеются, т. е. аргументированно доказать читателю необходимость проведения исследования. Не следует приводить все работы, опубликованные по данной теме, достаточно упомянуть наиболее значимые из них, только те, которые непосредственно относятся к теме. Рекомендуется ссылаться не только на отечественные, но и зарубежные исследования по изучаемой теме.

В конце раздела формулируется цель исследования. Здесь же перечисляются задачи, поставленные для достижения цели. Цель формулируется таким образом, чтобы у читателя имелось полное представление о том, что планируется изучить, у каких лиц и с помощью какого метода. Не следует включать в этот раздел данные, результаты или заключения, которые будут представлены далее в работе.

Методы

Раздел должен включать только те методы, которые предполагалось использовать на стадии планирования проекта согласно оригинальному протоколу исследования. Дополнительные методы, необходимость применения которых возникла в ходе выполнения исследования, должны представляться в разделе «Обсуждение результатов». Раздел должен быть написан настолько подробно, чтобы читатель мог не только самостоятельно оценить методологические плюсы и минусы данного исследования, но при желании и воспроизвести его. В разделе рекомендуется представлять четкое описание следующих моментов (выделение их в отдельные подразделы необязательно): тип исследования; способ отбора участников исследования; методика проведения измерений; способы представления и обработки данных; этические принципы.

1. Тип исследования

В данном подразделе четко обозначается тип проводимого исследования (обзор литературы, наблюдательное, экспериментальное, и т. д.). При проведении наблюдательного исследования следует указать, является ли оно описательным или аналитическим. В аналитических определяется разновидность исследования: поперечное, случай – контроль, когортное, экологическое и т. д.

Рекомендуется указывать год и месяц проведения исследования, особенно при изучении признаков, для которых характерна сезонная изменчивость. В литературных обзорах следует четко указать критерии включения и исключения публикаций.

2. Способ отбора участников исследования

В этом подразделе четко указывается, каким образом отбирались пациенты или лабораторные животные для наблюдений и экспериментов. Обозначаются критерии для включения потенциальных участников в исследование и исключения из него. Рекомендуется указывать генеральную совокупность, из которой производится отбор участников исследования и на которую полученные результаты будут экстраполироваться. При использовании в исследовании такой переменной, как расовая или этническая принадлежность, следует объяснить, как эта переменная оценивалась и какое значение несет использование данной переменной. В обсервационных исследованиях следует указывать способ создания выборки (простой случайный, стратифицированный, систематический, кластерный, многоступенчатый, и т. д.) и аргументировать включение в исследование именно этого количества участников. В экспериментальных следует указывать на наличие или отсутствие процедуры рандомизации участников исследования. Необходимо представлять описание процедуры рандомизации. Кроме того, следует указывать, проводилась ли процедура маскирования. Приветствуются расчеты минимального необходимого объема выборки для проверки статистических гипотез или ретроспективный расчет статистической мощности для основных расчетов.

3. Методика проведения измерений

Все процедуры измерения тех или иных параметров, сбора данных, проведения лечебных или диагностических вмешательств должны быть описаны настолько детально, чтобы исследование можно было воспроизвести по представленному описанию. При необходимости можно сделать ссылку на детальное описание используемого метода. Если исследователь использует собственную модификацию ранее описанного метода или предлагает новый, то обязательно представляется краткое описание используемой модификации или предлагаемого метода, а также аргумент против использования общепринятых методов. Указываются названия лекарственных средств (как коммерческие, так и международные), химических веществ, дозы и способы введения препарата, применяемого в данном исследовании. Используемые аппараты, инструменты, лекарственные препараты и т. д. сопровождаются ссылкой на производителя.

4. Способы представления и обработки данных

Данный подраздел часто является основной причиной для отказа в публикации работ казахстанских ученых за рубежом. Описывать используемые методы обработки данных необходимо настолько подробно, чтобы читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные результаты. Редакция журнала может в сомнительных случаях запросить у авторов статьи исходные данные для проверки представляемых результатов. В этом подразделе следует дать определение всем статистическим

терминам, символам и сокращениям, используемым в работе.

Например, M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, m – стандартная ошибка среднего арифметического, Me – медиана, Mo – мода, и т. д. Если в исследовании проверяются статистические гипотезы, то следует указывать принятый авторами критический уровень значимости. Гипотезы должны формулироваться четко и описываться понятным читателю языком.

Редакция журнала не рекомендует полагаться исключительно на использование достигнутого уровня значимости при проверке статистических гипотез, так как величина p не отражает всей полноты информации. Рекомендуется представлять результаты с соответствующими показателями ошибок и неопределенности (доверительные интервалы). При описании статистических методов должны приводиться ссылки на руководства и справочники с обязательным указанием страниц. Помимо статистических процедур для проверки гипотез рекомендуется рассчитывать величину эффекта для наиболее важных сравнений. Рекомендуется представлять не только точечную, но и интервальную оценку изучаемых параметров.

Если в исследовании применяется несколько статистических критериев, следует упомянуть их все и указать, в какой ситуации какой из критериев использовался. Расплывчатое описание статистической обработки данных типа «вариационно-статистическую обработку проводили с помощью общепринятых параметрических и непараметрических методов статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica» является неинформативным и недопустимым. Работы с подобными формулировками будут сразу же отправляться на доработку без дальнейшего рецензирования, что значительно увеличит время от предоставления рукописи в редакцию до публикации. Применение тех или иных методов обработки данных должно четко аргументироваться. Например, используя параметрические критерии, следует описывать, с помощью каких критериев проводилась процедура проверки распределения. Необходимо указывать, как производилась проверка соблюдения условий применения методов, для которых эти условия необходимы. Каждый из применяемых критериев должен быть обозначен так, чтобы исключить варианты прочтения. Например, если сравнение выборочных средних проводилось с помощью критерия Стьюдента, то следует указывать, какой из критериев Стьюдента (для независимых выборок или для парных наблюдений) использовался в работе. Недостаточно сказать, что применялся корреляционный анализ, надо указать, какой из коэффициентов корреляции рассчитывался. При использовании многомерных методов обработки данных указывается, каким способом отбирались переменные для включения в модели и какие категории использовались в качестве категорий сравнения. Если применяется редко встречающийся метод обработки данных, надо указывать, почему был выбран именно этот метод, представить ссылку на литературный источник и кратко описать используемый метод.

Если для обработки данных применяется пакет статистических программ, следует указывать его

название и версию. Сообщать, на каком компьютере производилась обработка данных, ввиду отсутствия практической ценности данной информации, не нужно.

5. Этические принципы

Если в статье содержится описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовала ли эта процедура стандартам этического комитета, несущего ответственность за эту сторону работы, или Хельсинкской декларации 1975 г. и последующим пересмотрам. Недопустимо называть фамилии и инициалы пациентов, номера историй болезни, особенно если статья сопровождается иллюстрациями или фотографиями. При использовании в исследовании лабораторных животных необходимо указывать вид и количество животных, применявшиеся методы их обезболивания и умерщвления в соответствии с правилами, принятыми в учреждении, рекомендациями национального совета по исследованиям или действующим законодательством.

Результаты

Раздел предназначен только для представления основных результатов исследования. Результаты, полученные в ходе данного исследования, не сравниваются с результатами аналогичных исследований других авторов и не обсуждаются.

Результаты следует представлять в тексте, таблицах и рисунках в логической последовательности исходя из очередности целей и задач исследования. Не рекомендуется дублировать в тексте результаты, представленные в таблицах или на рисунках, и наоборот. Описываются, выделяются и суммируются только важные наблюдения, относящиеся к задачам исследования. Общие характеристики выборки или исследуемых групп следует представлять в таблице с указанием основных изучаемых признаков. Необходимо указывать не только средние величины, но и меры рассеяния или доверительные интервалы для средних величин и долей.

Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. При описании долей необходимо указывать абсолютное количество наблюдений, особенно при малых выборках. Проценты приводятся с двумя десятичными знаками, только если доля составляет менее 1 %. Если доля составляет от 1 до 10 %, то достаточно одного десятичного знака. Приветствуется использование 95 % доверительных интервалов, как для средних величин, так и для долей.

Достигнутый уровень значимости (p) для каждого из использованных статистических критериев следует представлять с точностью до трех десятичных знаков. Редакция настоятельно рекомендует избегать формулировок типа $p < 0,05$ или $p > 0,05$ (исключение составляет ситуация, когда $p < 0,001$). Вместо формулировок $p < 0,05$; $p > 0,05$ или «различия незначимы» следует указывать абсолютное значение величины p с точностью до тысячных долей (например, $p = 0,032$). Помимо достигнутого уровня значимости рекомендуется приводить фактические значения критериев и число степеней свободы. Например, критерий хи-квадрат Пирсона при наличии двух степеней свободы представляет собой следующее: $\chi^2 = 29,2$, d. f. = 2, $p < 0,001$. Редакция настоятельно рекомендует избегать употребления термина

«достоверность» при проверке статистических гипотез. При обнаружении статистически значимых различий не стоит говорить о том, что «различия достоверны». Корректнее говорить «различия статистически значимы». Всегда следует помнить, что выявление статистически значимых различий еще не означает наличие клинически важных различий, причинно-следственных связей или достоверности результатов.

Мы рекомендуем всем авторам ознакомиться с наиболее часто встречающимися ошибками статистической обработки и представления данных в статье, опубликованной в № 1 «Международного журнала медицинской практики» за 2005 г.

Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ.

Таблицы позволяют кратко и наглядно представить имеющиеся данные во всех необходимых деталях. Суммирование результатов в виде таблиц позволяет существенно уменьшить объем текста. Таблицы нумеруются арабскими цифрами последовательно в порядке их первого упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь заголовок, который позволит читателю понять, какие данные представлены в ней, без прочтения текста статьи. Боковик и графы таблицы также должны быть озаглавлены. Если используются аббревиатуры, то они расшифровываются в подтабличном примечании. Все разъяснения даются там же. Для сносок рекомендуется использовать арабские цифры в верхнем регистре (¹). Таблицы не должны быть громоздкими или включать информацию, не относящуюся к целям и задачам исследования.

Все графики, иллюстрации и фотографии должны быть представлены в электронном виде в расчете на печать в черно-белом цвете. Фотографии должны быть контрастными в формате JPEG. Графики, схемы и рисунки могут быть представлены в форматах Excel или JPEG. Если используются фотографии людей, то эти люди не должны быть узнаваемы или к таким фотографиям должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Все иллюстрации должны иметь заголовки и быть понятны без обращения к тексту статьи. В подписях под рисунками дается описание всех условных обозначений. Все иллюстрации нумеруются арабскими цифрами последовательно в порядке их упоминания в тексте. При использовании иллюстраций из других источников необходимо привести источник информации. Не рекомендуется представлять более 5 иллюстраций и таблиц в одной статье.

Обсуждение результатов

В статьях, описывающих оригинальные исследования, данный раздел начинается с краткого (не более 2–3 предложений) представления основных результатов исследования. Основными результатами считаются те, что соответствуют целям и задачам исследования. Не стоит акцентировать внимание на побочных результатах только потому, что при проверке статистических гипотез были выявлены статистически значимые различия. Не следует повторять в данном разделе материал, который уже был описан в разделах «Введение» и «Методы». Необходимо выделить новые и важные аспекты исследования и, что не менее важно, попытаться объяснить причины получения именно таких результатов. Следует критически описать имеющиеся недостатки данного исследования, особенно если они

способны оказать существенное влияние на полученные результаты или их интерпретацию. Кроме того, следует отметить сильные стороны исследования или чем оно лучше других по данной теме. Обсуждение достоинств и недостатков исследования является важной частью раздела и призвано помочь читателю в интерпретации полученных результатов. Всегда надо помнить, что лучше самому обратить внимание читателя на имеющиеся недостатки исследования (идеальных исследований не бывает), нежели эти недостатки будут отмечены рецензентами или читателями. В разделе описывается, как полученные в ходе данного исследования результаты соотносятся с результатами аналогичных исследований, проводимых другими авторами. Вместо простого упоминания предыдущих исследований следует пытаться объяснить, почему полученные результаты отличаются или не отличаются от результатов, полученных другими авторами. Обсуждаются возможности применения полученных результатов, а также ограничения в их применении, если таковые имеются. Рекомендуется определить направления для дальнейших исследований, которые логически следуют из результатов данного исследования. Можно сформулировать новые гипотезы, но только когда это оправдано, и четко обозначить, что это только гипотезы. В некоторых случаях в данном разделе могут быть представлены практические рекомендации по использованию результатов исследования на практике.

Выводы необходимо делать исходя из целей исследования, избегая необоснованных заявлений и выводов, которые не следуют из представленных наблюдений или расчетов. Например, не стоит делать выводы об экономической целесообразности применения нового метода лечения пациентов с заболеванием X, если в статье не приводится анализ сравнительной экономической эффективности.

Список литературы

Список литературы должен представлять собой краткое библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008. Библиографические ссылки в тексте даются в квадратных скобках арабскими цифрами в соответствии со списком литературы, в котором цитируемые работы перечисляются в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные). Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Для оригинальных статей количество источников должно быть 20–30, а для обзорных статей не должно превышать 100. Нежелательно ссылаться на резюме докладов, газетные публикации, неопубликованные наблюдения и личные сообщения. Ссылки должны быть сверены авторами рукописи с оригинальными документами.

Примеры:

1. Кисляк О. А., Стародубова А. В. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией // *Consilium Medicum*. 2009. № 10. URL: http://conmed.ru/magazines/consilium_medicum/3508/3516/?sphrase_id=2236 (дата обращения: 30.08.2013).

2. Мачинская Р. И., Крупская Е. В. Созревание регуляторных структур мозга и организация внимания у детей младшего школьного возраста // *Когнитивные исследования* : сб. науч. трудов. М. : Изд-во Института психологии РАН, 2008. Вып. 2. С. 32–48.

3. Попова О. Н. Характеристика адаптивных реакций внешнего дыхания у молодых лиц трудоспособного возраста, жителей Европейского Севера : автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Москва, 2009. 34 с.

4. Поскотинова Л. В. Вегетативная регуляция ритма сердца и эндокринный статус молодежи в условиях Европейского Севера России. Екатеринбург: УрО РАН, 2010. 229 с.

5. Решетник Л. А. Клинико-гигиеническая оценка микроэлементных дисбалансов у детей Прибайкалья : дис. ... д-ра мед. наук. 2000. 362 с.

6. Терещенко Ю. В. Трактовка основных показателей вариабельности ритма сердца // *Материалы межрегиональной конференции «Новые медицинские технологии на службе первичного звена здравоохранения»*, Омск, 10–11 апреля, 2010. С. 3–11.

7. Чашин В. П., Гудков А. Б., Попова О. Н., Одланд И. О., Ковшов А. А. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике // *Экология человека*. 2014. № 1. С. 3–12.

8. Berner J., Furgal C. Impacts of a Warming Arctic // *Arctic Climate Impact Assessment Scientific Report*. Ch. 15. Cambridge University Press, 2005. P. 863–906.

9. Kudayeva I. V., Masnavieva L. B., Budarina L. A. Metallic mercury effect on the indices of oxidative stress in persons with neurological disorders // *European Journal of Natural History*. 2008. N 3. P. 54–55.

Списки литературы представляются в ДВУХ вариантах:

1. Русскоязычный вместе с зарубежными источниками в соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008.

2. В транслитерации буквами латинского алфавита с переводом источников публикации на английский язык в соответствии с требованиями БД Scopus.

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу (вариант BSI). **Пример транслитерации приведенного выше списка литературы:**

1. Kislyak O. A., Starodubova A. V. The significance of arterial rigidity and central arterial pressure measurement for the evaluation of arterial hypertension patient cardiac risk and treatment results. *Consilium Medicum*. 2009, 10. Available at: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/3508/3516/?sphrase_id=2236 (accessed 30.08.2013).

2. Machinskaya R. I., Krupskaya E. V. Sozrevanie regulatorynykh struktur mozga i organizatsiya vnimaniya u detei mladshogo shkol'nogo vozrasta [Brain regulatory functions maturing and attention organization in primary schoolchildren]. *Kognitivnye issledovaniya. Sb. nauch. trudov* [Cognitive Research. Digest of Scientific Papers]. Moscow, Institut psikhologii RAN Publ., 2008, iss. 2, pp. 32–48.

3. Popova O. N. *Kharakteristika adaptivnykh reaktsii vneshnego dykhaniya u molodykh lits trudosposobnogo vozrasta, zhitelei Evropeiskogo Severa (avtoref. dokt. diss.)* [Characteristics of external respiration adaptive reactions in young able-bodied persons living in European North. Author's Abstract of Doct. Diss.]. Moscow, 2009, 34 p.

4. Poskotinova L.V. *Vegetativnaya regulyaziya ritma serdza i endokrinniye statys molodezhy v ysliviyakh Evropeiskogo Severa Rossii* [Vegetative regulation of heart rate and endocrine status of young people in conditions of the European North of Russia]. Yekaterinburg, Ural Branch of RAS Publ., 2010, 229 p.

5. Reshetnik L. A. *Kliniko-gigienicheskaya otsenka mikroelementnykh disbalansov u detei Pribaikal'ya (dok. diss.)* [Clinical-hygienic estimate of trace elements disbalance of children in the Cisbaikalia. Doct. Diss.]. 2000, 362 p.

6. Tereshchenko Yu. V. *Traktovka osnovnykh pokazatelei variabel'nosti ritma serdtsa* [Interpretation of main indices of heart rate variability]. *Materialy*

mezhhregional'noi konferentsii «Novye meditsinskie tekhnologii na sluzhbe pervichnogo zvena zdruvookhraneniya», Omsk, 10-11 aprelya 2010 [Proceedings of Interregional Conference "The New Medical Technology at Initial Stage of Public Care", Omsk, 10-11 April 2010]. Omsk, 2010, pp. 3-11.

7. Chashchin V. P., Gudkov A. B., Popova O. N., Odland J. Ö., Kovshov A. A. *Description of Main Health Deterioration Risk Factors for Population Living on Territories of Active Natural Management in the Arctic. Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, 1, pp. 3-12. [in Russian]

8. Berner J., Furgal C. *Impacts of a Warming Arctic. Arctic Climate Impact Assessment Scientific Report*. Ch. 15. Cambridge University Press, 2005, pp. 863-906.

9. Kudayeva I. V., Masnavieva L. B., Budarina L. A. *Metallic mercury effect on the indices of oxidative stress in persons with neurological disorders. European Journal of Natural History*. 2008, 3, pp. 54-55.

Редакция рекомендует авторам ознакомиться с международными стандартами представления различных типов исследований:

Исследование	Рекомендации	Источник
PKT	CONSORT	www.consort-statement.org www.mediasphera.ru/recom/consort.htm
Изучение диагностических тестов	STARD	www.consort-statement.org/stardstatement.htm http://www.mediasphera.ru/recom/tab1.htm
Мета-анализ PKT	QUOROM	http://www.mediasphera.ru/recom/quorom.htm
Обсервационные исследования	STROBE	www.strobe-statement.org
Мета-анализ обсервационных исследований	MOOSE	www.consort-statement.org/initiatives/moose/moose.pdf

Отклоненные статьи не возвращаются.

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала.

Наш сайт <http://newjournal.ssmu.kz>,

Для корреспонденции: journal@ssmu.kz, selnura@mail.ru

По вопросам регистрации авторов и отправлению статей через электронную редакцию Вы можете обращаться к координатору журнала: Сапаргалиевой Эльнуре Фазыловне - selnura@mail.ru, journal@ssmu.kz

Адрес редакции: 071400, г. Семей, ул. Абая, 103. НАО «Медицинский университет Семей», редакция журнала «Наука и Здравоохранение».

Телефон редакции (87222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: 8(7222) 56-97-55; E-mail: selnura@mail.ru

Мазмұны

COVID-19 - өзекті тақырып

Садвакасова Г.П., Джусипов А.К.
Компьютерлік томография көмегімен анықталған COVID-19 байланысты пневмония белгілерінің сипаттамасы

Исраилова В.К., Айткожин Г.К., Мирсалиев М.М., Кожамбердиева Д.А., Ахмеджанова У.М.
COVID-19 пандемиясы жағдайында пневмониямен ауыратын науқастарда респираторлық қолдау ерекшеліктері

Біртума зерттеулер

Ансатбаева Т.Н., Кайдарова Д.Р., Кунирова Г.Ж.
Қазақстан Республикасында онкологиялық науқастарға паллиативтік көмек көрсету кезіндегі ауырсынуды басқару туралы медицина қызметкерлерінің хабардар болуын талдау

Абилтаев А., Мысаев А., Абилтаева А., Прилуцкая М., Жагипарова Ж., Шалтынов А., Конабеков Б., Джамединова У., Жусупов С.
Павлодар қаласы бойынша жедел коронарлық синдромы кезіндегі жедел көмек көрсету станциясының территориялық қолжетімділігін кеңістікті талдау

Mukovozova L.A., Bekenova N.B., Tokayeva A.Z., Kassym L.T., Smail E.M.
Interleukins 10 and 17A: the relationship of gene polymorphisms to disease and cytokine levels in patients with brucellosis in the Kazakh population

Бисенова Н.М., Тулеубаева Э.А., Трофимчук Е.В., Ергалиева А.С., Ким Д.А., Ермаганбетов Е.М.
Амбулаториялық пациенттерінің асқынбаған урологиялық инфекциялардың микробиологиялық көрсеткіштері

Булешов М.А., Дауытов Т.Б., Булешов Д.М., Есенбеков Б.Қ., Булешова А.М.
Қауіп факторларының әсерінен жүрек - қантамыр жүйесі аурулары бойынша мүгедектік деңгейін арттыру мүмкіндігін анықтаудағы болжамды кестенің рөлі

Begisbayev T.S., Brimzhanova M.D., Akhtaeva N.S., Kosherbayeva L.K., Toleugali Sh.E.
Informing the patient about of implantable cardioverter defibrillators in Kazakhstan

Ни Р., Смаилова Д.С., Ибраев С.Е., Акильжанов К.Р., Елисинова А.М., Арингазина А.М.
Қазақстан Республикасында жазатайым оқиғалардан, жарақаттардан және уланудан болатын өлім-жітімді талдау

Ranchenko D.V., Turgambayeva A.K., Khismetova Z.A.
Kazakhstan model of healthcare financing through public health principle: experience and prospects

Карин Б.Т., Чувакова Т.К., Джаксалыкова К.К., Нурмагамбетова Б.К., Алибекова Б.А.
Қазақстан Республикасының перинаталдық орталықтарының тәжірибесіне кенгуру әдісін енгізуге ықпал ететін факторлар және кедергілер

Әдебиеттік шолу

Имаматдинова А.М., Изекенова А.К., Кошербаева Л.К.
Қан айналымы жүйесі ауруларының алдыналу жөніндегі іс-шараларды жүргізудегі халқаралық елдердің тәжірибесі. Әдебиетке шолу

Table Of Contents

COVID-19 - Topical Subject

6-13 **Sadvakasova G.P., Dzhusipov A.K.**
Characteristics of COVID-19 - associated pneumonia detected by computed tomography

14-21 **Israilova V., Aitkozhin G., Mirsaliyev M., Kozhamberdiyeva D., Akhmejanova U.**
Features of respiratory support for patients with pneumonia in the context of the COVID-19 pandemic

Original articles

22-29 **Ansatbayeva T.N., Kaidarova D.R., Kunirova G.Zh.**
Analysis of awareness of healthcare professionals about pain syndrome management in providing palliative care to cancer patients in Kazakhstan

30-38 **Abiltaev A., Myssayev A., Abiltaeva A., Prilutskaya M., Zhagiparova Zh., Shaltynov A., Konabekov B., Jamedinova U., Zhussupov S.**
Geospatial Analysis of Ambulance Station Coverage of the Acute Coronary Syndrome Incidents in Pavlodar (Kazakhstan)

39-46 **Муковозова Л.А., Бекенова Н.Б., Токаева А.З., Қасым Л.Т., Смаил Е.М.**
10 және 17А интерлейкиндері: қазақ популяциясында ген полиморфизмдерінің бруцеллез ауруымен және цитокиндер деңгейімен байланысы

47-53 **Bissenova N.M., Tuleubyeva E.A., Trofimchuk Ye.V., Yergaliyeva A.S., Kim D.A., Ermaganbetov E.M.**
Microbiological indicators of outpatients' uncomplicated urinary tract infection

54-63 **Buleshov M.A., Dautov T.B., Buleshov D.M., Esenbekov B.K., Buleshova A.M.**
Role of forecast table in determining the possibility of increasing the disability level for cardiovascular system diseases under the influence of risk factors

64-70 **Бегисбаев Т.С., Бримжанова М.Д., Ахтаева Н.С. Кошербаева Л.К., Толеугали Ш.Е.**
Қазақстанда имплантты кардиовертер-дефибриляторлар туралы пациенттерді хабарлау

71-78 **Ni R., Smailova D.S., Ibrayev S.E., Akilzhanov K.R., Yelissinova A.M., Aringazina A.M.**
Analysis of mortality from accidents, injuries and poisoning in the Republic of Kazakhstan

79-89 **Панченко Д.В., Тургамбаева А.К., Хисметова З.А.**
Қоғамдық денсаулық сақтау қағидаты бойынша денсаулық сақтауды қаржыландырудың қазақстандық моделі: тәжірибе мен перспективалары

90-97 **Karin B.T., Chuvakova T.K., Jaxalykova K.K., Nurmagambetova B.K., Alibekova B.A.**
Factors contributing to the introduction of the kangaroo method into the practice of perinatal centres of the Republic of Kazakhstan and existing barriers

Reviews

98-107 **Imamatdinova A.M., Izenkova A.K., Kosherbayeva L.K.**
The experience of foreign countries in carrying out measures for the prevention of diseases of the circulatory system. Literature review

Чиныбаева А.А.

Ишемиялық алдын ала кондициялау феноменін диагностикалауда және антиангинальді емнің тиімділігін бағалауда ЭКГ Холтер мониторингін рөлі. Әдеби шолу

Мурзабаева Р.Р., Жусупова Г.К., Смаилова Г.Т.

Қауіптілігі төмен жіті жедел коронарлық синдромы бар пациенттерде холтерлік ЭКГ мониторинг мүмкіндіктері

Юнкина Л.С., Токанова Ш.Е., Оспанов Е.А., Смаил Е.М.

Аса қауіпті инфекциялар бойынша эпидемиологиялық жағдайды талдау және оларды болжаудың әлемдік тәжірибесі: әдеби шолу

Issilbayeva A.A., Ainabekova B.A.

Genetic associations with rheumatoid arthritis susceptibility. Review

Бекенов Н.Н., Даткаева Г.М., Кемельбеков К.С., Калменова П.Е., Рашибетова В.М., Ахмеджанова Н.И., Юлдашев Б.А.

Балалардағы 1 типті қант диабетіне арналған тағамды жоспарлауда диетотерапия принциптері

Абдыгалык Б.А., Жаркинбекова Н.А., Лепесова М.М., Текебаева Л.А., Белоусова Е.Д.

Vesta syndrome: etiology and early diagnostic signs. Literature review Vesta syndrome: etiology and early diagnostic signs. Literature review

Николаева А.С., Танышева Г.А., Рыспаева Ж.А., Жуманбаева Ж.М.

Мерзімінен бұрын босанудың этиопатогенезіне заманауи көзқарас. Әдебиеттік шолу

Тукинова А.Р., Шалгумбаева Г.М., Мусабекова Ж.А., Молчанов С.Н., Жуманбаева Ж.М., Куанышева А.Г., Крыкпаева А.С.

Танымдық бұзылулардың қауіп факторлары, гендерлік ерекшеліктері. Әдеби шолу

Baisarina I.Ye., Aldabergenova M.B., Khamidullina Z.G., Kokisheva G.A., Abdrashitova S.B., Aldabekova G.U., Khasanova A.Zh., Ibrayev S.Ye., Kosherbayeva L.K.

Overview of risks affecting of quality of medical services in the existing quality management system in medical organizations at the present stage

Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Смаилова Ж.Қ., Кайрханова Ы.О., Крыкпаева А.С.

Жүректің митохондриялық және цитоплазмалық ферменттердің белсенділігін реттеудегі катехоламиндер және олардың метаболиттері.

Әдебиеттік шолу

Әдебиеттік шолу

Әдебиеттік шолу

Әдебиеттік шолу

Әдебиеттік шолу

Әдебиеттік шолу

Әдебиеттік шолу

Әдебиеттік шолу

Әдебиеттік шолу

Әдебиеттік шолу

Әдебиеттік шолу

108-116 Chinybaeva A.A.

The role of Holter ECG monitoring in the diagnosis of the phenomenon of ischemic preconditioning and evaluation of effectiveness antianginal therapy. Review

117-125 Murzabayeva R.R., Zhushupova G.K., Smailova G.T.

Possibilities of Holter ECG monitoring in patients with low-risk acute coronary syndrome

126-138 Yunkina L.S., Tokanova Sh.Ye., Ospanov Ye.A., Smail Ye.M.

Analysis of the epidemiological situation of especially dangerous infections and the world experience of their prediction: a literary review

139-146 Исильбаева А.А., Айнабекова Б.А.

Ревматоидты артритке бейімділігі бар генетикалық ассоциациялар. Әдебиеттік шолу

147-156 Bekenov N.N., Datkayeva G.M., Kemelbekov K.S., Kalmenova P.E., Rashimbetova V.M., Akhmedzhanova N.I., Yuldashev B.A.

Principles of diet therapy in food planning for type 1 diabetes mellitus in children

157-166 Abdygalyk B.A., Zharkinbekova N.A., Lepesova M.M., Tekebaeva L.A., Belousova E.D.

Vesta syndrome: etiology and early diagnostic signs. Literature review Vesta syndrome: etiology and early diagnostic signs. Literature review

167-177 Nikolaeva A.S., Tanysheva G.A., Ryspaeva Zh.A., Zhumanbayeva Zh.M.

A modern view on the ethiopatogenesis of pretern birth. Review.

178-184 Tukinova A.R., Shalgumbayeva G.M., Mussabekova Zh.A., Molchanov S.N., Zhumanbayeva Zh.M., Kuanysheva A.G., Krykpaeva A.S.

Risk factors for cognitive impairment, gender characteristics. A literary review

185-192 Байсарина І.Е., Алдабергенова М.Б., Хамидуллина З.Г., Көкішева Г.А., Әбдірашитова С.Б., Алдабекова Г.У., Хасенова Ә.Ж., Ибраев С.Е., Көшербаева Л.Қ.

Қазіргі кезеңде медициналық ұйымдардағы қолданыстағы сапа менеджменті жүйесінде медициналық қызмет тапсырына әсер ететін тәуекелдерді қарастыру

193-206 Tapbergenov S.O., Bakhytbek S.S., Smailova Zh.K., Kairkhanova Y.O., Krykpaeva A.S.

Catecholamines and their metabolites in regulation of activity of mitochondrial and cytoplasmic heart enzymes. Literature review

Literature review

Literature review

Literature review

Literature review

Literature review

Literature review

Literature review

Literature review

Literature review

Literature review

Literature review

Literature review

Literature review

Literature review

Literature review

Literature review

Клиникалық жағдай

Симакова А.А., Гизоева Е.А., Гаспарян К.А., Гржибовский А.М., Горбатова М.А.

Әр түрлі жас топтарында жедел таңдайды кеңейту әдісін қолдану: клиникалық жағдайларға шолу

Мадиева М.Р., Смағұлова Д.М., Байболова А.А.

1,5 жастағы баланың жедел деструктивті пневмонияның рентгенологиялық диагностикасы.

Клиникалық жағдай

Горемыкина М.В., Канапиянова Г.Б., Нуртасова А.Н.

Дәрігер ревматолог тәжірибесіндегі паранеопластикалық артропатия. Клиникалық жағдайдың сипаттамасы

Клиникалық жағдай

Клиникалық жағдай

Клиникалық жағдай

Клиникалық жағдай

Clinical case

207-214 Simakova A.A., Gizoeva E.A., Gasparyan K.A., Grijbovski A.M., Gorbatova M.A.

Rapid maxillary expansion in different age-groups: a case-series presentation

215-219 Madiyeva M.R., Smagulova D.M., Baibolova A.A.

X-ray diagnosis of acute destructive pneumonia in a 1.5-year-old child. Case report

220-225 Goremykina M.V., Kanapiyanova G.B., Nurtassova A.N.

Paraneoplastic arthropathy in the practice of a rheumatologist. Description of the clinical case

Anniversary

226-227 Efendiyev Imdat Musa ogly, on the 60th birthday anniversary!

Anniversary

Anniversary

Anniversary

НАО «Медицинский университет Семей»
Министерство здравоохранения Республики Казахстан
Редакционно-издательский отдел.
071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.
Подписано в печать 28.02.2022 г.
Формат 60x90/8. Печать цифровая.
Усл. п. л. 29,5.
Тираж 500 экз.