

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

**Ғылым және  
Денсаулық Сақтау  
Наука и  
Здравоохранение**



**4, 2023**

**Volume 25**

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

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

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

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

Подписной индекс 74611  
в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

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

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Перепечатка текстов без разрешения  
журнала запрещена.

При цитировании материалов  
ссылка на журнал обязательна.

Отпечатано в типографии

Медицинского университета Семей

Подписано в печать: 31.08.2023г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 36,5

Тираж 500 экз., зак.177

ISSN 2410 - 4280

# НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4 (Том 25), 2023

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

Главный редактор:

**А.А. Дюсупов**

доктор медицинских наук, профессор

Зам. главного редактора:

**Н.Б. Омаров**

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

Редакционный совет:

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

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

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

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Казахстан)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Турция)

Даутов Т.Б. (Нур-Султан, Казахстан)

Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)

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

Кавальчи Чемиль (Анкара, Турция)

Карпенко А.А. (Новосибирск, Российская Федерация)

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

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Российская Федерация)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Япония)

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

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)

Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Соединенные Штаты Америки)

Хоши М. (Хиросима, Япония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

The Ministry of Healthcare  
of the Republic of Kazakhstan

Publisher: NCJSC  
«Semey Medical University»  
Established in 1999

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

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

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

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

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

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

Address of editor office and publisher:

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

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,  
N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

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

Printed by printing office of Semey medical university

Signed in press on 31 August 2023

Format 60x90/8, 36,5 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 177

ISSN 2410 - 4280

# SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2023, (Volume 25) 4

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

Chief editor:

**A.A. Dyussupov**

Doctor of medical science, Professor

Deputy Editor in Chief:

**N.B. Omarov**

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

Editorial board:

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

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

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

Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)

Brusati Luca G. (Udine, Italy)

Vijai Kumar Chattu (Toronto, Canada)

Grijbovski A.M. (Arkhangelsk, Russian Federation)

Gurel Fazil Serdar (Ankara, Turkey)

Jerzy Krupinski Bielecki (Barselona, Spain)

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

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

Karpenko A.A. (Novosibirsk, Russian Federation)

Kavalci Cemil (Ankara, Turkey)

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

Lesovoy V.N. (Kharkiv, Ukraine)

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

Mutig K. (Sharite, Germany)

Noso Y. (Shimane, Japan)

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

Stepanenko V.F. (Obninsk, Russian Federation)

Tapbergenov S.O. (Semey, Kazakhstan)

Trincheri Elisabetta Flora Olga (Millan, Italy)

Hosseini Hengameh (Scranton, United States of America)

Hoshi M. (Hiroshima, Japan)

Sheinin Anton (Tel-Aviv, Israel)

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

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

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

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

Каталогтағы жазылу индексі  
«Казпочта» 74611

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

**Баспаның және баспагердің мекен-жайы:**

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

**Баспа редакторы:**

Э.Ф. Сапарғалиева

**Аудармашылар:**

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді қайта басуға тиым салынады.

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

Семей медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 31.08.2023.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 36,5

Таралуы 500 дана. Зак.177

ISSN 2410 - 4280

# ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

## 4 (Том 25), 2023

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

**Бас редактор:**

**А.А. Дүсіпов**

медицина ғылымдарының докторы, профессор

**Бас редактордың орынбасары:**

**Н.Б. Омаров,**

PhD, Басқарма Төрағасының ғылым және стратегиялық даму жөніндегі орынбасары

**Редакциялық кеңес:**

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

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

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

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Қазақстан)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Түркия)

Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)

Даутов Т.Б. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)

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

Кавальчи Чемиль (Анкара, Түркия)

Карпенко А.А. (Новосибирск, Ресей Федерациясы)

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

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Ресей Федерациясы)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Жапония)

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

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Ресей Федерациясы)

Тапбергенов С.О. (Семей, Қазақстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Америка Құрама Штаттары)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)



## Содержание

**COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА**

Inoue K., Fukunaga T., Apbassova M., Kawano N., Seksenbayev N., Toleuov E., Akkuzinova K., Karimova Zh., Moldagaliyev T., Ospanova N., Apbassova S., Chaizhunusova N., Shabdarbayeva D., Dyussupov A., Hoshi M.

Changes in the context of suicides among students in metropolis of Japan during THE COVID-19 pandemic: such discussion would be necessary in the Republic of Kazakhstan and each city  
**Рущкая-Морошан К.С., Абишева С.Т., Винник Т.В., Аубакирова Б.А., Айтказина А.Т., Әбішева А.Б., Ребриков П.И.**

Роль генно-инженерной биологической терапии и провоспалительных цитокинов в механизмах патогенеза коронавирусной инфекции (COVID-19)

**Bukharbayeva A.E., Myrkassymova A.K., Iskakova B.A., Izekenova A.K., Alekesheva L.Z., Izekenova A.K., Yerdenova M.A., Zhussupov B.S., Karibayev K.B., Mergenova G.A., Assen A.A., Amirova L.B., Musreпова S.K., Mergenova G.A.**

Cross-sectional study of the level of public trust in various sources of information regarding COVID-19 and its association with socio-demographic characteristics and COVID-19 vaccine uptake among Kazakhstani population

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Раисова А.М., Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Коньсбекова А.У., Исмагулова М.А., Маденова С.С., Неведова М.А., Татиева М.А., Ташенова Л.К., Калиаскарова К.С., Коньсбекова А.А., Алиева Ш.Б., Джакупова Г.М., Липкина Е.И., Надинская М.Ю.**

Возможности использования урсодезоксихолевой кислоты для профилактики развития атеросклероза и фиброза печени в рутинной практике у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

**Tuleutayeva R.Ye., Makhatova A.R., Kassymkan A.Ye., Zhumatay A.B., Kakytayeva A.E.**

The issues of drug interaction in combination pharmacotherapy in cardiological practice

**Svyatova G., Berezina G., Pashimov M., Mussagaliyeva A., Murtazaliyeva A., Danyarova L., Rakisheva A., Nurzhanova M.**

Population features of the genetic marker's distribution of the heart failure effectiveness therapy with SGLT2 inhibitors in the Kazakh population

**Bekenova N.B., Aitkaliev A.D., Sibagatova A.S., Alibekov S.R., Kassiyeva B.S.**

The role of SNCA gene polymorphisms in the development of cardiac autonomic neuropathy in individuals of Kazakh ethnicity

**Саршаев М.А., Бердиходжаев М.С., Турдалиева Б.С., Танбаева Г.З., Маханбетхан Ш.Ш., Жумабеков А.К., Лупежова А.Д., Баймуратова М.А., Мусабеков М.Г., Сулейманкулов Н.А., Суйеумбетов Д.Ш., Лактионова М.В.**

Факторы риска до и послеоперационных осложнений при интра-экстракраниальном атеросклеротическом поражении артерий

**Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Муқаш Е.Ә., Дюсупов Алт.А., Булегенов Т.А., Әуенов М.Ә., Абдрахманов С.Т., Жариков А.Н., Корганбаева Г.А., Орынбасаров Ш.О.**

Пути улучшения результатов хирургического лечения диффузного токсического зоба

## Table Of Contents

**COVID-19 - TOPICAL SUBJECT**

7-12 Inoue K., Fuqunaga T., Apbasova M., Kайano H., Seksenbayev N., Toleuov E., Akkuzinova K., Karimova Zh., Moldagaliyev T., Ospanova N., Apbasova S., Чайжунусова Н., Шабдарбаева Д., Дюсупов А., Хоши М.  
 Изменения в контексте самоубийств среди студентов в мегаполисе Японии во время пандемии COVID-19: необходимость подобного рассмотрения для Республики Казахстан и других городов

13-23 **Rutskaya-Moroshan K.S., Abisheva S.T., Vinnik T.V., Aubakirova B.A., Ajtkazina A.T., Abisheva A.B., Rebrikov P.I.**

The role of genetically engineered biological agents and proinflammatory cytokines in the pathogenetic mechanisms of the coronavirus infection (COVID-19)

24-32 **Бухарбаева А.Е., Мыркасымова А.К., Исакова Б.А., Изекенова А.К., Алекешева Л.Ж., Изекенова А.К., Ерденова М.А., Жусупов Б.С., Карибаев К.Б., Мергенова Г.А., Ассен А.А., Амирова Л.Б., Мусрепова С.К., Мергенова Г.А.**

Поперечное исследование уровня доверия населения к различным источникам информации о COVID-19 и его связи с социально-демографическими характеристиками и уровнем вакцинации против COVID-19 у населения Казахстана

**ORIGINAL ARTICLES**

33-41 **Raisova A.M., Nersesov A.V., Kaibullaeva D.A., Konysbekova A.U., Ismagulova M.A., Madenova S.S., Nefedova M.A., Tatieva M.A., Tashenova L.K., Kaliaskarova K.S., Konysbekova A.A., Alieva Sh.B., Dzhakupova G.M., Lipkina E.I., Nadinskaya M.Yu.**

Possibilities of using ursodeoxycholic acid for the prevention of atherosclerosis and liver fibrosis in routine practice among patients with non-alcoholic fatty liver disease

42-48 **Түлеутәева Р.Е., Махатова А.Р., Касымкан А.Е., Жұматай А.Б., Какытаева А.Е.**

Вопросы взаимодействия лекарственных средств при комбинированной фармакотерапии в кардиологической практике.

49-58 **Святлова Г., Березина Г., Пашимов М., Мусагалиева А., Муртазалиева А., Даныярова Л., Ракишева А., Нуржанова М.**  
 Популяционные особенности распределения генетических маркеров эффективности терапии сердечной недостаточности ингибиторами SGLT2 в казахстанской популяции

59-66 **Бекенова Н.Б., Айткалиев А.Д., Сибгатова А.С., Алибеков С.Р., Касиева Б.С.**

Роль полиморфизмов гена Синуклеина-альфа (SNCA) в развитии кардиальной автономной нейропатии у лиц казахской национальности

67-76 **Sarshayev M.A., Berdikhojayev M.S., Turdalieva B.S., Tanbaeva G.Z., Makhanbetkhan Sh.Sh., Zhumabekov A.K., Lupezhova A.D., Vaimuratova M.A., Mussabekov M.G., Suleimankulov N.A., Suieumbetov D.Sh., Laktionova M.V.**

Risk factors for pre and postoperative complications of intra-extracranial atherosclerotic arterial lesions

77-85 **Aimagambetov M.J., Omarov N.B., Mukash Ye.A., Dyussupov A.A., Bulegenov T.A., Auenov M.A., Abdrakhmanov S.T., Zharikov A.N., Korganbaeva G.A., Orynbasarov. Sh.O.**

Ways to improve the results of surgical treatment of diffuse toxic goiter

**Лактионова М.В., Арингазина А.М., Кульжанов М.К., Баймуратова М.А., Аскеров А.А., Хамидуллина З.Г., Смагина И.М.**

Разработка авторского опросника «Мониторинг выявления послеоперационных исходов» для предупреждения рецидивов генитального пролапса

**Шарипова М.Г., Танышева Г.А., Кыстаубаева А.С., Шаханова А.Т., Рыспаева Ж.А., Жаксылыкова З.К., Акимжанов К.Д., Кожакметова Д.К.**

Корректировка по полу плода при построении индивидуальных графиков для оценки риска задержки внутриутробного роста

**Ілбекова Қ.Б., Сайфулина Е.А., Самигатова А.О., Ібраева Д.С., Аумаликова М.Н., Казымбет П.К., Бахтин М.М., Догалбаев Е.К.**

Эпидемиология злокачественных новообразований среди женщин, проживающих в зоне влияния хранилищ радиоактивных отходов

**Dyussenova S.B., Sarmankulova G.A., Sabiyeva M.M., Tlegenova K.S., Kurilova V.V.**

The role of vitamine D in the clinic of chronic kidney disease in children

**Жетписбаева Х.С., Адрисова К.С., Жетписбаев Б.А., Иманбаева Н.Д., Аскарова К.М.**

Иммунологические аспекты патогенеза язвенного колита

**Kussainov A.M., Salmenbaeva A.B., Musulmanbek M.E., Bulegenov T.A., Omarov N.B., Akimzhanov K.D., Kuderbayev M.T., Kolyado V.B.**

The influence of important risk factors on the incidence of benign prostatic hyperplasia in the population of Kazakhstan

**Kosherbayeva L., Kurmanalina S., Akhtaeva N., Samambayeva A., Altynbekov K.**

Understanding autism spectrum disorders among the population of Kazakhstan

**Алтынбекова Г.И., Куттыбаев А.Д., Алтынбеков К.С.**

Некоторые особенности депрессий с суицидальным поведением в позднем возрасте (клинико-психопатологические и патопсихологические аспекты)

**Aubakirova S.K., Zhanaspaev M.A., Myssaev A.O., Prokazyuk A.A., Mussabekov A.S., Tlemisov A.S., Atudinov M.Zh.**

Treatment outcomes of intra-articular pilon fractures. Retrospective cross-sectional study

**Muratoglu M.**

Evaluation of forensic cases presented to the emergency medicine clinic between February 1, 2023, and March 30, 2023

**Kulembekova L.A., Kosherbaeva L.K., Imamatinova A.M., Tabarov A.B., Akhmetzhan A.D.**

Quality of health technology assessment reports in the Republic of Kazakhstan

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Kaliyev B.B., Rakhimzhanova R.I., Dautov T.B., Alimbayev K.S., Nuralinov O.M., Bimakhhan A.Zh.**

The role of magnetic resonance imaging and computed tomography in studying the morphological features of the left atrial appendage in thrombus formation: a literature review

**Omargazina B.S., Chuvakova T.K., Khamidullina Z.G., Karin B.T., Jaxalykova K.K.**

Diagnosis of hemodynamic disorders in premature newborns. Literature review

**86-91 Laktionova M.V., Aringazina A.M., Kulzhanov M.K., Baimuratova M.A., Askerov A.A., Khamidullina Z.G., Smagina I.M.**

Development of the author's questionnaire "The detection monitoring of postoperative outcomes" to prevent recurrence of genital prolapse

**92-100 Sharipova M.G., Tanyшева G.A., Kystaubayeva A.S., Shakhanova A.T., Ryspayeva Zh.A., Zhaksylykova Z.K., Akimzhanov K.D., Kozhakhmetova D.K.**

Adjusting for fetal sex in individual charts to assess the risk of intrauterine growth retardation

**101-108 Іlbeкова K.B., Saifulina E.A., Samigatova A.O., Іbrayeva D.S., Aumalikova M.N., Kazymbet P.K., Bakhtin M.M., Dogalbaev Ye.K.**

Epidemiology of malignant neoplasms among women living in the zone of influence of radioactive waste storage facilities

**109-117 Дюсенова С.Б., Сарманкулова Г.А., Сабиева М.М., Тлегинова К.С., Курилова В.В.**

Роль витамина D в клинике хронической болезни почек у детей

**118-126 Zhetpisbayeva Kh.S., Adrisova K.S., Zhetpisbaev B.A., Imanbayeva N.D., Askarova K.M.**

Immunological aspects of the pathogenesis of ulcerant colitis

**127-132 Кусаинов А.М., Сальменбаева А.Б., Мусулманбек М.Е., Булегенов Т.А., Омаров Н.Б., Акимжанов К.Д., Кудербаев М.Т., Колядо В.Б.**

Влияние важных факторов риска на заболеваемость доброкачественной гиперплазией предстательной железы у населения Казахстана

**133-139 Кошербаева Л., Курманалина С., Ахтаева Н., Самамбаева А., Алтынбеков Қ.**

Понимание расстройств аутистического спектра среди населения Казахстана

**140-145 Altynbekova G.I., Kuttybaev A.D., Altynbekov K.S.**

Some features of depression with suicidal behavior in late life (clinical, psychopathological and pathopsychological aspects)

**146-152 Аубакирова С.К., Жанаспаев М.А., Мысаев А.О., Проказюк А.А., Мусабеков А.С., Тлемисов А.С., Атудинов М.Ж.**

Исходы лечения внутрисуставных переломов пилона. Ретроспективное поперечное исследование

**153-157 Мурат-оглы М.**

Оценка судебно-медицинских случаев, представленных в отделение неотложной медицины в период с 1 февраля 2023 года по 30 марта 2023 года

**158-162 Кулембекова Л.А., Кошербаева Л.К., Имаматдинова А.М., Табаров Ә.Б., Ахметжан А.Д.**

Оценка качества отчетов технологий здравоохранения в Республике Казахстан

## REVIEWS

**163-171 Калиев Б.Б., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Алимбаев К.С., Нуралинов О.М., Бимахан А.Ж.**

Роль магнитно-резонансной и компьютерной томографии в изучении морфологических особенностей ушка левого предсердия в тромбообразовании: обзор литературы

**172-181 Омаргазина Б.С., Чувакова Т.К., Хамидуллина З.Г., Карин Б.Т., Джаксалыкова К.К.**

Диагностика нарушений гемодинамики у недоношенных новорожденных детей. Обзор литературы

- Месова А.М., Санбаев М., Акимжанов Қ.Д., Abdрахманов S.T., Ван О.Т., Уразалина Ж.М.**  
Балалардағы диффузды жанұялық полипоз: әдебиеттік шолу
- Бахтыбай Ә.М., Хисметова З.А., Искакова Н.С., Сарсенбаева Г.Ж., Ахметова К.М.**  
Профилактика и лечение детского ожирения в условиях первичной медико-санитарной помощи. Обзор литературы
- Мамыров Е.Д., Мамыров Д.У., Носо Йо., Сыздыкбаев М.К.**  
Исторический очерк этапов становления спинальной анестезии, средств доставки местных анестетиков и современные тенденции обезболивания односторонних операций на нижних конечностях
- Мамыров Y.D., Мамыров D.U., Jakova G.E., Noso Yo., Syzdykbaev M.K.**  
The Choice of the Most Optimal Method of Anesthesia for Operation on the Lower Extremity Vessels
- Касымов К.Т., Тлемисов А.С., Жунусов Е.Т., Акимжанов К.Д., Пивина Л.М.**  
Проблема дисморфизма крестца в ортопедической хирургии и травматологии: обзор литературы
- Шаназаров Н.А., Кисикова С.Д., Албаев Р.К., Афанасьев М.С., Хамидуллина З.Г., Гришачева Т.Г., Хангелді А.Е.**  
Применение фотодинамической терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки. Обзор литературы
- Abuova G.N., Polukchi T.V., Berdaliyeva F.A., Aliyev D.S.**  
The influence of climatic conditions on the prevalence of Congo-Crimean hemorrhagic fever in the world
- Аймолдина А.А., Батпенова Г.Р., Алгазина Т.О., Котлярова Т.В., Амантаев Д.М., Киян В.С.**  
Распространенность дерматофитий и их влияние на качество жизни пациентов в мире
- Курманалина М.А., Суманова А.М., Деточкина В.Р., Шабанбаева Ж.А.**  
Сравнительный анализ гидроокиси кальция, МТА и Биодентина в создании апикального барьера в несформированных корнях постоянных зубов при хроническом апикальном периодонтите
- 182-190 Messova A.M., Sanbayev M., Akimzhanov K.D., Abdрахmanov S.T., Van O.T., Urazalina Zh.M.**  
Diffuse familial polyposis in children: a literature review
- 191-199 Bahtybai A.M., Khismetova Z.A., Iskakova N.S., Sarsenbayeva G.Zh., Akhmetova K.M.**  
Prevention and treatment of childhood obesity in primary health care. Review
- 200-212 Mamyrov Y.D., Mamyrov D.U., Noso Yo., Syzdykbaev M.K.**  
Historical outline of the stages of development of spinal anesthesia, delivery equipment for local anesthetics and current trends in pain management of unilateral operations on the lower extremities
- 213-223 Мамыров Е.Д., Мамыров Д.У., Джакова Г.Е., Носо Йо., Сыздыкбаев М.К.**  
Выбор наиболее оптимального метода анестезии при операциях на сосудах нижних конечностей
- 224-230 Kassymov K.T., Tlemissov A.S., Zhunussov E.T., Akimzhanov K.D., Pivina L.M.**  
The problem of sacral dimorphism in orthopedic surgery and traumatology: literature review
- 231-240 Shanazarov N.A., Kisikova S.D., Albayev R.K., Afanasyev M.S., Khamidullina Z.G., Grishacheva T.G., Khangeldi A.Ye.**  
The use of photodynamic therapy in women with HPV-associated precancerous cervical disease. Literature review
- 241-245 Абуова Г.Н., Полукчи Т.В., Бердалиева Ф.А., Алиев Д.С.**  
Влияние климатических условий на распространенность Конго-Крымской геморрагической лихорадки в мире
- 246-257 Aimoldina A. A., Batpenova G.R., Algazina T.O., Kotlyarova T.V., Amantayev D.M., Kiyani V.S.**  
Prevalence and impact on life quality of dermatophytosis in the world
- 258-269 Kurmanalina M.A., Sumanova A.M., Detochkina V.R., Shabanbayeva Zh.A.**  
Comparative analysis of calcium hydroxide, MTA and Biodentine in formation an apical barrier in immature permanent teeth with chronic apical periodontitis
- 270-273 Rustamzade M.E., Amiraliev N.M., Amiraliev K.N.**  
Karapandzik flap for reconstruction of lower lip defect. Case report
- 274-277 Dogalbaev Ye.K., Fursov A.B., Sultanaliyev T.A., Sagandykov I.N., Suleymenov S.S., Iibekova K.B.**  
Reconstruction of bilateral dolichoarteriopathy of the internal carotid artery: case report
- 278-281 Султанова Н.К., Шаймарданов Н.К.**  
Случай герпетического дерматита Дюринга, ассоциированного с SARS-CoV-2
- 282-286 Tussupbekova M.M., Stabayeva L.M., Imanbayeva G.N., Nygyzbayeva R.Zh., Abieva S.S.**  
Morphological substantiation of a trophoblastic tumor
- КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- Рустамзаде М.Э., Амиралиев Н.М., Амиралиев К.Н.**  
Лоскут Карапандзика для реконструкции дефекта нижней губы. Клинический случай
- ЮБИЛЕЙ**
- Алимбаева Әлия Рахметуллиновна**
- ANNIVERSARY**
- 287 Alimbaeva Aliya Rakhmetullinovna**

Received: 04 June 2023 / Accepted: 02 August 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.001

UDC 616.89-008(620)

## **CHANGES IN THE CONTEXT OF SUICIDES AMONG STUDENTS IN METROPOLIS OF JAPAN DURING THE COVID-19 PANDEMIC: SUCH DISCUSSION WOULD BE NECESSARY IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN AND EACH CITY**

**Ken Inoue<sup>1\*</sup>, Tatsushige Fukunaga<sup>2</sup>, Madina Apbassova<sup>3</sup>,  
Noriyuki Kawano<sup>4</sup>, Nursultan Seksenbayev<sup>5</sup>, Elaman Toleuov<sup>5</sup>,  
Kamila Akkuzinova<sup>5</sup>, Zhanna Karimova<sup>5</sup>, Timur Moldagaliyev<sup>5</sup>,  
Nargul Ospanova<sup>5</sup>, Saulesh Apbassova<sup>3</sup>, Nailya Chaizhunusova<sup>6</sup>,  
Dariya Shabdarbayeva<sup>3</sup>, Altay Dyussupov<sup>7</sup>, Masaharu Hoshi<sup>4</sup>**

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

<sup>2</sup> National Research Institute of Police Science, Chiba, Japan;

<sup>3</sup> Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> The Center for Peace, Hiroshima University, Hiroshima, Japan;

<sup>5</sup> Department of Psychiatry and Narcology, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>6</sup> Department of Public Health, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>7</sup> Chairman of the Board-Rector, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.

### **Abstract**

**Background:** Many individuals reported the feeling of 'reaching their breaking point' due to the COVID-19 pandemic's continued restrictions in their daily lives. In Japan, students at all levels have been significantly affected since the spring of 2020 by COVID-19-based restrictions on school attendance, the shift to online courses, and a reduced demand for part-time work, resulting in students' mental and physical exhaustion.

**Objective:** The current prevalence of suicide among students should thus be promptly ascertained. It is important to discuss the necessity of such consideration in the Republic of Kazakhstan as well.

**Materials and Methods:** This study was determined the number of suicides committed by students in Tokyo during the years 2018–2020 and the reasons for those suicides; and this study was analyzed the changes in suicide motives in 2020 compared to those in 2018 and 2019. In addition, we considered the importance of the study using this method in the Republic of Kazakhstan and each city.

**Results:** Female students accounted for a greater proportion of suicides in 2020 compared to the earlier years. There were no appreciable changes in the motives for suicide by males and females in 2020 compared to 2018 and 2019.

**Conclusions:** Precise statistics regarding suicide during the COVID-19 pandemic are important, and suicide-prevention measures based on the context for suicide prior to the pandemic should be formulated in accord with the status of the pandemic in order to prevent suicides among students. Suicide-prevention specialists in various fields such as behavioral science and in government must continue to cooperate to combat the possibility of rising numbers of suicides as the pandemic continues. Since such study is still not enough in the world, it is better to carry out it in detail in the Republic of Kazakhstan.

**Keywords:** *suicide, COVID-19, student, motive, Tokyo, Kazakhstan.*

### **Аннотация**

## **ИЗМЕНЕНИЯ В КОНТЕКСТЕ САМОУБИЙСТВ СРЕДИ СТУДЕНТОВ В МЕГАПОЛИСЕ ЯПОНИИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19: НЕОБХОДИМОСТЬ ПОДОБНОГО РАССМОТРЕНИЯ ДЛЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН И ДРУГИХ ГОРОДОВ**

**Кен Иноуе<sup>1\*</sup>, Тацусиге Фукунага<sup>2</sup>, Мадина Апбасова<sup>3</sup>,  
Нориюки Кауано<sup>4</sup>, Нурсултан Сексенбаев<sup>5</sup>, Еламан Толеуов<sup>5</sup>,  
Камила Аккузинова<sup>5</sup>, Жанна Каримова<sup>5</sup>, Тимур Молдагалиев<sup>5</sup>,  
Наргуль Оспанова<sup>5</sup>, Саулеш Апбасова<sup>3</sup>, Найля Чайжунусова<sup>6</sup>,  
Дария Шабдарбаева<sup>3</sup>, Алтай Дюсупов<sup>7</sup>, Масахару Хоши<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Научно-образовательный факультет, Кластер медицинских наук, Центр здравоохранения, Университет Кочи, г. Кочи, Япония;

<sup>2</sup> Национальный научно-исследовательский институт полиции, г. Тиба, Япония;

<sup>3</sup> Кафедра патологической анатомии и судебной медицины, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Центр мира, Университет Хиросимы, г. Хиросима, Япония;

<sup>5</sup> Кафедра психиатрии и наркологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>6</sup> Кафедра общественного здравоохранения, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>7</sup> Председатель Правления - ректор НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Актуальность:** Многие люди сообщали о чувстве "достижения критической точки" из-за сохраняющихся ограничений в их повседневной жизни из-за пандемии COVID-19. В Японии учащиеся всех уровней с весны 2020 года значительно пострадали из-за ограничений на посещение школ, связанных с COVID-19, перехода на онлайн-курсы и снижения спроса на работу неполный рабочий день, что привело к умственному и физическому истощению учащихся.

**Цель:** таким образом, следует незамедлительно установить текущую распространенность самоубийств среди студентов. Важно обсудить необходимость такого рассмотрения и в Республике Казахстан.

**Материалы и методы:** В этом исследовании было определено количество самоубийств, совершенных студентами в Токио в течение 2018-2020 годов, и причины этих самоубийств. Были проанализированы изменения в мотивах самоубийств в 2020 году по сравнению с таковыми в 2018 и 2019 годах. Кроме того, мы рассмотрели важность исследования с использованием этого метода в Республике Казахстан и каждом городе.

**Результаты:** На долю студенток в 2020 году приходится большая доля самоубийств по сравнению с предыдущими годами. В 2020 году не произошло заметных изменений в мотивах самоубийств мужчин и женщин по сравнению с 2018 и 2019 годами.

**Выводы:** Точная статистика самоубийств во время пандемии COVID-19 важна, и меры по предотвращению самоубийств, основанные на контексте самоубийств до пандемии, должны быть сформулированы в соответствии со статусом пандемии, чтобы предотвратить самоубийства среди учащихся. Специалисты по предотвращению самоубийств в различных областях, таких как поведенческая наука и в правительстве, должны продолжать сотрудничать, чтобы бороться с возможностью снижения роста числа самоубийств по мере продолжения пандемии. Поскольку такого исследования в мире все еще недостаточно, лучше провести его детально в Республике Казахстан.

*Ключевые слова:* самоубийство, COVID-19, студент, мотив, Токио, Казахстан.

Түйіндеме

## **COVID-19 ПАНДЕМИЯСЫ КЕЗІНДЕ ЖАПОНИЯНЫҢ МЕГАПОЛИСІНДЕГІ СТУДЕНТТЕР АРАСЫНДАҒЫ СУИЦИД КОНТЕКСТІНДЕГІ ӨЗГЕРІСТЕР: МҰНДАЙ ТАЛҚЫЛАУ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ МЕН БАСҚА ДА ҚАЛАЛАР ҮШІН МҰНДАЙ ҚАРАУДЫҢ ҚАЖЕТТІЛІГІ**

**Кен Иноуе<sup>1\*</sup>, Тацусиге Фукунага<sup>2</sup>, Мадина Апбасова<sup>3</sup>,  
Нориюки Кайано<sup>4</sup>, Нурсултан Сексенбаев<sup>5</sup>, Еламан Толеуов<sup>5</sup>,  
Камила Аккузинова<sup>5</sup>, Жанна Каримова<sup>5</sup>, Тимур Молдағалиев<sup>5</sup>,  
Наргуль Оспанова<sup>5</sup>, Саулеш Апбасова<sup>3</sup>, Найля Чайжунусова<sup>6</sup>,  
Дария Шабдарбаева<sup>3</sup>, Алтай Дюсупов<sup>7</sup>, Масахару Хоши<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Ғылыми - білім беру факультеті, Медициналық ғылымдар кластері, Медициналық қызмет көрсету орталығы, Кочи университеті, Кочи қ., Жапония;

<sup>2</sup> Ұлттық полиция ғылыми-зерттеу институты, Тиба, Жапония;

<sup>3</sup> Патологиялық анатомия және Сот медицинасы кафедрасы, «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Бейбітшілік орталығы, Хиросима университеті, Хиросима қ., Жапония;

<sup>5</sup> Психиатрия және наркология кафедрасы, «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>6</sup> Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы, «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>7</sup> Басқарма төрағасы – Ректор «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** көптеген адамдар COVID-19 пандемиясының күнделікті өміріндегі шектеулердің жалғасуына байланысты «өздерінің сыну нүктесіне жету» сезімін хабарлады. Жапонияда 2020 жылдың көктемнен бастап барлық деңгейдегі студенттерге COVID-19 негізінде мектепке барудағы шектеулер, онлайн курстарға ауысу және

толық емес жұмыс күніне сұраныстың төмендеуі айтарлықтай әсер етті, нәтижесінде студенттердің психикалық және физикалық шаршау.

**Мақсаты:** Студенттер арасындағы суицидтің қазіргі кездегі таралуын тез арада анықтау керек. Қазақстан Республикасында да мұндай қараудың қажеттілігін талқылау маңызды.

**Материалдар мен әдістер:** бұл зерттеу 2018–2020 жылдар аралығында Токиодағы студенттердің өз-өзіне қол жұмсау оқиғаларының саны және осы суицидтердің себептері анықталды; және осы зерттеуде 2018 және 2019 жылдармен салыстырғанда 2020 жылы суицид мотивтерінің өзгеруіне талдау жасалды. Сонымен қатар, біз Қазақстан Республикасында және әр қалада осы әдісті қолдана отырып зерттеудің маңыздылығын қарастырдық.

**Нәтижелер:** 2020 жылы алдыңғы жылдармен салыстырғанда өз-өзіне қол жұмсау фактілерінің көп бөлігін студент қыздар құрады. 2018 және 2019 жылдармен салыстырғанда 2020 жылы ерлер мен әйелдердің өз-өзіне қол жұмсау мотивтерінде айтарлықтай өзгерістер болған жоқ.

**Қорытынды:** COVID-19 пандемиясы кезінде суицидке қатысты нақты статистика маңызды болып табылады және пандемияға дейінгі суицид контекстіне негізделген суицидтің алдын алу шаралары студенттер арасындағы суицидтің алдын алу үшін пандемия жағдайына сәйкес тұжырымдалуы керек. Мінез-құлық ғылымы және үкімет сияқты әртүрлі салалардағы суицидтің алдын алу мамандары пандемия жалғасуда суицид санының артуы мүмкіндігімен күресу үшін ынтымақтастықты жалғастыруы керек. Мұндай зерттеу әлемде әлі жеткіліксіз болғандықтан, оны Қазақстан Республикасында егжей-тегжейлі жүргізген дұрыс.

**Түйінді сөздер:** суицид, COVID 19, студент, мотив, Токио, Қазақстан.

#### **Bibliographic citation:**

Inoue K., Fukunaga T., Apbassova M., Kawano N., Seksenbayev N., Toleuov E., Akkuzinova K., Karimova Zh., Moldagaliev T., Ospanova N., Apbassova S., Chaizhunusova N., Shabdarbayeva D., Dyussupov A., Hoshi M. Changes in the context of suicides among students in metropolis of Japan during THE COVID-19 pandemic: such discussion would be necessary in the Republic of Kazakhstan and each city // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 7-12. doi 10.34689/SH.2023.25.4.001

Иноуе К., Фукунага Т., Апбасова М., Кайано Н., Сексенбаев Н., Толеуов Е., Аккузинова К., Каримова Ж., Молдағалиев Т., Оспанова Н., Апбасова С., Чайжунусова Н., Шабдарбаева Д., Дюсупов А., Хоши М. Изменения в контексте самоубийств среди студентов в мегаполисе Японии во время пандемии COVID-19: необходимость подобного рассмотрения для Республики Казахстан и других городов // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 4(Т.25). С. 7-12. doi 10.34689/SH.2023.25.4.001

Иноуе К., Фукунага Т., Апбасова М., Кайано Н., Сексенбаев Н., Толеуов Е., Аккузинова К., Каримова Ж., Молдағалиев Т., Оспанова Н., Апбасова С., Чайжунусова Н., Шабдарбаева Д., Дюсупов А., Хоши М. COVID-19 пандемиясы кезінде Жапонияның мегаполисіндегі студенттер арасындағы суицид контекстіндегі өзгерістер: Қазақстан Республикасы мен басқа да қалалар үшін мұндай қараудың қажеттілігі еді // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б.7-12. doi 10.34689/SH.2023.25.4.001

#### **Introduction**

The date of the first individual's positive COVID-19 test result in Japan was January 15, 2020 [11]. COVID-19 has spread worldwide, and late February 2020 then-Prime Minister Shinzo Abe held a press conference at which he recommended the cancellation of large gatherings and the closing of elementary, junior high, and high schools and special-needs schools [15]. The number of COVID-19 cases in Japan has increased by severalfold as of this writing [13].

Studies from around the world have reported that children and adolescents have developed severe mental health issues during the COVID-19 pandemic [2,4,18]. The specific contents of the mental health issues are mood disorder symptoms including depression, anxiety, stress, loneliness, alcohol use, and the absence of parent-child discussions of how to cope with COVID-19 and its related restrictions [2,4,18]. Due to the spread of COVID-19, many school from April 2020; online courses for university students have been instituted, students have been required to live off-campus, and the demand for part-time work has abruptly decreased,

resulting in financial hardships and mental and physical exhaustion for many university students.

Some contents have been speculated that (i) suicides among students in Japan may have increased since the beginning of the COVID-19 pandemic due to several factors, and (ii) the previous measures used to prevent suicide by students may need to be revised to address COVID-19-related issues. The following were suggested as possible reasons for an increase in suicides among students in Japan [6]: nearly all in-person classes have been converted to online lectures, resulting in far fewer opportunities to interact in person with friends and schoolmates, leaving students feeling isolated; the COVID-19 pandemic has continued for much longer than expected or hoped, and many students have begun to lose hope regarding their future; and the reduction of students' family income has presented economic difficulties and thus additional stress. It was also suggested that as 'new' suicide-prevention measures, it is necessary to (i) enhance opportunities for students' communication with friends, schoolmates and faculty, and family based on the use of

online and other information devices, and (ii) further enhance both the scholarship system and economic support at the national, prefecture, municipal, and/or school levels to help students and their families with tuition and living expenses [6].

In order to best help students and combat suicide, it is necessary to determine the precise details of the trends and motives for suicide. It was conducted the present study to obtain this information in the context of Japan's capital city, Tokyo, the population of which is nearly 14 million (~6.9 million males, ~7.1 million females) [19].

The view of such study is important around the world. Of course the same is true for the Republic of Kazakhstan.

**Materials and Methods**

Using the numerical data published in reports by the Tokyo Metropolitan Police Department [20], this study was determined the total number of suicides in Tokyo in the years 2018, 2019, and 2020, the number of suicides by students, and their motives for suicide ('family problems', 'health problems', 'economic and life problems', 'problems at work', 'problems between the sexes', 'problems at school', 'other problems', and 'unknown'). All of these data were in numerical-form only, without individual information. The Tokyo Metropolitan Police Department does not provide any description of motives for suicide in their reports [20]. However, Japan's National Police Agency does provide such information [12], in categories that are summarized as follows.

- Family problems: 'Parent-child relationship disharmony', 'Other family relationship disharmony', 'Family

death', 'Pessimism about the future of the family', 'Discipline and reprimand from family', and others.

- Health problems: 'Physical illness', 'Depression', 'Schizophrenia', 'Other psychiatric disorders', and others.

- Economic problems: 'Unsuccessful job search', 'Suffering from life', 'Multiple debt', and others.

- Problems at work: 'Job failure', 'Interpersonal relationships at office', 'Work exhaustion', and others.

- Problems at school: 'Suffering from entrance examinations', 'Suffering from carrier', 'Poor academic performance', 'Discord with schoolmates', and others.

It was calculated the proportion of suicides by students among all suicides and the proportion of suicides committed for a given reason. The changes in motives given for suicide in 2020 (the year of the beginning of the COVID-19 pandemic) compared to 2018 and 2019 were analyzed using Fisher's exact test by the software program EZR ver. 1.36 [8].

In addition, we discussed the importance of the viewpoints of such study in the Republic of Kazakhstan and each city.

**Results**

The total number of suicides, the number of suicides by students, the proportions of suicides committed by male and female students, and the proportions of suicides committed for a given reason are shown in Table 1. Based on those figures, the following points were obtained.

Table 1.

**Trends in suicides by students in Tokyo in 2018, 2019, and 2020.**

Suicide (%)	Males			Females		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
Students overall	80/1,502 (5.3%)	92/1,386 (6.6%)	92/1,414 (6.5%)	47/742 (6.3%)	48/721 (6.7%)	63/817 (7.7%)
<b>Motives for suicide (%)</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
Family problems	5.4%	7.9%	6.5%	3.3%	10.9%	10.7%
Health problems	22.6%	20.2%	18.7%	26.2%	34.5%	28.0%
Economic and life problems	3.2%	4.4%	11.2%	4.9%	1.8%	1.3%
Problems at work	0%	1.8%	0%	0%	1.8%	0%
Problems between the sexes	3.2%	4.4%	2.8%	8.2%	9.1%	5.3%
Problems at school	18.3%	25.4%	20.6%	23.0%	10.9%	17.3%
Other problems	7.5%	4.4%	1.9%	4.9%	0%	5.3%
Unknown	39.8%	31.6%	38.3%	29.5%	30.9%	32.0%

In each of the three years examined, female students accounted for a greater proportion of suicides compared to the male students, and the proportion of female students was notably increased in 2020 (7.7%) compared to those in 2018 (6.3%) and 2019 (6.7%).

•Males: The most frequent motive for suicide by males was 'unknown' in each of the three years, followed by 'health problems' or 'problems at school' in 2018 and by 'problems at school' or 'health problems' in 2019 and 2020.

• Females: In 2018 and 2020, the most frequent motive for suicide by females was 'unknown', followed by 'health problems', whereas in 2019, the most frequent motive was 'health problems' followed by 'unknown'. The

third most frequent motive was 'problems at school' in 2018 and 2020 and both 'family problems' and 'problems at school' in 2019.

The results of their statistical analysis of the changes in motives given for suicide in 2020 compared to 2018 and 2019 are also shown in Table 2. The following points were obtained.

There were no significant changes in the motives for suicide by males or females in 2020 compared to 2018 ( $p > 0.05$  for all categories).

There were no significant changes in the motives for suicide by males or females in 2020 compared to 2019 ( $p > 0.05$  for all categories).



**Discussion**

The number of suicides by females among the overall suicides increased in 2020 (the year of the COVID-19 pandemic), and suicides by female students among all females also increased. A recent study suggested that males have had less of an emotional reaction to the COVID-19 pandemic than females [5], and it was pointed out that it is highly possible that males show externalizing behaviors and under-report internalized emotions, whereas it is highly possible that females exhibit internalizing-spectrum symptoms [1,3,5]. A study conducted in Switzerland reported that female students have shown worse mental health trajectories during the COVID-19 pandemic [4]. Females were also reported to be more likely to feel a high degree of fear about COVID-19 [10,17].

A major risk item in suicides among females linked to health problems is depression, at both times of no pandemic and during the COVID-19 pandemic [7,14]. However, another report indicated that the relationship between depressive symptoms and suicidal ideation differs in several situations; depressive symptoms, alcohol use, and eating disorder symptoms were associated with not being a parent, having less indirect social contact,

experiencing feelings of high stress and loneliness, low social support, and low self-efficacy [9]. The increased risk of suicide among individuals with an eating disorder during the COVID-19 pandemic has also been considered [16].

The present analyses revealed no marked changes in motives for suicide by students between before and after the start of the COVID-19 pandemic, but it is still possible that the existing measures to prevent suicide should be modified in accord with the state of COVID-19. The results did indicate some change in the precise reasons for suicide that may be due to effects of the pandemic. COVID-19-related health problems, problems at school, and unknown reasons may have increased as motives for suicide, and thus medical personnel, government agencies, the police, school, and citizens need to pay attention to the effects of COVID-19 on these reasons. The existing suicide-prevention measures must also consider COVID-19-induced health problems and isolation. The most frequent motive for suicide was 'unknown', and this motive must therefore be elucidated in fields related to suicide in order to yield statistical data that can lead to more effective suicide-prevention measures.

Table 2.

**P-value that changes in motives given for suicide in 2020 compared to 2018 and 2019.**

Motives for suicide	Males		Females	
	2018–2020	2019–2020	2018–2020	2019–2020
Family problems	0.774	0.798	0.184	1
Health problems	0.599	0.865	0.849	0.447
Economic and life problems	0.056	0.077	0.325	1
Problems at work	1	0.498	1	0.423
Problems between the sexes	1	0.723	0.514	0.493
Problems at school	0.723	0.427	0.518	0.33
Other problems	0.085	0.447	1	0.137
Unknown	0.776	0.324	0.852	1

There are two major laws in Japan concerning suicide prevention: the Basic Act on Suicide Prevention and its later amendment, and the Outline of Comprehensive Measures to Prevent Suicides and its later revision. These laws established methods for gathering information regarding both completed suicides and attempted suicides, and they have provided suicide-prevention measures at various levels and from a variety of viewpoints. The two laws also incorporate important recently devised suicide-prevention measures, and thus Japan's medical personnel, government agencies, police, private entities and citizens involved in suicide prevention must understand these laws.

A limitation of the present study is that although the publicly reported numerical data that it used comprise the largest set of data that are available for Tokyo, the study used only numerical data.

It is better to carry out this kind of the study in the Republic of Kazakhstan and as soon as possible. Effective prevention measures in this item and appropriate response methods to their multi-year impacts should be established as a country, as each city in the Republic of Kazakhstan.

**Conclusion**

Japan must further develop better suicide-prevention measures including more effective access to mental healthcare; education regarding problem-solving and conflict resolution skills; the promotion of citizens' feeling of interconnectedness; the strengthening of economic support; and the identification and support of individuals who are most at risk during the COVID-19 pandemic. For this purpose, medical personnel, government agencies, the police, school, and private organizations involved in suicide prevention need to work together to devise effective measures to prevent suicides among the population—including students—during the COVID-19 pandemic. It is important that both the Republic of Kazakhstan and Japan continue to have useful discussions in various items of study.

**Author Contributions:**

*Ken Inoue: Conceptualization, methodology, data collection, validation, formal analysis, writing-original draft, writing-review and editing, and funding acquisition.*

*Tatsushige Fukunaga: Conceptualization, Validation, and writing-review and editing.*

Madina Apbassova: *Conceptualization, methodology, and Writing-review and editing*

Noriyuki Kawano, Masaharu Hoshi: *Conceptualization, Writing-review and editing, and funding acquisition.*

Nursultan Seksenbayev, Elaman Toleuov, Kamila Akkuzinova, Zhanna Karimova, Timur Moldagaliyev, Nargul Ospanova, Saulesh Apbassova, Nailya Chaizhunusova, Dariya Shabdarbayeva, Altay Dyussupov: *Conceptualization, and Writing—review and editing.*

**Funding:** This work was supported by JSPS KAKENHI Grants-in-Aid for Scientific Research (C) no. 17K09194 and no. 21K02383 awarded to K.I.; JSPS KAKENHI Grant-in-Aid for Scientific Research (A) no. 19H01149 awarded to M.H.; and JSPS KAKENHI Grant-in-Aid for Scientific Research (B) no. 19H04355 awarded to N.K.

**Conflict of Interests:** None.

#### References:

- Chaplin T.M., Aldao A. Gender differences in emotion expression in children: a meta-analytic review // *Psychol Bull.* 2013. 139 (4) : 735–765. <https://doi.org/10.1037/a0030737>.
- Charles N.E., Strong S.J., Burns L.C., Bullerjahn M.R., Serafine K.M. Increased mood disorder symptoms, perceived stress, and alcohol use among college students during the COVID-19 pandemic // *Psychiatry Res.* 2021; 296: 113706. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113706>.
- Duffy M.E., Twenge J.M., Joiner T.E. Trends in Mood and Anxiety Symptoms and Suicide-Related Outcomes Among U.S. Undergraduates, 2007–2018: Evidence From Two National Surveys // *J Adolesc Health.* 2019. 65(5): 590–598. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.04.033>.
- Elmer T., Mephram K., Stadtfeld C. Students under lockdown: Comparisons of students' social networks and mental health before and during the COVID-19 crisis in Switzerland // *PLOS ONE.* 2020; 15(7): e0236337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236337>.
- Forte A., Orri M., Brandizzi M., Iannaco C., Venturini P., Liberato D. et al. "My life during the lockdown": Emotional experiences of European adolescents during the COVID-19 crisis // *Int J Environ Res Public Health.* 2021. 18(14): 7638. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147638>.
- Fuse-Nagase Y., Marutani T., Tachikawa H., Iwami T., Yamamoto Y., Moriyama T. et al. Increase in suicide rates among undergraduate students in Japanese national universities during the COVID-19 pandemic // *Psychiatry Clin Neurosci.* 2021. 75(11): 351–352. <https://doi.org/10.1111/pcn.13293>.
- Inagaki M., Ohtsuki T., Yonemoto N., Oikawa Y., Kurosawa M., Muramatsu K. et al. Prevalence of depression among outpatients visiting a general internal medicine polyclinic in rural Japan // *Gen Hosp Psychiatry.* 2013. 35(3): 286–290. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2012.11.013>.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics // *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48(3): 452–458. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>.
- Kohls E., Baldofski S., Moeller R., Klemm S.L., Rummel-Kluge C. Mental health, social and emotional well-being, and perceived burdens of university students during COVID-19 pandemic lockdown in Germany // *Front Psychiatry.* 2021; 12: 643957. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.643957>.
- Mamun M.A. Exploring factors in fear of COVID-19 and its GIS-based nationwide distribution: the case of Bangladesh // *BJPsych Open.* 2021; 7(5): e150. <https://doi.org/10.1192/bjo.2021.984>.
- Ministry of Health, Labour and Welfare. Available from: [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_08906.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08906.html) [cited 2021 Dec 9].
- National Police Agency. Number of suicides: Suicide situation in 2018, 2019 and 2020 appendix. Available from: <https://www.npa.go.jp/publications/statistics/safetylife/jisatsu.html> [cited 2022 Aug 13].
- NHK. Available from: <https://www3.nhk.or.jp/news/special/coronavirus/data-all/> [cited 2021 Dec 9] [in Japanese].
- Nomura K., Minamizono S., Maeda E., Kim R., Iwata T., Hirayama J. et al. Cross-sectional survey of depressive symptoms and suicide-related ideation at a Japanese national university during the COVID-19 stay-home order // *Environ Health Prev Med.* 2021; 26(1): 30. <https://doi.org/10.1186/s12199-021-00953-1>.
- Prime Minister's Office of Japan. Available from: [https://www.kantei.go.jp/jp/98\\_abe/statement/2020/0229kai ken.html](https://www.kantei.go.jp/jp/98_abe/statement/2020/0229kai ken.html) [cited 2021 Dec 9].
- Shah M., Sachdeva M., Johnston H. Eating disorders in the age of COVID-19 // *Psychiatry Res.* 2020; 290: 113122. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113122>.
- Sotomayor-Beltran C., Matta-Solis H., Perez-Siguas R., Matta-Solis E., Matta-Zamudio L. Fear of COVID-19 among Peruvian people living in disadvantaged communities: a cross-sectional study // *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2021; 17: 19–25. <https://doi.org/10.2174/1745017902117010019>.
- Tang S., Xiang M., Cheung T., Xiang Y.T. Mental health and its correlates among children and adolescents during COVID-19 school closure: The importance of parent-child discussion // *J Affect Disord.* 2021; 279: 353–360. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.10.016>.
- Tokyo Metropolitan Government. Available from: <https://www.metro.tokyo.lg.jp/tosei/hodohappyo/press/2021/05/31/10.html> [cited 2021 Dec 10].
- Tokyo Metropolitan Police Department. Statics of Tokyo Metropolitan Police Department in 2018, 2019 and 2020. Available from: [https://www.keishicho.metro.tokyo.lg.jp/about\\_mpd/jokyo\\_to kei/index.html](https://www.keishicho.metro.tokyo.lg.jp/about_mpd/jokyo_to kei/index.html) [cited 2021 Oct 5].

#### Corresponding author:

**Ken Inoue** — MD, PhD, Professor, Research and Education Faculty, Medical Sciences Cluster, Health Service Center, Kochi University, Japan.

**Address:** 2-5-1, Akebono-cho, Kochi-shi, Kochi 780-8520, Japan

**E-mail:** ke-inoue@med.shimane-u.ac.jp (K. Inoue)

**Tel:** +81-88-844-8158, **Fax:** +81-88-844-8089

Получена: 15 Июня 2023 / Принята: 10 Августа 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.002

УДК 616.72-002.77-036.22:616.98(574-25)

## **РОЛЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В МЕХАНИЗМАХ ПАТОГЕНЕЗА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)**

**Кристина С. Руцкая-Морошан<sup>1</sup>, Сауле Т. Абишева<sup>1</sup>,**

**Татьяна В. Винник<sup>1,2</sup>, Бакыт А. Аубакирова<sup>3</sup>,**

**Айгерим Т. Айтказина<sup>3</sup>, Анилим Б. Әбішева<sup>4</sup>, Павел И. Ребриков<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Медицинский Университет Астана», кафедра Семейной медицины №1, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Ариэльский университет, г. Ариэль, Израиль;

<sup>3</sup> Городская многопрофильная больница №2, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> ГКП на ПХВ «Городская поликлиника 9», г. Астана, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Актуальность:** Сходство патогенетических механизмов коронавирусной инфекции с аутоиммунными процессами обусловило широкое применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в терапии COVID-19. В обзорной статье отражены актуальные современные представления о роли провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ)1,6 и ингибиторов фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в механизмах патогенеза коронавирусной инфекции. На основании данных последних исследований рассмотрены результаты использования и особенности применения препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) в лечении COVID-19 различной степени тяжести. Проанализированы итоги внедрения «репозиционированных» для терапии COVID-19 препаратов генной инженерии, отражен практический опыт их назначения в период пандемии, в том числе в проведенных клинических исследованиях.

**Цель:** анализ литературы, касающейся опыта международного использования препаратов генной инженерии в лечении коронавирусной инфекции различной степени тяжести.

**Стратегия поиска:** Поиск литературы был осуществлен с использованием баз данных PubMed, GoogleScholar и Medline за последние 3 года. Также было включено несколько содержащих концептуальную информацию источников 1996, 2001 и 2009 годов. *Критериями включения* являлись отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, мета-анализы, систематические обзоры, оригинальные полнотекстовые статьи на английском и русском языках, находящиеся в открытом доступе и содержащие статистически подтвержденные выводы. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения.

**Результаты:** По результатам нашего обзора, множество исследований указывают на корреляционную взаимосвязь между повышением уровней провоспалительных маркеров, таких как интерлейкина (ИЛ)6, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ2R, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и тяжестью течения инфекционного процесса при COVID-19. Несмотря на широкое применение препаратов различного механизма действия ГИБТ в борьбе с пандемией, наибольшую эффективность продемонстрировали препараты блокаторов ИЛ 6.

**Ключевые слова:** COVID-19, ингибиторы интерлейкина 1, ингибиторы интерлейкина 6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ .

### **Abstract**

## **THE ROLE OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL AGENTS AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)**

**Kristina S. Rutskaya-Moroshan<sup>1</sup>, Saule T. Abisheva<sup>1</sup>,**

**Tatyana V. Vinnik<sup>2</sup>, Bakyt A. Aubakirova<sup>3</sup>,**

**Aigerim T. Aitkazina<sup>3</sup>, Anilim B. Abisheva<sup>4</sup>, Pavel I. Rebrikov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> NJSC «Astana Medical University», Department of Family Medicine №1, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Ariel University, Ariel, Israel;

<sup>3</sup> City Multidisciplinary Hospital No. 2, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> City Polyclinic No. 9, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Relevance:** The similarity of the pathogenetic mechanisms of coronavirus infection (COVID-19) with autoimmune processes determined the widespread use of genetically engineered biological drugs (GEBD) in the treatment of COVID-

19. The current knowledge on the role of proinflammatory cytokines as interleukins (IL)1, 6 and inhibitors of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) is summarized, including their involvement into the pathogenetic mechanisms of coronavirus infection. Based on data of recent studies, we generalized the results of using GEBD in the treatment of varying severity COVID-19 and highlighted the features of their applying. The results of the "repositioned" biological drugs for the COVID-19 therapy were analyzed, and the practical experience of the appointment during the pandemic (including clinical studies) were reflected.

**Aim:** Analysis of literature related to on the experience of the international use of genetic engineering drugs in the treatment of coronavirus infection of varying severity.

**Search strategy:** The literature search was carried out using PubMed, GoogleScholar and Medline databases over the last 3 years. Medline databases over the past 3 years, and several sources from 1996, 2001 and 2009 containing conceptual information were also included. *Inclusion criteria* were reports on randomized and cohort studies, meta-analyses, systematic reviews, original full-text articles in English and Russian that are in the public domain and contain statistically confirmed findings. *Exclusion criteria:* brief reports, newspaper articles and personal communications.

**Results:** Based on the results of our review, many studies indicate a correlation between increased levels of pro-inflammatory markers such as interleukin (IL)6, IL8, IL10, IL2R, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and the severity of the COVID-19. Despite on the widespread use of various mechanisms GEBD drugs with in the fight against the pandemic, the greatest effectiveness was demonstrated by IL-6 blockers/

**Keywords:** COVID-19, interleukin 1 inhibitors, interleukin 6 inhibitors, tumor necrosis factor- $\alpha$ .

Түйіндеме

## ГЕНДІК-ИНЖЕНЕРЛІК БИОЛОГИЯЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ ЖӘНЕ ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ ЦИТОКИНДЕРДІҢ КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯНЫҢ (COVID-19) ПАТОГЕНЕЗ МЕХАНИЗМДЕРІНДЕГІ РӨЛІ Кристина С. Руцкая-Морошан<sup>1</sup>, Сауле Т. Абишева<sup>1</sup>, Татьяна В. Винник<sup>1,2</sup>, Бақыт А. Аубакирова<sup>3</sup>, Айгерім Т. Айтказина<sup>3</sup>, Анилим Б. Әбішева<sup>4</sup>, Павел И. Ребриков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> КеАҚ «Астана медицина университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Ариэль Университеті, Ариэль қ., Израиль;

<sup>3</sup> Көпбейінді қалалық аурухана №2, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> № 9 қалалық емхана ШЖҚ МКК, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Коронавирустық инфекцияның патогенетикалық механизмдерінің аутоиммунды процестерге ұқсастығы гендік-инженерлік биологиялық препараттарды (ГИБП) COVID-19 терапиясында кеңінен қолдануға әкелді. Шолу жаңа коронавирустық инфекцияны (COVID-19) емдеуде гендік-инженерлік биологиялық препараттарды (ГИБП) қолдану мәселесіне бағытталған. Қабынуға қарсы цитокиндердің рөлі туралы заманауи білім ұсынылған: интерлейкиндер (ИЛ)1,6 және коронавирустық инфекцияның патогенез механизмдеріндегі ісік некрозының факторы- $\alpha$  (ИФ- $\alpha$ ) тежегіштері. Соңғы зерттеулердің деректері негізінде әр түрлі ауырлық дәрежесіндегі COVID-19 емдеуде гендік-инженерлік биологиялық терапия (ГИБТ) препараттарын қолдану нәтижелері мен қолдану ерекшеліктері қарастырылған. Гендік инженерияның COVID-19 терапиясы үшін "қайта орналастырылған" препараттарды енгізу қорытындылары талданды, пандемия кезеңінде, оның ішінде жүргізілген клиникалық зерттеулерде оларды тағайындаудың практикалық тәжірибесі көрсетілді.

**Зерттеу мақсаты:** әртүрлі ауырлықтағы коронавирустық инфекцияны емдеуде гендік инженерия препараттарын халықаралық қолдану тәжірибесіне қатысты әдебиеттерге анализ жасау.

**Іздестіру стратегиясы:** әдебиеттерді іздеу соңғы 3 жылдағы PubMed, GoogleScholar және Medline дерекқорларының көмегімен жүзеге асырылды. Сондай-ақ 1996, 2001 және 2009 жылдардағы бірнеше тұжырымдамалық ақпарат көздері енгізілді. *Қосу критерийлері* рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мета-талдаулар, жүйелі шолулар, ашық қол жетімді және статистикалық расталған қорытындыларды қамтитын ағылшын және орыс тілдеріндегі түпнұсқа толық мәтінді мақалалар болды. *Шығару критерийлері:* қысқаша есептер, газет мақалалары және жеке хабарламалар.

**Нәтижесі:** біздің шолуымыздың нәтижелері бойынша көптеген зерттеулер интерлейкин (ИЛ)6, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ2R,  $\alpha$  ісік некрозының факторы (TNF- $\alpha$ ) және COVID-19 инфекциялық процесінің ауырлығы сияқты қабынуға қарсы маркерлер деңгейінің жоғарылауы арасындағы корреляциялық байланысты көрсетеді. Пандемиямен күресте ГИБТ әсерінің әртүрлі механизмі препараттарын кеңінен қолданғанына қарамастан, ил 6 блокаторларының препараттары ең жоғары тиімділікті көрсетті.

**Түйінді сөздер:** COVID-19, интерлейкин 1 ингибиторлары, интерлейкин 6 ингибиторлары, ісік некрозының факторы- $\alpha$ .

**Библиографическая ссылка:**

Руцкая-Морошан К.С., Абишева С.Т., Винник Т.В., Аубакирова Б.А., Айтказина А.Т., Эбишева А.Б., Ребриков П.И. Роль генно-инженерной биологической терапии и провоспалительных цитокинов в механизмах патогенеза коронавирусной инфекции (COVID-19) // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 13-23. doi 10.34689/SH.2023.25.4.002

Rutskaya-Moroshan K.S., Abisheva S.T., Vinnik T.V., Aubakirova B.A., Ajtkazina A.T., Abisheva A.B., Rebrikov P.I. The role of genetically engineered biological agents and proinflammatory cytokines in the pathogenetic mechanisms of the coronavirus infection (COVID-19) // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 13-23. doi 10.34689/SH.2023.25.4.002

Руцкая-Морошан К.С., Абишева С.Т., Винник Т.В., Аубакирова Б.А., Айтказина А.Т., Эбишева А.Б., Ребриков П.И. Гендік-инженерлік биологиялық терапияның және қабынуға қарсы цитокиндердің коронавирустық инфекцияның (COVID-19) патогенез механизмдеріндегі рөлі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б.13-23. doi 10.34689/SH.2023.25.4.002

**Введение**

Пандемия SARS-CoV2, повлекшая за собой более 6,5 миллионов смертей по всему миру [57], явилась угрозой для глобальной системы здравоохранения и вынудила мир к разработке методов лечения в беспрецедентных темпах. В качестве «ключей» к этиологическим и патогенетическим методам терапии COVID-19 рассматривались многие лекарственные препараты, включая аминоксинолины, антибиотики, противовирусные и противопаразитарные средства [29]. Накопленный на сегодняшний день опыт в лечении SARS-CoV2 позволяет опровергнуть эффективность ряда препаратов, таких как гидроксихлорохин, лопинавир, ритонавир, азитромицин. Более того, фактор «инфодемии» привел к развитию большого числа нежелательных побочных эффектов на фоне ятрогении и самолечения [47]. Согласно концепции знаний о механизмах патогенеза SARSCoV2, тяжесть течения инфекционного процесса определяется степенью воздействия вируса на организм хозяина, особенностями его иммунного ответа, а также влиянием присоединенной вторичной бактериальной инфекции [2].

**Цель:** анализ литературы, касающейся опыта международного использования препаратов генной инженерии в лечении коронавирусной инфекции различной степени тяжести.

**Стратегия поиска:** Поиск литературы был осуществлен с использованием баз данных PubMed, GoogleScholar и Medline за последние 3 года. Также было включено несколько содержащих концептуальную информацию источников 1996, 2001 и 2009 годов.

**Критериями включения** являлись отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, мета-анализы, систематические обзоры, оригинальные полнотекстовые статьи на английском и русском языках, находящиеся в открытом доступе и содержащие статистически подтвержденные выводы.

**Критерии исключения:** краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения.

**Результаты и обсуждение.****Роль провоспалительных медиаторов в патогенезе SARS-CoV2**

Известно, что около 20% заболевших подвержены тяжелому или критическому течению инфекции COVID-

19 [52]. По данным метаанализа (МА) [40], тяжелое течение COVID-19 сопровождается значительным повышением уровней интерлейкина (ИЛ)6, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ2R, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и снижением Т-лимфоцитов. Также имеется взаимосвязь высоких уровней ИЛ1, ИЛ6 и ФНО- $\alpha$  с тяжестью COVID-19 [11]. Ассоциация степени вирусной нагрузки с уровнем цитокинемии была обнаружена в предыдущих исследованиях [63]. Предикторами тяжести SARSCoV2 также являются высокие уровни СРБ, ферритина, лактатдегидрогеназы, Д-димер, гликопротеин 6 (KL-6), лимфопения и активация системы коагуляции [22].

Ранее было известно, что при вирусном поражении легких площадь легочного повреждения коррелировала с высоким уровнем лимфоцитов в периферической крови [64]. При патологическом исследовании биоптатов умерших от COVID-19 пациентов, среди мононуклеарных воспалительных инфильтратов легочной ткани, также, отмечалось преобладание лимфоцитов [61].

Гиперреактивность иммунной системы, высокая проницаемость капилляров наряду с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов обуславливают развитие широкоизвестного синдрома цитокинового шторма (ЦШ) на фоне COVID-19. Он проявляется обширным системным воспалением, полиорганной дисфункцией, гемодинамической нестабильностью и, в наиболее тяжелых случаях, смертью [4]. Синдром ЦШ является следствием ряда аутоиммунных заболеваний и инфекции [16].

Важную роль в патогенезе COVID-19 может играть ФНО- $\alpha$  - плейотропный медиатор острых и хронических системных воспалительных реакций. ФНО- $\alpha$  участвует в регуляции апоптоза и пролиферации клеток, противоопухолевых реакциях, контроле над воспалением и гомеостазом [12]. Отмечена его тесная связь с другими цитокинами. Так, при подавлении ФНО- $\alpha$  при активном ревматоидном артрите происходит быстрое снижение концентраций ИЛ1, ИЛ6, фактора роста эндотелия сосудов и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (G-CSF) [18].

На рисунке 1 представлено влияние инфекции COVID-19 на патофизиологические компоненты иммунной системы.

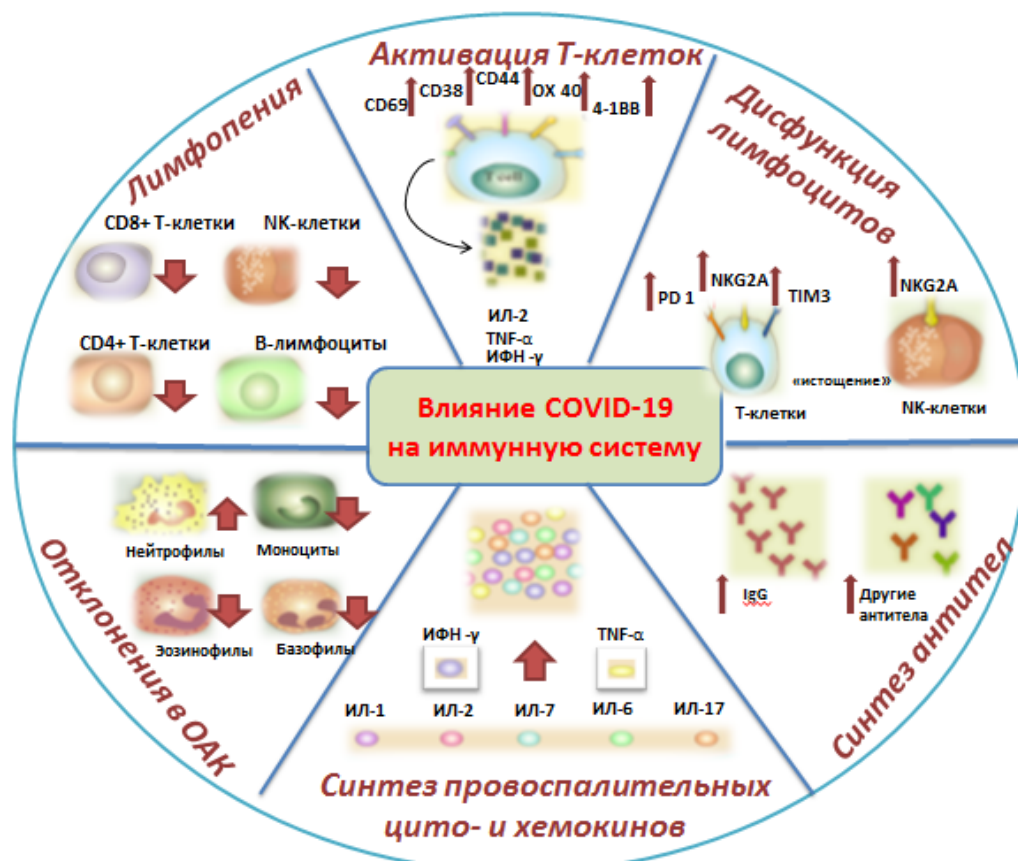


Рисунок 1. Отражение иммунопатологических процессов при инфицировании COVID-19.

(Figure 1. Representation of immunopathological processes during COVID-19 infection).

Блокирование ФНО- $\alpha$  снижает уровни СРБ, сывороточного амилоида А (SAA1), фибриногена и протромбина, что может влиять на вероятность тромбозных осложнений [1]. Lai W.Y. и соавт. [34] сообщали, что при остром повреждении легких лечение ФНО – аптамерами уменьшало неблагоприятный прогноз за счет улучшения оксигенации, предотвращения капиллярной утечки, уменьшения альвеолярной инфильтрации нейтрофилами и подавления экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов в легочной ткани.

Доказано, что воспалительный ответ ФНО- $\alpha$  – ИЛ1 $\beta$  в случае тяжелого течения SARS-CoV2 является доминирующим; при этом, интерферон (ИФН)1 играет роль катализатора в индуцируемом ФНО- $\alpha$  – ИЛ1 $\beta$  воспалении [33]. Можно предполагать, что на ранних стадиях COVID-19 происходит высвобождение ФНО- $\alpha$  в кровяное русло в избыточных количествах.

Giamarellos-Bourboulis E.J. и соавт. [24] отметили устойчивую гиперпродукцию ФНО- $\alpha$  и ИЛ 6 у пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19. Помимо этого, гипертрофическая реакция сопровождалась нарушением регуляции лимфоцитов, дефицитом CD4-клеток и В-клеточной лимфопенией. Вызывает интерес факт изолированного повышения ФНО у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, хроническим заболеванием почек и хронической сердечной недостаточностью [13]. Можно полагать, что данный маркер является независимым предиктором тяжелого течения коронавирусной инфекции у пациентов, с отягощенным коморбидным фоном.

Вероятно, ингибирование цитокинов может препятствовать повреждению тканей у пациентов с COVID-19 и другими инфекционными заболеваниями. Современные знания механизмов патогенеза COVID-19 явились обоснованием к изучению влияния блокаторов интерлейкинового ряда и ингибиторов ФНО- $\alpha$  на течение SARS-CoV2.

#### Место биологической терапии в лечении COVID-19

Новейшие терапевтические подходы к SARS-CoV-2 сводятся к назначению противовирусных препаратов на этапе вирусной репликации, начальных клинических проявлений с легкими, умеренными конституциональными симптомами и поражением верхних дыхательных путей. Обоснованием к применению иммуномодулирующих средств является прогрессирование двусторонней пневмонии с тяжелой одышкой, гипоксемией, кислород-зависимостью и ростом провоспалительных маркеров. Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний США (NIAID) были разработаны стратегические подходы к назначению иммуномодулирующей терапии в зависимости от шкалы прогрессирования COVID-19.

#### ИЛ 1

Участие блокаторов ИЛ1 в механизмах иммунного ответа при тканевом повреждении и вирусных инфекциях [54] привлекло к ним пристальное внимание и послужило «толчком» к назначению при тяжелой форме COVID-19. Эффективность антагонистов ИЛ1 при септических состояниях с признаками синдрома активации макрофагов (SAM) была доказана ранее [53].





Рисунок 2. Возможности патогенетической терапии в зависимости от степени тяжести COVID-19.

(Figure 2. Options of pathogenetic therapy depending on the course of COVID-19).

**Темно - синим цветом** выделены препараты, рекомендованные на основании крупных РКИ, **светло-голубым** – небольших обсервационных исследований/случай – контроль.

**FiO2** – фракция вдыхаемого кислорода, **pO2** - парциальное давление кислорода, **SpO2** - сатурация, **GM-CSF** - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

В настоящее время хорошо изучены три препарата блокаторов ИЛ1: анакинра, рилонацепт (для подкожного введения) и канакинумаб (для подкожного и внутривенного введения). Существует два механизма действия ингибиторов ИЛ1: связывание с рецептором ИЛ1 (анакинра) и прямое связывание с ИЛ1 (рилонацепт, канакинумаб). Анакинра является биоинженерной формой природного антагониста рецептора ИЛ1 (IL-1ra); канакинумаб - моноклональное человеческое антитело к ИЛ1β. Высокие значения ИЛ1, преимущественно ИЛ1β зафиксированы в крови у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [58]. Предполагается, что раннее блокирование активации рецептора ИЛ1 снижает последующую секрецию ИЛ6 и ИЛ8, уменьшая, тем самым, риски эскалации синдрома ЦШ.

В таблице 1 обобщены результаты серии исследований, изучавших эффективность блокаторов ИЛ1 у госпитализированных пациентов с COVID-19.

В мультицентровом исследовании CORIMUNO-ANA-1 [55] (n = 116) сравнили группы пациентов, получавших анакинру (n=59) и стандартную терапию (СТ). Отсутствовали различия по летальности и потребности в 14-дневной ИВЛ в основной (95% и 47%; ДИ 0,33 – 0,59) и контрольной (95% и 51%; ДИ 0,36 – 0,62) группах. Позднее исследование подверглось критике, поскольку единственным указывающим на процесс гипервоспаления иммунологическим критерием являлся

уровень СРБ в плазме крови выше 25 мг/л. Аналогичные результаты получены в исследовании REMAP-CAP [15]. В группе лечения анакинрой (n= 378) не обнаружено увеличения выживаемости (относительный риск, ОР 0.97; 95% ДИ 0.66 - 1.40) и снижения потребности в интенсивной терапии (ОР 0.99; 95% ДИ 0.74-1.35). Важно отметить, что в критериях включения CORIMUNO-ANA-1 и REMAP-CAP отсутствовала стратификация пациентов по иммунологическому профилю. Напротив, SAVE [32] и SAVE-MORE [51] продемонстрировали очевидное преимущество использования анакинры. В качестве иммунологического предиктора тяжести пневмонии рассматривался растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназы (suPAR). В третьей фазе двойного слепого РКИ SAVE-MORE [51] участвовали 594 пациента с COVID-19 - ассоциированной пневмонией средней и тяжелой степени тяжести. Из них 405 получали анакинру. Шансы клинического улучшения в группе лечения анакинрой были выше на 2,78, а летальность ниже на 3,7%. По данным систематического обзора (СО) [41], комбинация анакинры с ГКС обладает преимуществом по сравнению с моно/СТ. Данное сочетание обеспечило снижение риска смерти (ОР 0,64; 95% ДИ 0,50-0,81; p = 0,003) по сравнению с группой СТ (ОР 0,44; 95% ДИ 0,35-0,55; p<0,0001) и монотерапии (ОР 0,68; 95% ДИ 0,57-0,81; p< 0,0001) соответственно.



Таблица 1.

**Результаты исследований эффективности ингибиторов ИЛ1 у пациентов с COVID-19.***(Table 1. Results of studies on the effectiveness of IL1 inhibitors in patients with COVID-19).*

Препарат	Название исследования/ регистрационный номер	Дизайн / размер выборки	Критерии включения	Первичные исходы	Выводы
Анакинра	CORIMUNO-ANA-1 (NCT04341584) [55]	Мультицентровое, РКИ n=153	Пациенты с умеренным течением SARSCoV2.	Летальность, потребность в неинвазивной/инвазивной ИВЛ на 4 день терапии.	Не выявлено улучшения в исходах у пациентов, получавших анакинру.
	REMAP-CAP (NCT02735707) [15]	Мультицентровое, РКИ n= 2274	Пациенты с тяжелым течением SARSCoV2, нуждающиеся в органной поддержке	Летальность, потребность в органной поддержке на 21 день терапии.	Не выявлено улучшения в исходах у пациентов, получавших анакинру.
	SAVE [32] (NCT04357366)	Open-label, нерандомизированное n=130	Пациенты с подтвержденным SARSCoV2 и уровнем suPAR в плазме крови $\geq 6$ нг/мл	Прогрессирование тяжелой дыхательной недостаточности на 14 день госпитализации.	Раннее использование анакинры с контролем suPAR снижало уровень тяжелой ДН; нормализация уровня провоспалительных цитокинов.
	SAVE-MORE [51] (NCT04680949)	РКИ 3 фаза n=606	Пациенты с подтвержденным SARSCoV2 и уровнем suPAR в плазме крови $\geq 6$ нг/мл	Оценка клинического статуса по шкале прогрессирования ВОЗ (WHO Clinical Progression ordinal Scale) на 28 день терапии.	В группе лечения анакинрой клиническое улучшение наступало к 14 дню терапии, эффект продолжался до 28 дня.
Анакинра +ГКС	Систематический обзор [41]	Ретроспективный наблюдательный анализ n=5776	Пациенты с подтвержденным SARSCoV2.	Летальность.	Снижение уровня летальности при использовании комбинации анакинры с ГКС терапией
Канакинумаб	CAN-COVID (NCT04362813) [35]	РКИ 3 фаза n=454	Пациенты с подтвержденным SARSCoV2, гипоксией (без потребности в ИВЛ) и системным воспалением.	Выживаемость без прогрессирования потребности в ИВЛ с 3 по 29 день.	Лечение канакинумабом не повлияло на выживаемость.

**ИЛ-6**

Секретируемый моноцитами и макрофагами на фоне гипервоспаления и инфекции ИЛ6 является одним из ключевых медиаторов при синдроме ЦШ [37]. К его «иммуновоспалительным» свойствам относят регуляцию острофазового ответа (синтез белков острой фазы, лихорадка), активацию Т-хелперных 17 (Th17) клеток, Т-фолликулярных Тh-клеток, синтез антител В-клетками в комбинации с ИЛ21, стимуляцию гемопоэза, неоангиогенез [3]. Важным компонентом регуляции цитокиновой сети является «цитокиновая сигнализация»,

включающая классическую (цис-сигнализацию) и транс-путь [46]. В первом случае ИЛ6 присоединяется к мембраносвязанному клеточному рецептору (мИЛ6Р), который локализуется на иммунных клетках макрофагов, нейтрофилов, CD4 Т-клетках, гепатоцитах, мегакариоцитах и клетках эпителия кишечника. Образованный комплекс связывается с гликопротеин-130 (gp-130) структурой и стимулирует опосредованный макрофагами и нейтрофилами иммунный ответ путем стимуляции Th17- и Th22-клеток и подавления Т-регуляторных клеток. В транс-сигнальном пути ИЛ-6 присоединяется к растворимому

рецептору (рИЛ6Р), присутствующему на поверхности не иммунных эндотелиальных клеток. Это приводит к высвобождению фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), ИЛ-8, эспрессии Е-кадгерина на эндотелиальных клетках. В свою очередь, они увеличивают проницаемость легочных капилляров и играют важную роль в легочной дисфункции при ОРДС [52]. Вероятно, патогенные эффекты ИЛ-6 в большей степени опосредованы «транс-путем» по сравнению с «классическими» сигнальными путями [46].

Ранее сообщалось о взаимосвязи высокого уровня ИЛ6 с тяжестью состояния пациентов с респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и ближневосточным респираторным синдромом (БВРС), вызванными другими формами коронавируса [36]. По данным МА [5], пороговые значения ИЛ 6 выше 55 пг/мл при COVID-19 связаны с тяжелым и критическим течением инфекции. Высокие уровни ИЛ6 приводят к альвеолярно-капиллярному блоку [21] и являются предикторами потребности в ИВЛ [27].

Ингибиторы ИЛ6 включают в себя гуманизированные моноклональные антитела (МАТ) тоцилизумаб (ТОЦ), сарилумаб (САР), которые связываются с мИЛ6Р и рИЛ6Р и игибируют оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации; силтуксимаб является химерным МАТ против ИЛ6.

По данным мультицентровых РКИ [48,55] использование ТОЦ в сочетании с кортикостероидами обеспечивало умеренное снижение летальности у пациентов с тяжелым и критическим COVID-19. В исследовании REMAP-CAP [15] оценили выживаемость пациентов, получавших антагонисты ИЛ 6 с тяжелым течением COVID-19. Из них, 353 человек получали ТОЦ, 48 - САР и 402 - СТ. Применение ТОЦ и САР, получающих поддержку в отделении интенсивной терапии пациентов, улучшало клинические исходы,

включая 90-дневную выживаемость (ОР 1,61; 95% ДИ 1,25-2,08). Схожие результаты получены в исследовании RECOVERY (n=4116). Летальность пациентов составила 31% и 35% в контрольной группе (95% ДИ 0,76-0,94; p=0,0028). Более того, получавшие ТОЦ пациенты имели большую вероятность выписки из больницы на 28 день (57% и 50%; ОШ 1,22; 1,12-1,33; p<0,0001) и меньшую вероятность инвазивной ИВЛ или смерти (35% и 42%; ОШ 0,84; 95% ДИ 0,77-0,92; p<0,0001).

МА [30] подтвердил, что использование антагонистов ИЛ6 ассоциировано со снижением 28-дневной летальности (ОР 0,88; 95% ДИ 0,82-0,95) и потребности в ИВЛ (ОР, 0,79; 95% ДИ 0,71-0,88). Интересно, что частота нежелательных явлений (НЯ) в группе лечения ТОЦ была ниже, чем в контрольной (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,71-0,97). Существенных различий с группой лечения САР не обнаружено (ОШ 1,12; 95% ДИ 0,89-1,40). По данным СО [49], терапия ТОЦ достоверно снижает риски интубации, летальности и сокращает длительность пребывания в стационаре без увеличения риска вторичной инфекции при умеренном и тяжелом течении COVID-19.

Сообщалось о минимальных побочных эффектах и хорошем профиле безопасности САР [10], однако в терапии COVID-19 следует отдавать предпочтение использованию ТЦЗ ввиду большего уровня доказательности [42]. Авторитетные международные источники [42,7] одобряют использование ТОЦ в его предпочтительной комбинации с дексаметазоном у госпитализированных пациентов при нарастании дыхательной недостаточности, потребности в кислородотерапии, неинвазивной или инвазивной ИВЛ. Таблица 2 обобщает ключевые моменты терапии препаратами ИЛ6 среди госпитализированных пациентов с COVID-19.

Таблица 2.

**Ключевые аспекты терапии ингибиторами ИЛ6 при COVID-19.**

(Table 2. Key aspects of IL6 inhibitor therapy in COVID-19).

Препарат	Показания к назначению в исследованиях off-label [14,25,61]	Режим дозирования	Зафиксированные НЯ [43,45]	Рекомендации [42,7]
Тоцилизумаб	Признаки гипертвспаления с ОРДС при подтвержденном COVID-19. Сочетание данных КТ ОГК (объем поражения паренхимы – более 50%), снижение SpO2, СРБ > 60 мг/л, рост СРБ в 3 раза на 8-14 день. – лихорадка > 38°С в течение 5 дней; – лейкоциты < 3,0*109/л;	До 400 мг (4-8 мг/кг) в/в, при недостаточности клинического эффекта повторить через 12 часов. Общая доза не более 800 мг.	Увеличение рисков развития грибковой ко-инфекции (ОР = 2.02; 95% ДИ 1.05–3.90, p = 0.036).  Повышение трансаминаз, нейтропения, панцитопения, инфузионные реакции, вторичные инфекции.	Одобен к использованию у кислородазисимых пациентов с клиническими признаками системного воспалительного процесса и быстрым усугублением ДН: клиникой ОРДС и ЦШ после определения ИЛ 6 (более 5-6 норм) совместно с дексаметазоном за исключением случаев, когда есть противопоказания к назначению кортикостероидов.
Сарилумаб	– абсолютное число лимфо-цитов < 1*109/л – ферритина > 500 нг/мл;	200 – 400 мг п/к или в/в однократно		Использование возможно при отсутствии ТЦЗ. Ввиду большей доказательности, следует отдавать предпочтение использованию ТЦЗ.
Силтуксимаб	– ИЛ-6 > 40 пк/мл	11 мг/кг в/в однократно (700-1200 мг), средняя доза -900 мг		

### **Ингибиторы ФНО- $\alpha$**

Данные первой волны пандемии демонстрировали восприимчивость получающих блокаторы ФНО- $\alpha$  пациентов к инфекции SARS-CoV-2 [28]. Предполагалось, что данная группа пациентов относится к группе риска по инфицированию и развитию осложнений COVID-19 [8]. Напротив, факт анти ФНО-терапии у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов с ИБПЗ [39], псориазом [31] и ВЗК [6] был ассоциирован со снижением риска госпитализации. По данным регистра SECURE-IBD (Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion) [56], частота госпитализации получающих ФНО-терапию пациентов (n=2216) составила 9,5%. Частота летальности и потребности в ИВЛ не превышали 1%. Для сравнения, летальность получавших сульфасалазин и месаламин пациентов (n=2035) составила 3%, частота неблагоприятных прогнозов - 6%. Имеется мнение, что факт лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  не является фактором риска тяжелого течения COVID-19, играет протективную роль и снижает вероятность госпитализации [9,23].

Современные анти-ФНО препараты включают в себя Адалimumаб (Хумира), Инфликсимаб (Ремикейд), Голimumаб (Симпони) и Цертолизумаб пегол (Симзия). Комбинированное лечение инфликсимабом (ИНФ) приводило к клиническому и биохимическому улучшению при Болезни Кавасаки, осложненной САМ [50]. Учитывая схожесть патофизиологических процессов САМ и синдрома ЦШ, ИНФ может играть важную роль в терапии COVID-19.

Тем не менее, в открытых РКИ не отмечалось значимого улучшения в первичных исходах пациентов с COVID-19, получающих анти-ФНО терапию. В Американском исследовании ACTIV-1 (n=1033) [44] не выявлено значимых различий по времени выздоровления на 28 день в группе лечения ИНФ (n=517) по сравнению с плацебо (n=516) (ОР 1,13; 95% ДИ 0,99-1,29; p=0,063). Однако лечение ИНФ было ассоциировано с улучшением клинического статуса на 14 день (ОР 1,32; 95% ДИ 1,05-1,66) и снижением вероятности смерти на 41% по сравнению с плацебо (ОР 0,59, 95% CI 0,39-0,90). В РКИ CATALYST [19] проведено сравнение групп пациентов, получавших ИНФ (n=35), налимумаб (НАМ) (n=57) и СТ (n=54). Эффективность терапии оценивали по снижению уровня СРБ, которое наблюдалось в 97% и 15% случаев в группе лечения ИНФ и НАМ соответственно. Различий по показателям летальности в группах не выявлено. Частота НЯ в группе лечения ИНФ оказалась выше на 19% по сравнению с группой СТ. В РКИ AVID-CC [17] изучалась эффективность адалimumаба в комбинации с ремдесивиром и дексаметазоном. Результаты также не выявили статистически значимых различий в летальности и потребности в ИВЛ между основной и контрольной группой (p=1).

Назначение ингибиторов ФНО- $\alpha$  с целью терапии COVID-19 ограничено их потенциальными побочными эффектами в виде иммуносупрессии [26]. Благодаря иммуносупрессивной активности, ингибиторы ФНО- $\alpha$  способны инициировать бактериальные, микобактериальные и реактивировать латентные

инфекции, включая туберкулез и гепатит В [59]. По данным СО и МА [38], у получающих анти-ФНО терапию пациентов уровень заболеваемости вторичными инфекциями и туберкулезом выше на 40% и 250% соответственно. Широко известно о ФНО- $\alpha$ -ассоциированных НЯ, таких, как саркоидоз, васкулит, псориаз, псориазоподобные поражения, увеиты, а также демиелинизирующие расстройства центральной и периферической нервной системы [60].

Несмотря на опасность иммуносупрессии, лишь небольшая часть пациентов прекратили прием анти-ФНО препаратов во время пандемии [20]. Принципиально важным моментом в продолжении терапии в эпоху COVID-19 остается дифференциация когорт пациентов с негативными прогнозами с целью минимизации связанных с иммуносупрессией потенциальных рисков [31]. В настоятельных рекомендациях до начала терапии по-прежнему остаются скрининг на гепатиты, латентный туберкулез и оценка рисков венозной тромбоэмболии [59].

### **Заключение**

На протяжении трех лет пандемия COVID-19 представляет собой серьезную угрозу и рассматривается как глобальная чрезвычайная ситуация в области здравоохранения. Стремительный рост инфекции потребовал поиска быстрых и эффективных методов лечения с целью предотвращения ее дальнейшего распространения. Ингибирование провоспалительных цитокинов играет важнейшую роль в патогенетической терапии коронавирусной инфекции. Изучение эффективности препаратов ГИБТ занимает большой удельный вес в фармакотерапии не только иммуновоспалительных ревматических, но и инфекционных заболеваний. Дальнейшая расшировка механизмов, которые определяют физиологические и патологические эффекты провоспалительных цитокинов, в настоящее время имеет принципиальное значение для мирового прогресса в сфере медицины.

### **Заявление о конфликте интересов**

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Конфликт интересов отсутствует.*

*Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

*Данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.*

### **References:**

- 1 Аронова Е.С., Белов Б.С. Перспективы применения ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  у больных COVID-19 // Современная ревматология. 2021. №15(2). С. 89-93. doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-89-93
- 2 Белобородова Н.В., Зуев Е.В., Замятин М.Н., Гусаров В.Г. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы // Общая реаниматология. 2020. №16(6). С. 65-90. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-0-1
- 3 Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических

заболеваниях: достижения, перспективы и надежды // Научно-практическая ревматология. 2017. №55(6). С.590-599. doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599.

4. Рущая-Морошан К.С., Абишева С.Т., Лула А.М. Общность патогенетических аспектов, аутоиммунитета и фармакотерапии при коронавирусной инфекции (COVID-19) и иммуновоспалительных ревматических заболеваниях // Современная ревматология. 2022. № 16(5). С.82-87. doi.org/10.14412/1996-7012-2022-5-82-87

5. Aziz M., Fatima R., Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis // J Med Virol. 2020. №92(11): 2283–2285. doi: 10.1002/jmv.25948.

6. Bamias G., Kokkotis G., Christidou A., Christodoulou D.K. et al. The natural history of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study by the Hellenic Society for the study of IBD // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021. №33(1S Suppl 1): 810-817. doi: 10.1097/MEG.0000000000002267.

7. Bartoletti M., Azap O., Barac A., Bussini L. et al. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management // Clin Microbiol Infect. 2022. №28(2): p. 222-238. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.007

8. Brito C.A., Paiva J.G., Pimentel F.N., Guimarães R.S., Moreira M.R. COVID-19 in patients with rheumatological diseases treated with anti-TNF // Ann Rheum Dis. 2021. №80: e62. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218171

9. Cappello M., Busacca A., Guida L. The course of COVID-19 in inflammatory Bowel disease: protective role of TNF antagonists // Gastroenterology. 2021. №160: 1885-1886. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.087

10. Chamlagain R., Shah S., Sharma Paudel B. et al. Efficacy and Safety of Sarilumab in COVID-19: A Systematic Review // Interdiscip Perspect Infect Dis. 2021. eCollection 2021: 8903435.

11. Chen L., Liu H.G., Liu W., Liu J. et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia // Zhonghua Jie. 2020. №6; 43(0):E005. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005

12. Croft M. The role of TNF superfamily members in T-cell function and diseases // Nature Rev Immunol. 2009. Vol. 271№9: 85-89 doi: 10.1038/nri2526

13. Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.H., Beckmann N.D., Nirenberg S., Wang B. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival // Nat Med. 2020. № 26: 1636–1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.

14. Della-Torre E., Campochiaro C. et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 with Pneumonia systemic hyperinflammation: an open-label cohort study// Ann Rheum Dis. 2020. № 79(10): 1277-1285. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218122

15. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab, and anakinra for critically ill patients with COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial // Preprint at medRxiv. 2021. 21259133. doi.org/10.1101/2021.06.18.21259133

16. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine storm // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383 №23: 2255–2273. doi:10.1056/NEJMra2026131

17. Fakharian A., Barati S., Mirenayat M., Rezaei M. et al. Evaluation of adalimumab effects in managing severe cases of COVID-19: A randomized controlled trial // Int Immunopharmacol. 2021. № 99: 10796. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107961.

18. Feldmann M., Maini R.N. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned // Annu Rev Immunol. 2001. Vol. 163 №19:96-104 doi: 0.1146/annurev.immunol.19.1.163.

19. Fisher B.A., Veenith T., Slade D. et al. Namilumab or infliximab compared with standard of care in hospitalised patients with COVID-19 (CATALYST): a randomised, multicentre, multi-arm, multistage, open-label, adaptive, phase 2, proof-of-concept trial // Lancet Respir Med. 2022. №10(3): 255-266. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00460-4.

20. Fragoulis G.E., Evangelatos G., Arida A. et al. Treatment adherence of patients with systemic rheumatic diseases in COVID-19 pandemic // Ann Rheum Dis. 2021. №80,4: 60-67 doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217935

21. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 // J Med Virol. 2020. №92(7): 791-796. doi:10.1002/jmv.25770

22. Garcia P.D.W., 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. Clin. Med. 2020. №25: 100449. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100449

23. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S., Carmona L. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry // Ann Rheum Dis.2020. № 79: p 859–866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871

24. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure // Cell Host Microbe. 2020. №27: 992–1000. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009

25. Gritti G., Raimondi F., Ripamonti D. et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support // Leukemia. 2021. Vol. 35: 2710–2714. doi: 20048561v1

26. Guo Y., Hu K., Li Y., Lu C., Ling K., Cai C., Wang W., Ye D. Targeting TNF-α for COVID-19: Recent Advanced and Controversies // Front Public Health. 2022. №10: 833967. doi: 10.3389/fpubh.2022.833967

27. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19// J Allergy Clin Immunol. 2020. №146(1):128–136. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.

28. Keewan E., Beg S., Naser S.A. Anti-TNF-alpha agents modulate SARS-CoV-2 receptors and increase the risk of infection through notch-1 signaling // Front Immunol 2021. №12:641295. doi.org/ 10. 3389/ fimmu. 2021. 641295

29. Ko H.K., Yu W.K., Pan S.W. et al. Consensus statement and recommendations on the treatment of COVID-19 // J Chin Med Assoc. 2022. 85(1): 5-17. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000617.

30. Koh D.H., Choi M., Ryoo S., Huh K. et al. Clinical efficacy and safety of interleukin-6 receptor antagonists (tocilizumab and sarilumab) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Emerg Microbes Infect.* 2022. №11(1): 1154-1165. doi: 10.1080/22221751.2022.2059405.
31. Kridin K., Schonmann Y., Damiani G. et al. Tumor necrosis factor inhibitors are associated with a decreased risk of COVID-19-associated hospitalization in patients with psoriasis-A population-based cohort study // *Dermatol Ther.* 2021. №34: e15003. doi: org/ 10.1111/dth.15003
32. Kyriazopoulou E. et al. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19 // *eLife.* 2021. vol. 10: 66125. doi:10.7554/eLife.66125
33. Lee J.S., Park S., Jeong H.W., et al. Immunophenotyping of COVID19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID19 // *Sci Immunol.* 2020. Vol. 10 №5(49): 554. doi: 10.1126/sciimmunol.abd1554.
34. Lai W.Y., Wang J.W., Huang B.T., Lin E.P., Yang P.C. A Novel TNF- $\alpha$ -Targeting Aptamer for TNF- $\alpha$ -Mediated Acute Lung Injury and Acute Liver Failure // *Theranostics.* 2019. Vol. 28 № 9: 1741-1751. doi: 10.7150/thno.30972.
35. Landi L., Ravaglia C., Russo E., Cataleta P., et al. Blockage of interleukin-1 $\beta$  with canakinumab in patients with Covid-19// *Sci Rep.* 2020. №10(1): 217. doi: 10.1038/s41598-020-78492-y.
36. Lau S., Lau C., Chan K.H. et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment // *J Gen Virol.* 2013. №94 (12): 2679-2690. doi: 10.1099/vir.0.055533-0.
37. Maude S.L., Barrett D., Teachey D.T. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies // *Cancer J.* 2014. №20(2): 119-122. doi: 10.1097/PPO.0000000000000035.
38. Minozzi S., Bonovas S., Lytras T., Pecoraro V., et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis // *Expert Opin Drug Saf.* 2016. №15: 11-15. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783.
39. Mikuls T.R., Johnson S.R., Fraenkel L., Arasaratnam R.J. et al. American College of rheumatology guidance for the management of adult patients with rheumatic disease during the COVID-19 pandemic // *Arthritis Rheumatol.* 2020. №72: 1241-1251. doi: 10.1002/art.41437
40. Mulchandani R., Lyngdoh T., Kakkar A.K. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: systematic review and meta-analysis // *Eur J Clin Invest.* 2021. №5: 1-21. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005
41. Narain Sonali et al. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm // *Chest.* 2021. Vol. 159(3): 933-948. doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.275
42. National Institute of Health. Treatment guidelines for COVID. National Institute of Health. 2022. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
43. Nikanjam M., Yang J., Capparelli E. Population pharmacokinetics of Siltuximab: impact of disease state // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019. №84(5): 993-1001. doi:10.1007/s00280-019-03939-7.
44. O'Halloran J., Kedar E., Anstrom K.J., McCarthy M.W. et al. Infliximab for Treatment of Adults Hospitalized with Moderate or Severe Covid-19 // *medRxiv [Preprint].* 2022. 09.22.22280245. doi: 10.1101/2022.09.22.22280245.
45. Peng J., Fu M., Mei H., Zheng H. et al. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis // *Rev Med Virol.* 2022. №32(3): e2295. doi: 10.1002/rmv.2295.
46. Potere N., Batticciotto A., Vecchié A., Porreca E. et al. The role of IL-6 and IL-6 blockade in COVID-19 // *Expert Rev Clin Immunol.* 2021. №17(6): 601-618. doi: 10.1080/1744666X.2021.1919086.
47. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M., Preziosi M.P., Sathiyamoorthy V. et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results // *N Engl J Med.* 2021. №11 (6): 497-511. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2023184>
48. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet.* 2021. Vol. 397: 1637-1645. doi: 10.1080/22221751.2022.2059405.
49. Rezaei Tolzali M.M., Noori M., Shokri P., Rahmani S., Khanzadeh S. et al. Efficacy of tocilizumab in the treatment of COVID-19: An umbrella review // *Rev Med Virol.* 2022. №32(6): e2388. doi: 10.1002/rmv.2388.
50. Rivera-Rodriguez L., Pardo-Diaz E., Moreno-Espinosa S., Scheffler-Mendoza S. et al. Use of infliximab in the treatment of macrophage activation syndrome complicating Kawasaki disease // *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021. № 43: 448-451. doi: 10.1097/MPH.0000000000001756
51. Rovina N., Akinosoglou K., Eugen-Olsen J., Hayek S., Reiser J., Giamarellos-Bourboulis E.J. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia // *Crit Care.* 2020. Vol. 24(1): 187. doi: 10.1186/s13054-020-02897-4.
52. Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Sirotti S. et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? // *Clin Exp Rheumatol.* 2021. №38(2): 337-342. doi: 10.55563/clinexprheumatol/xcdary.
53. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W., Amdur R.L. et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial // *Crit Care Med.* 2016. №44(2): 275-281. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
54. Sims J.E., Smith D.E. The IL-1 family: regulators of immunity // *Nat Rev Immunol.* 2010. №10(2): 89-102. doi: 10.1038/nri2691
55. Tharaux P.L. et al. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial // *Lancet Respir. Med.* 2021. №9: 295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7.
56. Ungaro R.C., Brenner E.J., Agrawal M. et al. Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research

Exclusion for Inflammatory Bowel Disease (SECURE-IBD) Research Group. Impact of Medications on COVID-19 Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: Analysis of More Than 6000 Patients From an International Registry // *Gastroenterology*. 2022. №162(1): 316-319 doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.011.

57. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard WHO coronavirus (COVID-19) dashboard with vaccination data <https://covid19.who.int>. (Accepted: 25.10.2022)

58. Van de Veerdonk Ye.Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // *J Infect*. 2020. №80(6):607-613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037. Epub 2020 Apr 10.

59. Wang Q., Liu J., Shao R. et al. Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: a systematic review and meta-analysis // *Rheumatol Int*. 2021. №41: 851–861. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04803-9>

60. Wendling D., Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF- $\alpha$  agents in inflammatory diseases // *Expert Rev Clin Immunol*. 2014. №10: 159–169. doi: 10.1586/1744666X.2014.866038

61. Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment of COVID-19 patients with tocilizumab // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020. №117(20): 10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117

62. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med*. 2020. №8(4): 420–427. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076

63. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Yang M., Wang F., et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome // *medRxiv*. 2020. №3(2). doi: 10.1101/2020.03.02.20029975

64. Zinkernagel R.M. Immunology taught by viruses // *Science*. 1996. №271: 173-178. doi: 10.1126/science.271.5246.173

#### References: [1-4]

1. Aronova E.S., Belov B.S. Perspektivy primeneniya inhibitorov faktora nekroza opukholi  $\alpha$  u bol'nykh COVID-19 [The Prospects of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors use in patients with COVID-19]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern Rheumatology Journal]. 2021. №15(2): 89-93. [In Russian]

2. Beloborodova N.V., Zuev E.V., Zamyatin M.N., Gusarov V.G. Etiotropnaya terapiya COVID-19: kriticheskii analiz i perspektivy [Causal Therapy of COVID-19: Critical Review and Prospects]. *Obshchaya reanimatologiya* [General Reanimatology]. 2020. №16(6): 65-90. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-0-1> (Accepted: 16.06.2020) [in Russian]

3. Nasonov E.L., Lila A.M. Ingibitsiya interleikina 6 pri immunovospalitel'nykh revmaticheskikh zabolevaniyakh: dostizheniya, perspektivy i nadezhdy [Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Rheumatology Science and Practice]. 2017. №55(6): 590-599 [In Russian].

4. Rutsкая-Moroshan K.S., Abisheva S.T., Lila A.M. Obshchnost' patogeneticheskikh aspektov, autoimmuniteta i farmakoterapii pri koronavirusnoi infektsii (COVID-19) i immunovospalitel'nykh revmaticheskikh zabolevaniyakh [Shared features of pathogenetic aspects, autoimmunity and pharmacotherapy in coronavirus infection (COVID-19) and immunoinflammatory rheumatic diseases]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern Rheumatology Journal]. 2022. №16(5): 82-87. [in Russian].

#### Контактная информация:

Рутская-Морошан Кристина, докторант 2 года обучения НАО «Медицинский университет Астана», город Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Бейбитшилик 49 а.

E-mail: [ruts kayakristina@gmail.com](mailto:ruts kayakristina@gmail.com)

Телефон: +77071806698

Received: 10 June 2023 / Accepted: 22 August 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.003

UDC 615.371:578.834.1(574)

## **CROSS-SECTIONAL STUDY OF THE LEVEL OF PUBLIC TRUST IN VARIOUS SOURCES OF INFORMATION REGARDING COVID-19 AND ITS ASSOCIATION WITH SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND COVID-19 VACCINE UPTAKE AMONG KAZAKHSTANI POPULATION**

**Assel E. Bukharbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6170-1527>

**Akbope K. Myrkassymova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2134-2494>

**Balnur A. Iskakova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5862-5375>

**Aigulsum K. Izenkova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3850-8689>

**Lyailya Z. Alekshcheva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8663-5987>

**Assel K. Izenkova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3765-8036>

**Maral A. Yerdenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4375-9506>

**Baurzhan S. Zhussupov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8240-2753>

**Kuanysh B. Karibayev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5452-8076>

**Aigul A. Assen**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4884-9121>

**Lyazzat B. Amirova**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-5144-9698>

**Sarkhytkul K. Musrepova**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1316-0727>

**Gaukhar A. Mergenova**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4702-1944>

<sup>1</sup> JSC "Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Almaty, Kazakhstan;

<sup>2</sup> "Kenzhegali Sagadiyev University of International Business", Almaty, Kazakhstan;

<sup>3</sup> Global Health Research Center of Central Asia (GHRCCA), Almaty, Kazakhstan;

<sup>4</sup> City policlinic №7, Almaty, Kazakhstan.

### **Abstract**

**Background:** Trust has proven to be a key element in all stages of the fight against the COVID-19 pandemic and a decisive element in the success of the worldwide vaccination campaign.

**Aim:** The aim of this research is to study the level of public trust in various sources of information regarding COVID-19 in Kazakhstan and its association with COVID-19 vaccine uptake and socio-demographic characteristics in order to improve future information campaigns.

**Methods:** Study design - cross-sectional, probabilistic sampling, taking into account the distribution of gender, age, territory, and type of residence in the general population of the Republic of Kazakhstan. The data collection tool was an adapted questionnaire with validated scales in Russian and Kazakh.

**Results:** The level of trust in most sources of information is rather low. The most trusted category is "consultations with medical professionals", which corresponds to an average level of trust with a mean score of 3.02 (95% CI: 2.94-3.09). The lowest level of trust was noted for "information from celebrities and social media influencers" - 2.12 (95% CI: 2.05-2.19).

**Conclusion:** Constant dialog between trusted healthcare professionals and the community can be an effective strategy to promote healthcare campaigns, including promoting adherence and compliance with preventive regulations and guidance as well as vaccination uptake. Findings are important for understanding the necessary channels of health communication.

**Keywords:** COVID-19, pandemic, Kazakhstan, information, trust, vaccination.

### **Резюме**

## **ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ДОВЕРИЯ НАСЕЛЕНИЯ К РАЗЛИЧНЫМ ИСТОЧНИКАМ ИНФОРМАЦИИ О COVID-19 И ЕГО СВЯЗИ С СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ И УРОВНЕМ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ COVID-19 У НАСЕЛЕНИЯ КАЗАХСТАНА**

**Асель Е. Бухарбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6170-1527>

**Акбопе К. Мыркасымова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2134-2494>



**Балнур А. Искакова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5862-5375>

**Айгульсум К. Изекенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3850-8689>

**Ляйля Ж. Алекешева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8663-5987>

**Асель К. Изекенова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3765-8036>

**Марал А. Ерденова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4375-9506>

**Бауржан С. Жусупов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8240-2753>

**Куаныш Б. Карибаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5452-8076>

**Айгуль А. Ассен**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4884-9121>

**Ляззат Б. Амирова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-5144-9698>

**Сархыткуль К. Мусрепова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1316-0727>

**Гаухар А. Мергенова**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4702-1944>

<sup>1</sup> НАО «Казахский национальный медицинский университет им. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Университет международного бизнеса им. Кенжегали Сагадиева, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Центр Изучения Глобального здоровья в Центральной Азии, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> КГП на ПХВ «Городская поликлиника №7», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение:** Доверие оказалось ключевым элементом на всех этапах борьбы с пандемией COVID-19 и решающим элементом успеха всемирной кампании вакцинации.

**Цель.** Целью данного исследования является изучение уровня общественного доверия к различным источникам информации о COVID-19 в Казахстане и его связи с вакцинацией против COVID-19 и социально-демографическими характеристиками для улучшения будущих информационных кампаний.

**Методы:** Дизайн исследования – поперечный, вероятностная выборка с учетом распределения по полу, возрасту, территории и типу проживания в общей популяции РК. Инструментом сбора данных была адаптированная анкета с валидированными шкалами на русском и казахском языках.

**Результаты:** Уровень доверия к большинству источников информации достаточно низкий. Наибольшим доверием пользуется категория «консультации с медицинскими работниками», что соответствует среднему уровню доверия со средним баллом 3,02 (95% ДИ: 2,94-3,09). Самый низкий уровень доверия отмечен к «информации от знаменитостей и влиятельных лиц в социальных сетях» — 2,12 (95% ДИ: 2,05–2,19).

**Выводы:** Постоянный диалог между доверенными медицинскими работниками и обществом может быть эффективной стратегией для продвижения кампаний в области здравоохранения, включая поощрение соблюдения профилактических мер и руководств, а также вакцинации. Полученные данные важны для понимания необходимых каналов коммуникации в сфере здравоохранения.

**Ключевые слова:** COVID-19, пандемия, Казахстан, информация, доверие, вакцинация.

Түйіндеме

## **ҚАЗАҚСТАН ТҮРҒЫНДАРЫНЫҢ COVID-19 ТУРАЛЫ ӘРТҮРЛІ АҚПАРАТ КӨЗДЕРІНЕ СЕНІМ ДЕҢГЕЙІН ЖӘНЕ ОНЫҢ ӘЛЕУМЕТТІК-ДЕМОГРАФИЯЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРМЕН ЖӘНЕ COVID-19-ҒА ҚАРСЫ ЕКПЕ АЛУМЕН БАЙЛАНЫСЫН КӨЛДЕНЕҢ ЗЕРТТЕУІ**

**Асель Е. Бухарбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6170-1527>

**Акбопе К. Мыркасымова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2134-2494>

**Балнур А. Искакова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5862-5375>

**Айгульсум К. Изекенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3850-8689>

**Ляйля Ж. Алекешева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8663-5987>

**Асель К. Изекенова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3765-8036>

**Марал А. Ерденова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4375-9506>

**Бауржан С. Жусупов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8240-2753>

**Куаныш Б. Карибаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5452-8076>

**Айгуль А. Ассен**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4884-9121>

**Ляззат Б. Амирова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-5144-9698>

**Сархыткуль К. Мусрепова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1316-0727>

**Гаухар А. Мергенова**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4702-1944>

<sup>1</sup> «С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ,

Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Кенжеғали Сағадиев атындағы Халықаралық бизнес университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Орталық Азиядағы жаһандық денсаулықтан зерттеу орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> №7 Қалалық емхана, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Сенім COVID-19 пандемиясымен күрестің барлық кезеңдеріндегі негізгі элемент және дүниежүзілік екпе алу науқанының сәттілігінің маңызды элементі екенін дәлелдеді.

**Зерттеу мақсаты:** Бұл зерттеудің мақсаты – болашақ ақпараттық науқандарды жақсарту үшін Қазақстандағы COVID-19 туралы әртүрлі ақпарат көздеріне халықтың сенім деңгейін және оның COVID-19-ға қарсы екпе алу және әлеуметтік-демографиялық сипаттамаларымен байланысын зерттеу.

**Зерттеу материалдар мен әдістері:** Зерттеудің дизайны - көлденең қималық, ықтималдық іріктеу, Қазақстан Республикасының жалпы халқының жынысы, жасы, аумағы мен тұрғылықты жерінің түрі бойынша бөлінуін ескерілген. Деректерді жинау құралы орыс және қазақ тілдеріндегі валидацияланған және бейімделген сауалнама болып табылады.

**Нәтижелері:** Ақпарат көздерінің көпшілігіне деген сенім деңгейі өте төмен. Ең сенімді санат – «Денсаулық сақтау мамандарымен консультациялар», ол 3,02 орташа баллмен сенімділіктің орташа деңгейіне сәйкес келеді (95% CI: 2,94-3,09). Ең төменгі сенім деңгейі «атақты адамдар мен әлеуметтік желіге әсер етушілерден алынған ақпарат» үшін белгіленді – 2,12 (95% CI: 2,05-2,19).

**Қорытынды:** Сенімді медицина мамандары мен жұртшылық арасындағы үздіксіз диалог профилактикалық шаралар мен нұсқауларды, сондай-ақ екпе алу ынталандыруды қоса алғанда, қоғамдық денсаулық сақтау науқандарын ілгерілетудің тиімді стратегиясы болуы мүмкін. Алынған деректер денсаулық сақтау саласындағы қажетті байланыс арналарын түсіну үшін маңызды.

**Түйінді сөздер:** COVID-19, пандемия, Қазақстан, ақпарат, сенім, екпе.

#### **Bibliographic citation:**

Bukharbayeva A.E., Myrkassymova A.K., Iskakova B.A., Izenkova A.K., Alekshcheva L.Z., Izenkova A.K., Yerdenova M.A., Zhussupov B.S., Karibayev K.B., Assen A.A., Amirova L.B., Musrepova S.K., Mergenova G.A. Cross-sectional study of the level of public trust in various sources of information regarding COVID-19 and its association with socio-demographic characteristics and COVID-19 vaccine uptake among Kazakhstani population // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023. (Vol.25) 4, pp. 24-32. doi 10.34689/SH.2023.25.4.003

Бухарбаева А.Е., Мыркасымова А.К., Исакова Б.А., Изекенова А.К., Алекешева Л.Ж., Изекенова А.К., Ерденова М.А., Жусупов Б.С., Карибаев К.Б., Ассен А.А., Амирова Л.Б., Мусрепова С.К., Мергенова Г.А. Поперечное исследование уровня доверия населения к различным источникам информации о COVID-19 и его связи с социально-демографическими характеристиками и уровнем вакцинации против COVID-19 у населения Казахстана // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 4(Т.25). С. 24-32. doi 10.34689/SH.2023.25.4.003

Бухарбаева А.Е., Мыркасымова А.К., Исакова Б.А., Изекенова А.К., Алекешева Л.Ж., Изекенова А.К., Ерденова М.А., Жусупов Б.С., Карибаев К.Б., Мергенова Г.А., Ассен А.А., Амирова Л.Б., Мусрепова С.К., Мергенова Г.А. Қазақстан тұрғындарының COVID-19 туралы әртүрлі ақпарат көздеріне сенім деңгейін және оның әлеуметтік-демографиялық сипаттамалармен және COVID-19-ға қарсы екпе алумен байланысын көлденең зерттеуі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б.24-32. doi 10.34689/SH.2023.25.4.003

#### **Introduction**

On May 5, the World Health Organization [22] declared that COVID-19 is no longer a “public health emergency of international concern”. Nevertheless, the COVID-19 pandemic has been one of the most serious global challenges. Various strategies and actions have been taken to address all the unprecedented challenges that have arisen during the pandemic, including restrictive measures, the implementation of effective vaccines, and more [17].

One of the big questions that has come up during the COVID-19 pandemic is why some countries have been more successful than others in suppressing waves of infections and death rates [12]. It seems that the success of countries in the fight against COVID-19 is associated with a common key element - trust [17]. Trust has proven to be a key element in all stages of the fight against the COVID-19 pandemic, a decisive element in the success of the

worldwide vaccination campaign [17]. In a 2014 review [18] that examined the importance of public trust during a pandemic, it was found that trust in healthcare institutions has a positive effect on people’s willingness to adopt recommended behaviors. Moreover, the authors also indicate that it is crucial to establish trust in healthcare authorities before a pandemic occurs [18].

Vaccination is one of the most important public health measures to reduce the transmission of COVID-19 and protect people from serious illness, hospitalization, and death [14]. The rapid development of a COVID-19 vaccine has been vital to the fight against the pandemic [14]. Several vaccines against the virus were quickly developed and proven to be effective and safe [14]. A 2021 global survey across 19 countries [1] found that around 30% of participants were hesitant to get vaccinated against COVID-19, with acceptance rates varying from country to country.

The acceptance and use of vaccines depend on the public's trust in the vaccine itself, as well as in the professionals who report and administer it [1].

Thus, it is relevant to study the most trusted sources of information regarding COVID-19 among the local population in order to optimize future public health communication campaigns, including vaccination and restrictive measures.

The aim of the study is to determine the level of public trust in various sources of information regarding COVID-19 in Kazakhstan and its association with COVID-19 vaccine uptake and socio-demographic characteristics in order to improve future information campaigns.

### Materials and Methods

This study is part of a research project titled "The Impact of the COVID-19 Pandemic and Restrictive Measures on Lifestyles and Access to Health Services in Kazakhstan" funded by the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (Grant No. AP09260497). The design of the study is cross-sectional, probabilistic sampling, taking into account the distribution of gender, age, territory, and type of residence in the general population, according to the statistical data of the Statistics Committee of the Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan.

In the second phase of the interview, the sample consisted of 900 respondents who had already participated in the first survey conducted in the summer of 2021; the retention rate was 88.7%. The data collection tool was an adapted questionnaire with validated scales in Russian and Kazakh. Survey period: July 27–September 10, 2022.

The sociological survey of respondents was conducted face-to-face with oral consent to participate in the study. The socio-demographic characteristics of the survey included the distribution of respondents by gender, age; level of education; and residency area. The level of trust was assessed by the question: "How much do you trust information about COVID-19 from the following sources: local radio and TV channels; international TV channels; local websites or news pages; conversations with family and friends; conversations with colleagues, consultations with medical professionals; international websites or news pages; social networks (e.g., Facebook, Twitter, YouTube, Telegram, WhatsApp, Instagram); official, governmental press releases; press releases of medical institutions; celebrities and social media influencers; mosque representatives and church ministers". The level of trust in various sources of information among the respondents was assessed on a scale from 1 to 5, where 1 - no trust; 2 - low level of trust; 3 - average level of trust; 4 - high level of trust; and 5 - absolute trust. Descriptive statistics were carried out to analyze socio-demographic characteristics and determine the level of respondents' trust in various sources of information. A t-test and ANOVA were used to calculate p-values and 95% confidence intervals for the association between the source of information and sociodemographic characteristics as well as vaccination status. Statistical significance was set at a p-value of 0.05.

The study was approved by the ethical committee of the Asfendiyarov Kazakh National Medical University No. 10 (101) on September 30, 2020.

### Results

The socio-demographic characteristics of this population were described in a previous study [8]. Due to the fact that the retention rate is 88.7%, we provide a description of the socio-demographic indicators of the respondents who took part in both stages of the study (Table 1). According to the results of our study, more than half of the participants were women (53.56%), almost two-thirds of the respondents were married or in a serious relationship (62.67%), more than half worked full time (58.44%), lived in urban areas (58.22%), and were vaccinated (71.33%).

Table 2 presents the mean and confidence interval of the levels of respondents' trust in various sources of information. The level of trust in most sources of information is quite low and does not rise above the average level. The most trusted category is "consultations with medical professionals", which corresponds to an average level of trust with a mean score of 3.02 (95% CI: 2.94-3.09). At the same time, "Conversations with colleagues and friends" have the second highest level of trust, with a mean level of trust of 2.96 (95% CI: 2.90-3.04). The lowest level of trust was noted for such sources of information as "information from celebrities and social media influencers" - 2.12 (2.05-2.19) and "social networks such as Twitter, Facebook, YouTube, WhatsApp, Instagram, Telegram" - 2.31 (2.24-2.38). Press releases of medical institutions, conversations with colleagues, and official, governmental press releases had a similar level of trust (2.76, 2.75, and 2.71, respectively) (Table 2).

Table 3 reflects the differences in the level of trust in information sources by socio-demographic characteristics and vaccination status. Compared to men, women tend to trust more consultations with medical professionals (p-value = 0.049). Compared to the urban population, the rural population reports more trust consultations with medical professionals (p-value = 0.048), press releases of medical institutions (p-value=0.002), international Websites or news pages (p-value=0.028), official, governmental press releases (p-value=0.002), international radio and TV channels (p-value=0.027), mosque representatives and church ministers (p-value=0.0001), celebrities and social media influencers (p-value=0.002). Adults at ages 45-59 years tend to trust more conversations with family and friends compared to other age categories (p-value=0.046), respondents at ages 30-44 and 45-59 trusted more conversations with colleagues (p-value=0.009). The level of education received and employment status also had an impact on trust in various sources of information (Table 3). Also, we looked at the difference in the level of trust in information sources between respondents who received at least one dose of the COVID-19 vaccine and respondents who did not receive the COVID-19 vaccine. Vaccinated respondents significantly more trusted information received from all sources of information except conversations with family and friends (p-value=0.663).

Table 1.

**Socio-demographic characteristics of study participants (N=900).**

Characteristic	N (%)
<b>Gender</b>	
Female	482 (53.56)
Male	418 (46.44)
<b>Age</b>	
18-29	231 (25.67)
30-44	302 (33.56)
45-59	236 (26.22)
60+	131 (14.56)
<b>Marital status</b>	
Married/ in a serious relationship	564 (62.67)
Not married / widow/widower / divorced	336 (37.33)
<b>Employment status</b>	
Full-time	526 (58.44)
Part-time	46 (5.11)
Unemployed	72 (8.00)
Other (housewife, retired, student, temporarily laid off, sick or parental leave)	256 (28.44)
<b>Education</b>	
Higher (bachelor, specialist)	366 (40.67)
Secondary special (technical school, college)	310 (34.44)
Secondary (10-11 grades, incomplete secondary, elementary school)	224 (24.89)
<b>Area of residency</b>	
Urban	524 (58.22)
Rural	376 (41.78)
<b>Vaccination status</b>	
Vaccinated (received at least 1 dose of COVID-19 vaccine)	642 (71.33)
Not vaccinated	258 (28.67)
<b>Self-reported COVID-19</b>	169 (18.78)
<b>Influenza vaccination</b> (during last year, yes)	244 (27.11)

Table 2.

**The level of trust in various sources of information among respondents.**

No	Sources of information	Mean and confidence level of trust	Standard deviation
1	Consultations with medical professionals	3.02 (2.94-3.09)	1.19
2	Conversations with family and friends	2.96 (2.89-3.04)	1.16
3	Press releases of medical institutions	2.76 (2.68-2.84)	1.18
4	Conversations with colleagues	2.75 (2.69-2.82)	1.06
5	International TV channels	2.57 (2.49-2.64)	1.15
6	Official, governmental press releases	2.71 (2.64-2.79)	1.17
7	Local radio and TV channels	2.59 (2.51-2.67)	1.18
8	International Websites or news pages	2.53 (2.46-2.61)	1.09
9	Mosque representatives and church ministers	2.58 (2.50-2.66)	1.21
10	Local websites or news pages	2.49 (2.42-2.57)	1.10
11	Social networks (for example, Facebook, Twitter, YouTube, Telegram, WhatsApp, Instagram)	2.31 (2.24-2.38)	1.06
12	Celebrities and social media influencers	2.12 (2.05-2.19)	1.06

Table 3.

Differences in the level of trust in various information sources by socio-demographic characteristics and vaccination status.

№		1	2	3	4	5	6
Sources of information		Consultations with medical professionals	Conversations with family and friends	Press releases of medical institutions	International Websites or news pages	Official, governmental press releases	Conversations with colleagues
Female		3.09 (2.99 - 3.19)	3.02 (2.93 - 3.11)	2.80 (2.70 - 2.90)	2.53 (2.44 - 2.63)	2.73 (2.63 - 2.83)	2.77 (2.68 - 2.86)
Male		2.93 (2.81 - 3.05)	2.90 (2.79 - 3.01)	2.72 (2.60 - 2.84)	2.54 (2.43-2.65)	2.69 (2.57 - 2.81)	2.74 (2.63-2.85)
P-value		<b>0.049</b>	0.095	0.331	0.948	0.619	0.670
Urban population		2.95 (2.85-3.05)	2.95 (2.85 - 3.04)	2.66 (2.56 - 2.76)	2.47 (2.37 - 2.56)	2.61 (2.51 - 2.71)	2.70 (2.62 - 2.79)
Rural population		3.11 (2.99-3.23)	2.99 (2.87 - 3.10)	2.90 (2.79 - 3.02)	2.63 (2.52 - 2.74)	2.86 (2.74 - 2.98)	2.83 (2.71 - 2.94)
P-value		<b>0.048</b>	0.592	<b>0.002</b>	<b>0.028</b>	<b>0.002</b>	0.082
Respondents who were vaccinated		3.13 (3.04 - 3.21)	2.97 (2.90 - 3.06)	2.88 (2.79 - 2.97)	2.65 (2.57 - 2.74)	2.82 (2.74-2.92)	2.83 (2.75-2.91)
Respondents who were not vaccinated		2.75 (2.60 - 2.90)	2.94 (2.80 - 3.08)	2.47 (2.32 - 2.62)	2.23 (2.10 - 2.37)	2.43 (2.28 - 2.57)	2.57 (2.44-2.71)
p-value		<b>&lt;.0001</b>	0.663	<b>&lt;.0001</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.001</b>
Age	18–29	3.13 (2.98 - 3.29)	2.81 (2.67-2.96)	2.85 (2.70 - 3.00)	2.69 (2.55 - 2.83)	2.86 (2.71- 3.01)	2.57 (2.43 - 2.70)
	30–44	2.95 (2.81 - 3.08)	2.94 (2.82 - 3.07)	2.74 (2.61 - 2.87)	2.46 (2.34 - 2.59)	2.69 (2.56 - 2.82)	2.85 (2.73 - 2.97)
	45–59	3.00 (2.85 - 3.15)	3.08 (2.94 - 3.22)	2.74 (2.59 - 2.89)	2.54 (2.40 - 2.68)	2.69 (2.54 - 2.84)	2.84 (2.71 - 2.98)
	60 yr. and older	3.00 (2.80 - 3.20)	3.06 (2.87 - 3.25)	2.70 (2.50 - 2.90)	2.41 (2.22 - 2.59)	2.54 (2.34 - 2.74)	2.70 (2.52 - 2.89)
P-value		0.338	<b>0.046</b>	0.615	0.052	0.080	<b>0.009</b>
Education							
	Higher	3.09 (2.97 - 3.21)	2.99 (2.88 - 3.10)	2.82 (2.70 - 2.94)	2.67 (2.56 - 2.78)	2.76 (2.64 - 2.88)	2.81 (2.70 - 2.92)
	Secondary special	2.99 (2.86 - 3.13)	2.98 (2.86 - 3.11)	2.74 (2.61 - 2.87)	2.41 (2.29 - 2.53)	2.71 (2.58 - 2.84)	2.77 (2.65 - 2.89)
	Secondary	2.93 (2.77 - 3.08)	2.90 (2.75 - 3.04)	2.69 (2.54 - 2.85)	2.47 (2.33 - 2.62)	2.64 (2.49 - 2.80)	2.65 (2.51 - 2.79)
P-value		0.253	0.588	0.393	<b>0.006</b>	0.500	0.195
Employment status							
	Full-time	3.01 (2.91 - 3.12)	2.98 (2.88 - 3.07)	2.75 (2.65 - 2.85)	2.52 (2.42 - 2.61)	2.73 (2.63 - 2.83)	2.85 (2.76 - 2.94)
	Part-time	2.85 (2.50 - 3.19)	2.76 (2.44 - 3.08)	2.48 (2.14 - 2.82)	2.48 (2.16 - 2.79)	2.52 (2.18 - 2.86)	2.61 (2.3–2.92)
	Unemployed	2.86 (2.59 - 3.14)	2.82 (2.56 - 3.08)	2.54 (2.27 - 2.81)	2.42 (2.16 - 2.67)	2.56 (2.29 - 2.83)	2.53 (2.28 - 2.77)
	Other	3.10 (2.95 - 3.24)	3.01 (2.88 - 3.15)	2.90 (2.75 - 3.04)	2.61 (2.48 - 2.75)	2.75 (2.60 - 2.89)	2.65 (2.52 - 2.78)
P-value		0.340	0.344	<b>0.037</b>	0.485	0.406	<b>0.014</b>

Table 3 (continuation)

№		7	8	9	10	11	12
Sources of information		Local radio and TV channels	International radio and TV channels	Mosque representatives and church ministers	Local websites or news pages	Social networks	Celebrities and social media influencers
Female		2.61 (2.50 - 2.70)	2.59 (2.50 - 2.69)	2.56 (2.46 - 2.67)	2.48 (2.39 - 2.57)	2.34 (2.25 - 2.43)	2.14 (2.05 - 2.24)
Male		2.57 (2.45 - 2.69)	2.54 (2.43 - 2.66)	2.59 (2.47 - 2.71)	2.51 (2.40 - 2.62)	2.27 (2.17 - 2.38)	2.10 (1.99 - 2.20)
P-value		0.623	0.547	0.765	0.680	0.322	0.525
Urban population		2.53 (2.43 - 2.63)	2.50 (2.40 - 2.59)	2.45 (2.34 - 2.55)	2.46 (2.37 - 2.55)	2.25 (2.17 - 2.34)	2.03 (1.94 - 2.12)
Rural population		2.67 (2.54 - 2.80)	2.67 (2.55 - 2.79)	2.76 (2.63 - 2.88)	2.54 (2.43 - 2.66)	2.39 (2.27 - 2.50)	2.25 (2.14 - 2.37)
P-value		0.076	<b>0.027</b>	<b>0.0001</b>	0.256	0.061	<b>0.002</b>
Respondents who were vaccinated		2.73 (2.64 - 2.82)	2.69 (2.60 - 2.78)	2.70 (2.60 - 2.79)	2.61 (2.53 - 2.70)	2.42 (2.34 - 2.50)	2.22 (2.14 - 2.31)
Respondents who were not vaccinated		2.24 (2.11 - 2.38)	2.26 (2.13 - 2.39)	2.28 (2.13 - 2.43)	2.20 (2.07 - 2.33)	2.03 (1.90 - 2.15)	1.88 (1.76 - 2.00)
p-value		<b>&lt;.0001</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>&lt;.0001</b>
Age	18–29	2.52 (2.37 - 2.67)	2.63 (2.48 - 2.78)	2.63 (2.47 - 2.78)	2.57 (2.43 - 2.71)	2.37 (2.24 - 2.51)	2.16 (2.02 - 2.29)
	30–44	2.52 (2.39 - 2.66)	2.51 (2.38 - 2.64)	2.60 (2.46 - 2.74)	2.43 (2.31 - 2.56)	2.32 (2.20 - 2.43)	2.12 (2.00 - 2.24)
	45–59	2.67 (2.52 - 2.82)	2.56 (2.41 - 2.71)	2.46 (2.30 - 2.61)	2.51 (2.37 - 2.65)	2.30 (2.17 - 2.43)	2.05 (1.91 - 2.18)
	60 y.o. and older	2.72 (2.52 - 2.92)	2.61 (2.41 - 2.81)	2.64 (2.43 - 2.85)	2.47 (2.28 - 2.65)	2.20 (2.02 - 2.38)	2.21 (2.02 - 2.39)
P-value		0.232	0.619	0.368	0.556	0.512	0.522
Education							
	Higher	2.59 (2.47 - 2.71)	2.67 (2.56 - 2.78)	2.59 (2.46 - 2.71)	2.53 (2.41 - 2.64)	2.38 (2.27 - 2.49)	2.21 (2.11 - 2.32)
	Secondary special	2.60 (2.47 - 2.73)	2.41 (2.29 - 2.53)	2.57 (2.43 - 2.70)	2.51 (2.39 - 2.64)	2.18 (2.06 - 2.30)	1.98 (1.87 - 2.10)
	Secondary	2.57 (2.41 - 2.72)	2.47 (2.33 - 2.62)	2.57 (2.41 - 2.73)	2.42 (2.27 - 2.56)	2.37 (2.23 - 2.50)	2.17 (2.03 - 2.30)
P-value		0.954	0.351	0.982	0.467	<b>0.032</b>	<b>0.015</b>
Employment status							
	Full-time	2.55 (2.45 - 2.65)	2.54 (2.44 - 2.63)	2.55 (2.45 - 2.66)	2.52 (2.43 - 2.62)	2.33 (2.24 - 2.42)	2.12 (2.03 - 2.21)
	Part-time	2.50 (2.16 - 2.84)	2.41 (2.08 - 2.74)	2.52 (2.17 - 2.87)	2.17 (1.86 - 2.49)	2.22 (1.91 - 2.52)	1.98 (1.67 - 2.29)
	Unemployed	2.47 (2.20 - 2.75)	2.42 (2.15 - 2.68)	2.56 (2.28 - 2.84)	2.21 (1.96 - 2.46)	2.26 (2.02 - 2.51)	2.13 (1.88 - 2.37)
	Other	2.71 (2.56 - 2.85)	2.70 (2.56 - 2.84)	2.64 (2.49 - 2.79)	2.57 (2.44 - 2.71)	2.30 (2.173 - 2.43)	2.16 (2.03 - 2.29)
P-value		0.260	0.108	0.788	<b>0.015</b>	0.882	0.773

**Discussion**

Vaccination has made one of the greatest contributions to global health [7] and is considered a key factor in the sanitary resolution of the COVID-19 pandemic [19]. Trust in government policy is an important factor in promoting public compliance and reducing perceived risks during a pandemic, especially the COVID-19 pandemic [2, 24, 10].

The study participants had a low or medium level of trust in the majority of information sources regarding COVID-19. The positive tendency was relatively higher trust in consultations with health professionals, medical institution press releases, and official government press releases.

In our study, the findings showed that trust in healthcare professionals was statistically significantly greater in females compared to males. In an early study on general trust in health information sources, scientists found that, in general, females were significantly more likely to trust health information from all sources, including healthcare professionals for medical information [20]. In a study on COVID-19-related trust, the authors found comparable results, although not statistically significant. In contrast, they reported that males showed much greater support for those who disregarded government guidance than females, although males also demonstrated greater confidence in policy experts [13].

According to the results of our study, education was associated with multiple trust variables. Respondents with more education, and in particular those with at least a bachelor's degree, were more trusting to international websites or news pages, social networks, celebrities, and social media influencers, which is consistent with the findings of other studies [23]. *Verma N. et al.* found that educational attainment had a significant impact on trust in mass media and social media, specifically, education has a positive relationship with trust in mass media and attention to information quality [23]. Contrary to our findings, the Romanian study suggested that education is not a predictor of trust in any source of information [4].

In our study, we found that persons at ages 30-44 and 45-59 trusted more to conversations with family and friends as well as conversations with colleagues. There is a predominance of interpersonal trust meaning that those people trusted other individuals rather than official sources or government and healthcare institutions [11]. In other researches that have studied trust attitudes during a pandemic the age groups 55 years and above were considered mainly due to the vulnerability of older persons [5]. *Jiang N. et al.* in their multi-region study investigated whether social trust is associated with stress [9]. They defined that Japan has the lowest level of trust in government and healthcare and South Korea has the lowest level of neighbor trust which is quite consistent with our data results.

One survey found that physicians and healthcare professionals received the highest level of trust in the rural population, followed by conversations with friends and family, which is consistent with our findings [21].

Consultations with health professionals, medical institution press releases, and official government press releases were positively associated with receiving the COVID-19 vaccine, which is consistent with the findings of other studies [2]. *Ahorsu D.K., et al.* found that trust in the healthcare system mediated the association between generalized trust and willingness to get COVID-19 vaccination, and generalized trust plays a crucial role in influencing individuals to get COVID-19 vaccine directly or indirectly [2]. Studies showed that a lack of trust in healthcare policy is associated with low rates of vaccination, which is consistent with the results of our study [15].

The association found between receiving COVID-19 vaccines and official governmental press releases may well be related to the general trust in government. Earlier studies have shown that lower trust in the national government can lead to vaccine hesitancy [16]. A study conducted in China demonstrated a mediating effect of trust in government in testing the associations between information exposure and vaccine hesitancy [3]. As the authors explain further, the governmental media in China made a positive outlook for the way the country dealt with the COVID-19 pandemic, including extraordinary efforts made on infection control and vaccine invention. Contrary to these findings, a study conducted in the USA suggested that individuals who trust more in government have higher chances of developing vaccine hesitancy [6].

Misinformation on COVID-19 and the COVID-19 vaccines was one of the challenges during the COVID-19 pandemic around the world. Inadequate knowledge about

COVID-19 at the start of the pandemic and the need for vaccination within a restricted period accelerated the concerns of the public [16, 3, 6].

This study has several limitations. First of all, the survey was conducted after 2 years since the pandemic started. Secondly, we did not define the trust to respondents, therefore, the trust is defined by themselves and its definition may vary from respondent to respondent. Thirdly, the cross-sectional design of the study allows behavior to be assessed over only one time period. Lastly, we did not assess the interactions between socio-demographic characteristics. Despite these limitations, this study contributes to a deeper understanding of the trust of the Kazakhstani population in different sources of information and allows the results to be used to improve the communication of health measures and vaccination campaigns in the future.

### Conclusion

In general, the population of Kazakhstan has a low level of trust in all sources of information about the COVID-19 pandemic. Therefore, constant dialog between trusted healthcare professionals and the community can be an effective strategy to promote healthcare campaigns, including promoting adherence and compliance with preventive regulations and guidance as well as vaccination uptake. Findings are important for understanding the necessary channels of health communication in order to handle health emergency situations in the future.

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

### Authors contribution:

**Assel E. Bukharbayeva** - Literature search, data collection, statistical processing and interpretation of data, draft writing, final version writing, and correspondence with the editorial staff.

**Akbope K. Myrkassymova, Balnur A. Iskakova** - Literature search, data collection, statistical data processing, draft writing.

**Aigulsum K. Izenkova** - Project coordinator, scientific guidance, draft writing, correspondence with the editorial staff.

**Lyailya Z. Alekshcheva, Assel K. Izenkova, Maral A. Yerdenova, Baurzhan S. Zhussupov, Kuanysb B. Karibayev** - Literature search, data collection, draft writing.

**Lyazzat B. Amirova, Sarkhytkul K. Musrepova, Aigul A. Assen** - Review by practical healthcare

**Gaukhar A. Mergenova** - Project head, scientific leadership, final version systematization and approval

**Funding** - this study was carried out within the framework of the project: IRN AP09260497 "The impact of the Covid-19 pandemic and restrictive measures on lifestyle and access to healthcare services in Kazakhstan" in the competition for grant funding for scientific and (or) scientific and technical projects for 2021-2023 years (MES RK).

### References:

1. *Adhikari B., Yeong Cheah P., von Seidlein L.* Trust is the common denominator for COVID-19 vaccine acceptance: A literature review // *Vaccine*: 2022. X, 12, 100213. <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2022.100213>
2. *Ahorsu D.K., Lin C-Y., Yahaghai R., Alimoradi Z., Broström A., Griffiths M.D., et al.* The mediational role of trust in the healthcare system in the association between generalized trust and willingness to get COVID-19 vaccination in Iran // *Hum Vaccin Immunother*. 2022 Dec. 18(1):1-8.



3. Brennen J.S., Simon F., Howard P.N., Nielsen R.K. Types, sources, and claims of COVID-19 misinformation // Reuters Inst. 2020. 7:3–1. Available online at: <https://reutersinstitute.politics.ox.ac.uk/types-sources-and-claims-covid-19-misinformation> (Accessed: 27.05.23.)
4. Buturoiu R., Corbu N., Oprea D.-A., Botan M. Trust in information sources during the COVID-19 pandemic. A Romanian case study // *Communications*. 2022. 47(3):375–94. <https://doi.org/10.1515/commun-2020-0052> (Accessed: 27.05.23.)
5. Chu L., Fung H.H., Tse D.C.K., Tsang V.H.L., Zhang H., Mai C. Obtaining Information From Different Sources Matters During the COVID-19 Pandemic // *The Gerontologist*, 2021. 61(2), 187–195. <https://doi.org/10.1093/geront/gnaa222> (Accessed: 27.05.23.)
6. Cuan-Baltazar J.Y., Munoz-Perez M.J., Robledo-Vega C., Perez-Zepeda M.F., Soto-Vega E. Misinformation of COVID-19 on the Internet: Infodemiology Study. *JMIR public health and surveillance*, 2020. 6(2), e18444. <https://doi.org/10.2196/18444> (Accessed: 27.05.23.)
7. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc London Ser B // Biol Sci*. 2014. 369(1645):20130433.
8. Izenkova A.K., Bukharbayeva A.E., Zhussupov B.S., Alekshova L.Z., Erdenova M.A., Iskakova B.A., Myrkassymova A.K., Izenkova A.K., Karibayev K.B. et al. Assessing the trust of the population of Kazakhstan in sources of information during the pandemic COVID-19 // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2022, (Vol.24) 2, pp. 15-23. doi 10.34689/SH.2022.24.2.002
9. Jiang N., Wu A.M., Cheng E.W. Social trust and stress symptoms among older adults during the COVID-19 pandemic: evidence from Asia // *BMC Geriatr* 2022. 22, 330. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-02847-5> (Accessed: 27.05.23.)
10. Kumar S., Shah Z., Garfield S. Causes of Vaccine Hesitancy in Adults for the Influenza and COVID-19 Vaccines: A Systematic Literature Review // *Vaccines*, 2022. 10(9), 1518. <https://doi.org/10.3390/vaccines10091518>
11. Kwon O.Y. Social Trust and Economic Development: The Case of South Korea [Internet]. Cheltenham, UK: Edward Elgar Publishing; 2019. <https://www.elgaronline.com/view/9781784719593/9781784719593.xml> (Accessed: 27.05.23.)
12. Lenton T.M., Boulton C.A., Scheffer M. Resilience of countries to COVID-19 correlated with trust. *Scientific reports*, 2022. 12(1), 75. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03358-w>
13. O'Shea B.A., Ueda M. Who is more likely to ignore experts' advice related to COVID-19? // *Preventive medicine reports*, 2021. 23, 101470. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101470>
14. Pandhe R., Bilszta J.L.C. Novel COVID-19 vaccine hesitancy and acceptance, and associated factors, amongst medical students: a scoping review. *Medical education online*, 2023. 28(1), 2175620. <https://doi.org/10.1080/10872981.2023.2175620>
15. Qunaibi E. A., Helmy M., Basheti I., Sultan I. A high rate of COVID-19 vaccine hesitancy in a large-scale survey on Arabs. *eLife*, 2021. 10, e68038. <https://doi.org/10.7554/eLife.68038>. (Accessed: 27.05.23.)
16. Roozenbeek J., Schneider C.R., Dryhurst S., Kerr J., Freeman A.L.J., Recchia G., et al. Susceptibility to misinformation about COVID-19 around the world // *R Soc open Sci*. 2020 Oct.7(10):201199.
17. Sapienza A., Falcone R. The Role of Trust in COVID-19 Vaccine Acceptance: Considerations from a Systematic Review // *International journal of environmental research and public health*, 2022. 20(1), 665. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010665>
18. Siegrist M., Zingg A. The role of public trust during pandemics: Implications for crisis communication // *Eur Psychol*. 2014.19:23–32.
19. Simione L., Vagni M., Gnagnarella C., Bersani G., Pajardi D. Mistrust and Beliefs in Conspiracy Theories Differently Mediate the Effects of Psychological Factors on Propensity for COVID-19 Vaccine // *Front Psychol*. 2021 Jul 7.12:683684. doi: 10.3389/fpsyg.2021.683684. PMID: 34305736; PMCID: PMC8292632.
20. Smith Diane. Health care consumer's use and trust of health information sources // *Journal of Communication in Healthcare*. 2011. 4. pp.200-210. 10.1179/1753807611Y.0000000010.
21. Soorapanth S., Cheung R., Zhang X., Mokdad A.H., Mensah G.A. Rural-Urban Differences in Vaccination and Hesitancy Rates and Trust: US COVID-19 Trends and Impact Survey on a Social Media Platform, May 2021–April 2022 // *Am J Public Health*. 2023 Jun.113(6):680–8.
22. Statement on the fifteenth meeting of the IHR. Emergency Committee on the COVID-19 pandemic (no date) World Health Organization. 2005 Available at: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic) (Accessed: 05 June 2023).
23. Verma N., Fleischmann K.R., Zhou L., Xie B., Lee M.K., Rich K., Shiroma K., Jia C., Zimmerman T. Trust in COVID-19 public health information // *Journal of the Association for Information Science and Technology*, 2022. 10.1002/asi.24712. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/asi.24712>
24. Viskupic F., Wiltse D.L., Meyer B.A. Trust in physicians and trust in government predict COVID-19 vaccine uptake // *Soc Sci Q*. 2022 May.103(3):509–20.

**Corresponding author:**

**Bukharbayeva Assel**, Lecturer of the Department of Epidemiology with the course of HIV infection, NJSC "S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Almaty, the Republic of Kazakhstan.

**Address:** Kazakhstan, 005000, Almaty, Tole bi 94.

**e-mail:** bukharbayeva.a@kaznmu.kz,

**Phone:** +77019550653

Получена: 05 Февраля 2023 / Принята: 24 Июня 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.004

УДК 616.36-002-003.826-036.12

## **ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ В РУТИННОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

**Айгуль М. Раисова<sup>1</sup>, Александр В. Нерсесов<sup>1</sup>, Джамия А. Кайбуллаева<sup>1</sup>,  
Акжан У. Конысбекова<sup>2</sup>, Молдир А. Исмагулова<sup>2</sup>, Салтанат С. Маденова<sup>2</sup>,  
Маргарита А. Нефедова<sup>3</sup>, Мадина А. Татиева<sup>4</sup>, Ляйля К. Ташенова<sup>5</sup>,  
Кульпаш С. Калиаскарова<sup>6</sup>, Алиа А. Конысбекова<sup>7</sup>, Ширин Б. Алиева<sup>8</sup>,  
Гюзель М. Джакупова<sup>9</sup>, Елена И. Липкина<sup>10</sup>, Мария Ю. Надинская<sup>11</sup>**

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

<sup>2</sup> АО НИИ Кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> ТОО «ИНВИТРО», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Центральная Семейная Клиника, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> ТОО «Институт Гастроэнтерологии», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>6</sup> Национальный центр онкологии и трансплантологии, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>7</sup> Республиканский Диагностический центр, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>8</sup> Областная Клиническая Больница, г. Шымкент, Республика Казахстан;

<sup>9</sup> Городской консультативный диагностический центр, г. Шымкент, Республика Казахстан;

<sup>10</sup> Медицинская Клиника «Беласу», г. Шымкент, Республика Казахстан;

<sup>11</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация.

### **Резюме**

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита (НАЖБП/НАСГ) в мировой практике неуклонно растет. НАЖБП/ НАСГ может прогрессировать до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Однако, большинство пациентов с НАЖБП / НАСГ умирают по причине сердечно-сосудистых катастроф. Необходимо отметить, что распространенность НАЖБП растет параллельно с увеличением числа случаев сахарного диабета 2 типа (СД2) и ожирения. Но, несмотря на растущее число пациентов, терапевтические подходы ограничены. В данной статье представлены результаты применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при НАЖБП. Ранее по данным различных источников было установлено, что желчные кислоты, к числу которых относится УДХК, являются основными интеграторами метаболизма жирных кислот и триглицеридов в печени. Результаты проведенного нами исследования показали, что использование препарата УДХК при НАЖБП приводит к уменьшению активности воспалительных процессов в печени, ее стеатоза, а также улучшает показатели липидного обмена и обладает потенциальными антиатерогенными свойствами.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, липидный обмен, атеросклероз, сердечно-сосудистый риск, урсодезоксихолевая кислота.

### **Abstract**

## **POSSIBILITIES OF USING URSODEOXYCHOLIC ACID FOR THE PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS AND LIVER FIBROSIS IN ROUTINE PRACTICE AMONG PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

**Aigul M. Raissova<sup>1</sup>, Aleksandr V. Nersesov<sup>1</sup>, Dzhamilya A. Kaibullayeva<sup>1</sup>,  
Akzhan U. Konysbekova<sup>2</sup>, Moldir A. Ismagulova<sup>2</sup>, Saltanat S. Madenova<sup>2</sup>,  
Margarita A. Nefedova<sup>3</sup>, Madina A. Tatiyeva<sup>4</sup>, Lyailya K. Tashenova<sup>5</sup>,  
Kulpash S. Kaliaskarova<sup>6</sup>, Aliya A. Konysbekova<sup>7</sup>, Shirin B. Aliyeva<sup>8</sup>,  
Guzel M. Dzhakupova<sup>9</sup>, Yelena I. Lipkina<sup>10</sup>, Mariya Yu. Nadinskaya<sup>11</sup>**

<sup>1</sup> Asfendiyarov National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> «National Research Institute of Cardiology and Internal Medicine» JSC, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> INVITRO LLC, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Central Family Clinic, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup> «Institute of Gastroenterology» LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>6</sup> National Center of Oncology and Transplantology, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>7</sup> Republican Diagnostic Center, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>8</sup> Regional Clinical Hospital, Shymkent, Republic of Kazakhstan;

<sup>9</sup> City Advisory Diagnostic Center, Shymkent, Republic of Kazakhstan;

<sup>10</sup> Medical Clinic "Belasu", Shymkent, Republic of Kazakhstan;

<sup>11</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

#### Abstract

The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH) in the world practice is steadily increasing. NAFLD/NASH can progress to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. However, most patients with NAFLD/NASH die due to cardiovascular events. It should be noted that the prevalence of NAFLD is increasing parallel to the rising cases of type 2 diabetes (T2D) and obesity. Despite the growing number of patients, therapeutic approaches remain limited. This article presents the results of using ursodeoxycholic acid (UDCA) in NAFLD/NASH. Previously, according to various sources, it was found that bile acids, which include UDCA, are the main integrators of fatty acid and triglyceride metabolism in the liver. The results of our study showed that the use of UDCA in NAFLD leads to a decrease in the activity of inflammatory processes in the liver, its steatosis, and also improves lipid metabolism and has potential anti-atherogenic properties.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, lipid metabolism, atherosclerosis, cardiovascular risk, ursodeoxycholic acid.

#### Түйіндеме

## АЛКОГОЛЬСІЗ МАЙЛЫ БАУЫР АУРУЫМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА АТЕРОСКЛЕРОЗ ЖӘНЕ БАУЫР ФИБРОЗЫ ДАМУЫНЫҢ АЛДЫН АЛУ ҮШІН УРСОДЕОКСИХОЛ ҚЫШҚЫЛЫН ҚОЛДАНУ МҮМКІНДІКТЕРІ

Айгуль М. Раисова<sup>1</sup>, Александр В. Нерсесов<sup>1</sup>, Джамия А. Кайбуллаева<sup>1</sup>,  
Акжан У. Қонысбекова<sup>2</sup>, Молдир А. Исмагулова<sup>2</sup>, Салтанат С. Маденова<sup>2</sup>,  
Маргарита А. Нефедова<sup>3</sup>, Мадина А. Татиева<sup>4</sup>, Ляйля К. Ташенова<sup>5</sup>,  
Кульпаш С. Калиаскарова<sup>6</sup>, Алия А. Қонысбекова<sup>7</sup>, Ширин Б. Алиева<sup>8</sup>,  
Гюзель М. Джакупова<sup>9</sup>, Елена И. Липкина<sup>10</sup>, Мария Ю. Надинская<sup>11</sup>

<sup>1</sup> «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «ИНВИТРО» ЖШС, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Орталық Отбасылық Емхана, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> «Гастроэнтерология институты» ЖШС, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>6</sup> Ұлттық онкология және трансплантология орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>7</sup> Республикалық Диагностикалық орталық, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>8</sup> Облыстық Клиникалық Аурухана, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>9</sup> Қалалық консультативтік-диагностикалық орталық, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>10</sup> «Беласу» медициналық емханасы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>11</sup> «И.М. Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу Мемлекеттік Медицина университеті» ФМА ЖББМ Ресей Денсаулық Сақтау Министрлігінің (Сеченов университеті), Мәскеу қ., Ресей Федерациясы.

Әлемдік тәжірибеде алкогольсіз майлы бауыр ауруы мен алкогольсіз стеатогепатиттің (АМБА/АСГ) таралуы тұрақты өсуде. АМБА/АСГ бауыр циррозына және гепатоцеллюлярлы карциномаға дейін үдеуі мүмкін. Алайда, АМБА/АСГ пациенттерінің көпшілігі жүрек-тамыр апаттарының салдарынан қайтыс болады. Айта кету керек, АМБА таралуы 2 типті қант диабеті (ҚД2) және семіздік жағдайларының көбеюімен қатар өсуде. Бірақ пациенттердің көбеюіне қарамастан, терапевтік тәсілдер шектеулі. Бұл мақалада АМБА кезінде урсодезоксихол қышқылын (УДХК) қолдану нәтижелері ұсынылған. Бұрын әртүрлі дереккөздерге сүйенсек, УДХК құрамына кіретін өт қышқылдары бауырдағы май қышқылдары мен триглицеридтер алмасуының негізгі интеграторлары болып табылады. Біз жүргізген зерттеу нәтижелері УДХК препаратын АМБА кезінде қолдану бауырдағы қабыну процестерінің белсенділігінің төмендеуіне, оның стеатозына, сондай-ақ липидтік алмасу көрсеткіштерін жақсартатынын және потенциалды антиатерогендік қасиеттерге ие екенін көрсетті.

**Түйінді сөздер:** бауырдың алкогольсіз майлы ауруы, стеатоз, липидті алмасу, атеросклероз, жүрек-тамыр қаупі, урсодезоксихол қышқылы.

**Библиографическая ссылка:**

Раисова А.М., Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Коньсбекова А.У., Исмагулова М.А., Маденова С.С., Нефедова М.А., Татиева М.А., Ташенова Л.К., Калиаскарова К.С., Коньсбекова А.А., Алиева Ш.Б., Джакупова Г.М., Липкина Е.И., Надинская М.Ю. Возможности использования урсодезоксихолевой кислоты для профилактики развития атеросклероза и фиброза печени в рутинной практике у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Наука и Здоровье. 2023. 4(Т.25). С. 33-41. doi 10.34689/SH.2023.25.4.004

Raisova A.M., Nersesov A.V., Kaibullaeva D.A., Konysbekova A.U., Ismagulova M.A., Madenova S.S., Nefedova M.A., Tatieva M.A., Tashenova L.K., Kaliaskarova K.S., Konysbekova A.A., Alieva Sh.B., Dzhakupova G.M., Lipkina E.I., Nadinskaya M.Yu. Possibilities of using ursodeoxycholic acid for the prevention of atherosclerosis and liver fibrosis in routine practice among patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 33-41. doi 10.34689/SH.2023.25.4.004

Раисова А.М., Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Коньсбекова А.У., Исмагулова М.А., Маденова С.С., Нефедова М.А., Татиева М.А., Ташенова Л.К., Калиаскарова К.С., Коньсбекова А.А., Алиева Ш.Б., Джакупова Г.М., Липкина Е.И., Надинская М.Ю. Алкогольсіз майлы бауыр ауруымен ауыратын науқастарда атеросклероз және бауыр фиброзы дамуының алдын алу үшін урсодезоксихол қышқылын қолдану мүмкіндіктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). С. 33-41. doi 10.34689/SH.2023.25.4.004

**Список сокращений:**

ASCVD – Atherosclerotic Cardiovascular Disease, калькулятор риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний  
FLI – fatty liver index, индекс стеатоза печени  
NFS fibrosis score – Non-alcoholic fatty liver disease Fibrosis Score, индекс фиброза неалкогольной жировой болезни печени  
АЛТ – аланиновая трансаминаза  
АСТ – аспарагиновая трансаминаза  
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза  
ИМТ – индекс массы

ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
МС – метаболический синдром  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
РК – Республика Казахстан  
РФ – Российская Федерация  
СД2 – сахарный диабет 2-го типа  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа  
УДХК – урсодезоксихолевая кислота

**Актуальность**

За последние 40 лет неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) прошла путь от одного из неясных гепатологических заболеваний до одной из наиболее признанных причин патологии печени в мире [17,8]. Из-за глобальной эпидемии ожирения заболеваемость и распространенность НАЖБП возросли во всем мире, в том числе среди жителей Республики Казахстан (РК), о чем свидетельствуют результаты многоцентрового исследования (REPAIR) [2].

В последние десятилетия в РК, как и в других республиках Центральной Азии, происходит сдвиг в структуре рациона питания в сторону увеличения потребления насыщенных жиров, трансжирных кислот, свободных сахаров и соли, что приводит к развитию избыточной массы тела, ожирению, сахарному диабету 2 типа (СД2), сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и другим метаболическим последствиям. Согласно отчету сотрудничества Европейского регионального бюро ВОЗ, Казахской академии питания, Национального центра общественного здравоохранения Министерства здравоохранения РК и сотрудничающих центров ВОЗ за 2016-2017гг: в городах Алматы, Актау и Кызылорда в продуктах обнаружены высокие уровни содержания трансжирных кислот и соли. Некоторые продукты содержат в одной порции более 220% от рекомендуемой максимальной суточной нормы потребления трансжирных кислот, что является значимым фактором риска развития НАЖБП, СД2 и ССЗ.

Обращаясь вновь к результатам исследования REPAIR [2], проведенного компанией Санофи (2016) в пяти городах Казахстана (Астане, Алматы, Караганда, Шымкенте, Актобе), наиболее частыми хроническими заболеваниями печени у включенных в исследование пациентов были: стеатоз печени – у 32,2%, заболевания печени, обусловленные ожирением – у 25,8%, хронический вирусный гепатит – у 16%, и заболевания печени, обусловленные СД2 – у 14,6%. Согласно проведенному *Targher G. и соавт.* [14] мета-анализу 16 исследований, пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск фатальных и/или нефатальных ССЗ, чем пациенты без НАЖБП (отношение шансов 1,64, 95% доверительный интервал 1,26–2,13). В опубликованном в 2021г. систематическом обзоре *Mantovani A. и соавт.* [9] проанализированы результаты 36 длительных исследований с совокупными данными о 5,8 млн лиц среднего возраста, в котором также была продемонстрирована ассоциация НАЖБП с умеренно повышенным риском фатальных или нефатальных ССЗ (отношение рисков составило 1,45, 95% доверительный интервал 1,31–1,61).

Наиболее ранними маркерами, свидетельствующими о наличии субклинического атеросклероза у пациентов с НАЖБП, являются: эндотелиальная дисфункция, которая может быть диагностирована с помощью поток-опосредованной дилатации сосудов; утолщение комплекса интима-медиа (ТКИМ), определяемое с помощью ультразвукового исследова-

ния сонных артерий; повышенная жесткость артерий, как маркер гипертрофии сердца [16]. Эндотелиальная дисфункция является одним из первых звеньев развития атеросклероза и воздействие на нее у пациентов с НАЖБП потенциально позволяет уменьшить темпы прогрессирования атеросклероза. НАЖБП является независимым предиктором раннего каротидного атеросклероза: с увеличением квартиля FLI (fatty liver index, индекс стеатоза печени) отмечается повышение ТКИМ ( $p < 0,001$  для тренда) [11].

Таким образом, на данный момент установлена связь НАЖБП с клиническими и субклиническими ССЗ. В связи с этим, лечение НАЖБП должно быть направлено на снижение риска прогрессирования НАЖБП и развития атеросклероза посредством изменения образа жизни и диеты, а также включать применение патогенетически обоснованных лекарственных средств.

В настоящее время в комплексной терапии НАЖБП рекомендованы к использованию различные гепатопротекторы, одним из которых является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Для оценки влияния УДХК на выраженность стеатоза и факторы атерогенеза у больных НАЖБП проведено международное мультицентровое исследование, которое получило кодовое название УСПЕХ [10].

В исследовании принимали участие пациенты из Российской Федерации (РФ), РК и Республики Узбекистан. Учитывая региональные особенности НАЖБП цель настоящего исследования - оценить подгруппу пациентов из РК и сравнить ее с опубликованными данными по подгруппе из РФ [1].

#### Материалы и методы

Протокол исследования прошел процедуру рецензирования и был одобрен на заседании независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований в каждом центре РФ, РК и Узбекистана. Исследование проходило с 01.11.2017 по 31.08.2018. В данной публикации представлен фрагмент Казахстанской Программы исследования УСПЕХ.

В Программе участвовали пациенты со стеатозом печени в рамках НАЖБП. Включенные в исследование пациенты получали УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг. на протяжении 24-х недель. Также всем пациентам давались рекомендации по модификации образа жизни и диете.

В начале исследования, через 12 и 24 недели всем участникам проводилось физикальное исследование, общий и биохимический анализы крови, липидограмма; определялась выраженности стеатоза печени по шкале FLI [a], оценивался индекс фиброза печени по шкале NFS fibrosis score [b] (Non-alcoholic fatty liver disease Fibrosis Score, индекс фиброза НАЖБП), измерялась ТКИМ сонных артерий с помощью ультразвукового исследования (в качестве верхней границы нормы взят 95-й перцентиль для соответствующего пола и возраста [6]) и рассчитывался риск развития сердечно-

сосудистых осложнений с использованием калькулятора ASCVD 2013 (Atherosclerotic Cardiovascular Disease, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания).

*Критерии включения пациентов в исследование:*

- женщины и мужчины в возрасте от 20 до 75 лет;
- установленный диагноз НАЖБП в сочетании со значением индекса FLI > 60 и компенсированной функцией печени (нормальное значение сывороточного альбумина, протромбинового индекса, тромбоцитов);
- решение врача назначить препарат УДХК вне зависимости от фактора включения пациента в исследование;
- подписание пациентами добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

*Критерии исключения пациентов:*

- перенесенные ранее инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения;
- прием статинов или основания для их незамедлительного назначения;
- прием других препаратов, потенциально влияющих на изучаемые параметры (эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, витамин Е, орнитин-аспартат, производные аминокислот, препараты на основе расторопши пятнистой, солодки, артишоков, куркумы, янтарной кислоты, полиненасыщенных жирных кислот, другие препараты и нутрицевтические продукты с гепатотропным действием, указанным в инструкции);
- употребление алкоголя в количествах, которые имеют потенциальный риск для здоровья (40 г этанола в день для мужчин и 20 г этанола в день для женщин; количество баллов по анкете AUDIT > 8 как для мужчин, так и для женщин);
- доказанное заболевание печени другой этиологии;
- сахарный диабет 1-го типа.

*Критерии исключения из исследования:*

- решение пациента прекратить участие в исследовании на любом этапе;
- острое гепатоцеллюлярное или холестатическое повреждение печени, возникшее во время исследования.

Для отбора участия в Программе в трех городах РК: Алматы, Астана, Шымкент были подвергнуты скринингу 47 пациентов с диагнозом НАЖБП, из них у 10 индекс FLI был ниже 60. У 4 пациентов через 12 недель зафиксировано острое гепатоцеллюлярное повреждение, обусловленное приемом алкоголя и нестероидных противовоспалительных средств и они были исключены из исследования.

Таким образом, в Программу включены были 37 пациентов, из которых 33 ее закончили и были включены в итоговый анализ, приверженность к выполнению Программы составила 89%.

[a] <https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index> (дата обращения: 13.01.2021)

[b] <https://www.mdcalc.com/naflid-non-alcoholic-fatty-liver-disease-fibrosis-score> (дата обращения: 13.01.2021)

**Статистический анализ данных.**

Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильной широты (ИКШ), качественные – как абсолютное число (n) и доля (%). Для оценки различий количественных признаков в двух независимых выборках применялся U-критерий Манна-Уитни, в связанных выборках – критерий Вилкоксона. С целью оценки различий относительных показателей использовался точный тест Фишера и критерий χ-квадрат Пирсона. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Данные рассчитаны для подгруппы из РК, а также внутри подгруппы для мужчин и женщин, данные по подгруппе из РФ представлены из опубликованного исследования [1] или получены при расчете первичных данных.

**Результаты**

**Исходные характеристики в подгруппах из Республики Казахстан и Российской Федерации.**

В итоговый анализ Казахстанской части Программы включено 13 мужчин и 20 женщин, в возрасте от 25 до 67 лет. Соотношение мужчины / женщины значимо отличалось среди подгрупп: в подгруппе из РК незначительно преобладали женщины, в подгруппе из РФ мужчин было в 3,3 раза больше, чем женщин.

Возраст мужчин был статистически значимо меньше, чем женщин в обеих подгруппах (табл.1). При

этом средний возраст женщин – участниц Программы из РК составил 52 года, что на 10 лет больше участниц из РФ (разница статистически значима).

В числе сопутствующих заболеваний СД2 или нарушенная гликемия натощак установлены у одинаковой части пациентов в обеих подгруппах (39–40%), артериальная гипертензия – у 18% в подгруппе из РК и 26% из РФ (разница статистически не значима). Курение табака в 4 раза чаще зарегистрировано в подгруппе из РФ.

Все пациенты, включенные в Программу, имели избыточную массу тела или ожирение. Медиана индекса массы тела (ИМТ) соответствовала ожирению 1ст. в обеих подгруппах, значимых различий между подгруппами не наблюдалось. При этом только в подгруппе из РК у женщин ИМТ был статистически значимо больше, чем у мужчин.

Критериям метаболического синдрома (МС) NCEP ATP III (National cholesterol education program adult treatment panel III, Национальная образовательная программа по холестерину) соответствовало одинаковая доля пациентов в подгруппах из РК и РФ (48% и 45%). В подгруппе из РК доля пациентов с МС была примерно одинаковой среди мужчин и женщин, в подгруппе из РФ статистически значимо чаще МС наблюдался у женщин (табл.1).

Таблица 1.

**Исходные характеристики пациентов в подгруппах пациентов из Республики Казахстан и Российской Федерации.**

(Table 1. Baseline characteristics of patients in subgroups from the Republic of Kazakhstan and the Russian Federation).

Параметр	Республика Казахстан (n=33)	Российская Федерация (n=133) [1]	Величина p
Пол, м/ж	13 (40) / 20 (60)	102 (77) / 31 (23)	<0,001
Возраст, лет	52 [38; 58]	42 [37; 51]	<0,01
мужчины	38 [35; 49]	42 [36; 49]	ns
женщины	56 [52; 60] <sup>a</sup>	46 [38; 58] <sup>b</sup>	<0,05
Сахарный диабет 2 тип, НГН	13 (39)	53 (40)	ns
Артериальная гипертензия	6 (18)	35 (26)	ns
Курение	3 (9)	55 (41)	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33 [31; 35]	31 [29; 34]	ns
мужчин	31 [30; 34]	31 [30; 34]	ns
женщины	34 [32; 37] <sup>a</sup>	31 [29; 33]	ns
Метаболический синдром NCEP ATP III	16 (48)	60 (45)	ns
мужчины	7 (54)	36 (35)	ns
женщины	9 (45)	24 (77) <sup>b</sup>	<0,05

Данные представлены как медиана (Me) и интерквартильная широта (ИКШ) или как абсолютное число (n) и доля (%). Значения для метаболического синдрома по обеим подгруппам получены при расчете первичных данных.

<sup>a</sup> p<0,05 при сравнении мужчин и женщин в подгруппе пациентов из Республики Казахстан

<sup>b</sup> p<0,05 при сравнении мужчин и женщин в подгруппе пациентов из Российской Федерации

ИМТ – индекс массы тела, НГН – нарушенная гликемия натощак, NCEP ATP III – National cholesterol education program adult treatment panel III (Национальная образовательная программа по холестерину), ns – not significant.

**Динамика изученных параметров в подгруппе из Республики Казахстан и Российской Федерации.**

Показатели клинического анализа крови: гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты

находились за все время исследования в обеих подгруппах в пределах референсных значений.

Таблица 2.

**Динамика показателей в течение исследования в подгруппе из Республики Казахстан и сравнение с динамикой из Российской Федерации.**

(Table 2. Dynamics of parameters during the study in the subgroup from the Republic of Kazakhstan and comparison with the dynamics from the Russian Federation).

Параметр	Республика Казахстан (n=33)			Российская Федерация (n=133) [1]
	Исходно	Через 24 нед.	Значение p	Значение p для динамики параметров исходно – через 24 нед.
Вес, кг	87 [82; 95]	85 [81; 93]	<0,001	<0,001 (↓)
Окружность талии, см	106 [100; 113]	102 [97; 110]	<0,001	<0,001 (↓)
АЛТ, Ед/л	31 [24; 41]	21 [16; 32]	<0,001	<0,001 (↓)
АСТ, Ед/л	22 [19; 25]	18 [16; 22]	<0,05	<0,001 (↓)
ГГТП, Ед/л, ВГН = 40	21 [11; 32]	15 [11; 19]	<0,001	<0,001 (↓)
Холестерин общий, ммоль/л	5,54 [4,75; 5,85]	5,61 [4,73; 6,44]	ns	<0,001 (↓)
Триглицериды, ммоль/л	2,02 [1,24; 2,85]	1,68 [1,26; 2,19]	<0,05	<0,001 (↓)
ЛПВП, ммоль/л	1,25 [1,02; 1,43]	1,31 [1,2; 1,49]	<0,05	ns
ЛПНП, ммоль/л	3,68 [2,89; 4,12]	3,44 [3,09; 4,3]	ns	<0,001 (↓)
FLI	78,7 [69; 90,9]	67,1 [57,1; 85,4]	<0,001	<0,001 (↓)
FLI ≥ 60	33 (100)	22 (67)	<0,001	<0,001
FLI 30-59		11 (33)	<0,001	<0,001
NFS	-2,258 [-3,306; -1,77]	-2,414 [-3,316; -1,685]	ns	ns
NFS, отсутствие тяжелого фиброза (< -1,455)	28 (85)	26 (79)	ns	ns
NFS, промежуточные значения (≤ -1,455 до ≤ 0,675), n (%)	5 (15)	7 (21)	ns	ns
ТКИМ, мм	0,65 [0,55; 0,8]	0,65 [0,55; 0,8]	ns	<0,05 (↓)
ТКИМ, превышающая ВГН для соответствующего возраста	12 (36)	9 (29)	ns	ns
ASCVD, 10-ти летний риск, n=24	3,4 [2,2; 4,8] <sup>a</sup>	2,9 [2; 4,1]	<0,05	ns
ASCVD, 10-ти летний риск оптимальный	1,8 [1,1; 2,5]	1,9 [1,8; 2,6]		
ASCVD, риск в течение жизни, n=26	39 [36; 44] <sup>b</sup>	39 [36; 44] <sup>b</sup>	ns	ns
ASCVD, риск в течение жизни, оптимальный	8 [5; 8]	8 [5; 8]		

Данные представлены как медиана (Me) и интерквартильная широта (ИКШ), или как абсолютное число (n) и доля (%), (↓) – снижение параметра

<sup>a</sup> p=0,63 при сравнении с оптимальным риском в соответствующей подгруппе.

<sup>b</sup> p<0,05 при сравнении с оптимальным риском в соответствующей подгруппе.

В подгруппе из Российской Федерации значения p для веса, окружности талии, распределения пациентов по NFS и ТКИМ получены при расчете первичных данных.

ВГН – верхняя граница нормы, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, ASCVD – Atherosclerotic Cardiovascular Disease (атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания), FLI – fatty liver index (индекс стеатоза печени), NCEP ATP III: National cholesterol education program adult treatment panel III (Национальная образовательная программа по холестерину), NFS – Non-alcoholic fatty liver disease Fibrosis Score (индекс фиброза НАЖБП), ns – not significant.

К моменту завершения Программы в обеих подгруппах отмечалось статистически значимое уменьшение окружности талии и снижение веса. Снижения веса на 5% и более достигли 10 (30%) пациентов в подгруппе из РК и 43 (32%) в подгруппе из РФ (разница между подгруппами не значима).

Исходно показатели аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) находились у большинства пациентов в подгруппе из РК в пределах референсных значений. К 24 неделе отмечалось статистически значимое уменьшение показателей АЛТ,

АСТ, ГГТП в обеих подгруппах. При этом в РФ исходные значения АЛТ у большинства пациентов превышали верхнюю границу референсных значений и составляли 58 [44; 84] а к концу исследования снизились до 32 [26; 41].

По показателям липидограммы, общей тенденцией в обеих группах служило статистически значимое снижение триглицеридов. Исходно уровень общего холестерина в подгруппе из РФ был выше 6,20 [4,90; 7,03], чем в подгруппе из РК. Снижение уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) отмечено только в подгруппе из РФ, уровень



липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) повышался только в подгруппе из РК.

Значения индекса FLI статистически значимо снижались в обеих подгруппах, треть пациентов к 24 нед. исследования в подгруппе из РК оказалась в «серой зоне», когда невозможно ни исключить, ни подтвердить наличие стеатоза печени, аналогичная тенденция наблюдалась в подгруппе из РФ.

Около 80% пациентов в обеих подгруппах не имели тяжелого фиброза по индексу NFS, остальные – попадали в «серую зону», когда невозможно ни исключить, ни подтвердить наличие тяжелого фиброза. Индекс фиброза печени NFS и доля пациентов с отсутствием тяжелого фиброза статистически значимо не изменялись за время Программы в обеих подгруппах.

ТКИМ и число пациентов с превышением 97,5 перцентиля для соответствующего пола и возраста исходно были выше в подгруппе из РФ – 130 (98%), у большинства пациентов в подгруппе из РК значения ТКИМ находились в пределах референсных значений, к окончанию Программы их число увеличилось на 3 (9%) пациента. Статистически значимое снижение значений ТКИМ к окончанию исследования наблюдалось только в подгруппе из РФ.

Исходно в подгруппе пациентов из РК значения 10-ти летнего риска по калькулятору ASCVD были выше при сравнении с оптимальным риском ( $p=0,63$ , разница близка к статистической значимости), к окончанию Программы риск статистически значимо снижался и не отличался от оптимального. В подгруппе из РФ статистически значимое снижение 10-ти летнего риска за время исследования отмечено только у женщин.

Риск в течение жизни по калькулятору ASCVD существенно не изменялся за время Программы и значимо превышал оптимальный во всех точках исследования в обеих подгруппах.

#### **Обсуждение результатов**

НАЖБП, вероятно, является наиболее распространенным заболеванием печени во многих странах, поражающим от 10% до 24% населения в целом [3]. Существует прямая корреляция ИМТ с тяжестью и распространенностью НАЖБП, которая увеличивается в 4,6 раза у лиц с ожирением. С этими данным согласуются данные представленного исследования: в подгруппе из РК и РФ медиана ИМТ у пациентов с НАЖБП соответствовала ожирению 1 ст. За время Программы вес и окружность талии статистически значимо снижались, однако только треть пациентов достигла снижения массы тела на 5% и более.

НАЖБП часто ассоциируется и с другими сопутствующими метаболическими заболеваниями, такими как СД2 типа, дислипидемия, его обычно рассматривают как печеночное проявление МС. В нашем исследовании частота СД2 или нарушенная гликемия натощак наблюдалась у 40% пациентов.

В дополнение к потенциальной заболеваемости и смертности, связанной с прогрессированием заболевания печени, НАЖБП также ассоциирована с МС, субклиническими и клиническими ССЗ. Все больше данных указывает на то, что пациенты с НАЖБП

подвергаются значительному риску развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, кардиомиопатии и нарушений сердечного ритма, которые приводят к увеличению смертности. В нашем исследовании частота артериальной гипертензии составила 18 и 26%, частота МС – 48 и 45%, соответственно для подгруппы из РК и РФ.

Еще один фактор риска развития ССЗ – курение встречался в подгруппе из РФ в 4 раза чаще, чем в подгруппе из РК. Наиболее вероятно это обусловлено различиями по полу в представленных подгруппах: в РФ большая часть пациентов была представлена мужчинами, в РК – женщины составляли 60% от всей численности подгруппы.

Естественное течение НАЖБП вариабельно, и у подавляющего большинства пациентов не происходит прогрессирования от простого стеатоза до фиброза и терминальной стадии заболевания печени. Однако, пациенты с прогрессирующими формами НАЖБП, включая неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и/или прогрессирующий фиброз, а также пациенты с НАЖБП с сопутствующим СД2, подвергаются наибольшему риску развития ССЗ [7]. Так, по данным представленной Программы исходно пациенты в подгруппе из РК согласно калькулятору ASCVD имели больший 10-летний риск ( $p=0,63$ ) и риск в течение жизни ( $p<0,05$ ) по сравнению с оптимальным. К окончанию исследования 10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений статистически значимо снижался, риск в течение жизни оставался без существенных изменений. Эти результаты указывают на положительный эффект Урсосана для снижения «краткосрочных» рисков сердечно-сосудистых осложнений, для оценки динамики риска в течение жизни необходимы более длительные исследования.

Несмотря на «гипотезу двух поражений» НАЖБП [5], механизм, с помощью которого он прогрессирует до НАСГ, все еще неясен, но может включать окислительный стресс, липотоксичность, индуцируемую свободными жирными кислотами, митохондриальную дисфункцию, стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение регуляции цитокинов и избыточный рост кишечных бактерий [12]. УДХК является эфиром хенодезоксихолевой кислоты и, по-видимому, заменяет эндогенные желчные кислоты, некоторые из которых могут быть гепатотоксичными, на негепатотоксичную урсодеззоксихолевую кислоту. УДХК может защищать гепатоциты, ингибируя всасывание токсичных гидрофобных солей желчных кислот из тонкой кишки, конкурируя с токсичными желчными кислотами за связывание с мембранами клеток и органелл и поддерживая стабильность клеточных мембран [4]. Кроме того, УДХК может уменьшить окислительное повреждение, ингибируя активацию клеток Купфера, вызванную гидрофобной желчной солью, и повышая уровень s глутатиона в печени [13]. Использование УДХК патогенетически оправдано за счет цитопротективных, антиапоптотических, антиоксидантных, гипогликемических свойств.

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое снижение уровня сывороточных трансаминаз АЛТ и АСТ, а также ГГТП. В

клинической практике именно АЛТ служит маркером воспалительного процесса в печени и ориентиром эффективности того или иного метода терапии вне зависимости от причины повреждения печени. Показатель ГГТП является составляющим компонентом формулы индекса FLI и снижение показателей ГГТП и триглицеридов, а также уменьшение объемов талии и ИМТ привело к статистически значимому снижению самого индекса FLI.

Необходимо отметить, что большинство пациентов в подгруппе РК имели значения АЛТ в пределах референсных значений, что принципиально отличало ее от подгруппы из РФ, большинство пациентов из которой имели значения, превышающие верхнюю границу нормы. При этом статистически значимый эффект снижения АЛТ и АСТ наблюдался с обеих групп. Это может свидетельствовать о положительном эффекте УДХК на гепатоциты как при стеатогепатите, так и на стадии стеатоза.

Часть пациентов достигала снижения веса на 5% и более, что само по себе может служить фактором, снижающим активность печеночных трансаминаз [15]. Однако при сравнительном анализе в подгруппах пациентов, достигших к концу Программы 5% снижения веса и не достигших такового, дельта изменения трансаминаз, параметров липидограммы была одинаковой, что позволяет отнести положительный эффект к действию УДХК [10].

Значимое снижение уровня общего холестерина и ТКИМ отмечено только в подгруппе из РФ, что обусловлено исходно более высокими значениями этих параметров по сравнению с подгруппой из РК. При этом к концу исследования число пациентов со значениями ТКИМ, находящимися в пределах референсных значений для соответствующего пола и возраста, в обеих подгруппах существенно не менялось. Для достижения таких изменений требуются более длительные исследования.

Индекс фиброза печени (NFS) существенно не менялся за время исследования: у подавляющего большинства пациентов тяжелый фиброз был исключен.

У пациентов в подгруппе из РК отмечено уменьшение 10-ти летнего риска по калькулятору ASCVD, что в сочетании с уменьшением стеатоза печени свидетельствует в пользу достижения двойной цели при использовании УДХК для лечения НАЖБП: снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и риска прогрессирования заболевания печени.

#### **Заключение**

Применение УДХК в терапии НАЖБП на стадиях стеатоза и стеатогепатита приводит к уменьшению активности трансаминаз, улучшает показатели липидного обмена, уменьшает выраженность стеатоза печени, обладает потенциальными антиатерогенными свойствами и снижает риски сердечно-сосудистых осложнений. На фоне применения УДХК индекс фиброза печени NFS не изменяется.

**Конфликт интересов:** Надинская М.Ю. - в 2015-2019 годах оказывала консультационные услуги компании PRO.MED.CS Marketing.

Нерсесов А.В. - в 2018-2019 годах оказывал консультационные услуги для PRO.MED.CS Marketing.

Раисова А.М. - в 2018-2019 годах оказывала консультационные услуги для PRO.MED.CS Marketing.

Остальные авторы - Кайбуллаева Д.А., Конибекова А.У., Исмагулова М.А., Маденова С.С., Назарова М.А., Татиева М.А., Ташенова Л.К., Калиаскарова К.С., Есметбетов К.И., Конибекова А.А., Алиева Ш.Б., Джакупова Г.М., Липкина Е.И. – заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование:** заказчиком и спонсором Программы - исследования выступило ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС Маркетинг» по поручению компании «PRO.MED.CS Praha a.s.».

**Благодарности:** авторы выражают огромную благодарность за ценные корректировки и замечания Маевской М.В. - доктору медицинских наук, профессору ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и Ивашкину В.Т. - доктору медицинских наук, академику РАН, профессору, заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Литература:**

1. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б., Ивашкин В.Т. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6):22-29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>
2. Нерсесов А.В., Калиаскарова К. С., Раисова А.М., Кайбуллаева Д.А., Джумабаева А.Е., Новицкая М.С., Жанкалова З.М. Характеристика амбулаторных пациентов с заболеваниями печени (хронический вирусный гепатит, стеатоз печени, заболевания печени, возникшие на фоне сахарного диабета и ожирения), получающих Эссенциале® форте Н в качестве дополнения к стандартной терапии в условиях реальной практики // Medicine (Almaty). 2016.No 9 (171). P. 35–50
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N Engl J Med. 2002 Apr 18;346(16):1221-31. doi: 10.1056/NEJMra011775. PMID: 11961152.
4. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006 Jun;3(6):318-28. doi: 10.1038/ncpgasthep0521. PMID: 16741551.
5. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? // Gastroenterology. 1998 Apr;114(4):842-5. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2. PMID: 9547102.
6. Engelen L., Ferreira I., Stehouwer C.D., Boutouyrie P., Laurent S. Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors // Eur Heart J. 2013 Aug;34(30):2368-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehs380. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23186808.

7. Kasper P., Martin A., Lang S., Kütting F., Goeser T., Demir M., Steffen H.M. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review // *Clin Res Cardiol*. 2021 Jul;110(7):921-937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32696080; PMCID: PMC8238775.
8. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin Proc*. 1980 Jul;55(7):434-438. PMID: 7382552.
9. Mantovani A., Csermely A., Petracca G., Beatrice G., Corey K.E., Simon T.G., Byrne C.D., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov;6(11):903-913. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00308-3. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34555346.
10. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., Kodzoeva K., Pirogova I., Chesnokov E., Nersesov A., Kaibullayeva J., Konysbekova A., Raissova A., Khamrabaeva F., Zueva E. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol*. 2021 Mar 14;27(10):959-975. doi: 10.3748/wjg.v27.i10.959. PMID: 33776366; PMCID: PMC7968130.
11. Pais R., Giral P., Khan J.F., Rosenbaum D., Housset C., Poynard T., Ratziu V. LIDO Study Group. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis // *J Hepatol*. 2016 Jul;65(1):95-102. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.023. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27129836.
12. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C., Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference // *J Hepatol*. 2010 Aug;53(2):372-84. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008. Epub 2010 May 7. PMID: 20494470.
13. Sokolovic D., Nikolic J., Kocic G., Jevtovic-Stoimenov T., Veljkovic A., Stojanovic M., Stanojkovic Z., Sokolovic D.M., Jelic M. The effect of ursodeoxycholic acid on oxidative stress level and DNase activity in rat liver after bile duct ligation // *Drug Chem Toxicol*. 2013 Apr;36(2):141-8. doi: 10.3109/01480545.2012.658919. Epub 2012 Mar 2. PMID: 22385135.
14. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis // *J Hepatol*. 2016 Sep. 65(3): 589-600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013. Epub 2016 May 17. PMID: 27212244.
15. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., Friedman S.L., Diago M., Romero-Gomez M. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis // *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):367-78.e5; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25865049.
16. Wójcik-Cichy K., Koślińska-Berkan E., Piekarska A. The influence of NAFLD on the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases // *Clin Exp Hepatol*. 2018 Mar;4(1):1-6. doi: 10.5114/ceh.2018.73155. Epub 2018 Jan 20. PMID: 29594192; PMCID: PMC5865905.
17. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., George J., Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;15(1):11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28930295.

#### References: [1-2]

1. Maevskaya M.V., Nadinskaya M.Yu., Lun'kov V.D., Pirogova I.Yu., Chesnokov E.V., Kodzoeva Kh.B., Ivashkin V.T. Vliyanie ursodezoksikholevoi kisloty na vospalenie, steatoz i fibroz pecheni i faktory aterogeneza u bol'nykh nealkogol'noi zhirovoi bolezni'yu pecheni: rezul'taty issledovaniya USPEKh [The effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and fibrosis of the liver and atherogenesis factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: results of the SUCCESS study]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2019. 29(6):22-29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29> [in Russian]
2. Nersesov A.V., Kaliaskarova K. S., Raisova A.M., Kaibullaeva D.A., Dzhumabaeva A.E., Novitskaya M.S., Zhankalova Z.M. Kharakteristika ambulatornykh patsientov s zabolevaniyami pecheni (khronicheskii virusnyi gepatit, steatoz pecheni, zabolevaniya pecheni, vznikshie na fone sakharnogo diabeta i ozhireniya), poluchayushchikh Essentiale® forte N v kachestve dopolneniya k standartnoi terapii v usloviyakh real'noi praktiki [Characteristics of outpatients with liver diseases (chronic viral hepatitis, liver steatosis, liver diseases caused by diabetes mellitus and obesity) receiving Essentiale® forte N as an addition to standard therapy in real practice]. *Meditsina (Almaty)* [Medicine (Almaty)]. 2016. No 9 (171). P. 35–50[in Russian]

#### Контактная информация:

**Раисова Айгуль Муратовна** – кандидат медицинских наук, гастроэнтеролог, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Алматы, улица Богенбай батыра 248.

**E-mail:** ram-79@mail.ru

**Телефон:** +7 777 217 5410

Received: 06 August 2023 / Accepted: 10 August 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.005

UDC: 616.71-007.61+591.463.4

## THE ISSUES OF DRUG INTERACTION IN COMBINATION PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGICAL PRACTICE

**Raikhan Ye. Tuleutayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0462-5230>

**Assem R. Makhatova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4127-7279>

**Aigerim Ye. Kassymkan**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0114-5397>

**Akzhan B. Zhumatay**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4558-5316>

**Assel Ye. Kakytayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1943-5859>

<sup>1</sup> Pharmacology Department named after Dr. of medical sciences, Professor M. Mussin NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Background.** The objective of this study was to analyze the frequency and structure of appointment of undesirable combinations of statins with other drugs. We have taken into account their interactions at the level of metabolism CYP3A isoenzymes of cytochrome P450 and transportation of proteins-transporters P-glycoprotein and OATP1B to identify significant and potentially dangerous drug combinations.

**Materials and methods.** The study included medical records of people with diagnosis: Coronary heart disease with concomitant hypercholesterolemia, confirmed by laboratory methods. In total, we analyzed 2790 outpatients. The prevalence and structure of drug interactions at 14 medical institutions of Semey city (Kazakhstan) were studied (pharmacoepidemiological, cross-sectional study).

**Results.** Our study revealed the presence of significant and potentially dangerous interactions of statins with other drugs from the cardiovascular group in the majority of patients (62%). In cases where it is recommended to prescribe combinations of drugs for clinical indications with caution and under the control of biochemical and other indicators, we found no evidence of this control in 72.5% of cases.

**Conclusion.** We have determined a fairly high frequency of the prescription of undesirable combinations of statins with other drugs from the cardiovascular group, having a competitive metabolism at the level of CYP3A, OATP1B1 and P-glycoprotein in absolute terms and compared with the data of studies conducted in developed countries.

**Keywords.** Pharmacoepidemiology, undesirable drug interactions, CYP3A isoenzymes, P-glycoprotein, OATP1B.

### Резюме

## ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Райхан Е. Тулеутаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0462-5230>

**Асем Р. Махатова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4127-7279>

**Айгерим Е. Касымкан**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0114-5397>

**Акжан Б. Жуматай**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4558-5316>

**Асель Е. Какытаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1943-5859>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра фармакологии имени профессора М.Н. Мусина, г. Семей, Республика Казахстан.

**Целью** данного исследования был анализ частоты и структуры назначения нежелательных комбинаций статинов с другими лекарственными средствами. Учитывали особенности их взаимодействия на уровне метаболизма изоферментов CYP3A цитохрома P450 и транспортных систем белков транспортеров P-гликопротеина и OATP1B и для выявления потенциально опасных и значимых лекарственных сочетаний.

**Материалы и методы.** В исследование включены медицинские карты людей с диагнозом: ишемическая болезнь сердца с сопутствующей гиперхолестеринемией, подтвержденной лабораторными методами. В общей сложности мы проанализировали 2790 амбулаторных пациентов. Были изучены распространенность и структура лекарственных взаимодействий в 14 медицинских учреждениях города Семей (Казахстан) (фармакоэпидемиологическое, поперечное исследование).

**Результаты.** Было выявлено наличие нежелательных и опасных сочетаний у большинства больных, получавших терапию статинами (62%). В 72,5% случаев мы не обнаружили проведения контроля за безопасностью в

случаях, когда рекомендуется принимать статины с осторожностью и под контролем биохимических и других показателей

**Выводы.** Нами была определена довольно высокая частота назначения нежелательных сочетаний статинов с другими препаратами, обладающими конкурентным метаболизмом на уровне СУР3А, ОАТР1В1 и Р-гликопротеина в абсолютном выражении и сравнении с данными исследований, проведенных в развитых странах.

**Ключевые слова.** Фармакоэпидемиология, нежелательные взаимодействия, изофермент СУР3А, Р-гликопротеин, ОАТР1В.

Түйіндеме

## КАРДИОЛОГИЯЛЫҚ ПРАКТИКАДАҒЫ АРАЛАС ФАРМАКОТЕРАПИЯНЫҢ ДӘРІЛІК ӨЗАРА ӘРЕКЕТТЕСУ МӘСЕЛЕЛЕРІ

**Райхан Е. Тулеутаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0462-5230>

**Асем Р. Махатова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4127-7279>

**Айгерим Е. Қасымқан<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0114-5397>

**Ақжан Б. Жұматай<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4558-5316>

**Асель Е. Какытаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1943-5859>

<sup>1</sup> "Семей медицина университеті" КЕАҚ, профессор М.Н. Мусин атындағы фармакология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Бұл зерттеудің мақсаты статиндердің басқа дәрілік заттармен жағымсыз комбинацияларының жиілігі мен тағайындау құрылымын талдау болды. Р450 цитохромы СУР3А изоферменттерінің және Р-гликопротеин мен ОАТР 1в тасымалдаушы ақуыздардың тасымалдау жүйелерінің метаболизм деңгейінде және ықтимал қауіпті және маңызды дәрілік комбинацияларды анықтау үшін олардың өзара әрекеттесу ерекшеліктерін ескердік

**Материалдар мен әдістер.** Зерттеуге зертханалық әдістермен расталған гиперхолестеринемиямен бірге жүретін жүректің ишемиялық ауруы диагнозы қойылған адамдардың медициналық жазбалары енгізілген. Барлығы біз 2790 амбулаториялық пациентті талдадық. Семей қаласының (Қазақстан) 14 медициналық мекемесінде дәрілік өзара әрекеттесулердің таралуы мен құрылымы зерттелді (фармакоэпидемиологиялық, көлденең зерттеу).

**Нәтижелер.** Статинмен емделген науқастардың көпшілігінде (62%) жағымсыз және қауіпті комбинациялардың болуы анықталды. Статиндерді аса сақтықпен және биохимиялық және т.б.көрсеткіштерді бақылауға алу ұсынылған кезде, қауіпсіздікті бақылау жүргізуде 72.5% жағдайда табылмады.

**Қорытынды.** Біз статиндердің СУР3А, ОАТР1В1 және Р-гликопротеин деңгейінде бәсекелестік метаболизмі бар басқа препараттармен жағымсыз комбинацияларын абсолютті түрде және дамыған елдерде жүргізілген зерттеу деректерімен салыстыра отырып тағайындаудың өте жоғары жиілігін анықтадық.

**Негізгі сөздер.** Фармакоэпидемиология, жағымсыз өзара әрекеттесу, СУР3А изоферменті, Р-гликопротеин, ОАТР1В1

### **Bibliographic citation:**

Tuleutayeva R.Ye., Makhatova A.R., Kassymkan A.Ye., Zhumatay A.B., Kakytayeva A.E. The issues of drug interaction in combination pharmacotherapy in cardiological practice // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 42-48. doi 10.34689/SH.2023.25.4.005

Тулеутаева Р.Е., Махатова А.Р., Қасымқан А.Е., Жұматай А.Б., Какытаева А.Е. Вопросы лекарственного взаимодействия комбинированной фармакотерапии в кардиологической практике // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 4 (Т.25). С. 42-48. doi 10.34689/SH.2023.25.4.005

Тулеутаева Р.Е., Махатова А.Р., Қасымқан А.Е., Жұматай А.Б., Какытаева А.Е. Кардиологиялық практикадағы аралас фармакотерапияның дәрілік өзара әрекеттесу мәселелері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б. 42-48. doi 10.34689/SH.2023.25.4.005

### **Introduction**

Anticholesterol drugs (lipid lowering drugs) from the group of statins are one of the most common drug classes for the treatment of hypercholesterolemia. The need for statins is indicated in various recommendations, including the 2016 ESC/EAS recommendations [5]. An important feature of the use of statins is the need for long-term treatment, in most cases for patients at the elderly and senile age, with a high prevalence of co-existing diseases (comorbidities). Comorbid conditions in cardiology suggest

the inevitability of polypragmasia, which leads to the risk of drug interactions [15].

Nowadays in Kazakhstan, statins are part of the guaranteed volume of free medical care. At the same time, in cardiological practice there are very high percentage of the appointment of undesirable combinations of drugs [24].

For that reason giving attention to pharmacokinetic and pharmacodynamic features of statins and drug interaction with medications of certain groups is an important aspect of their safe use [34].

The presence of certain drugs in the blood plasma causes a change in the pharmacological response to statin therapy, and also affects the safety profile of these medicine remedies. There are following key points of statins' pharmacokinetics: enzymes, carrying out reactions I (CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6) and II phase of metabolism of medicine remedies (isoenzymes of UDP (uridine diphosphate)- glucuronosyltransferase 1A1 and 1A3); P-glycoprotein (P-gp); organic anion transporters, carrying out the excretion of drugs into the bile [1].

The development of statin-induced adverse reactions is mostly associated with the peculiarities of organic anion vectors encoded by the SLCO1B1 gene [36, 29].

Drugs administered simultaneously with statins may be inducers or inhibitors (substrates) of isoenzymes CYP3A4/A5 of liver cytochrome P450, which should be considered in daily clinical practice in the management of this category of patients [37, 22].

It is known that strong inhibitors of CYP3A lead to a 5-fold increase (decrease in clearance by >80%), moderate – to 2-5-fold (decrease in clearance by 50-80%), weak – to 1.25-2-fold (decrease in clearance by 20-50%), respectively, increase the area under the pharmacokinetic curve "concentration – time" (AUC), characterizing the total concentration of drugs in blood plasma throughout the duration of action. Strong inductors, on the contrary, cause a decrease in AUC by 80%, moderate – by 50-80%, weak – by 20-50%, respectively [34].

The simultaneous use of moderate and/or weak CYP3A inducers/inhibitors does not always require dose adjustment.

The inclusion of pharmacogenetic testing for the safety of statins in clinical guidelines and in the future in care standards is relevant.

**Aim.** The aim of this research was to study the frequency and structure of appointment of undesirable combinations of statins with other drugs

#### Materials and methods.

The study design was cross-sectional study. The study was carried out on the material of archival documents (outpatient cards) of 14 medical institutions, selected randomly from the list.

The study was carried out on the material of archival documents (outpatient cards) 14 medical institutions selected randomly from the list. The study included medical records of people with diagnosis: Coronary heart disease with concomitant hypercholesterolemia, confirmed by laboratory methods. In total, we analyzed 2790 outpatients. The depth of the retrospective analysis was not less than 1 year; the maximum period was determined by the period of outpatient observation of certain patients

The patients were aged from 34 to 85, the average age was  $61.2 \pm 3.5$ . In the analysis of the gender composition there were 1665 men (59.7%) and 1125 women (40.3%).

At the same time, according to the recommendations of ESH/ESC 2016, the indications for the prescription of lipid-lowering therapy were differentiated depending on the degree of cardiovascular risk. In all cases, the need to reduce the content of low-density lipoprotein cholesterol less than 2.6 mm/l was postulated, in the presence of a very high risk – less than 1.8 mm/l [41]. The presence of evidence was the main criterion for inclusion in the study.

The frequency of simultaneous administration of statins with other drugs from the cardiovascular group was analyzed.

We have taken into account their interactions at the level of metabolism CYP3A isoenzymes of cytochrome P450 and transportation of proteins-transporters P-glycoprotein and OATP1B to identify significant and potentially dangerous drug combinations. Potentially dangerous interactions include those combinations of drugs, which appointment has a high risk of adverse reactions (AR), including serious. Significant drug interactions can also lead to adverse reactions and require careful administration and mandatory monitoring [1]. The scientific evidence of drug interactions has been documented in various large controlled clinical trials and analyzed by Drug Interaction Checker [www.drugs.com](http://www.drugs.com)), which is supported by the FDA (Food and Drug Administration, USA).

The terms of retrospective analysis of the data on the prescriptions of drugs in the examined group were within 12-54 months from the date of inclusion into the study (the average period of  $23.2 \pm 2.8$  months).

#### Statistical analysis

Methods of descriptive statistics (processed by EXCEL programme) were used. Numerical analysis of statistical significance was not carried out due to absence of necessity.

#### Ethical approval

The research work was approved by the bioethical committee of the Semey State Medical University (MoM No. 4 dated 28.02.2017). Informed consent was not required because the review of retrospective Drug-Drug Interactions alert logs and prescriptions did not involve individually identifiable data of any sort.

#### Results of a research

The structure of lipid-lowering therapy in the study is presented in the Table 1.

Table 1.

The Number of patients who were prescribed hypolipidemic therapy according to archival analysis.

	atorvastatin	simvastatin	rosuvastatin	fenofibrate	total
Absolute number	2503	49	237	39	2828
%	88,6	1,7	8,2	1,5	100

It must be kept in mind that we have analyzed all the drugs prescribed to patients during the treatment period, as a result, the total number of prescribed drugs exceeded the number of the studied patients.

Absolute dominance of atorvastatin was observed in the structure of prescriptions. The frequency of its use was 88.6%. In some cases, there was a transition to atorvastatin after the use of other antihypercholesterolemic drugs.



On the second place on frequency of prescriptions was rosuvastatin (8.2 %), followed by simvastatin (1.7 percent). The only drug registered in the period of analysis from the group of fibrates was fenofibrate, which was prescribed quite rarely (1.5%).

Transitions from the earlier prescribed atorvastatin to other medicines from the group of statins was noticed, but the frequency was minimal (0.5 percent).

All the patients were prescribed multicomponent therapy of cardiovascular disease, including

antihypertensive agents, antiplatelets, anticoagulants, nitrates, cardiac glycosides.

The number of drugs prescribed at the same time ranged from 3 to 7.

Tables 2-4 present the results of the hazard identification and unwanted combinations of statin therapy with drugs from the cardiovascular group due to their interaction at the level of basic ways of the metabolism of statins (according to the Medscape Drug Interaction Checker: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>).

Table 2.

**The frequency of dangerous and undesirable combinations of rosuvastatin therapy.**

Rosuvastatin, n=237					
	абс.	%	Interaction level	Probable complications	Researches
Warfarin	31*	13,1	Nonspecific mechanism of interaction	Increased risk of bleeding	Simonson S.G. et al., 2005 [31].
Digoxin	3*	1,3	OATP1B1	Increased toxicity of rosuvastatin, the risk of myopathy Must be carefully monitored!	Rätz Bravo A.E. et al., 2005 [27].
Total	34	14,3	Notes: * - significant interactions		

Table 3.

**The frequency of dangerous and undesirable combinations of simvastatin therapy.**

Simvastatin, n=49					
	абс.	%	Interaction level	Probable complications	Researches
Amiodarone	3#	6,1	CYP3A4	myopathy risk and rhabdomyolysis risk are increased	Prom R. et al., 2013 [25] Roten L. et al., 2004 [28]
Amlodipine	19#	38,8	CYP3A4	myopathy risk and rhabdomyolysis risk are increased	Son H. et al., 2014 [32].
Warfarin	8*	16,3	CYP3A4	rhabdomyolysis risk and bleeding are increased	Shaik A.N. et al., 2016 [30]
Verapamil	4#	8,1	CYP3A4	toxicity of simvastatin, myopathy risk is increased	Methaneethorn J. et al., 2014 [21].
Digoxin	1*	2,0	P-glycoprotein OATP1B1	1. the concentration and toxicity of digoxin are increased 2. Digoxin increases the toxicity of simvastatin, myopathy risk	Kasichayanula S. et al., 2012 [13].
Diltiazem	3#	6,1	CYP3A4	myopathy risk and rhabdomyolysis risk are increased	Kanathur N. et al., 2001 [12]
Nifedipine	1#	2,0	CYP3A4	toxicity of simvastatin, myopathy risk are increased	Martínez-Jiménez C. et al., 2018 [20].
Total	39	79,5	Notation: * - significant interactions; # - potentially dangerous interactions		

Table 4.

**The frequency of dangerous and undesirable combinations of atorvastatin therapy.**

Atorvastatin, n=2503					
	Abs.	%	Interaction level	Probable complications	Researches
Amiodarone	102*	4,1	P-glycoprotein	the level or effect of atorvastatin is increased	Franz C.C. et al., 2011 [8].
Amlodipine**	1157*	46,2	CYP3A4	Increased myopathy risk	Khan S. et al., 2018 [14].
Verapamil	231*	9,2	CYP3A4 and P-glycoprotein	the level or effect of atorvastatin is increased	Srinivas N.R., 2008 [33].
Digoxin	23*	0,9	P-glycoprotein	the concentration and toxicity of digoxin are increased	Lenneräs H., 2003; Boyd R.A. et al., 2000 [16, 4].
Diltiazem	144*	5,8	CYP3A4	myopathy risk and rhabdomyolysis risk are increased	Lewin J.J. et al., 2002 [17].
Total	1657	66,2	Notation: * - significant interactions; # - potentially dangerous interactions** - there are publications that allow to include the combination in this category, but it is not included in the database DrugInteractionCheckerMedscape		



The most frequent combination of drugs included in the list of significant was the simultaneous administration of atorvastatin and amlodipine (46.2%). Amlodipine is one of the most common antihypertensive drugs and refers to drugs, which provision is carried out within the guaranteed volume of free medical care. As an extremely important circumstance, it should be emphasized that this combination has been classified as potentially dangerous on the basis of recent results [14]. The frequency of simultaneous administration of simvastatin and amlodipine from the list of potentially dangerous (38.8%) was similar (38.8%).

Among antihypertensive drugs the second place in the frequency of undesirable combinations with statins was taken by verapamil, the third place takes diltiazem.

According to the analyzed medical records, we were unable to identify the specific adverse effects. Moreover, the corresponding analysis in a retrospective study is always very difficult, since their targeted diagnosis is not carried out, and potential adverse effects can be interpreted as concomitant diseases or simply are not detected.

In cases where it is recommended to prescribe combinations of drugs for clinical indications with caution and under the control of biochemical and other indicators, we found no evidence of this control in 72.5% of cases

#### Discussion

The problem of interaction of drugs at different levels of pharmacokinetics and pharmacodynamics, nowadays it is becoming more and more relevant. Pharmacotherapy of the most common chronic diseases is lifelong or is carried out by long-term and repeated courses, which causes a high probability of simultaneous administration of other drugs interacting with long-term drugs [10]. Polypragmasy is significant for the modern level of the development of domestic medicine [35] which makes the presence of undesirable combinations of drugs almost inevitable.

Statins are among the most frequently and long-term drugs used in people with cardiovascular diseases and the risk of their development [11]. Their metabolism is carried out by several enzymes, which simultaneously provide chemical modifications of other drugs. The competitive metabolism of statins with preparations of other pharmacological groups is proved in a number of research [26]. In practice, this may mean a sharp increase in the concentration of statins in the blood with their simultaneous administration with other drugs, which is not safe [3, 6]. Complications of statin therapy are most often muscle tissue lesions and even rhabdomyolysis [7, 9].

On the other hand, competitive metabolism may cause the effects of statin therapy on the effects of other drugs. The most known increase in the concentration of cardiac glycosides in the blood with their simultaneous appointment with statins, which can serve as a risk factor for their adverse effects [16].

Our study revealed the presence of significant and potentially dangerous interactions of statins with other drugs from the cardiovascular group in the majority of patients (62%). The predominant role in their structure was played by combinations of the most frequently prescribed drugs such as amlodipine and atorvastatin. Their concomitant prescription can lead to the development of myopathies and rhabdomyolysis [14]. The risk has been identified relatively

recently, which may be one of the reasons for the high frequency of the combination. At the same time, the final conclusion about the degree of risk of this combination at the level of the FDA has not been accepted yet, which does not allow it to be the most dangerous.

However, other undesirable combinations of statins with antihypertensive drugs from the group of calcium antagonists remain quite frequent. It must be noted that the combination of not all statins with calcium antagonists is dangerous, in particular it concerns to rosuvastatin, which metabolism differs from the metabolism of drugs of this group and is carried out to a greater extent CYP2C9 [19]. In the same way, the combination of statins with other groups of antihypertensive drugs, for example, beta-blockers and ACE inhibitors are absolutely safe, which is similarly explained by different metabolic pathways of these drugs [38, 39].

Therefore, in cases where the risk of adverse effects of statins is increased, their combination with other drugs must be reconsidered and, in cases of dangerous combinations, replaced with an alternative drug.

It is worth emphasizing that hypolipidemic and antihypertensive drugs are prescribed by the same specialist, if dangerous and undesirable combinations proceed, it indicates a lack of his knowledge of the interaction of the drugs. The lack of information in the existing guidelines for doctors and health system management requires close attention to this problem.

The studies conducted in different health care systems and at different times represent a wide range of frequencies of dangerous and undesirable combinations of statins. Very unfavorable indicators were found in the Russian Federation, where the frequency of combinations of this class reached 66.0%, including more than 20% of dangerous [34]. A similar situation was found in China, where the frequency of simultaneous administration of drugs competing at the level of CYP3A, including statins, reached 20% [41, 18].

On the other hand, peculiarities of training and organization of work of doctors in the conditions of developed health systems have significantly reduced the frequency of prescribing unreasonable combinations of drugs, including those from the group of statins. A recent study conducted in France provides data on no more than one percent frequency of dangerous combinations of pharmacotherapy with statins and other drugs [23]. Similar results were found in the frequency of undesirable combinations in other European countries and the United States [2, 40].

#### Conclusion.

We have determined a fairly high frequency of the prescription of undesirable combinations of statins with other drugs from the cardiovascular group, having a competitive metabolism at the level of CYP3A, OATP1B1 and P-glycoprotein in absolute terms and compared with the data of studies conducted in developed countries.

The obtained data indicates the need for measures to correct the approaches of doctors to prescribe lipid-lowering therapy, providing seminars on the rational and safe use of statins, as well as improving the system of training and education of medical personnel in the field of clinical pharmacology

**Contribution of the authors:** All authors equally participated in the search, analysis of literary sources and writing sections of the article.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

**Funding:** No funding provided by third parties.

**Publication Information:** This material has not been published elsewhere and is not under review by other publishers.

#### References:

- Ayrton A., Morgan P. Role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion // *Xenobiotica*. 2001. 31. 469-497. <https://doi.org/10.1080/00498250110060969>.
- Bellosta S., Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update // *Expert Opin Drug Saf*. 2018. 17(1):25-37. doi:10.1080/14740338.2018.1394455
- Bellosta S., Corsini A., Statin drug interactions and related adverse reactions // *Expert Opin Drug Saf*. 2012. 11(6):933-946. doi:10.1517/14740338.2012.712959
- Boyd R.A., Stern R.H., Stewart B.H., Wu X., Reyner E.L., Zegarac E.A., Randinitis E.J., Whitfield L., Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion // *J Clin Pharmacol*. 2000. 40(1):91-98.
- Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *Eur. Heart J*. 2016. 37, 39. 2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- Dua P., Zhao P., Zhang L. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling of Pitavastatin and Atorvastatin to Predict Drug-Drug Interactions (DDIs) // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017. 42(4): 689-705. doi:10.1007/s13318-016-0383-9.
- Fernandes V., Santos M.J., Pérez A. Statin-related myotoxicity // *Endocrinol Nutr*. 2016. 63(5):239-49. doi:10.1016/j.endonu.2016.01.001.
- Franz C.C., Bruggisser M., Krähenbühl S., Rätz Bravo A.E., Rhabdomyolysis associated with atorvastatin combined with amiodarone and fluconazole // *Praxis*. 2011. 2; 100 (5):273-84. doi:10.1024/1661-8157/a000491
- Guemara R., Lazarou I., Guerne I.A. Drug-induced myopathies. *Rev Med Suisse*. 2017.13(562):1013-1017
- Harolds J.A. Quality and Safety in Health Care, Part XXXIV: Coronary Artery Disease Secondary Prevention Medications // *Clin Nucl Med*. 2018. 43(5). 331-332. doi:10.1097/RLU.0000000000001900
- Heller D.J., Coxson P.G., Penko J., Pletcher M.J., Goldman L., Odden M.C., Kazi D.S., Bibbins-Domingo K. Evaluating the Impact and Cost-Effectiveness of Statin Use Guidelines for Primary Prevention of Coronary Heart Disease and Stroke // *Circulation*. 2017. 136(12):1087-1098 doi:10.1161/circulationaha.117.027067
- Kanathur N., Mathai M.G., Byrd R.P. Jr Fields C.L., Roy T.M. Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis // *Tenn Med.*, 2001, 94(9):339-41.
- Kasichayanula S., Chang M., Liu X., Shyu W.C., Griffen S.C., LaCreta F.P., Boulton D.W. Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin // *Adv Ther*. 2012. 29(2). 163-77. doi:10.1007/s12325-011-0098-x.
- Khan S., Khan I., Novak M., Regmi A., Difilippo W. The Concomitant Use of Atorvastatin and Amlodipine Leading to Rhabdomyolysis // *Cureus*. 2018. 10(1):e2020. doi:10.7759/cureus.2020
- Khokhlov A.A., Sychev D.A., Sirotkina A.M., Aspects of safe use of statins: inter-drug interaction, pharmacogenetic issues // *Universum: Medicine and pharmacology: electronic scientific journal*. 2016. 24. <http://7universum.ru/med/article/item/2950>.
- Lennernäs H., Clinical pharmacokinetics of atorvastatin // *Clinical Pharmacokinetics*. 2003. 42(13):1141-60. doi:10.2165/00003088-200342130-00005
- Lewin J.J., Nappi J.M., Taylor M.H. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. *Ann Pharmacother*. 2002. 36(10): 1546-1549 doi:10.1345/aph.1A481
- Li D.Q., Kim R.B., McArthur E., Fleet J.L., Hegele R.A., Shah B.R., Weir M.A., Molnar A.O., Dixon S., Tu J.V., Anand S., Garg A.X. Statin Safety in Chinese: A Population-Based Study of Older Adults // *PLoS One* 2016. 8;11(3):e0150990. doi:10.1371/journal.pone.0150990.
- Lin J., Zhang Y., Zhou H., Wang X., Wang W., CYP2C9 Genetic Polymorphism is a Potential Predictive Marker for the Efficacy of Rosuvastatin Therapy // *Clin Lab*. 2015. 61(9): 1317-24.
- Martinez-Jiménez C., Cruz-Angeles J., Videa M., Martínez L.M. Co-Amorphous Simvastatin-Nifedipine with Enhanced Solubility for Possible Use in Combination Therapy of Hypertension and Hypercholesterolemia // *Molecules*. 2018. 28; 23(9). doi:10.3390/molecules23092161
- Methaneethorn J., Chamnansua M., Kaewdang N., Lohitnavy M. A pharmacokinetic drug-drug interaction model of simvastatin and verapamil in humans // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2014. 5711-4. doi:10.1109/EMBC.2014.6944924.
- Molden E., Skovlund E., Braathen P. Risk management of simvastatin or atorvastatin interactions with CYP3A4 inhibitors // *Drug Saf*. 2008. 31(7):587-96. doi:10.2165/00002018-200831070-00004
- Morival C., Westerlynck R., Bouzillé G., Cuggia M., Le Corre P. Prevalence and nature of statin drug-drug interactions in a university hospital by electronic health record mining // *Eur J Clin Pharmacol*. 2018. 74(4):525-534. doi:10.1007/s00228-017-2400-6.
- Mussina A.Z., Smagulova G.A., Veklenko G.V., Tleumagambetova B.B., Seitmagambetova N.A., Zhaubatyrova A.A., Zhamaliyeva L.M. Effect of an educational intervention on the number potential drug-drug interactions // *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2019. 27(5). 717-723. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.04.007>.
- Prom R., Umscheid C.A., Kasbekar N., Spinler S.A. Effect of simvastatin-amiodarone drug interaction alert on appropriate prescribing // *Am J Health Syst Pharm*. 2013. 70(21). 1878-1879. doi:10.2146/ajhp120553.
- Ramkumar S., Raghunath A., Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects // *Acta Cardiol. Sin*. 2016. 32 (6):631-639.
- Rätz Bravo A.E., Tchambaz L., Krähenbühl-Melcher A., Hess L., Schlienger R.G., Krähenbühl S. Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy // *Drug Saf*. 2005. 28(3). 263-275. doi:10.2165/00002018-200528030-00007

28. *Roten L., Schoenenberger R.A., Krähenbühl S., Schlienger R.G.* Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone // *Ann Pharmacother.* 2004. 38(6). 978-981. doi:10.1345/aph.1D498.
29. *Selva-O'Callaghan A., Alvarado-Cardenas M., Pinal-Fernández I., Trallero-Araguás E., Milisenda J.C., Martínez M.Á., Marín A., Labrador-Horrillo M., Juárez C., Grau-Junyent J.M.* Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations // *Expert Rev Clin Immunol.* 2018. 14(3): 215-224. doi:10.1080/1744666x.2018.1440206.
30. *Shaik A.N., Bohnert T., Williams D.A., Gan L.L., LeDuc B.W.* Mechanism of Drug-Drug Interactions Between Warfarin and Statins // *J PharmSci.* Jun. 2016. 105(6). 1976-1986. doi: 10.1016/j.xphs.2016.03.011.
31. *Simonson S.G., Martin P.D., Mitchell P.D. et al.*, Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics // *J Clin Pharmacol.* 2005. 45(8). 927-934. doi:10.1177/0091270005278224.
32. *Son H., Lee D., Lim L.A., Jang S.B., Roh H., Park K.* Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and amlodipine // *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014. 29(2). 120-8.
33. *Srinivas N.R.* Dual drug interactions via P-glycoprotein (P-gp)/ cytochrome P450 (CYP3A4) interplay: recent case study of oral atorvastatin and verapamil // *Eur J Clin Pharmacol.* 2008. 64(11):1135-6. doi:10.1007/s00228-008-0512-8
34. *Sychev D.A., Otdelenov V.A.* Inter-Drug interactions in internist's practice: view of clinical pharmacologist. 2014. 12. 18-21. [Russian].
35. *Sychev D.A., Otdelenov V.A., Krasnova N.M., Ilyina E.S.* Polypragmasy: a clinical pharmacologist's view // *Ter. Arkh.* 2016. 88 (12). 94–102. [Russian] doi:10.17116/terarkh2016881294-102.
36. *Wilke R.A., Fanciullo J.* Point-Counterpoint: SLCO1B1 Genotyping for Statins // *S D Med.* 2017. 70(3). 102-104.
37. *Willrich M.A., Hirata M.H., Hirata R.D.* Statin regulation of CYP3A4 and CYP3A5 expression // *Pharmacogenomics.* 2009. 10(6). 1017-1024. doi: 10.2217/pgs.09.42.
38. *Wojtczak A, Skretkiewicz J.* The role of genetic polymorphisms of cytochrome P450 in drug metabolism used in the treatment of cardiovascular diseases // *Kardiologia Polska.* 2009. 67(9):1011-4.
39. *Wooten J.M.* A Brief Drug Class Review: Considerations for Statin Use, Toxicity, and Drug Interactions // *SouthMed J.* 2018. 111(1):39-44. doi:10.14423/smj.0000000000000752.
40. *Yamazaki S.* Relationships of Changes in Pharmacokinetic Parameters of Substrate Drugs in Drug-Drug Interactions on Metabolizing Enzymes and Transporters // *J Clin Pharmacol.* 2018. 3. doi:10.1002/jcph.1104.
41. *Yan Y.L., Qiu B., Hu L.J., Jing X.D., Liu Y.J., Deng S.B., Du J.L., She Q.* Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Clin Pharmacol.* 2013. 69(12):2001-9. doi:10.1007/s00228-013-1570-0.

**Contact information:**

**Makhatova Assem Ramazanovna** – assistant Pharmacology Department named after Dr. of medical sciences, Professor M. Mussin «Semey Medical University» NCJSC, Semey, Republic of Kazakhstan.

**Postal address:** Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, Abai Street, 103

**E-mail:** asem\_ram@mail.ru

**Phone:** +7 777 986 03 09

Received: 11 June 2023 / Accepted: 10 August 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.006

UDC 616-08-039.73, 579.61

## **POPULATION FEATURES OF THE GENETIC MARKER'S DISTRIBUTION OF THE HEART FAILURE EFFECTIVENESS THERAPY WITH SGLT2 INHIBITORS IN THE KAZAKH POPULATION**

**Gulnara Svyatova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5092-3143>

**Galina Berezina**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5442-4461>

**Marat Pashimov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-9316-9549>

**Aisulu Mussagaliyeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6338-8338>

**Alexandra Murtazaliyeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9156-5944>

**Laura Danyarova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0143-3847>

**Amina Rakisheva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9842-962X>

**Madina Nurzhanova**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2561-8707>

<sup>1</sup> Republican Medical Genetic Consultation, Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Scientific-Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> KMU Higher School of Public Health, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### **Abstract**

Various approaches to cardiovascular diseases and heart failure treatment are being considered and investigated. At present, researchers note the cardio protective effect of taking a new group of drugs – SGLT2 inhibitors.

The purpose of the study: to conduct a comparative analysis of the population frequencies of alleles and genotypes of polymorphic variants of genes associated with the pharmacokinetics of dapaglifosine GWAS – SLC5A2 (rs9934336, rs3116150); PNPLA3 (rs738409); WFS1 (rs10010131); UGT2B4 (rs1080755), in an ethnically homogeneous population of Kazakhs with previously studied world populations.

A genomic database of 1800 healthy individuals of Kazakh nationality were used to analyse the population frequencies of alleles and genotypes of polymorphic variants of genes associated with the pharmacokinetics of dapaglifozin.

The results demonstrated that in the Kazakh population, the distribution of genotypes of the investigated gene polymorphisms associated with the effectiveness of heart failure therapy with SGLT2 inhibitors is in accordance with the Hardy-Weinberg equilibrium ( $p > 0.05$ ). High population frequencies of unfavourable alleles of gene polymorphisms were found – PNPLA3 rs738409, which suggests their main genetic contribution to the prognosis of the effectiveness of therapy with SGLT2 inhibitors in the treatment of heart failure in the Kazakh population.

Based on the results of the GWAS analysis and meta-studies, 5 pan-ethnic polymorphisms were selected for further replicative genotyping of patients with heart failure treated with dapaglifozin to predict the efficacy and safety of therapy with SGLT2 inhibitors in the Kazakh population.

**Keywords:** SGLT2 inhibitors, pharmacokinetics, pharmacogenetics, SNP, GWAS analysis, Hardy-Weinberg equilibrium.

### **Аннотация**

## **ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИНГИБИТОРАМИ SGLT2 У КАЗАХСКОГО НАСЕЛЕНИЯ**

**Гульнара Святлова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5092-3143>

**Галина Березина**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5442-4461>

**Марат Пашимов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-9316-9549>

**Айсулу Мусагалиева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6338-8338>

**Александра Муртазалиева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9156-5944>

**Лаура Даныярова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0143-3847>

**Амина Ракишева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9842-962X>

**Мадина Нуржанова**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2561-8707>

<sup>1</sup> Республиканская медико-генетическая консультация Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> КМУ “Высшая Школа Общественного Здравоохранения”, Алматы, Республика Казахстан.

Рассматриваются и исследуются различные подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности. В настоящее время исследователи отмечают кардиопротекторный эффект приема новой группы препаратов – ингибиторов SGLT2.

Цель исследования: провести сравнительный анализ популяционных частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов, связанных с фармакокинетикой дапаглифлозина GWAS – SLC5A2 (rs9934336, rs3116150); PNPLA3 (rs738409); WFS1 (rs10010131); UGT2B4 (rs1080755), в этнически однородной популяции казахов с ранее изученными мировыми популяциями.

Геномная база данных 1800 здоровых лиц казахской национальности использовалась для анализа популяционных частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов, связанных с фармакокинетикой дапаглифлозина.

Результаты показали, что в казахстанской популяции распределение генотипов исследуемых полиморфизмов генов, связанных с эффективностью терапии сердечной недостаточности ингибиторами SGLT2, соответствует равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Выявлены высокие популяционные частоты неблагоприятных аллелей полиморфизмов генов – PNPLA3 rs738409, что свидетельствует об их основном генетическом вкладе в прогноз эффективности терапии ингибиторами SGLT2 при лечении сердечной недостаточности в казахстанской популяции. По результатам анализа GWAS и мета-исследований было отобрано 5 панэтнических полиморфизмов для дальнейшего репликативного генотипирования пациентов с сердечной недостаточностью, получавших дапаглифлозин, для прогнозирования эффективности и безопасности терапии ингибиторами SGLT2 в казахстанской популяции.

**Ключевые слова:** ингибиторы SGLT2, фармакокинетика, фармакогенетика, SNP, GWAS-анализ. Равновесие Харди-Вайнберга.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚ ТҮРҒЫНДАРЫНЫҢ ЖҮРЕК ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІ КЕЗІНДЕ SGLT2 ИНГИБИТОРЛАРЫМЕН ТЕРАПИЯСЫНЫҢ ТИІМДІЛІГІНДЕ ГЕНЕТИКАЛЫҚ МАРКЕРЛЕРІ ТАРАЛУЫНЫҢ ПОПУЛЯЦИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Гульнара Святова<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5092-3143>

Галина Березина<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5442-4461>

Марат Пашимов<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-9316-9549>

Айсулу Мусагалиева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6338-8338>

Александра Муртазалиева<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9156-5944>

Лаура Даньярова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0143-3847>

Амина Ракишева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9842-962X>

Мадина Нуржанова<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2561-8707>

<sup>1</sup> Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығының Республикалық медицина-генетикалық консультациясы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> ҚМУ “Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі”, Алматы, Қазақстан Республикасы.

Жүрек-қан тамырлары аурулары мен жүрек жеткіліксіздігін емдеудің әртүрлі тәсілдері қарастырылып зерттелуде. Қазіргі уақытта зерттеушілер SGLT2 ингибиторларының жаңа тобын қабылдаудың жүректі қорғау әсерін атап өтеді.

Зерттеу мақсаты: бұрын зерттелген әлем популяциялары негізінде қазақ этникалық біртекті популяциясында дапаглифлозин GWAS – SLC5A2 (rs9934336, rs3116150) фармакокинетикасымен байланысты гендердің полиморфты нұсқаларының аллельдері мен генотиптерінің популяциялық жиіліктеріне салыстырмалы талдау жүргізу; PNPLA3 (rs738409); WFS1 (rs10010131); UGT2B4 (rs1080755).

Дапаглифлозиннің фармакокинетикасымен байланысты гендердің полиморфты нұсқаларының аллельдерінің популяциялық жиілігін және генотиптерін талдау үшін қазақ ұлтының 1800 дені сау адамның геномдық деректер базасы пайдаланылды. Нәтижелер қазақстандық популяцияда SGLT2 тежегіштерімен жүрек жеткіліксіздігі терапиясының тиімділігіне байланысты зерттелген гендік полиморфизмдердің генотиптерінің таралуы Харди-Вайнберг тепе-теңдігіне сәйкес келетінін көрсетті ( $p > 0,05$ ). Гендік полиморфизмдердің қолайсыз аллельдерінің жоғары популяциялық жиіліктері анықталды – PNPLA3 rs738409, бұл олардың қазақ популяциядағы жүрек жеткіліксіздігін емдеуде SGLT2 тежегіштерімен терапия тиімділігінің болжамына негізгі генетикалық үлесін көрсетеді. GWAS талдауының және мета-зерттеулердің нәтижелері бойынша қазақстандық популяцияда SGLT2 тежегіштерімен терапияның тиімділігі мен қауіпсіздігін болжау үшін дапаглифлозинмен емделген жүрек жеткіліксіздігі бар науқастарды одан әрі репликативті генотиптеу үшін 5 панэтникалық полиморфизм таңдалды.

**Түйінді сөздер:** SGLT2 ингибиторлары, фармакокинетикасы, фармакогенетика, SNP, GWAS талдауы, Харди-Вайнберг тепе-теңдігі.

**Bibliographic citation:**

Svyatova G., Berezina G., Pashimov M., Mussagaliyeva A., Murtazaliyeva A., Danyarova L., Rakisheva A., Nurzhanova M. Population features of the genetic marker's distribution of the heart failure effectiveness therapy with SGLT2 inhibitors in the Kazakh population // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 49-58. doi 10.34689/SH.2023.25.4.006

Святова Г., Березина Г., Пашимов М., Мусагалиева А., Муртазалиева А., Даныярова Л., Ракишева А., Нуржанова М. Популяционные особенности распределения генетических маркеров эффективности терапии сердечной недостаточности ингибиторами SGLT2 у казахского населения // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 4(Т.25). С. 49-58. doi 10.34689/SH.2023.25.4.006

Святова Г., Березина Г., Пашимов М., Мусагалиева А., Муртазалиева А., Даныярова Л., Ракишева А., Нуржанова М. Қазақ тұрғындарының жүрек жеткіліксіздігі кезінде SGLT2 ингибиторларымен терапиясының тиімділігіндегі генетикалық маркерлері таралуының популяциялық ерекшеліктері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б.49-58. doi 10.34689/SH.2023.25.4.006

**Introduction**

According to the World Health Organisation (WHO), cardiovascular diseases (CVD) account for 40% of all causes of death in Europe and 50% in Kazakhstan [5, 44]. 12% of the economically active population of the Republic of Kazakhstan suffers from CVD (about 2 million people) [2]. The high-risk group of deaths from CVD includes patients with chronic heart failure (CHF), which develops as a result of arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), rheumatic heart defects, and type 2 diabetes mellitus (DM2).

At present, various approaches to the treatment of CVD and heart failure (HF) are being considered and investigated, most researchers note the cardioprotective effect of taking a new group of drugs – SGLT2 inhibitors (sodium-glucose co-transporter 2) prescribed for the treatment of DM2 [28, 34]. Although the mechanisms of this protection are not entirely known, it has been shown that SGLT2 inhibitors cause a decrease in triglycerides, an increase in high-density lipoprotein cholesterol (HDL) [28, 10], change liver metabolism towards fatty acid oxidation and ketogenesis [42].

The most widely used drug in Europe of the SGLT2 inhibitor group – dapagliflozin (trade name Forxiga), a new class of approved oral antidiabetic drugs that specifically inhibit the function of sodium-glucose co-transporter 2 in the kidneys. Initially used for the treatment of DM2, dapagliflozin was one of the first antidiabetic drugs effective in reducing mortality from CVD and the number of hospitalisations for HF in these patients [10, 20; 22].

The Framingham Heart Study demonstrated that DM2, regardless of the level of blood pressure (BP) and cholesterol in the blood serum, increases CH by 2 times in men and 5 times in women compared with the control group of the same age. Long-term follow-up in the same cohort discovered obesity as a risk factor for the occurrence of HF in the future in both men and women [24].

According to the results of clinical trials of some hypoglycemic drugs, a decrease in body weight was shown among patients with DM2, especially those who took selective SGLT2 inhibitors (for example, dapagliflozin and empagliflozin) [21]. Meta-analysis of studies of patients with DM2, in which the effects of dapagliflozin were evaluated, body weight loss in the main group compared to the placebo group after 24 weeks ranged from 1.6 [39] to 2.2 kg [40] and from 0.8 [40] to 1.6 kg [15], respectively. In the same study, among participants taking dapagliflozin without

a history of DM2, compared with the placebo group, body weight loss after 24 weeks was 4.1 kg [39].

Only a small number of studies have been conducted on the effectiveness of dapagliflozin in chronic HF, which indicates the need for more well-planned studies in this area, with a large number of subjects investigated in different groups. The results of single studies of polymorphisms of various genes are rightly interpreted with caution since they often cannot be reproduced in other cohorts and populations. The analysis of the results of genome-wide GWAS (genome-wide association study) studies and data from meta-analyses on the pharmacogenetics of dapagliflozin discovered specific polymorphisms of genes associated with the effectiveness of GWAS therapy with dapagliflozin.

In this study, a comparative analysis of the population frequencies of alleles and genotypes of polymorphic variants of genes, GWAS associated with the pharmacokinetics of dapagliflozin – SLC5A2 (Solute Carrier Family 5 Member 2, rs9934336, rs3116150); PNPLA3 (Patatin Like Phospholipase Domain Containing 3, rs738409); WFS1 (wolframin ER transmembrane glycoprotein, rs10010131); UGT2B4 (Glucuronosyltransferase Family 2 Member B4, rs1080755), in an ethnically homogeneous population of Kazakhs with previously investigated populations of the world.

**Materials and Methods**

This study was conducted as part of the scientific and technical program BR 11065383 "Development of innovative and highly efficient technologies to reduce the risk of premature mortality from diseases of the circulatory system, chronic respiratory diseases and diabetes" (№ 0121RK00850).

The local Ethical Commission approved the study of the Non-profit Joint Stock Company "Asfendiyarov Kazakh National Medical University" (Almaty, Kazakhstan), application No. 1121 dated April 28, 2021.

The research material was deoxyribonucleic acid (DNA) isolated from the peripheral blood of the recruited population control group, which 1800 healthy persons of Kazakh nationality represent. Criteria for selection to the control group: ethnicity – Kazakhs from 18 years and older; the ability of the subject to make an independent decision on consent to take part in the project. The DNA of the recruits is stored in the biobank "Miras" Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, which was created within the framework of the project "Genetic Research on Pre-eclampsia in Central

Asian and European Populations" (InterPregGen) of the 7th Framework Program of the European Commission under Grant Agreement No. 282540 [40].

Information on possible candidate genes deposited in public databases on the pharmacogenetics of various drugs and recommendations of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), the European Medicines Agency (EMA); the Food and Drug Administration (FDA) (USA) were used to select substantial polymorphisms of pharmacogenetic testing when prescribing SGLT2 inhibitors in cardiology [15].

For replicative genotyping, 5 polymorphic variants of 4 genes were selected, according to GWAS data associated with the effectiveness of therapy with SGLT2 inhibitors.

DNA isolation was conducted by the M-PVA magnetic particle separation method on an automatic Prepito analyser (Perkin Elmer) to isolate nucleic acids Chemagic Prepito (Wallac, Finland) using a set of Prepito DNA CytoPure reagents. Genotyping of each individual for ~2.5 million SNPs was conducted using OmniChip 2.5 M Illumina chips at the DECODE Iceland Genome Centre as part of the InterPregGen project. Illumina Omni2.5-8 Chip includes frequent and rare population variants of SNP from the 1000 genomes project for various world populations. Genotyping quality control was conducted with the exclusion of SNP with MAF (minimal allele frequency) below 1%, call rate <98%, significance less than  $p < 5 \times 10^{-8}$ , cluster plot

inspection, with deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) ( $P < 0.05$ ) [2].

Based on the results of GWAS and meta-analysis, 5 highly significant single nucleotide polymorphisms associated with the pharmacokinetics of dapagliflozin were selected for subsequent independent replicative genotyping in an ethnically homogeneous population of Kazakhs. Statistical calculations of allele and genotype frequencies, significance tests, and analysis of the nonparametric criterion  $\chi^2$  were performed using PLINK software. The assessment of the correspondence of the obtained genotype frequencies to the Hardy-Weinberg equilibrium law was calculated using the HWE test function of the PLINK programme [36].

### Results

In an ethnically homogeneous population of 1800 Kazakhs, the study of population features of allelic and genotypic distribution of potentially substantial polymorphisms of genes SLC5A2 (rs9934336, rs3116150); PNPLA3 (rs738409); WFS1 (rs10010131); UGT2B4 (rs1080755), according to the GWAS analysis associated with the effectiveness of dapagliflozin therapy. Table 1 presents the genetic characteristics of the polymorphisms of the investigated genes with an indication of the identifier (SNP Identifier), the location of the polymorphism on the chromosome, the physical distance in the paired bases (base-pair position – bp), the name of the gene.

Table 1.

**Genetic characteristics of SNPs genes associated with the pharmacokinetics of dapagliflozin according to GWAS data.**

No.	Name of the gene		Chromosome	rs	Position	minor
1	SLC5A2	Solute Carrier Family 5 Member 2	16	rs9934336	31484552	A
2				rs3116150	31486700	A
3	PNPLA3	Patatin Like Phospholipase Domain Containing 3	22	rs738409	43928847	C
4	WFS1	Wolframin ER transmembrane glycoprotein	4	rs10010131	6291188	A
5	UGT2B4	UDP Glucuronosyltransferase Family 2 Member B4	4	rs1080755	69478923	G

Note: rs is the SNP identifier;

As can be seen from Table 2, the highest population frequency of the minor C allele is observed in the rs738409

polymorphism of the PNPLA3 gene – 37.4%, the lowest in the rs1080755 polymorphism of the UGT2B4 gene – 8.5%.

Table 2.

**Frequencies of alleles and genotypes of SNPs genes GWAS associated with the pharmacokinetics of dapagliflozin in the Kazakh population.**

Name of the gene	rs	MAF	N	A1	A2	GENO
SLC5A2	rs9934336	0.188	1801	G	A	1178/569/54
	rs3116150	0.114	1800	G	A	1407/374/19
PNPLA3	rs738409	0.374	1800	G	C	700/852/248
WFS1	rs10010131	0.185	1786	G	A	1188/532/66
UGT2B4	rs1080755	0.085	1801	A	G	1505/285/11

Note: rs is the SNP identifier; MAF is the frequency of the minor allele;

N is the number of samples; A1 is the wild-type

allele and A2 is the minor allele; GENO is the number of identified genotypes.

The materials in Table 3 indicate that in the Kazakh population for all investigated polymorphisms, the distribution of genotypes is in accordance with the Hardy-Weinberg equilibrium since the differences between the expected and observed heterozygosity for all 5 SNPs turned out to be unreliable ( $p > 0.05$ ).

Table 4 shows the results of a comparative analysis of the calculated population frequencies of 5 minor alleles of 4

polymorphic genes associated with the pharmacokinetics of dapagliflozin in the Kazakh population compared to previously investigated populations of the world.

Allele frequencies in populations of the world are presented according to the database of 1000 genomes of the third phase [43], as well as electronic resources gnomAD [16], according to publications from world information databases, GWAS analyses.



Table 3.

Correspondence of genotype distribution to the Hardy-Weinberg equilibrium genes associated with the pharmacokinetics of dapagliflozin in the Kazakh population.

Name of the gene	rs	N	GENO	O(HET)	E(HET)	p
SLC5A2	rs9934336	1800	1178/569/54	0.3159	0.3053	0.1642
	rs3116150	1801	1407/374/19	0.2078	0.2027	0.3514
PNPLA3	rs738409	1800	700/852/248	0.4733	0.4685	0.6874
WFS1	rs10010131	1786	1188/532/66	0.2979	0.3027	0.4826
UGT2B4	rs1080755	1801	1505/285/11	0.1582	0.1559	0.65

Note: rs is the SNP identifier; MAF is the frequency of the minor allele; N is the number of genotyped individuals; GENO is the number of identified genotypes; O (HET) is the expected heterozygosity according to the Hardy-Weinberg equilibrium; E (HET) is the observed heterozygosity according to the Hardy-Weinberg equilibrium; P is p-value;

Table 4.

Comparative analysis of allelic frequencies of SNPs genes GWAS associated with the pharmacokinetics of dapagliflozin in populations of the world.

Population	N	MAF	$\chi^2$	p
SLC5A2 rs9934336				
Kazakhstan	1800	0.188		
Europe	503	0.254	10.835	<0.001*
East Asia	504	0.115	14.620	<0.001*
South Asia	489	0.181	0.361	0.548
SLC5A2 rs3116150				
Kazakhstan	1801	0.114		
Europe	503	0.237	48.459	<0.001*
East Asia	504	0.001	60.862	<0.001*
South Asia	489	0.089	2.355	0.125
PNPLA3 rs738409				
Kazakhstan	1800	0.374		
Europe	503	0.226	38.157	<0.001*
East Asia	504	0.350	1.077	0.300
South Asia	489	0.246	28.265	<0.001*
WFS1 rs10010131				
Kazakhstan	1786	0.185		
Europe	503	0.369	76.936	<0.001*
East Asia	504	0.096	22.863	<0.001*
South Asia	489	0.282	22.306	<0.001*
UGT2B4 rs1080755				
Kazakhstan	1801	0.085		
Europe	503	0.227	77.041	<0.001
East Asia	504	0.002	43.479	<0.001
South Asia	489	0.097	0.601	0.439

Note: N is the number of DNA samples; MAF is the frequency of the minor allele;  $\chi^2$  is the Chi-square criterion; p is statistical significance.

As shown in Table 4, the frequency of carrying the minor allele A rs9934336 in the SLC5A2 gene in the investigated sample of Kazakhs was 18.8%, which did not substantially differ from the similar frequency in South Asian populations – 18.1% ( $p>0.05$ ), but was substantially higher than the population frequency of the minor allele A of this polymorphism in the population of East Asia – 11.5% and substantially lower than in European populations – 25.4% ( $p<0.001$ ). The frequency of the minor allele A rs3116150 in the same SLC5A2 gene in the Kazakh population was 11.4%, which also had no substantial differences with the similar frequency in South Asian populations – 8.9% ( $p>0.05$ ), but substantially exceeded the population frequency of the minor allele A of this polymorphism in the population of East Asia – 0.1% and it turned out to be

substantially lower than in European populations – 23.7% ( $p<0.001$ ).

The protein of the same name encoded by the SLC5A2 gene is the main co-transporter involved in glucose reabsorption in the kidneys, therefore, polymorphisms in this gene are associated with renal glucosuria [6]. It was shown that although dapagliflozin was the first discovered potent SGLT2 inhibitor with a beneficial effect on CVD, the pharmacogenetic mechanisms of its action have not been sufficiently investigated [32]. The results of the few studies conducted are very contradictory, from the complete absence of a link between the carriage of rs9934336 and rs3116150 of the SLC5A2 gene with a decrease in the risk of CVD to the pronounced protective effect of rs9934336 in reducing the risk of DM2 and CHD [8, 48].

The results of studies conducted to examine the course of CVD using SGLT2 inhibitors have shown a reliable relationship between the carriage of polymorphisms of SLC5A2, PNPLA3 and WFS1 with the effectiveness of HF therapy regardless of the presence of DM2 [26]. Pharmacogenetic study by *N. Zimdahl et al.* [48] the effectiveness of SGLT2 therapy (using Empagliflozin 10-25 mg/day as an example) demonstrated that the carriage of the minor A allele of rs3116150 polymorphism in the SLC5A2 gene substantially increases systolic blood pressure, increases the risk of developing DM2, which reduces the therapeutic effect of treatment. The population frequency of rs9934336, rs3116150 of the SLC5A2 gene in the Kazakh population has an intermediate value between the previously investigated populations of Europe, South and East Asia, which is likely to affect the effectiveness of therapy with SGLT2 inhibitors, which will be less substantial than for the population of South and East Asia, but more effective compared to European populations.

The materials in Table 4 indicate that the frequency of carrying the minor allele with rs738409 of the PNPLA3 in the Kazakh population was the highest and amounted to 37.4%, which had no substantial differences with the same indicator for the population of East Asia – 35.0% ( $p>0.05$ ). Substantial differences in the higher carrier of rs738409 in Kazakhs were obtained when compared with populations of Europe – 22.6% and South Asia – 24.6% ( $p<0.001$ ). It is known that the rs738409 of the PNPLA3 has been identified as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), while the carrier of the minor allele of the rs738409 is associated with higher therapeutic efficacy of NAFLD treatment with SGLT2 inhibitors. During therapy with dapagliflozin, statistically substantial positive correlations between the improvement of glycated haemoglobin, total cholesterol, triglycerides, AST (aspartate transaminase) and ALT (alanine transaminase) were found only in carriers of the risk allele with PNPLA3 rs738409. The frequency of the minor C allele increases to 50% and higher in Latin American populations, which explains the high incidence of steatohepatitis in this ethnic group [47]. Kazakhs have the highest population frequency of the minor allele C rs738409 of the PNPLA3 – 37.4% – suggesting a relatively higher frequency of NAFLD and a better therapeutic effect of therapy with SGLT2 inhibitors, compared with the populations of Europe and Asia.

The materials in Table 4 indicate that the frequency of the minor allele A rs10010131 of the WFS1 in the Kazakh population is 18.5%, which has a substantially low value compared to similar indicators of populations in Europe – 36.9% and South Asia – 28.2% ( $p<0.001$ ), but substantially exceeds the similar frequency of carriage in the population of East Asia – 9.6% ( $p<0.001$ ). The results of the GWAS studies have shown a substantial genetic contribution of rs10010131 of the WFS1 to the risk of developing DM2 and CVD. Pharmacogenetic analysis of the effectiveness of dapagliflozin therapy discovered the relationship between the carrier of the minor A allele associated with impaired insulin secretion with a substantial decrease in body weight, which had a greater therapeutic effect in patients with DM2 and HF [48, 37]. The comparatively low population frequency of the minor allele A rs10010131 of the WFS1 in Kazakhs – 18.5% suggests a lower efficacy of treatment with SGLT2 inhibitors in carriers of unfavourable genotypes

compared to European and South Asian populations and does not allow using this polymorphism as a pharmacogenetic marker in the choice of HF therapy.

According to the results of Table 4, it is shown that the frequency of the minor allele G rs1080755 in the UGT2B4 in the investigated sample of Kazakhs was 8.5%, which did not substantially differ from the populations of South Asia – 9.7% ( $p>0.05$ ), but it turned out to be substantially lower than the similar indicator of the European population – 22.7% and substantially higher than the similar population frequency of the Eastern Asian populations – 0.2% ( $p<0.001$ ). It is known that the enzyme UGT-uridine diphosphate glucuronyl transferase is responsible for the metabolism of dapagliflozin in the kidneys and liver, which plays an important role in individual variability in pharmacokinetics, pharmacodynamics and response to treatment with SGLT2 inhibitors [33]. The carriage of the mutant allele G rs1080755 in the UGT2B4 reduces the rate of glucuronidation, which leads to an increase in the concentration of canagliflozin (SGLT2 inhibitor) in plasma, compared with the carriage of the "wild" type allele [14]. There are substantial ethnic differences in the population frequency of the minor allele G rs1080755, from the highest frequency – 17-38% in European, African, and Latin American populations, to very low in the Asian population [19]. The frequency of population carrier of the allele G rs1080755 of the UGT2B4 in the Kazakh population was 8.5%, which occupies an intermediate position between European and Asian populations. The results suggest the possibility of using this polymorphism in the Kazakh population as a mandatory pharmacogenetic marker for the rational dosage of dapagliflozin therapy.

#### Discussion

The positive effect of SGLT2 inhibitors on the prevention of HF was confirmed by the most extensive multicentre studies of CVD-REAL and CVD-REAL-2 (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) [31] using databases of 12 countries in which the analysis of treatment outcomes of patients with DM2 was conducted [30; 46]. A meta-analysis of the results of 21 studies with dapagliflozin (5936 patients took dapagliflozin; other medicine – 3403 subjects) demonstrated that the drug reduced the likelihood of developing myocardial infarction (MI) by 43% and hospitalisation for HF by 64% [3, 29].

It was noted that dapagliflozin substantially reduces the frequency of deaths [37]: in acute and chronic HF (adjusted odds ratio (OR) = 0.75; 95% confidence interval (CI): 0.68-0.84); deaths from CVD (OR = 0.80; 95% CI: 0.68-0.93); and CH (OR = 0.72; 95% CI: 0.63-0.83).

At present, four drug SGLT2 inhibitors are available on the market – dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, and ertugliflozin. The first investigated drug of this group, Dapagliflozin (10 mg), has a bioavailability of 78%, which is not affected by a high-fat diet. It was displayed that the UGT1A9 enzyme is responsible for the metabolism of dapagliflozin in the kidneys and liver [11]. Dapagliflozin is mainly excreted in the urine [35] and is not recommended for patients with moderate to severe kidney failure (KF) or those on dialysis.

Empagliflozin (daily dose – 25 mg) is most selective to the SGLT2 enzyme, its medicinal effect is not associated

with food intake, and like other SGLT2 inhibitors, this drug prolongs liver metabolism, mainly because of glucuronidation to inactive metabolites. Kanagliflozin is recommended to be taken before the first meal at a dose of 100-300 mg, its bioavailability is 65%. It is not recommended for use in patients with severe hepatic insufficiency. Ertugliflozin has high selectivity against SGLT2 and is a new drug from the group of SGLT2 inhibitors. Its binding to plasma proteins is 93.6%, it is used once a day as monotherapy or in combination with other antihyperglycemic drugs, regardless of food intake. It is not contraindicated in patients with mild to moderate renal or hepatic insufficiency [27].

Dapagliflozin has favourable metabolic, nephroprotective and cardiovascular activity, which is explained by its inhibitory effect on SGLT2 receptors, which leads to a decrease in glucose and sodium reabsorption and increases their excretion in the urine [36]. It is noted that a decrease in glucose reabsorption contributes to a negative energy balance, contributing to weight loss and improving insulin sensitivity, which causes a favourable metabolic effect. The nephroprotective effect of dapagliflozin is explained by the reduction of the renal afferent arteriole, which reduces intraglomerular pressure and, thus, increases the excretion of albumin in the urine. The cardiovascular effect includes an improvement in hemodynamics and results from an increase in osmotic diuresis, a decrease in plasma volume and a decrease in blood pressure, which leads to preload and postload of the left ventricle. SGLT2 inhibitors increase the production of ketone bodies and enhance their utilisation in the heart, which improves the energy metabolism of cardiomyocytes and reduces the risk of development and recurrence of HF, reducing the unfavourable process of heart remodelling [27, 41, 45].

On October 15, 2020, the Committee on Medicines for Humans adopted a positive conclusion regarding dapagliflozin, expanding its indications in addition to DM2 for the treatment of HF and chronic (long-term) kidney disease in adults [13]. According to published studies, dapagliflozin is a fairly safe drug with a low incidence of side complications leading to treatment discontinuation. The most frequent non-severe side complications when taking it include fungal infections of the external genitourinary tract, the symptoms of which disappear after treatment with a topical antifungal agent or a single dose of an antifungal drug [35] and do not require discontinuation of therapy.

It was noted that a rare complication of dapagliflozin therapy in patients with DM2 is ketoacidosis, with symptoms such as polyuria, severe nausea and/or vomiting, abdominal pain, excessive thirst, respiratory distress, confusion, fatigue, and drowsiness. Although it is known that dapagliflozin does not increase the risk of hypoglycemia, the appearance of such side symptoms may require adjusting the dose of diuretics, insulin, and sulfonyleureas [20, 22]. It was shown that although dapagliflozin was the first discovered potent SGLT2 inhibitor with a beneficial effect on CVD, the pharmacokinetic mechanisms of its action have not been sufficiently investigated [21]. Pharmacokinetic effects include analysis of genetic polymorphisms that lead to differences in the activity of enzymes that metabolise this drug, which affects its availability and concentration in plasma and tissues. The

analysis of scientific literature indicates the need for pharmacogenetic testing to increase the effectiveness of therapy with SGLT2 inhibitors, drug selection, and dosage regimen.

According to GWAS studies, a relationship was found between the genetic variants of the SLC5A2, PNPLA3, WFS1, UGT2B4 genes and the effectiveness of dapagliflozin therapy, the use of which as pharmacogenetic markers will enhance the role of SGLT2 inhibitors in the prevention and treatment of HF regardless of the presence of DM2.

The SLC5A2 gene (rs9934336, rs3116150). The sodium-glucose co-transporter 2 protein is encoded by the SGLT2 gene, also known as SLC5A2, located on chromosome 16, having several genetic polymorphisms that may play a role in glucose homeostasis and the risk of DM2, and influence the effectiveness of treatment with SGLT2 inhibitors. The genetic assessment of the association of SGLT2 inhibitor therapy with a reduced risk of CVD included SNPs with a population frequency of the minor allele  $MAF > 0.01$ : SLC5A2 rs9934336, rs3116150 [27]. A study by H. Drexel et al. [8] on the search for associations of rs9934336, rs3813008 and rs3116150 polymorphisms of the SLC5A2 gene in 1684 patients with high risk of CVD who underwent coronary angiography demonstrated a substantial association of rs9934336 polymorphism with a decrease in glycated haemoglobin ( $P = 0.023$ ) and the risk of DM2 in one-dimensional ( $OR = 0.82$ ; 95% CI: 0.68-0.99;  $p = 0.037$ ), and in multivariate analysis ( $OR = 0.79$ ; 95% CI: 0.65-0.97;  $p = 0.023$ ) [8]. Therewith, rs3813008 and rs3116150 were not substantially associated with glycemic parameters, with the risk of developing DM2, CHD, and CVD [48]. There are opposite results. Thus, J.L. Katzmann et al. [26] investigated the mechanism of reducing the risk of HF when taking drug inhibitors of SGLT2 and carrying SLC5A2 rs9934336 and rs3116150. A large sample of 416737 DNA from the UK Biobank and DNA of 3316 patients with CVD from the LURIC study [26] discovered a substantial association of rs9934336 and rs3116150 with the level of glycated haemoglobin, cholesterol, uric acid, systolic blood pressure, waist circumference, increased risk of HF by 35%, but did not affect the frequency and outcomes of coronary heart disease. According to a large multinational study conducted in 6 European countries on a sample of over 300000 patients with DM2, treatment with SGLT2 inhibitors compared to other hypoglycemic drugs was more effective. It reduced the frequency of CVD by 39% [31].

The PNPLA3 gene (rs738409). The protein encoded by this gene is a triacylglycerol lipase, which mediates the hydrolysis of triacylglycerol in adipocytes, the main cells of adipose tissue [9]. It should be clarified that in all HapMap populations, dbSNP and SNPedia data, the common rs738409 allele of the PNPLA3 is the C allele on the plus chain (encoding 1481), which means G on the minus chain. However, in the scientific literature, most authors incorrectly refer to rs738409 (G) as a minor allele. The genotypes defined in SNPedia were used, although they may be the opposite of what is indicated in the scientific literature. In 2017, the results of the EFFECT-II study were published to evaluate the effects of therapy with dapagliflozin and omega-3 carboxylic acids on liver fat content in individuals

with DM2 and NAFLD [1]. The effect of rs738409 of the PNPLA3 on a decrease in the level of biomarkers of hepatocyte damage, including alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltransferase [38], a decrease in body weight, and abdominal fat volume [20] with dapagliflozin monotherapy was noted. It is known that NAFLD is associated with an increased risk of fatal/nonfatal CVD and arrhythmic complications (left ventricular hypertrophy, aortic valve sclerosis and other arrhythmias) regardless of the general risk factors for CVD. The presence of a number of main mechanisms, including hepatic/systemic insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, hypertension and proatherogenic, procoagulant and proinflammatory mediators released from steatous/inflamed liver, may be associated with the possible effect of PNPLA3 rs738409 on lipoprotein metabolism during dapagliflozin therapy, has been suggested [17].

The WFS1 gene (rs10010131). WFS1 is a gene encoding a transmembrane protein that takes part in the regulation of  $Ca^{2+}$  homeostasis in cells, negatively regulates the stress response in the endoplasmic reticulum and positively regulates the stability of V-ATPase, preventing their degradation through a proteasome-independent mechanism [17]. According to the results of GWAS studies rs10010131, the polymorphism of the WFS1 gene is associated with the risk of developing DM2, and the risk of CVD ( $p < 0.05$ ) [7]. The correlation between the carriage of the minor allele A rs10010131 polymorphism of the WFS1 gene and a decrease in body weight when taking dapagliflozin was discovered, which amounted to 2.4 kg for each minor allele ( $p < 0.05$ ) [18]. Among patients with DM2 [12], estimated caloric intake increases by an average of 10-15% during continuous intake of SGLT2 inhibitors, which compensates for approximately 9 kg of expected body weight loss in 1 year caused by glucosuria [18, 37]. Dapagliflozin is a substrate for various CYP enzymes (the highest metabolism with CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, and CYP3A4) and various UGT (UDP-glucuronosyltransferase) enzymes (UGT1A9, UGT2B4, and UGT2B7). It has been shown that the excretion of dapagliflozin largely depends on the formation of dapagliflozin 3-O-glucuronide, which is mediated by the UGT1A9 enzyme [12].

UGT2B4 gene (rs1080755). Due to the extremely low population frequency of the rs72551330 polymorphism of the UGT1A9 gene in the populations of the world – less than 1.0% [13], in the Kazakh population, according to the genomic database of the DNA biobank Miras – 0.1, extensive inhibitors of this polymorphism 3\*/3\* they are very rare, which does not allow using it as a prognostic marker of the response to treatment with inhibitors SGLT2. Therefore, only the most common polymorphism rs1080755 of the UGT2B4 gene is included in this study. UDP-glucuronosyltransferase (UGT) catalyses phase II biotransformation reactions in which lipophilic substrates are conjugated with glucuronic acid, which increases the solubility of the metabolite in water, thereby facilitating their excretion in urine or bile. UGT is necessary for the excretion and detoxification of drugs, xenobiotics and endogenous compounds. It is known that less than 1% of the dose of SGLT2 inhibitors is excreted unchanged in the urine. The

4. populations of the world, suggests a relatively high frequency of NAFLD in Kazakhs and the best therapeutic

rs1080755 polymorphism in the UGT2B4 gene catalyses the formation of glucuronidated metabolites, which affects the pharmacokinetics of SGLT2 inhibitors [25, 32]. On the contrary, in the study by S. Imamovic Kadric et al., plasma concentrations of the SGLT2 inhibitor did not differ between carriers of the wild-type allele and the minor UGT2B4 allele, even though carriers of the mutant allele had reduced levels of O-glucuronide metabolites [23].

### Conclusions

The comparative analysis of genotypic and allelic frequencies of polymorphisms of genes associated with the pharmacogenetics of SGLT2 inhibitors demonstrated that the formation of the genetic structure of Kazakhs occurred as a result of active migration processes between populations of Asia and Europe under the influence of natural selection, mixing, genetic drift, and adaptive evolution. As a result of clinical pharmacogenetic studies, substantial associations of SGLT2 inhibitors and gene polymorphisms – UGT1A9, SLC5A2, PNPLA3, CNR1, SORCS1, WFS1, and TCF7L2 were discovered. Since most of these studies were conducted based on a very limited design and sample size and thus demonstrated often contradictory results, additional large-scale genotypic and GWAS studies are needed to identify new genetic biomarkers in choosing the most optimal therapeutic strategy and improving the effectiveness of HF therapy.

A comparative analysis of a genome-wide study demonstrated that in the Kazakh population, an intermediate population frequency of minor allele carriers between European and Asian populations was found for most gene polymorphisms associated with the pharmacogenetics of dapagliflozin – SLC5A2 rs9934336; SLC5A2 rs3116150; WFS1 rs10010131; UGT2B4 rs1080755. Compared with the previously investigated populations of Europe and Asia, the Kazakh population has a substantially higher population frequency of carrying unfavourable alleles of polymorphism of gene PNPLA3 rs738409. Thus, the analysis of the population features of the frequency distribution of alleles and genotypes of polymorphic genetic variants of genes, according to the GWAS analysis associated with the pharmacogenetics of dapagliflozin in the treatment of HF, in the Kazakh population, demonstrated:

1. The distribution of genotypes of 5 investigated gene polymorphisms associated with the effectiveness of HF therapy with SGLT2 inhibitors, obtained as a result of statistical processing in the PLINK-HWE test programme, is in accordance with the Hardy-Weinberg equilibrium ( $p > 0.05$ ).

2. The results of the conducted genome-wide studies demonstrated that the high population frequencies of unfavourable allele of gene polymorphisms found in the Kazakh population – PNPLA3 rs738409 suggest its main genetic contribution to the prognosis of the effectiveness of therapy with SGLT2 inhibitors in the treatment of HF.

3. The highest frequency of carriage of the minor allele with rs738409 polymorphism of the PNPLA3 gene – 37.4% in the Kazakh population compared to the investigated

effect of therapy with SGLT2 inhibitors, compared with the investigated populations of Europe and Asia.

5. The frequency of population carrier of allele A rs72551330 polymorphism of the UGT2B4 gene in the Kazakh population was 8.5%, which occupies an intermediate position between the previously investigated European and Asian populations and will allow using this polymorphism as a mandatory pharmacogenetic marker for rational dosage of the drug in dapagliflozin therapy.

Thus, the inconsistency of the available results of GWAS studies and pronounced ethnic stratification determined the choice of 5 pan-ethnic polymorphisms for further replicative genotyping of patients with HF treated with dapagliflozin in an independent Kazakh population. Notably, the main studies on the pharmacokinetics of SGLT2 inhibitors have been conducted in European populations and cannot be extrapolated when prescribed to the Kazakh population. The results will serve as a basis for developing effective methods for selecting drugs and predicting the effectiveness and safety of treatment with SGLT2 inhibitors in the Kazakh population.

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

**Authors' contributions:** All authors made equal contributions to the concept development, execution, processing of results and writing of the article. All of them have approved the final article.

The authors declare to the editors that the materials presented in this article have not been published in another publication.

**Funding:** This research was carried out within the framework of the scientific and technical program BR 11065383 "Development of innovative and highly effective technologies for reducing the risk of premature mortality from diseases of the circulatory system, chronic respiratory diseases and diabetes mellitus" (No. 0121PK00850)

#### References:

1. A Study to Investigate Effects of Omega-3 Carboxylic Acids and Dapagliflozin on Liver Fat Content in Diabetic Patients. 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279407>.
2. Berndt S.I. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture // *Naturegenetics*, 2013. 45, 501-512.
3. Bonaca M.P., Kato E., Kumbhani D.J., Eagle K.A. Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events—Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 - DECLARE—TIMI 58. 2021. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/11/08/23/09/declare-timi-58> (Accepted: 23.04.2023)
4. Byrne C.D., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of cardiovascular disease and other cardiac complications // *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2021. 2, 28-43.
5. Cardiovascular diseases. 2021. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). (Accepted: 12.12.2022)
6. Carlsson B., Lindén D., Brolén G. Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2020. 51, 1305-1320.
7. Chen G., Xu Y., Lin Y. Association study of genetic variants of 17 diabetes-related genes/loci and cardiovascular risk and diabetic nephropathy in the Chinese She population // *Journal of diabetes & metabolism*, 2013. 5(2), 136-145.
8. Drexel H., Leiberer A., Saely C.H. SGLT2 polymorphisms linked to diabetes mellitus and cardiovascular disease? Prospective study and meta-analysis // *Bioscience Reports*, 2019. Are 39, Article number: BSR20190299.
9. Egorov A.D., Penkov D.N., Tkachuk V.A. Molecular and cellular mechanisms of adipogenesis. *Diabetes Mellitus*, 2015. 18(2)18, 12-19.
10. Eriksson J.W., Lundkvist P., Jansson P.A. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes // *Diabetologia*, 2018. 61, 1923-1934.
11. Fediuk D.J., Nucci G., Dawra V.K. Overview of the Clinical Pharmacology of Ertugliflozin, a Novel Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor // *Clinical Pharmacokinetics*, 2020. 59, 949-965.
12. Ferrannini G., Hach T., Crowe S. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition // *Diabetes Care*, 2015. 38, 1730-1735.
13. Forxiga dapagliflozin. 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/forxiga-1>. (Accepted: 13.12.2022)
14. Francke, S., Mamidi, R.N.V.S., Solanki, B. In vitro metabolism of canagliflozin in human liver, kidney, intestine microsomes, and recombinant uridine diphosphate glucuronosyltransferases // *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015., 55, 1061-1072.
15. Genetic Genomics Analysis of Complex Data. 2021. [www.openbioinformatics.org/gengen](http://www.openbioinformatics.org/gengen). (Accepted: 23.04.2023)
16. Genome Aggregation Database. 2021 <https://gnomad.broadinstitute.org/>. (Accepted: 29.01.2023)
17. Gharanei S., Zatyka M., Astuti D. Vacuolar-type H<sup>+</sup>-ATPase V1A subunit is a molecular partner of Wolfram syndrome 1 (WFS1) protein, which regulates its expression and stability // *Human Molecular Genetics*, 2013. 22(2), 203-217.
18. Hall K.D., Sacks G., Chandramohan D. Quantification of the effect of energy imbalance on body weight // *The Lancet*, 2011. 378, 826-37.
19. Hamdy S.I., Hiratsuka M., Narahara K., El-Enany M., Moursi N., Ahmed M.S., Mizugaki M. Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) in the Egyptian population // *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2002. 53, 596-603.
20. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*, 2020. 383, 1436-1446.
21. Henry R.R., Klein E.J., Han J. Efficacy and tolerability of exenatide once weekly over 6 years in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2016. 18, 677-86.
22. Jackson A.M., Dewan P., Anand I.S. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF // *Circulation*, 2020. 142, 1040-1054.
23. Kadric I.S., Cesic K.A., Dujic T. Pharmacogenetics of new classes of antidiabetic drugs // *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 2021. 21(6), 659-671.

24. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham studies // *JAMA*, 1979. 241, 2035-2038.
25. Kasichayanula S., Liu X., Lacreta F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2 // *Clinical Pharmacokinetics*, 2014. 53(1), 17-27.
26. Katzmann J.L., Mason A.M., März W. Genetic Variation in Sodium-glucose Cotransporter 2 and Heart Failure // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2021. 110, 149-158.
27. Klen J. Treatment Response to SGLT2 Inhibitors: From Clinical Characteristics to Genetic Variations // *International Journal of Molecular Sciences*, 2021. 22(18), Article number: 9800.
28. Kobalava Zh.D., Kiyakbaev G.K. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular complications // *Russian Journal of Cardiology*, 2018. 23(8), 79-91.
29. Kohsaka S., Takeda M., Bodegard J., Thuresson M., Kosiborod M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors compared with other glucose-lowering drugs in Japan // *Journal of Diabetes Investigation*, 2021. 12(1), 67-73.
30. Kosiborod M., Carolyn S.P., Lam S.K., Jung K., Karasik A. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs // *Journal of the American College of Cardiology*, 2018. 71 (23), 2628-2639.
31. Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs // *Circulation*, 2017. 136, 249-259.
32. Lam C.S.P., Chandramouli C., Ahojja V. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects // *Journal of the American Heart Association*, 2019. 8(20), Article number: e013389.
33. Mi-Sun H., Su-Jun L., Woo-Young K., Hye-Eun J., Jae-Gook S. Genetic Variations in UDP-glucuronosyltransferase 2B15 in a Korean Population // *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2014. 29(1), 105-109.
34. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // *The New England Journal of Medicine*, 2017. 377, 644-657.
35. Nessler J. Dapagliflozin in the treatment of patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction – a practical approach // *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*, 2021. 17(2), 135-140.
36. Purcell S. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses // *Journal of Human Genetics*, 2007. 81, 559-565.
37. Ru-ping Cai, Yu-li Xu, Qiang Su. Dapagliflozin in Patients with Chronic Heart Failure // *Cardiology Research and Practice*, 2021, Article number: 6657380.
38. Shen J., Wong G.L., Chan H.L. PNPLA3 gene polymorphism and response to lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2015. 30, 139-146.
39. Shyangdan D.S., Uthman O.A., Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus // *BMJ Open*, 2016. 6, Article number: e009417.
40. Steinhorsdottir V., McGinnis R., Williams N. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women // *Nature Communications*. 2020. Vol. 11:5976. doi.org/10.1038/s41467-020-19733-6.
41. Tamargo J. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure // *European Heart Journal*, 2019. 40, 23-32.
42. Taylor S.I., Blau J.E., Rother K.I. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015. 100, 2849-2852.
43. The International Genome Sample Resource. 2021. <http://www.1000genomes.org>. (Accepted: 18.05.2023)
44. The number of patients with heart disease is increasing worldwide. Why is this happening? 2018. <https://cutt.ly/dVgq8Wp>. (Accepted: 04.05.2023)
45. Verma S., McMurray J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit // *Diabetologia*, 2018. 61, 2108-2017.
46. Wong N.D., Blaha M. The CVD-REAL Study: A Real-World Look at the Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors // *American College of Cardiology*. 2017. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/12/04/12/15/the-cvd-real-study>. (Accepted: 18.12.2022)
47. Zhou X., Cao L., Jiang C. PPAR $\alpha$ -UGT axis activation represses intestinal FXR-FGF15 feedback signalling and exacerbates experimental colitis // *Nature Communications*, 2014. 5, Article number: 4573.
48. Zimdahl H., Haupt A., Brendel M. Influence of common polymorphisms in the SLC5A2 gene on metabolic traits in subjects at increased risk of diabetes and on response to empagliflozin treatment in patients with diabetes // *Pharmacogenetics and Genomics*, 2017. 27, 135-142

**Corresponding author:**

**Nurzhanova Madina Abdykadyrovna**, MD, cardiologist, PhD doctoral student, Scientific-Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, KNU Higher School of Public Health

**Postal address:** 050000, 120/25 Aiteke Bi Str., Almaty, Republic of Kazakhstan

**E-mail:** madina.nurzhanova05@gmail.com

**Phone:** +77074520296

Received: 11 April 2023 / Accepted: 17 August 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.007

UDC 616.379-008.64+575.174.015.3

## THE ROLE OF SNCA GENE POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY IN INDIVIDUALS OF KAZAKH ETHNICITY

**Nazira B. Bekenova<sup>1</sup>, Alisher D. Aitkaliev<sup>1</sup>, Ainur S. Sibagatova<sup>1</sup>,  
Serik R. Alibekov<sup>1</sup>, Balzhan S. Kassiyeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Gerontology Center, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration,  
Astana, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

Cardiac autonomic neuropathy (CAN) occurs as a result of cardiac innervation impairment and leads to an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. There is evidence suggesting that alpha-synuclein protein (SNCA) plays a significant role in the pathogenesis of cardiac autonomic neuropathy, particularly in relation to heart rate variability, a major clinical manifestation.

**The aim** of this study was to investigate the association between two SNCA gene polymorphisms (rs2736990 and rs2737029) and cardiac autonomic neuropathy in the Kazakh population.

**Materials and methods:** A case-control study included 82 patients with cardiac autonomic neuropathy, including those with a diabetic etiology (case group), and 100 individuals without a diagnosis of cardiac autonomic neuropathy (control group). All participants were of Kazakh ethnicity. Two SNCA gene polymorphisms, rs2736990 and rs2737029, were investigated. Statistical analysis was performed using chi-square tests, odds ratio calculations with confidence intervals, and logistic regression (SPSS 26.0).

**Results:** Among the two SNCA gene polymorphisms studied, only rs2737029 was associated with cardiac autonomic neuropathy. According to our findings, in a recessive model, the CC genotype increased the odds of having cardiac autonomic neuropathy by almost 2 times (1.93 (1.06-3.53)). After adjusting for age and sex, the results remained significant. However, the association between rs2736990 polymorphism and cardiac autonomic neuropathy did not show statistical significance in any of the models (1.00 (0.63-1.59)).

**Conclusions:** Thus, the presence of the CC genotype of rs2737029 polymorphism in the SNCA gene may be a predisposing factor for the development of cardiac autonomic neuropathy, including the diabetic form. However, the rs2736990 polymorphism in the same gene is not associated with it.

**Key words:** Cardiac autonomic neuropathy, heart rate variability, synuclein-alpha, genetic polymorphism, Kazakh population.

### Аннотация

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА СИНУКЛЕИНА-АЛЬФА (SNCA) В РАЗВИТИИ КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ У ЛИЦ КАЗАХСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

**Назира Б. Бекенова<sup>1</sup>, Алишер Д. Айткалиев<sup>1</sup>, Айнур С. Сибгатовна<sup>1</sup>,  
Серик Р. Алибеков<sup>1</sup>, Балжан С. Касиева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Центр Геронтологии, Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики  
Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан.

Кардиальная автономная нейропатия (КАН) возникает на фоне нарушения иннервации сердца и, как следствие, приводит к повышению риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии. Существуют данные о том, что в патогенезе вариабельности сердечного ритма, как одного из главных клинических проявлений, играет немаловажную роль белок синуклеин-альфа (SNCA).

**Целью** данного исследования является изучение ассоциации полиморфизмов (rs2736990, rs2737029) гена синуклеина-альфа (SNCA) с кардиальной автономной нейропатией, в том числе диабетической, среди лиц казахской популяции.

**Материалы и методы.** В исследование типа «случай-контроль» было включено 82 пациента с кардиальной автономной нейропатией (случаи), в том числе диабетической этиологии, и 100 человек с исключенным диагнозом кардиальной автономной нейропатии (контроли). Все участники исследования были казахской национальности. Были исследованы два полиморфизма гена синуклеина-альфа (SNCA): rs2736990, rs2737029. Статистическая



обработка данных проводилась с применением критериев Хи-квадрат, расчета ОШ с ДИ, Логистической регрессии (SPSS 26.0).

**Результаты.** Из двух изученных нами полиморфизмов гена SNCA только rs2737029 был ассоциирован с кардиоваскулярной автономной нейропатией. По результатам нашего исследования, в рецессивной модели СС генотип увеличивает шансы наличия кардиоваскулярной автономной нейропатии у пациентов почти в 2 раза (1.93(1.06-3.53)). После коррекции на возраст и пол показатели значительно не поменялись. Однако, изучение ассоциации полиморфизма rs2736990 с кардиальной автономной нейропатией не выявило статистически значимой связи не в одном из моделей (1.00(0.63-1.59)).

**Выводы.** Таким образом, носительство СС генотипа полиморфизма rs2737029 гена SNCA может быть фактором предрасположенности к развитию кардиальной автономной нейропатии, в том числе диабетической, в то время как полиморфизм rs2736990 этого же гена не связан с ним.

**Ключевые слова:** кардиальная автономная нейропатия, вариабельность сердечного ритма, синуклеин-альфа, полиморфизм генов, казахская популяция

Түйіндеме

## СИНУКЛЕИН-АЛЬФА ГЕНІНІҢ (SNCA) ПОЛИМОРФИЗМДЕРІНІҢ ҚАЗАҚ ҰЛТЫ АДАМДАРЫНДАҒЫ КАРДИАЛЬДЫ АВТОНОМДЫ НЕЙРОПАТИЯНЫҢ ДАМУЫНДАҒЫ РӨЛІ

**Назира Б. Бекенова<sup>1</sup>, Алишер Д. Айткалиев<sup>1</sup>, Айнур С. Сибгатовна<sup>1</sup>,  
Серик Р. Алибеков<sup>1</sup>, Балжан С. Касиева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Қазақстан Республикасы Президентінің іс басқармасы Медициналық орталығының Ауруханасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кардиальды автономды нейропатия (КАН) жүрек иннервациясының бұзылуы салдарынан пайда болады және нәтижесінде ол жүрек-қан тамырлары патологиясынан болатын ауру мен өлім қаупінің жоғарылауына әкеледі. Жүрек ырғағының өзгергіштігінің патогенезінде негізгі клиникалық көріністердің бірі ретінде синуклеин-альфа ақуызы (SNCA) маңызды рөл атқаратыны туралы деректер бар.

Бұл зерттеудің мақсаты қазақ популяциясы арасында кардиальды автономды нейропатия мен, оның ішінде диабеттік нейропатия мен синуклеин-альфа (SNCA) генінің полиморфизмдерінің (rs2736990, rs2737029) ассоциациясын зерттеу болып табылады.

**Материалдар мен әдістер.** «Жағдай-бақылау» түріндегі зерттеуге диабеттік этиологияны қоса алғанда, кардиальды автономды нейропатиясы (жағдайлары) бар 82 пациент және кардиальды автономды нейропатиясы (бақылау) диагнозы жоқ 100 адам қатысты. Зерттеуге қатысушылардың барлығы қазақ ұлты. Синуклеин-альфа генінің (SNCA) екі полиморфизмі зерттелді: rs2736990, rs2737029. Деректерді статистикалық өңдеу Хи-квадрат критерийлерін, CA мен МҚ есептеуін, Логистикалық регрессияны (SPSS 26.0) қолдана отырып жүргізілді.

**Нәтижелері.** Біз зерттеген SNCA генінің екі полиморфизмінің тек rs2737029 кардиоваскулярлық автономды нейропатиямен байланысы болатыны анықталды. Біздің зерттеу нәтижелері бойынша, рецессивті СС моделіндегі генотип пациенттерде кардиоваскулярлық автономды нейропатияның болу мүмкіндігін шамамен 2 есе арттырады (1.93 (1.06-3.53)). Жас пен жынысқа байланысты көрсеткіштер айтарлықтай өзгерген жоқ. Алайда, rs2736990 полиморфизмінің кардиальды автономды нейропатиямен байланысын зерттеу барысында модельдердің ешқайсысында статистикалық маңызды байланыс бар екені анықталған жоқ (1.00 (0.63-1.59)).

**Қорытынды.** Сондықтан, SNCA генінің rs2737029 полиморфизм генотипінің СС тасымалдауы жүрек автономды нейропатиясының, соның ішінде диабеттік нейропатия дамуының бейімділік факторы болуы мүмкін, ал сол геннің rs2736990 полиморфизмі онымен байланысы жоқ.

**Түйінді сөздер:** кардиальды нейропатия, жүрек ырғағы жиілігінің өзгергіштігі, синуклеин-альфа, гендер полиморфизмі, қазақ популяциясы.

### **Bibliographic citation:**

Bekenova N.B., Aitkaliev A.D., Sibgatova A.S., Alibekov S.R., Kassiyeva B.S. The role of SNCA gene polymorphisms in the development of cardiac autonomic neuropathy in individuals of Kazakh ethnicity // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 59-66. doi 10.34689/SH.2023.25.4.007

Бекенова Н.Б., Айткалиев А.Д., Сибгатовна А.С., Алибеков С.Р., Касиева Б.С. Роль полиморфизмов гена Синуклеина-альфа (SNCA) в развитии кардиальной автономной нейропатии у лиц казахской национальности // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 4(Т.25). С. 59-66. doi 10.34689/SH.2023.25.4.007

Бекенова Н.Б., Айткалиев А.Д., Сибгатовна А.С., Алибеков С.Р., Касиева Б.С. Синуклеин-альфа генінің (SNCA) полиморфизмдерінің қазақ ұлты адамдарындағы кардиальды автономды нейропатияның дамуындағы рөлі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б.59-66. doi 10.34689/SH.2023.25.4.007

## Introduction

Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a complication of diabetes mellitus (DM) that leads to impaired nerve supply to the heart and, as a result, increases the risk of morbidity and mortality [15, 25, 34]. It is characterized by a dysfunction of the autonomic control of the cardiovascular system [26, 30]. However, there is increasing evidence that cardiac autonomic neuropathy can occur even before the development of diabetes. According to some authors, prediabetes and metabolic syndrome may serve as precursors to CAN [25]. Prediabetes, as defined by the World Health Organization, includes impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance [22, 35]. It is also believed that the early onset of autonomic neuropathy is characteristic of insulin-dependent diabetes [1].

Due to the limited research on cardiac autonomic neuropathy, data on its prevalence vary. Moreover, data analysis is primarily based on systematic reviews and meta-analyses. Some studies have found that cardiac autonomic neuropathy occurs in 90% of populations with diabetes [29]. According to other sources, its prevalence ranges from 2% to 91% in type 1 *diabetes mellitus* (DM1) and from 25% to 75% in type 2 *diabetes mellitus* (DM2) [32, 33]. However, the frequency of CAN occurrence increases with the duration of diabetes. Studies have shown that the prevalence of neuropathy among patients with DM1 and a disease duration of over 15 years was 60% [4, 12]. Early-stage CAN, as diagnosed in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), is found in 1.6-2.6% of patients [11].

Mortality rates from cardiac autonomic neuropathy are also of significant importance, as there is a risk of death even in the asymptomatic stage [23]. Studies have shown that the five-year mortality rate of CAN ranges from 15% to 60% [7, 16, 24]. A decrease in heart rate variability is considered an early sign of cardiac dysautonomia [27, 33].

Since neuropathy occurs in the longest nerve fibres, the earliest manifestations of autonomic neuropathy in diabetes occur because of impaired innervation of the parasympathetic nervous system and changes in heart rate variability (HRV) [7,31]. However, most studies claim the primary involvement of the parasympathetic nervous system suppression [22, 28]. Various factors have been associated with HRV in individuals with prediabetes, including age, body mass index (BMI), waist circumference, other components of metabolic syndrome, hypertension and antihypertensive medications, fasting glucose level, and glucose level 2 hours after a glucose load [13, 36].

Genetic factors may also contribute to the development of cardiac autonomic neuropathy. Several genes and their polymorphisms have been studied in relation to neuropathy [9, 10]. For example, in the Italian population, the C allele of the rs2910164 single nucleotide polymorphism (SNP) in MIR146A was associated with a reduced risk of developing CAN, while the rs895819 polymorphism in MIR27A was associated with a higher risk of developing the condition at early stages [10]. The rs3746444 polymorphism of the MIR499A gene has also been linked to early-onset cardiac autonomic neuropathy [9].

The protein alpha-synuclein encoded by the SNCA gene has been implicated in the pathogenesis of heart rate variability. The deposition of phosphorylated alpha-synuclein in the brainstem nuclei, which modulate the

autonomic nervous system, leads to atrophy of the vagus nerve [5, 8], which underlies some clinical manifestations of CAN. It is believed that orthostatic hypotension, one of the most significant symptoms of CAN, is due to atrophic changes in the vagus nerve and its reduced influence on the cardiovascular system. Additionally, alpha-synuclein plays a role in maintaining synaptic vesicle tropism in presynaptic terminals by clustering synaptic vesicles and regulating dopamine release, which in turn affects heart rate variability [20]. Animal studies have shown that electrical stimulation of dopamine receptors increases blood pressure and heart rate in awake and anesthetized animals [6]. However, these mechanisms are not yet fully understood, and the studies conducted so far have focused mainly on the interactions between alpha-synuclein and dopamine in Parkinson's disease. Many researchers believe that there are common mechanisms underlying both neurodegenerative diseases and complications of diabetes, as both conditions are characterized by autonomic dysfunction [14, 18, 2]. Therefore, the polymorphisms rs2736990 and rs2737029 of the SNCA gene, which have been associated with a predisposition to Parkinson's disease, are of interest when studying genetic markers of cardiac autonomic neuropathy, including diabetic origin.

The aim of this study is to investigate the association of the SNCA gene polymorphisms (rs2736990, rs2737029) with cardiac autonomic neuropathy.

## Materials and Methods

### Group selection

The study consisted of 82 patients with CAN (case group) and 100 patients without CAN (control group). The case group was selected continuously from the therapeutic department of the Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan between September 2017 and August 2019. The control group was formed from individuals who underwent preventive examinations in the same hospital and did not have a diagnosis of CAN.

To be included in the case group, patients needed to have a confirmed diagnosis of CAN, be 18 years or older, and be of Kazakh nationality. Exclusion criteria included a history of genetic disease, hypothyroidism or hyperthyroidism, heart rhythm disturbances, recent placement of a left ventricular assist device (LVAD) within the past 3 months, regular high alcohol consumption, anaemia (Hb <110), cancer, kidney disease, severe cardiovascular diseases, liver disease, end-stage blood disease, autoimmune diseases that affect autonomic nerve fibres (such as systemic lupus erythematosus), concurrent degenerative diseases (like Parkinson's disease or multiple system atrophy), medications that affect heart rate (such as beta-blockers, verapamil, diltiazem, amiodarone, or nitrates), and pregnancy or lactation.

Inclusion criteria for the control group were the absence of a CAN diagnosis and no history of the disease, age 18 years or older, and Kazakh nationality. The exclusion criteria for the control group were the same as those for the case group.

### Data collection

Out of the total patient population, 82 individuals showed signs of CAN based on 24-hour Holter monitoring using the Medilog DARWIN ECG Holter monitoring system

from Switzerland. Data collection focused on specific parameters as follows: [list parameters].

- Average Standard Deviation of NN Intervals (SDNN av) (ref interval 53-279 m/sec)
- Median of Standard Deviation of NN Intervals (SDNN med) (> 53.8 m/sec)
- Average Standard Deviation of Average NN Intervals (SDANN av) (ref interval 45-261 m/sec)
- Average Root Mean Square of Successive Differences (RMSSD av) (ref interval 7-103 m/sec)
- Median of Root Mean Square of Successive Differences (RMSSD med) (> 46.6 (28.8-71.9) m/sec)
- Average Percentage of NN Intervals differing by more than 50 ms (pNN50 av) (ref interval 0-137 %)
- Median Percentage of NN Intervals differing by more than 50 ms (pNN50 med) (22.6(6.0-44.1) %)
- Heart Rate Variability Triangular Index (HRV)
- High-Frequency Power (HF) (> 56.4(16.3))
- Low-Frequency Power (LF) (<43.6(16.3))
- The ratio of High-Frequency Power to Low-Frequency Power (HF/LF) (<0.8(0.5-1.2))

CAN was defined as abnormalities in three or more Heart Rate Variability (HRV) measurements, using thresholds specific to age and sex. These measurements included SDNN, RMSSD, HF, LF, and HF/LF.

HT (hypertension) was identified by observing an increase in systolic blood pressure (SBP) of 140 mm Hg or higher and/or diastolic blood pressure (DBP) of 90 mm Hg or higher. This determination was made either by regularly monitoring blood pressure or by confirming the use of antihypertensive medication. The BTL-08 ABPM ambulatory blood pressure recorder, produced in Great Britain, was utilized for daily blood pressure monitoring. The diagnosis of diabetes mellitus followed the clinical protocol set by the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. To diagnose diabetes, specific laboratory parameters were used, including fasting glucose concentration ( $\geq 6.1$  mmol/l) and glycosylated haemoglobin ( $\geq 6.5\%$  or 48 mmol/mol).

Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight in kilograms by the square of height in meters.

For blood sample collection, the cubital vein was accessed in the treatment room after a 12-hour fast. The blood was then centrifuged at  $1000\times g$  ( $4^{\circ}\text{C}$ ) for 10 minutes to separate the plasma, which was stored at  $-30^{\circ}\text{C}$  for further biochemical analysis. The serum obtained after centrifugation was analysed on the same day as blood collection for glucose, total cholesterol, triglycerides (TG), high-density lipoprotein (HDL), and low-density lipoprotein (LDL) levels using the enzymatic method on an Architect s 8000 automatic biochemical analyzer manufactured by Abbott Laboratories in the USA.

DNA isolation was performed using the AutoMate Express™ Instrument, utilizing the iPrep™ Purelink™ gDNA Blood Kit. Tubes were prepared and labelled for each DNA sample, and the Qubit® working solution was created by diluting the Qubit® dsDNA BR Reagent in the Qubit® dsDNA BR Buffer at a ratio of 1:200 for each patient. A mixture of 2  $\mu\text{l}$  of the buffer and reagent mix with 2  $\mu\text{l}$  of DNA was prepared, and the concentration of DNA was assessed using the Qubit™ 4 Fluorometer with the Qubit® dsDNA BR Assay Kits.

### Genotyping

The genotyping process employed the advanced OpenArray technology, which enables reactions in small volumes. Custom-designed OpenArray slides, containing 3,072 data points each, were used. DNA samples that had been previously extracted were combined with the reaction mixture in a 384-well sample plate for genotyping. Each sample required 3.0  $\mu\text{l}$  of OpenArray Real-time master mix and 2.0  $\mu\text{l}$  of DNA sample with a concentration of 50 ng/ $\mu\text{l}$ . The total volume per well was 5  $\mu\text{l}$ , and each sample was duplicated. The plate was mixed thoroughly and centrifuged. Probes were designed using the QuantStudio OpenArray AccuFill Plate Configurator and dried assays were provided in specific through-holes of the genotyping plates. These plates were specially designed to include two allele-specific probes, a minor groove binder, and two PCR primers to ensure accurate and precise genotyping calls. The OpenArray technology employs nanolitre fluidics and can be customized with up to 3,072 through-holes in various formats.

A plate setup file was created to outline the protocol for the applied samples, including analysis information. This file was uploaded into the QuantStudio™ 12K Flex software to generate and conduct the experiment. The prepared chips were inserted into the QuantStudio 12K Flex instrument using disposable genotyping blocks. The amplification reaction occurred using real-time PCR microfluidic technology. The resulting data from the amplification reaction were analysed using online tools provided by the Thermo Fisher Cloud service. The bioinformatics analysis results allowed for the classification of the studied genes as homozygotes for the major allele, homozygotes for the minor allele, or heterozygotes.

### Statistical analysis

The dataset used for analysis included personal information, laboratory data, and genotyping data from a total of 182 individuals. The analysis was conducted using SPSS (IBM) version 26.0. Non-normally distributed quantitative data were analysed using the non-parametric Mann-Whitney test for independent groups, and the results were presented as median [Q1; Q3]. Categorical data were compared using the chi-square test, and the results were reported as percentages. The normality of data distribution was assessed using the Shapiro-Wilks criterion. A significance level of  $p < 0.05$  was considered to determine statistically significant differences.

To evaluate the association between Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) and phenotype, a case-control design was employed by comparing the CAN- and CAN+ groups. A generalized linear model was used to assess the association between genotype and phenotype. Four inheritance models were examined: dominant, co-dominant, recessive, and log-additive models. Adjustments were made for age and gender, as there were no significant differences between the CAN- and CAN+ groups in terms of the studied parameters.

### Ethics

The study was conducted in accordance with ethical guidelines and received approval from the Hospital's Local Commission on Bioethics with permission note No. 5 issued on September 27, 2017. All medical tests and examinations followed the approved standard operating procedures of the

Hospital. Before participating in the study, all individuals voluntarily agreed to participate and provided informed consent by signing relevant documentation.

**Results**

There were no significant differences in the mean age between the groups with and without CAN, with values of 54.6±9.1 and 54.7±10.6 years, respectively. In terms of gender, there were no significant differences between the patients, although the number of men was higher than women in both the CAN+ and CAN- populations. Both

groups had a similar proportion of non-smokers. Patients with CAN had slightly lower BMI compared to those without CAN, but this difference was not statistically significant. The heart rate was slightly lower in patients with CAN compared to those without CAN. The respiratory rate, diastolic and systolic blood pressure, as well as triglyceride levels, were similar regardless of the presence of CAN. In terms of the prevalence of CAN among patients with DM2, it was observed in one-third of the patients which can be observed in Table 1.

Table 1.

**Clinical and demographic parameters of patients.**

	CAN + (n=82)	CAN-(n=100)	p
Age (M±SD)	54.6±9.1	54.7±10.6	0.97 <sup>a</sup>
Gender (absolute value, %)			
male	52 (63.4%)	60 (60%)	0.64 <sup>b</sup>
female	30 (36.6%)	40 (40%)	
Smoking (absolute value, %)			
nonsmokers	70 (85.4%)	82 (82%)	0.54 <sup>b</sup>
smokers	12 (14.6%)	18	
BMI	28, 8	30.6	0.13 <sup>c</sup>
Me (Q1, Q3)	(27.1;30.9)	(27.0;32.0)	
Heart rate (bpm)	72 (68;76)	74 (70;78)	0.44 <sup>c</sup>
Respiratory rate (per minute)	17 (16;18)	17 (16;18)	0.46 <sup>c</sup>
SBP (mm Hg)	130 (120;130)	130 (120;131.3)	0.99 <sup>c</sup>
DBP (mm Hg)	80 (80; 90)	80 (80;90)	0.41 <sup>c</sup>
Blood glucose (mmol/L)	6.5 (5.5; 9.4)	6.2 (5.4;8.5)	0.49 <sup>c</sup>
Triglyceride (mmol/L)	1.66 (1.23; 2.54)	1.67 (1.22; 2.62)	0.92 <sup>c</sup>
DM2 presence (abs, %)			
Yes	26 (31.7 %)	45 (45%)	0.07 <sup>b</sup>
No	56 (68.3)	55 (55%)	

<sup>a</sup>-statistical calculations were carried out using Student's t -test

<sup>b</sup>-statistical calculations were carried out using the Chi-square test

<sup>c</sup>-statistical calculations were carried out using the Mann-Whitney test

**Alleles and genotypes Distribution of in Hardy-Weinberg equilibrium.**

After conducting the study, it was found that out of the initial 113 polymorphisms analysed, 7 specific polymorphisms (rs2736990, rs2737029, and others) were associated with cardiovascular autonomic neuropathy. It was observed that these polymorphisms followed the Hardy-Weinberg equilibrium in both the case and control groups, indicating no significant deviation (p>0.05). To further investigate the relationship, these polymorphisms were studied using four inheritance models: codominant, dominant, recessive, and additive.

Binary logistic regression analysis was carried out considering different inheritance models (codominant, dominant, recessive, and log-additive) (Table 2). Adjustments were also made for gender and age.

**Association of the SNCA gene (synuclein alfa gene) SNP with CAN.**

The frequency of occurrence of the AA genotype of the rs2736990 polymorphism was less in the case group, while in the control group, the GG genotype was less common

compared to patients with CAN. Heterozygous AG was more common in patients compared to controls.

However, the study of the association of rs2736990 polymorphism with CAN did not reveal a statistically significant relationship in any of the models.

The CC genotype was the most common in patients, the CT genotype was comparably less common, and the TT genotype was the least common. Carriers of the heterozygous variant of the CT genotype prevailed among the persons of the control group. Carriers of the CC genotype prevailed over carriers of the TT genotype, however, there were fewer carriers of the CC genotype among the control group than among patients with CAN.

Of the two SNCA gene polymorphisms we studied, only rs2737029 was associated with CAN. According to the results of our study, in the recessive model of CC, the genotype increases the chances of having CAN in patients by almost 2 times (1.93 (1.06-3.53)). After adjusting for age and gender, the scores did not change significantly. However, in other models, no statistically significant association of CAN with rs2737029 of the SNCA gene was found.

Table 2.

## Relationship between the SNPs and CAN under multiple models of inheritance.

SNP ID	Model	Genotype	CAN (+)	CAN (-)	Crude analysis		Adjusted	
					OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
rs2736990	Codominant	AA	10	12	1.24 (0.37-3.30)		1.30 (0.49-3.47)	0.36
		AG	59	40	0.71 (0.37-1.33)		0.72 (0.38-1.37)	
		GG	31	30	1		1	
	Dominant	AA	10	12	1	0.43	1	0.49
		GG+ AG	90	70	0.78 (0.42-1.44)		1.25 (0.67-2.33)	
	Recessive	GG	31	30	1.28 (0.69-2.38)	0.43	1.25 (0.67-2.33)	0.49
		AA+ AG	69	52	1		1	
	Log-additive	1,2,3	-	-	0.98 (0.62-1.54)	0.92	1.00 (0.63-1.59)	0.99
	Codominant	CC	40	33	1.29 (0.56-3.0)	0.55	1.28 (0.55-2.97)	0.57
		CT	27	51	0.57 (0.24-1.31)	0.19	0.56 (0.24-1.30)	0.18
TT		15	16	1	1	1	1	
rs2737029	Dominant	TT	15	16	1	0.68	1	0.65
		CC-CT	67	84	0.85 (0.39-1.85)		0.84 (0.39-1.82)	
	Recessive	CC	40	33	1.93 (1.06-3.53)		1.92 (1.05-3.53)	0.04
	TT-CT	42	67	1		1		
	Log-additive	1,2,3	-	-	1.30 (0.86-1.96)	0.032	1.29 (0.85-1.95)	0.23

### Discussion

Therefore, carrying the CC genotype of the rs2737029 polymorphism in the SNCA gene may be a predisposing factor for the development of cardiac autonomic neuropathy, while the rs2736990 polymorphism of this gene is not associated with it.

The SNCA gene is located on the long arm of chromosome 4 in the 4q21-22 locus and encodes the alpha-synuclein protein. The exact physiological significance of this protein remains unknown. However, it is known that alpha-synuclein can influence intracellular dopamine content by directly interacting with proteins involved in dopamine synthesis and reuptake. It acts as a regulator of dopamine toxicity by controlling the influx and efflux of dopamine into the cell [3].

According to our findings, the rs2737029 polymorphism may predispose individuals to cardiac neuropathy. Unfortunately, there is no available literature data on the association of this polymorphism with autonomic cardiac neuropathy. However, studies have shown that rs2737029 increased the risk of Parkinson's disease in the European population. In contrast, in the same study, another polymorphism, rs2736990 of the SNCA gene, increased the risk of Parkinson's disease in the Asian population [37].

Opposite results regarding the association of this polymorphism with Parkinson's disease were obtained in studies conducted in the Chinese population, where rs2736990 was found to reduce the risk of the disease [17]. The lack of associations with the rs2736990 polymorphism in our study may be attributed to the sample size. Conducting further studies with a larger sample size may increase the chances of identifying associations between the rs2736990 polymorphism of the SNCA gene and cardiac autonomic neuropathy in the Kazakh population. Moreover, despite the similarities in the pathogenesis of the two diseases, the role of gene polymorphisms in the development of specific features may vary between these diseases. The future perspective would include conducting further research to identify specific patterns in the pathogenesis of cardiac autonomic neuropathy associated with SNCA gene polymorphisms.

Indeed, our attempts were made to explain how alpha-synuclein may be associated with cardiac neuropathy. The unclear mechanisms of phosphorylated alpha-synuclein deposition in the brainstem nuclei, leading to atrophy of the vagus nerve, and the link between alpha-synuclein overexpression and dopamine deficiency with subsequent effects on heart rate variability may be partially influenced

by polymorphisms in the SNCA gene [21]. According to some data, the C allele of the rs356219 polymorphism in the SNCA gene correlated with higher levels of alpha-synuclein in the plasma in an additive model [19]. All of this motivates further research aimed at studying the rs2737029 polymorphism of the SNCA gene in the pathogenesis of cardiac autonomic neuropathy in relation to dopamine receptors.

As for the limitations of our study, firstly, the small sample size only allowed us to detect relatively strong associations. However, even with this sample size, we were able to identify statistically significant differences. It is also worth noting that the study was conducted within a single medical organization. Therefore, we cannot extrapolate our results to the entire population, that is, the entire Kazakh population. The third limitation is that only two polymorphisms of a single gene were studied. Examining multiple polymorphisms of the same gene, especially those located close to each other, and their influence on protein production would allow for the identification of specific patterns in the pathogenesis of the disease.

Despite potential limitations, our study has distinct advantages. We were the first to investigate genetic markers of cardiac autonomic neuropathy in individuals of Kazakh nationality and identified predisposing factors for neuropathy based on gene polymorphism

**Funding:** Funds for research were provided by grant financing "Study of associations of some genotypes with cardiovascular form of diabetic neuropathy in the Kazakh population" (Grant No. AR14871525).

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

**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.

#### Literature:

1. Коценко Ю., Статинова Е. Современное представление об этиопатогенезе неврологических нарушений при сахарном диабете // Университетская клиника, 2016. 12(2), 76-82.
2. Махинов К.А., Вуйцик Н.Б., Баринов А.Н. Современные аспекты диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний: выявление вегетативных нарушений методом сонографии блуждающего нерва // Opinion Leader. 2020. 12, 50-57.
3. Пчелина С.Н. Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона // Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2011. 5(4), 46-51.
4. Agashe S., Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus // Methodist DeBakey cardiovascular journal, 2018. 14(4), 251.
5. Amino T., Orimo S., Itoh Y., Takahashi A., Uchiyama T., Mizusawa H. Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease // Brain Pathology, 2005. 15(1), 29-34.
6. Angyan L. Role of the substantia nigra in the behavioural-cardiovascular integration in the cat // Acta Physiologica Hungarica, 1989. 74(2), 175-187.
7. Balcioglu A.S., Müderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations,

cardiovascular consequences, diagnosis and treatment // World journal of diabetes, 2015. 6(1), 80.

8. Carmona-Abellan M., Gabilondo I., Murueta-Goyena A., Khurana V., Tijero B., Luquin M. R., Acera M., Del Pino R., Gardeazabal J., Martinez-Valbuena I. Small fiber neuropathy and phosphorylated alpha-synuclein in the skin of E46K-SNCA mutation carriers // Parkinsonism & Related Disorders, 2019. 65, 139-145.

9. Ciccacci C., Latini A., Greco C., Politi C., D'Amato C., Lauro D., Novelli G., Borgiani P., Spallone V. Association between a MIR499A polymorphism and diabetic neuropathy in type 2 diabetes // Journal of Diabetes and its Complications, 2018. 32(1), 11-17.

10. Ciccacci C., Morganti R., Di Fusco D., D'Amato C., Cacciotti L., Greco C., Rufini S., Novelli G., Sanguolo F., Marfia G.A. Common polymorphisms in MIR146a, MIR128a and MIR27a genes contribute to neuropathy susceptibility in type 2 diabetes // Acta Diabetologica, 2014. 51, 663-671.

11. Diabetes Control, & Group C.T.R. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) // Diabetologia, 1998. 41(4), 416-423.

12. Dimitropoulos G., Tahrani A.A., Stevens M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus // World journal of diabetes, 2014. 5(1), 17.

13. Dimova R., Tankova T., Guergueltcheva V., Tournev I., Chakarova N., Grozeva G., Dakovska L. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance // Journal of Diabetes and its Complications, 2017. 31(3), 537-543.

14. Egonzalez-Reyes R., Aliev G., Avila-Rodriguez M., Barreto E.G. Alterations in glucose metabolism on cognition: a possible link between diabetes and dementia // Current pharmaceutical design, 2016. 22(7), 812-818.

15. Eleftheriadou A., Williams S., Nevitt S., Brown E., Roylance R., Wilding J.P., Cuthbertson D.J., Alam U. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review // Diabetologia, 2021. 64, 288-303.

16. Ewing D., Campbell I., Clarke B. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications // Annals of Internal Medicine, 1980. 92(2\_Part\_2), 308-311.

17. Guo X.Y., Chen Y.P., Song W., Zhao B., Cao B., Wei Q.Q., Ou R.W., Yang Y., Yuan L.X., Shang H.F.. SNCA variants rs2736990 and rs356220 as risk factors for Parkinson's disease but not for amyotrophic lateral sclerosis and multiple system atrophy in a Chinese population // Neurobiology of Aging, 2014. 35(12), 2882. e2881-2882. e2886.

18. Jost W.H. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease // Journal of neurology, 2003. 250, i28-i30.

19. Mata I.F., Shi M., Agarwal P., Chung K.A., Edwards K.L., Factor S.A., Galasko D.R., Ghingina C., Griffith A., Higgins D.S. SNCA variant associated with Parkinson disease and plasma alpha-synuclein level // Archives of neurology, 2010. 67(11), 1350-1356.

20. Meng L., Dunckley E.D., Xu X. Effects of a single dose levodopa on heart rate variability in Parkinson's disease // Zhonghua yi xue za zhi, 2015. 95(7), 493-495.

21. Nemani V.M., Lu W., Berge V., Nakamura K., Onoa B., Lee M.K., Chaudhry F.A., Nicoll R.A., Edwards R.H. Increased expression of  $\alpha$ -synuclein reduces neurotransmitter release by inhibiting synaptic vesicle recluster after endocytosis // *Neuron*, 2010. 65(1), 66-79.
22. Organization W.H. Obesity and overweight. 9 June 2021. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения 02.09.2021).
23. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A., Sosenko J.M., Ziegler D. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association // *Diabetes care*, 2017. 40(1), 136.
24. Pop-Busui R., Evans G.W., Gerstein H.C., Fonseca V., Fleg J.L., Hoogwerf B.J., Genuth S., Grimm R.H., Corson M.A., Prineas R. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial // *Diabetes care*, 2010. 33(7), 1578-1584.
25. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet // *Diabetes & metabolism journal*, 2019. 43(1), 3-30.
26. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., Bernardi L., Frontoni S., Pop-Busui R., Stevens M., Kempler P., Hilsted J., Tesfaye S. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2011. 27(7), 639-653.
27. Stuckey M.I., Tulppo M.P., Kiviniemi A.M., Petrella R.J. Heart rate variability and the metabolic syndrome: a systematic review of the literature // *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2014. 30(8), 784-793.
28. Svensson M.K., Lindmark S., Wiklund U., Rask P., Karlsson M., Myrin J., Kullberg J., Johansson L., Eriksson J.W. Alterations in heart rate variability during everyday life are linked to insulin resistance. A role of dominating sympathetic over parasympathetic nerve activity? // *Cardiovascular diabetology*, 2016. 15, 1-9.
29. Tannus L., Drummond K., Clemente E., da Matta Mde F., Gomes M. Predictors of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes // *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014. 5: 191. In.
30. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P., Lauria G., Malik R. A., Spallone V., Vinik A. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes care*, 2010. 33(10), 2285-2293.
31. Thorp A. A., Schlaich M.P. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *Journal of diabetes research*, 2015. 15, 1-12.
32. Vinik A.I., Erbas T., Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease // *Journal of diabetes investigation*, 2013. 4(1), 4-18.
33. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetes care*, 2003. 26(5), 1553-1579.
34. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*, 2007. 115(3), 387-397.
35. Williams S.M., Eleftheriadou A., Alam U., Cuthbertson D.J., Wilding J.P. Cardiac autonomic neuropathy in obesity, the metabolic syndrome and prediabetes: a narrative review // *Diabetes Therapy*, 2019. 10, 1995-2021.
36. Wulsin L.R., Horn P.S., Perry J.L., Massaro J.M., D'Agostino R.B. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015. 100(6), 2443-2448.
37. Zhang Y., Shu L., Sun Q., Pan H., Guo J., Tang B. A comprehensive analysis of the association between SNCA polymorphisms and the risk of Parkinson's disease // *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2018. 11, 391.

#### References: [1-3]

1. Kotsenko Yu., Statinova E. Sovremennoe predstavlenie ob etiopatogeneze neurologicheskikh narushenii pri sakharnom diabete [Modern views on etiopathogenesis of neurological disorders in diabetes mellitus]. *Universitetskaya klinika* [University clinic], 2016. 12(2), 76-82. [in Russian]
2. Makhinov K.A., Vuitsik N.B., Barinov A.N. Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya neurodegenerativnykh zabolevaniy: vyyavlenie vegetativnykh narushenii metodom sonografii bluzhdayushchego nerva [Modern aspects of diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases: detection of autonomic disorders using sonography of the vagus nerve]. *Opinion Leader* [Opinion Leader]. 2020. 12, 50-57. [in Russian]
3. Pchelina S.N. Al'fa-sinuklein kak biomarker bolezni Parkinsona [Alpha-synuclein as a biomarker for Parkinson's disease]. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii* [Annals of Clinical and Experimental Neurology], 2011. 5(4), 46-51. [in Russian]

#### Corresponding author:

**Bekenova Nazira**, PhD, Gerontology Center, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan,

**Postal address:** 010000, the Republic of Kazakhstan, Astana, Mangilik El 80.

**E-mail:** nazira.bekenova@mail.ru

**Phone:** +7 705 101 17 09



Получена: 15 Мая 2023 / Принята: 02 Августа 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.008

УДК 616.13-089:616.133

## **ФАКТОРЫ РИСКА ДО И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ИНТРА-ЭКСТРАКРАНИАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ АРТЕРИЙ**

**Марат А. Саршаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1757-9189>

**Мынжылкы С. Бердиходжаев**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1260-5923>

**Ботагоз С. Турдалиева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9884-0777>

**Гульнур З. Танбаева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6611-6020>

**Шаяхмет Ш. Маханбетхан**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2606-4785>

**Абзал К. Жумабеков**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8508-3129>

**Аяна Д. Лупежова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9804-9077>

**Майраш А. Баймуратова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0219-7874>

**Максат Г. Мусабеков**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0990-4025>

**Нуржан А. Сулейманкулов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4962-7894>

**Даулет Ш. Суйеумбетов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9981-8192>

**Мария В. Лактионова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9435-8841>

<sup>1</sup> АО «Центральная клиническая больница», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение.** Артериальная гипертензия, повышенный уровень холестерина, сахара крови, курение и пожилой возраст являются факторами риска атеросклеротического ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки. Другие факторы риска, которые также рассматриваются в качестве причин атеросклеротического ишемического инсульта, требуют подтверждений: ожирение, отсутствие физической активности, психосоциальные факторы, характер питания. Хирургическим стандартом лечения атеросклеротических заболеваний интра-экстракраниальных сосудов является эндоваскулярное стентирование и каротидная эндартерэктомия.

**Целью данного исследования** было выявление основных факторов риска до и послеоперационных осложнений и определение критериев для правильного отбора пациентов к оперативному лечению при интра и экстракраниальном атеросклеротическом поражении артерий.

**Методы.** Проведён ретроспективный анализ данных 725 историй болезни пролеченных случаев с атеросклеротическим поражением экстра- и интракраниальных артерий, оперированных на базе клиники АО «Центральная клиническая больница» города Алматы в отделении нейрохирургии за период с 2016 по 2021 год. В основную группу вошли 212 случаев с интракраниальным расположением атеросклеротических бляшек, в контрольную группу - 513 случаев с экстракраниальным.

**Результаты.** Определены предикторы развития осложнений (ОНМК) при атеросклерозе до операции: наличие ИБС повышало шанс развития ОНМК в 4,882 (95% ДИ: 3,313 – 7,194), курение в 2,659 раза (95% ДИ: 2,151-3,288), сахарный диабет в 1,2 раза (95%ДИ:0,868-1,648), гиперхолестеринемия в 1,248 раза (95% ДИ:1,099 – 1,416), гипертонический криз в 1,04 раз (95%ДИ: 1,000-1,085).

Экстракраниальное поражение сосудов имело обратную связь с развитием осложнений. Наличие сахарного диабета в 3,870 повышало шанс развития осложнения после операции (тромбоз стентов) (95% ДИ: 0,959 -15,614).

**Выводы.** При наличии факторов риска: курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипертонический криз и возраст старше 60 лет необходим более пристальный контроль к выполнению профилактических мероприятий и лечению особенно при интракраниальном поражении артерий. Перед плановой операцией для лечения атеросклероза особенно необходима стабилизация уровня сахара крови и строгое выполнение рекомендаций эндокринолога относительно терапии.

**Ключевые слова:** атеросклеротическое поражение; экстракраниальный стеноз; интракраниальный стеноз; стентирование; факторы риска.

## Abstract

**RISK FACTORS FOR PRE AND POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF INTRA-EXTRACRANIAL ATHEROSCLEROTIC ARTERIAL LESIONS****Marat A. Sarshayev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1757-9189>**Mynzhylky S. Berdikhojayev**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1260-5923>**Botagoz S. Turdalieva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9884-0777>**Gulnur Z. Tanbaeva**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6611-6020>**Shayakhmet Sh. Makhanbetkhan**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2606-4785>**Abzal K. Zhumabekov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8508-3129>**Ayana D. Lupezhova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9804-9077>**Mairash A. Baimuratova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0219-7874>**Maxat G. Mussabekov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0990-4025>**Nurzhan A. Suleimankulov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4962-7894>**Daulet Sh. Suieumbetov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9981-8192>**Mariya V. Laktionova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9435-8841><sup>1</sup> JSC "Central Clinical Hospital", Almaty, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, Kazakhstan;<sup>3</sup> NJSC «Al-Farabi Kazakh National University», Almaty, Republic of Kazakhstan;<sup>4</sup> Hospital of the Medical Center of the Administration of the Presidential Affairs of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Background.** Arterial hypertension, high cholesterol, blood sugar, smoking and old age are risk factors for atherosclerotic ischemic stroke and transient ischemic attack. Other risk factors that are also considered as causes of atherosclerotic ischemic stroke require confirmation: obesity, lack of physical activity, psychosocial factors, dietary patterns. The surgical standard for the treatment of atherosclerotic diseases of intra-extracranial vessels is endovascular stenting and carotid endarterectomy. The aim of this study was to identify the main risk factors for pre- and postoperative complications and to determine the criteria for the correct selection of patients for surgical treatment with intra- and extracranial atherosclerotic arterial disease.

**Methods.** A retrospective analysis of 725 case histories of treated cases with atherosclerotic lesions of extra- and intracranial arteries, operated on the basis of the clinic of JSC "Central Clinical Hospital" in Almaty in the Department of Neurosurgery for the period from 2016 to 2021, was carried out. The main group included 212 cases with intracranial atherosclerotic plaques, the control group included 513 cases with extracranial plaques.

**Results.** The predictors of the development of complications (stroke) in atherosclerosis before surgery were determined: the presence of coronary artery disease increased the chance of developing stroke by 4.882 (95% CI: 3.313–7.194), smoking by 2.659 times (95% CI: 2.151–3.288), diabetes mellitus by 1.2 times (95% CI: 0.868-1.648), hypercholesterolemia - 1.248 times (95% CI: 1.099 - 1.416), hypertensive crisis - 1.04 times (95% CI: 1.000-1.085). Extracranial vascular lesions had an inverse relationship with the development of complications. The presence of diabetes in 3.870 increased the chance of developing a complication after surgery (stent thrombosis) (95% CI: 0.959 -15.614).

**Conclusion.** In the presence of risk factors: smoking, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, hypertensive crisis and age over 60 years, closer monitoring is necessary for the implementation of preventive measures and treatment, especially for intracranial arterial disease. Before a planned operation, stabilization of blood sugar levels and strict adherence to the recommendations of an endocrinologist regarding therapy during the treatment of atherosclerosis are especially necessary.

**Keywords:** atherosclerotic lesions; extracranial stenosis; intracranial stenosis; stenting; risk factors.

Түйіндеме

**ИНТРА-ЭКСТРАКРАНИАЛЬДЫ АРТЕРИЯЛАРДЫҢ  
АТЕРОСКЛЕРОТИКАЛЫҚ ЗАҚЫМДАНУ КЕЗІНДЕГІ  
ОПЕРАЦИЯҒА ДЕЙІНГІ ЖӘНЕ КЕЙІНГІ  
АСҚЫНУЛАРДЫҢ НЕГІЗГІ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ****Марат А. Саршаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1757-9189>**Мынжылкы С. Бердиходжаев**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1260-5923>**Ботагоз С. Турдалиева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9884-0777>**Гульнур З. Танбаева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6611-6020>

**Шаяхмет Ш. Маханбетхан<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2606-4785>

**Абзал К. Жумабеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8508-3129>

**Аяна Д. Лупежова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9804-9077>

**Майраш А. Баймуратова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0219-7874>

**Максат Г. Мусабеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0990-4025>

**Нуржан А. Сулейманкулов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4962-7894>

**Даулет Ш. Суйеумбетов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9981-8192>

**Мария В. Лактионова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9435-8841>

<sup>1</sup> "Орталық клиникалық аурухана" АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> "Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті" КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасының Медициналық орталығының ауруханасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Артериялық гипертензия, холестериннің жоғары деңгейі, қандағы қант деңгейі, темекі шегу және егде жас атеросклеротикалық ишемиялық инсульт пен транзиторлы ишемиялық шабуылдың қауіп факторлары болып табылады. Атеросклеротикалық ишемиялық инсульттің себептері ретінде қарастырылатын басқа қауіп факторлары растауды қажет етеді: семіздік, физикалық белсенділіктің болмауы, психоэмоционалдық факторлар, тамақтану үрдісі. Интра-экстракраниальды тамырлардың атеросклеротикалық ауруларын емдеудің хирургиялық стандарты эндоваскулярлық стенттеу және каротидті эндартерэктомия болып табылады. Бұл зерттеудің мақсаты операцияға дейінгі және кейінгі асқынулардың негізгі қауіп факторларын анықтау және интра-экстракраниальды артериялардың атеросклеротикалық зақымдануы бар науқастарды хирургиялық емдеуге дұрыс таңдау критерийлерін анықтау болды.

**Әдістер.** 2016 жылдан 2021 жылға дейінгі кезеңде Алматы қаласының "Орталық клиникалық аурухана" АҚ-ның базасында нейрохирургия бөлімшесінде экстра- және интракраниальды артериялардың атеросклеротикалық зақымдануын операциямен емделген 725 науқастың деректеріне ретроспективті талдау жүргізілді. Негізгі топқа атеросклеротикалық түйіндіктердің интракраниальды орналасқан 212 науқастар, ал бақылау тобына атеросклеротикалық түйіндіктердің экстракраниальды орналасқан 513 пациент кірді.

**Нәтижелер.** Операцияға дейін атеросклероз кезінде асқынулардың дамуын болжаушылар анықталды: ЖИА болуы бас қан айналым жүйесінің жедел бұзылуы даму мүмкіндігін 4,882 есеге (95% СИ: 3,313 – 7,194), темекі шегу 2,659 есеге (95% СИ: 2,151-3,288), қант диабеті 1,2 есеге (95% СИ:0,868-1,648), гиперхолестеринемия 1,248 есеге (95% СИ:1,099 – 1,416), гипертониялық криз 1,04 есеге (95% СИ: 1,000-1,085) арттырады.

Қан тамырларының экстракраниальды зақымдануы асқынулардың дамуымен кері байланыста болды. Қант диабетінің болуы операциядан кейінгі асқынулардың (стент тромбозы) даму мүмкіндігін 3,870 есеге арттырды (95% СИ: 0,959 -15,614).

**Қорытындылар.** Келесі қауіп факторлары: темекі шегу, қант диабеті, гиперхолестеринемия, гипертониялық криз және 60 жастан асқан болған жағдайда, алдын-алу шараларын және емдеуді (әсіресе интракраниальды артериялық зақымдануды) мұқият бақылау қажет. Жоспарлы атеросклерозды емдеу операциясынан бұрын қандағы қант деңгейін тұрақтандыру терапиясына қатысты эндокринологтың ұсыныстары қатаң орындалуы қажет.

**Түйін сөздер:** атеросклеротикалық зақымдануы; экстракраниальды стеноз; интракраниальды стеноз; стенттеу; қауіп факторлары.

#### Библиографическая ссылка:

Саршаев М.А., Бердикхожаев М.С., Турдалиева Б.С., Танбаева Г.З., Маханбетхан Ш.Ш., Жумабеков А.К., Лупежова А.Д., Баймуратова М.А., Мусабеков М.Г., Сулейманкулов Н.А., Суйеумбетов Д.Ш., Лактионова М.В. Факторы риска до и послеоперационных осложнений при интра-экстракраниальном атеросклеротическом поражении артерий // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 67-76. doi 10.34689/SH.2023.25.4.008

Sarshayev M.A., Berdikhojayev M.S., Turdalieva B.S., Tanbaeva G.Z., Makhambetkhan Sh.Sh., Zhumabekov A.K., Lupezhova A.D., Baimuratova M.A., Mussabekov M.G., Suleimankulov N.A., Suiueumbetov D.Sh., Laktionova M.V. Risk factors for pre and postoperative complications of intra-extracranial atherosclerotic arterial lesions // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 67-76. doi 10.34689/SH.2023.25.4.008

Саршаев М.А., Бердикхожаев М.С., Турдалиева Б.С., Танбаева Г.З., Маханбетхан Ш.Ш., Жумабеков А.К., Лупежова А.Д., Баймуратова М.А., Мусабеков М.Г., Сулейманкулов Н.А., Суйеумбетов Д.Ш., Лактионова М.В. Интра-экстракраниальды артериялардың атеросклеротикалық зақымдану кезіндегі операцияға дейінгі және кейінгі асқынулардың негізгі қауіп факторлары // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б.67-76. doi 10.34689/SH.2023.25.4.008

### Введение

Ежегодно около 6,5 миллионов людей переносят острые нарушения мозгового кровообращения разной степени [1]. Инсульт занимает второе место среди всех причин смерти и является ведущей причиной преждевременной смертности и заболеваемости как у мужчин, так и у женщин [1, 6]. На сегодняшний день известно, что атеросклероз артерий мозга является основной причиной инсульта и транзиторной ишемической атаки. Результаты мета-анализа 2019 года показали, что девять факторов (гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, артериальная гипертензия, гиперурикемия, курение, метаболический синдром, гипертриглицеридемия, диабет и повышенный уровень липопротеинов низкой плотности) в значительной степени связаны с наличием каротидных бляшек, среди которых четыре – гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, гипертония и гиперурикемия могут повышать риск атеросклероза не менее чем на 50%; и один фактор (гипертензия) был связан с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [9]. В систематическом обзоре еще пять факторов: негативные эмоции, социально-экономическое напряжение, алкоголь, загрязнение воздуха и синдром обструктивного апноэ сна также были связаны с наличием атеросклероза [18, 22, 23]. Все вышеперечисленные факторы были подтверждены в других исследованиях. Среди них профилактика и управление 4 факторами (гипертония, гиперлипидемия, диабет и синдром обструктивного апноэ сна) для предотвращения атеросклероза были доказаны в когортных исследованиях [13, 17, 21].

В мета-анализе 2019 года, где изучались факторы риска интракраниального атеросклеротического поражения проанализировано 34 исследования, в которых приняли участие 59 736 человек. Следующие факторы риска: пожилой возраст, метаболический синдром, сахарный диабет и гипертония, - характеризуются повышенным риском внутрисерпного атеросклероза в популяции и у пациентов с инсультом. Высокий уровень аполипротеина А1 может защищать от внутрисерпного атеросклероза [5].

Артериальная гипертензия, повышенный уровень холестерина, сахара крови, курение и пожилой возраст являются факторами риска атеросклеротического ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки. Другие факторы риска, которые также рассматриваются в качестве причин атеросклеротического ишемического инсульта, требуют подтверждений: ожирение, отсутствие физической активности, психосоциальные факторы, характер питания. [2, 5].

Хирургическими стандартами лечения атеросклеротических заболеваний интра-экстракраниальных сосудов являются эндоваскулярное стентирование (КАС) и каротидная эндартерэктомия (КЭА) [15]. В последние годы, с развитием эндоваскулярной хирургии, КАС становится достойной альтернативой КЭА [24]. Количество пациентов со стенозом сонных артерий, пролеченных методом КАС, растет в связи с их преимуществами, такими как мини-инвазивность, оперативность и безопасность. В

нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях и мета-анализах сравнивались эффективность и безопасность КЭА и КАС [4, 14, 20]. Однако на сегодняшний день не представлено рандомизированных исследований сравнивающих влияние разных факторов риска на до и послеоперационные исходы у пациентов со стенозом брахиоцефальных артерий после эндоваскулярного стентирования.

**Целью данного исследования** было выявление основных факторов риска до и послеоперационных осложнений и определение критериев для правильного отбора пациентов к оперативному лечению при интра и экстракраниальном атеросклеротическом поражении артерий.

**Материалы и методы.** Проведён ретроспективный анализ данных 725 историй болезни пролеченных случаев с атеросклеротическим поражением экстра- и интракраниальных артерий, оперированных на базе клиники АО «Центральная клиническая больница» города Алматы в отделении нейрохирургии за период с 2016 по 2021 года. В основную группу вошли 212 случаев с интракраниальным расположением атеросклеротических бляшек, в контрольную группу - 513 случаев с экстракраниальным.

Тема исследования была утверждена на заседании Этического комитета Казахстанского медицинского университета «ВШОЗ», протокол № IRB-A333 от 05.01.2023г. Имеется информированное согласие пациентов для участия в исследовании.

### Оперативная техника

Все этапы лечения проводились по стандартному протоколу, которому следуют в большинстве сосудистых центров по всему миру, выполняя стентирование сонных артерий. Все пациенты, подвергающиеся стентированию, должны получать антитромбоцитарную терапию для снижения риска тромбоза сосудов, инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), или любой другой сосудистой патологии. Пациенты получают двойную антитромбоцитарную терапию: нагрузочная доза Клопидогреля 300-600 мг или Тикагрелора 180 мг, далее продолжается со дня операции Клопидогель (75 мг/сут) и Аспирин (100 мг) или Тикагрелор (180 мг/сут) и Аспирин (100 мг). Во время процедуры пациенту вводят гепарин с учетом веса (70 МЕ/кг) в среднем от 3000 до 5000 МЕ и повторяют по мере необходимости для поддержания активированного частичного времени свертывания >250 секунд на протяжении всей процедуры.

### Оценка результатов.

Конечными точками оценки были приняты осложнения до операции, такие как: ОНМК – острые нарушения мозгового кровотока, ТИА – транзиторная ишемическая атака, САК – субарахноидальное кровоизлияние. Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде оценивалось формирование тромбов как специфичное осложнение.

*Статистический анализ* проведён в программе SPSS-statistic 26. Shapiro – Wilk test был использован для проверки на нормальность распределения измеряемых переменных. Количественные данные анализированы Mann-Whitney U-test, t Student's test, для

номинальных данных использован Fisher exact test, хи – квадрат Пирсона. Для оценки корреляционной связи между приверженностью к упражнениям и возрастом использован Spearman’s rank correlation coefficient, теснота связи установлена по шкале Чеддока. Для оценки влияния всех факторов на шанс развития осложнений до операции во время операции и после применён анализ бинарной логистической Регрессии, значения коэффициента детерминации определены с помощью метода Найджелкерка. Уровень статистической значимости определяли как  $p < 0,05$ .

**Результаты.**

Распределение по полу в обеих группах было следующим, группа №1: мужчин – 166 (79%), женщин – 44 (21%), группа № 2: мужчин - 385 (75%), женщин – 128 (25,0%), сила взаимосвязи средняя, различия статистически значимы ( $p=0,334$ ). Возраст варьировал

от 24 – до 94 лет, медиана и интерквартильный размах (ИКР) возраста составили в первой группе 63,0 (12), во второй группе 67,0 (5,0), различия статистически значимы,  $p= 0,000$ . Медиана и ИКР индекса массы тела составила, первая группа – 28,5 (6), вторая группа – 27,59 (6), различия статистически значимы ( $p=0,033$ ). Группы были сопоставимы по диаметру просвета сосудов ( $p=0,386$ ). Артериальному давлению ( $p=0,039$ ). наличию сопутствующего диагноза – ишемическая болезнь сердца ( $p=0,492$ ), курению ( $p=0,559$ ), Наличие сопутствующего диагноза – сахарный диабет различалось между группами ( $p=0,000$ ), по уровню холестерина также найдены статистически значимые различия между группами ( $p=0,013$ ). Подробные характеристики показателей представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Данные анамнеза.**

(Table 1. Summary of patients data).

Оцениваемый результат	Результаты	1 группа (И)	2 группа (Э)	p-value	Effect size
Пол	Мужчины n(%)	166 (79,0%)	385 (75,0%)	0,299*	0,039 (0,334) **
	Женщины n(%)	44 (21,0%)	128 (25,0%)		
Осложнения до операции	Нет n(%)	59 (28,1%)	213 (41,5%)	0,005***	0,139 (0,009)**
	ОНМК по ишемическому типу n(%)	137 (65,2%)	259 (50,5%)		
	ТИА n(%)	13 (6,2%)	35 (6,8%)		
	САК n(%)	1 (0,5%)	3 (0,6%)		
	Стел-синдром	0	1 (0,2%)		
АГ	1 степень n(%)	4 (1,9%)	18 (3,5%)	0,039***	0,108 (0,035)**
	2 степень n(%)	17 (8,1%)	73 (14,2%)		
	3 степень n(%)	187 (89,0%)	410 (79,9%)		
	пропущенные	2	12		
Диабет	Нет n(%)	114 (54,3%)	359 (70%)	0,000*	0,154(0,000)**
	Да n(%)	96 (45,7%)	151 (29,4%)		
	пропущенные n		3		
ИБС	Нет n(%)	77 (36,7%)	174 (33,9%)	0,492*	0,026 (0,492)**
	Да n(%)	133 (63,3%)	338 (65,9%)		
Курение	Нет n(%)	101 (48,1%)	258 (50,3%)	0,559*	0,049 (0,559)**
	Курил (а) n(%)	21 (10,0%)	60 (11,7%)		
	Курит в данный момент n(%)	88 (41,9%)	194 (37,8%)		
	Пропущенные n	0	1		
Возраст	Ме (Q1-Q3)	63,0 (12)	67,00 (5,0)	0,000****	
	наименьшее	24	30		
	наибольшее	91	94		
% стеноза	Ме (Q1-Q3)	80,0 (25)	80,0 (25)	0,386****	
Холестерин	Ме (Q1-Q3)	4,98 (2)	4,50 (2)	0,013****	
	Норма n(%)	114 ( 54,3%)	281 (54,8%)		
	Повышен n(%)	61 (29%)	230 (44,8%)		
МАХ (САД)	Ме (Q1-Q3)	180,0 (20)	180,0 (20)	0,250****	
ИМТ	Ме (Q1-Q3)	28,50 (6)	27,59 (6)	0,033****	
Ме - median, Q1-Q-3 - interquartile range, Хи-квадрат Пирсона *, V-Крамера **, точный критерий Фишера***, Mann-Whitney U-test****, ОНМК – острые нарушения мозгового кровотока, ТИА – транзиторная ишемическая атака, САК – субарахноидальное кровоизлияние					

Осложнения до операции статистически значимо различались между группами: ОНМК по ишемическому типу в 1-ой группе составило 137 человек (65,2%), во второй группе 259 человек (50,5%); ТИА в первой группе составило – 13 случаев (6,2%), во второй группе – 35 случаев (6,8%), САК в первой группе – 1 случай (0,5%),

во второй группе – 3 случая (0,6%); стил-синдром во второй группе был у 1 пациентки (0,2%), в первой группе данного осложнения не было.

При интракраниальном атеросклеротическом поражении осложнения до операции отмечались 71,9%, при экстракраниальном 58,5%, сила взаимосвязи

слабая, различия статистически значимы ( $p=0,005$ ) (таблица 1).

Медиана и ИКР времени пребывания в стационаре в первой группе составило 6,0 (2), во второй группе 5,0 (3), различия статистически значимы ( $p=0,006$ ). Медиана и ИКР инвалидизации по шкале Рэнкин в динамике по группам, оцененная с помощью критерия Уилкоксона составила, 1 группа: до -2,0 (1), после -2,0

(1),  $p=0,069$ ; 2 группа: до -2,0 (1), после - 2,0 (1),  $p=0,344$ . Не обнаружено статистически значимых различий шкалы инвалидизации до и после операции в динамике по группам. Осложнения во время операции и в раннем послеоперационном периоде были единичными, в 1-ой группе всего 1 случай (1%), во второй группе 7 случаев (1,4%), сила связи слабая, различия статистически незначимы,  $p=0,292$ , (таблица 2).

Таблица 2.

### Исходы операции.

(Table 2. Procedure outcomes).

Оцениваемый результат	Результаты	1 группа (И)	2 группа (Э)	p-value	Effect size
Осложнения во время операции	Нет	208 (99%)	506 (98,6%)	0,292***	0,038 (0,460**)
	да	2 (1%)	7 (1,4%)		
MRS (до)	Me (Q1-Q3)	2, 0 (1)	2,0 (1)	0,996****	
MRS (после)	Me (Q1-Q3)	2, 0 (1)	2,0 (1)	0,696****	
MRS (до/ после)		0,069*****	0,344*****		
Койко-дни	Me (Q1-Q3)	6,0 (2)	5,0 (3)	0,006****	

*Me - median, Q1-Q3 - interquartile range, Хи-квадрат Пирсона \*, V-Крамера \*\*, точный критерий Фишера\*\*\*, Mann-Whitney U-test\*\*\*\*, критерий Уилкоксона*

Таблица 3.

Подробное описание стентов, использованных во время операции представлено в таблице №3. Чаще всего использованы стенты: Casper в первой группе - 127 раз (27,8%), во второй группе - 445 раз (41,7%), Protege в первой группе - 91 (19,9%), во второй группе - 468 раз (43,8%); Ultimaster в первой группе - 109 раз (23,9%), во второй группе - 90 (8,4%).

Всем пациентам после операции назначались антиагреганты, чаще всего назначалось сочетание клопидогрела 75 и астромбина 100 мг, подробное описание препаратов представлено в таблице №4.

Таблица 4.

### Медикаменты после операции.

(Table 4. Medications after the procedure).

№	Диагноз	1 группа		2 группа	
		Количество	%	Количество	%
1	Клопидогрел 75 мг	124	36,5	334	39,2
2	Астромбин 100 мг	126	37,5	342	40,1
3	Тикагрелор 180 мг	84	25	169	19,8
4	Варфарин 2,5 мг	38	15,1	2	0,2
5	Ксарелто 20мг			5	0,6
6	Коплавикс 75/100мг	1	0,3	1	0,1

Нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития осложнений при атеросклерозе в зависимости от факторов риска методом бинарной логистической регрессии.

В модель были включены следующие факторы риска:

возраст, локализация атеросклеротических бляшек (интракраниальная и экстракраниальная), курение, ИМТ, процент сужения артерий, уровень холестерина, степень артериальной гипертензии и максимальное систолическое давление, регистрируемое за последние 6 месяцев, наличие сопутствующего диагноза - ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. Наблюдаемая зависимость описывалась уравнением:

$$P=1/(1+e^z)*100\%$$

$$Z=-1,06-0,706*X_{Loc}+0,978*X_{Sm}+0,254*X_{Ch}+1,586*X_{ИИД}$$

### Стенты.

(Table 3. Stents).

№	Название стента	1 группа		2 группа	
		Количество	%	Количество	%
1	Casper	127	27,8	445	41,7
2	Protege	91	19,9	468	43,8
3	Biotronic	19	4,2	15	1,4
4	Resolute Integrity	30	6,6	12	1,1
5	XIENCE Xpedition	11	2,4	2	0,2
6	Cristallo Ideal	1	0,2	1	0,1
7	Carotid Wallstent	1	0,2	1	0,1
8	Precise			1	0,1
9	Ultimaster	109	23,9	90	8,4
10	Solitaire	2	0,4	1	0,1
11	Orsiro	11	2,4	7	0,7
12	Promus PREMIER	2	0,4		
13	Leo	1	0,2	3	0,3
14	Supraflex	1	0,2		
15	Neuroform Atlas	17	3,8	2	0,2
16	Mozec (ангиопластика)	2	0,4	2	0,2
17	Invatec Hippocampus			1	0,1
18	Acclino Flex	28	6,1	5	0,5
19	Supera			2	0,2
20	CGuard			0,6	1,2
21	Пропущенные	4	0,9	3	0,3

Где:

$p$  – вероятность развития осложнения при атеросклерозе (%),

$X_{Loc}$  – локализация (1 – интракраниальные, 2 – экстракраниальные),

$X_{Ch}$  – холестерин (ммоль/л),

$X_{ИИД}$  – ишемическая болезнь сердца (0-нет, 1-есть)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p=0,027$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель

учитывает 35,1% факторов, определяющих вероятность развития осложнений при атеросклеротическом поражении сосудов более 50%.

Исходя из значения регрессионных коэффициентов, курение, гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца имеют прямую связь с вероятностью развития

осложнений при атеросклерозе. Такие предикторы как экстракраниальное расположение атеросклеротических бляшек отличались обратной связью с возникновением осложнений при атеросклерозе.

Характеристики каждого из факторов представлены в таблице 5.

Таблица 5.

**Предикторы осложнений (ОНМК).**

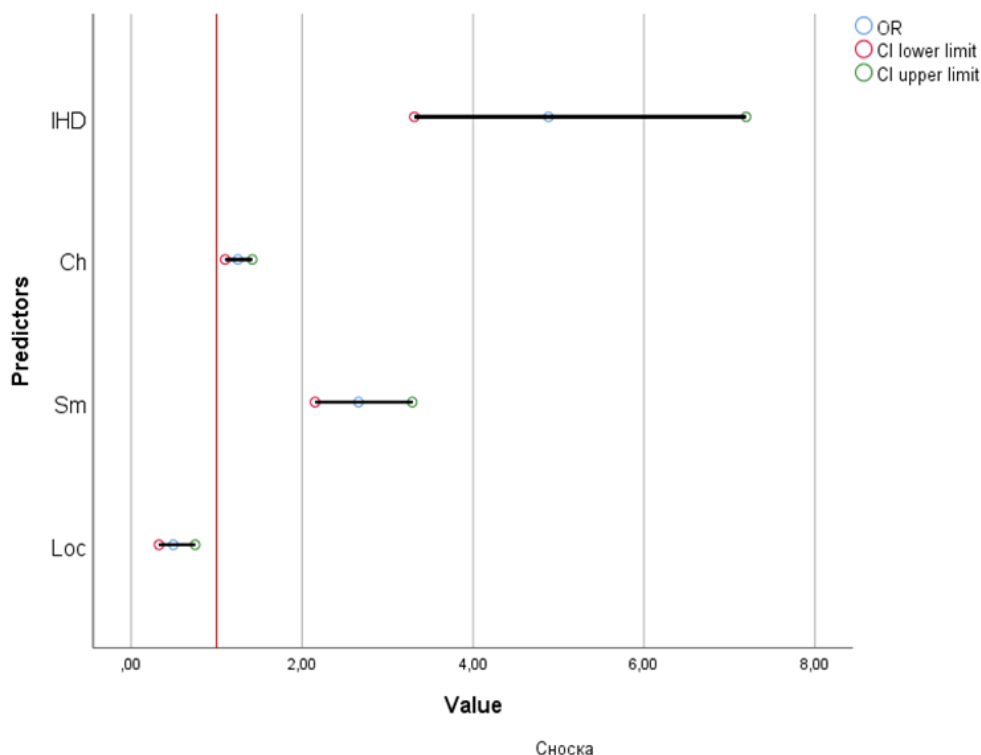
(Table 5. Predictors of complications (stroke)).

Предикторы	Unadjusted (Нескорректированный)		Adjusted (скорректированный)	
	OR, 95% CI	p-value	Exp (B), 95% CI	p-value
Локализаций (Loc)	0,547 (0,386 - 0,775)	0,001*	0,493 (0,325 - 0,748)	0,001*
Курение (Sm)	1,523 (1,288 - 1,801)	0,000*	2,659 (2,151 - 3,288)	0,000*
Холестерин (Ch)	1,194 (1,061 - 1,344)	0,003*	1,248 (1,099 - 1,416)	0,000*
ИБС (IHD)	4,854 (3,491 - 6,749)	0,000*	4,882 (3,313 - 7,194)	0,000*
Чувствительность	90%			
Специфичность	50%			
Общая процентная доля	63,1%			
R-квадрат Найджел Керка	0,351			
p-value	0,027*			

*B – коэффициент, Exp (B) – отношение шансов, \* - Хи-квадрат Пирсона, CI – confidence interval*

Пороговое знание логистической функции р составило 50%. При значении р более 50% определяется высокий риск развития осложнений при атеросклерозе, при значении р менее 50% определяется низкий риск развития осложнений. Чувствительность

составила 90%, специфичность 50%. Диагностическая эффективность составила 62,8%. Отношение шансов для каждого из факторов и ДИ представлены на рисунке 1 и в таблице 5.



**Рисунок 1. Предикторы осложнений при атеросклеротическом поражении сосудов.**  
(Figure 1. Predictors of complications in atherosclerotic vascular lesions).

Нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде. В модель были включены следующие

факторы риска: возраст, локализация атеросклеротических бляшек (интракраниальная и экстракраниальная), курение, ИМТ, процент сужения артерии, уровень холестерина, используемый вид



стента, наличие сопутствующего диагноза - ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. Наблюдаемая зависимость описывалась уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^z) * 100\%$$

$$Z = -1,06 + 1,3523 * X_{Diab}$$

Где:  $p$  – вероятность развития осложнения при атеросклерозе (%),

$X_{Diab}$  – сахарный диабет (0-нет, 1 – есть)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p=0,000$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель

учитывает 4,8 % факторов, определяющих вероятность развития осложнений во время и в раннем послеоперационном периоде.

Исходя из значения регрессионных коэффициентов, сахарный диабет имеет прямую связь с вероятностью развития осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде.

Чувствительность составила 90%, специфичность 50%. Диагностическая эффективность составила 98,7%. Отношение шансов для сахарного диабета и ДИ представлены в таблице 6.

Таблица 6.

#### Предикторы интра- и послеоперационных осложнений.

Table 6. Predictors of intra- and postoperative complications.

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	OR, 95% CI	p-value	Exp (B), 95% CI	p-value
Сахарный диабет	3,909 (0,969 -15,765)	0,070**	3,870 (0,959 -15,614)	0,057*
Чувствительность	90%			
Специфичность	50%			
Общая процентная доля	98,7%			
R-квадрат Найджел Керка	0,048			
p-value	0,000*			

*B – коэффициент, Exp (B) – отношение шансов, \* - Хи-квадрат Пирсона, CI – confidence interval, точный критерий Фишера\*\**

#### Обсуждение результатов.

Все оцениваемые до, интра и послеоперационные осложнения, такие как ОНМК по ишемическому/геморрагическому типу, ТИА преимущественно были вызваны влиянием сопутствующих заболеваний на тромбообразующую и тромболитическую системы на фоне проводимой антиагрегантной и антикоагулянтной терапии [5, 15]. В литературе описаны различные способы профилактики и лечения тромбоза стента. В нескольких исследованиях сообщается об обнадеживающе низкой частоте поздних осложнений после КАС, но очень мало данных о ранних тромботических осложнениях после КАС [20, 24]. Причины этого потенциально катастрофического осложнения могут быть системными, например, неадекватное лечение медикаментозное сопровождение (антиромбоцитарная монотерапия, антиромбоцитарная резистентность, раннее прекращение лечения, неадекватный подбор дозы препарата), или состояние гиперкоагуляции (тромбоцитемия, сахарный диабет, резистентность к гепарину), локальные: например, расслоение сосуда, большие бляшки, ранний рестеноз стента, недостаточное расширение стента, повреждение интимы и тромбозность стента [6, 24]. Острый тромбоз сонных артерий после стентирования можно лечить с помощью оперативного повторного хирургического вмешательства. Большой опыт многих сосудистых центров с большим количеством пациентов, перенесших КАС во всем мире, усиливает важность правильного антиромботического лечения до и после КАС [24]. Двойная антиромбоцитарная терапия обязательна в течение от 6 до 12 месяцев, т.е. времени, необходимого для завершения процесса реэнтотелизации внутри стента. При подозрении окклюзии внутричерепных сосудов/стента золотым

стандартом является повторное эндоваскулярное лечение с внутриартериальным тромболизисной терапией (ТЛТ) [20]. В целом острый тромбоз после КАС можно успешно вылечить в стационарных условиях. В последнее десятилетие, с развитием разных высокотехнологических девайсов и расходных материалов для эндоваскулярного лечения и новых антиромбоцитарных средств, а также с техническим усовершенствованием рентгенаппаратуры, эндоваскулярное стентирование брахиоцефальных сосудов быстро совершенствуется и развивается. Сложным вопросом остается тактика ведения отдаленных осложнений с учетом различных сопутствующих факторов риска у пациентов с атеросклеротическим стенозом брахиоцефальных артерий. В нашем исследовании инсульт и ТИА до операции при интракраниальном атеросклеротическом поражении встречались у 71,9%, при экстракраниальном - 58,5 %, сила взаимосвязи слабая, различия статистически значимы ( $p=0,005$ ). Курение, гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца имеют прямую связь с вероятностью развития инсульта и ТИА до операции при атеросклерозе особенно при интракраниальном расположении атеросклеротических бляшек. Курение повышало шанс развития осложнений в 2,659 раза (95% ДИ: 2,151-3,288), гиперхолестеринемия в 1,2 раза (95% ДИ: 1,099-1,416), сахарный диабет в 1,2 раза (95% ДИ: 0,868-1,648), ишемическая болезнь сердца в 4,882 раз (95 % ДИ: 3,313-7,194). Экстракраниальное поражение сосудов имело обратную связь с развитием осложнений. Указанные факторы также были связаны с инсультом и транзиторной ишемической атакой по данным литературы. Однако в нашем исследовании влияние этих факторов оценивалось именно при атеросклеротическом поражении артерий более 50%,

тогда как в других исследованиях атеросклероз оценивался как фактор риска [7, 10, 12]. Сахарный диабет являлся предиктором интраоперационных осложнений и осложнений раннего послеоперационного периода. Наличие сахарного диабета 3,870 повышало шанс развития осложнения (95%, ДИ: 0,959 -15,614). Некоторые авторы при исследовании до и послеоперационных осложнений стентирования брахиоцефальных сосудов у пациентов, страдающих сахарным диабетом [8, 11, 16, 19] показали, что сахарный диабет не влиял на исходы, что противоречит выводам нашего исследования. Только исследование R. Casana [3] показало более высокий риск периоперационного инсульта, ТИА, смерти и рестеноза у пациентов с сахарным диабетом, чем у пациентов без сахарного диабета. Однако при длительном наблюдении диабет не увеличивал риск инсульта, смерти или ТИА, но увеличивал риск рестеноза. [3]. Мы признаем определенные недостатки исследования: ретроспективный анализ историй болезни, отсутствие возможности включить в модель большее количество факторов риска, наличие приверженности к профилактике ввиду отсутствия их документирования в анамнезе.

**Выводы.** При наличии факторов риска: курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипертонический криз и возраст старше 60 лет необходим более пристальный контроль к выполнению профилактических мероприятий и лечению особенно при интракраниальном поражении артерий. Перед плановой операцией особенно необходима стабилизация уровня сахара крови и строгое выполнение рекомендаций эндокринолога относительно терапии во время лечения атеросклероза.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:**

Все авторы внесли равноценный вклад в подготовку публикации.

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

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

**Литература:**

1. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R., de Ferranti S.D., Floyd J. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2017). Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*, 135(10), e146–e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000485> (Дата обращения: 24.11.2022)
2. Boehme A.K., Esenwa C., Elkind M.S. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention // *Circulation research*, 2017. 120(3), 472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398> (Дата обращения: 24.11.2022)
3. Casana R., Malloggi C., Otero A., Jr Tolva V., Bulbulia R., Halliday A., Silani V. Is diabetes a marker of

higher risk after carotid revascularization? Experience from a single centre // *Diabetes & vascular disease research*, 2018. 15(4), 314–321.

<https://doi.org/10.1177/1479164118769530> (Дата обращения: 26.11.2022)

4. Chu S.S., Hu J., Tang L.W., Zhang D.B. The impact of diabetes mellitus on carotid artery stenting: a meta-analysis // *Neurosurgical review*, 2021. 44(6), 3039–3046. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01499-0> (Дата обращения: 10.12.2022)

5. Coufts Shelagh B. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack 2018. Continuum (Minneapolis, Minn.) vol. 23,1 // *Cerebrovascular Disease* (2017): 82–92. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000424> (Дата обращения: 10.12.2022)

6. Diao Z., Jia G., Wu W., Wang C. Carotid endarterectomy versus carotid angioplasty for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis // *Journal of cardiothoracic surgery*, 2016. 11(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0532-x> (Дата обращения: 10.12.2022)

7. Goldberg S., Gardener H., Tiozzo E., Ying Kuen C., Elkind M.S., Sacco R.L., Rundek T. Egg consumption and carotid atherosclerosis in the Northern Manhattan study // *Atherosclerosis*, 2014. 235(2), 273–280. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.019> (Дата обращения: 11.12.2022)

8. Gurm H.S., Rajagopal V., Sachar R., Abou-Chebl A., Kapadia S.R., Bajzer C., Yadav J.S. Impact of diabetes mellitus on outcome of patients undergoing carotid artery stenting: insights from a single center registry // *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 2007. 69(4), 541–545. <https://doi.org/10.1002/ccd.21020> (Дата обращения: 06.01.2023)

9. Ji X., Leng X.Y., Dong Y., Ma Y.H., Xu W., Cao X.P., Hou X.H., Dong Q., Tan L., Yu J.T. Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: a meta-analysis and systematic review // *Annals of translational medicine*. 2019., 7(22), 632. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.10.115> (Дата обращения: 06.01.2023)

10. Kozlov S., Balachonova T., Machmudova H., Tripoten M., Andreevskaya M., Rogoza A., Kuharchuk V. Carotid atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffness in young and middle-aged men with coronary artery disease // *International journal of vascular medicine*, 2012. 950130. <https://doi.org/10.1155/2012/950130> (Дата обращения: 07.01.2023)

11. Lago A., Parkhutik V., Tembl J.I., Bermejo A., Aparici F., Mainar E., Vázquez-Añón V. Diabetes does not affect outcome of symptomatic carotid stenosis treated with endovascular techniques // *European neurology*, 2013. 69(5), 263–269. <https://doi.org/10.1159/000346000> (Дата обращения: 07.01.2023)

12. Li Q., Zhou Y., Dong K., Wang A., Yang X., Zhang C., Zhu Y., Wu S., Zhao X. The Association between Serum Uric Acid Levels and the Prevalence of Vulnerable Atherosclerotic Carotid Plaque: A Cross-sectional Study // *Scientific reports*, 2015. 5, 10003. <https://doi.org/10.1038/srep10003> (Дата обращения: 09.02.2023)

13. *Ljunggren M., Lindberg E., Franklin K.A., Öhagen P., Larsson M., Theorell-Haglöw J., Naessén T.* Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep is associated with early signs of atherosclerosis in women // *Sleep*, 2018. 41(7), 10.1093/sleep/zsy099. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy099> (Дата обращения: 09.02.2023)
14. *Mas J.L., Chatellier G., Beyssen B., Branchereau A., Moulin T., Becquemin J.P., Larrue V., Lièvre M., Leys D., Bonneville J.F., et al.* EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis // *The New England journal of medicine*, 2006. 355(16), 1660–1671. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061752> (Дата обращения: 09.02.2023)
15. *Naylor A.R., Ricco J.B., de Borst G.J., Debus S., de Haro J., Halliday A., Hamilton G., Kakisis J., Kakkos S., Lepidi S. et al.* Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 2018. 55(1), 3–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.021> (Дата обращения: 09.02.2023)
16. *Parlani G., De Rango P., Cieri E., Verzini F., Giordano G., Simonte G., Isernia G., Cao P.* Diabetes is not a predictor of outcome for carotid revascularization with stenting as it may be for carotid endarterectomy // *Journal of vascular surgery*, 2012. 55(1), 79–89. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.07.080> (Дата обращения: 09.02.2023)
17. *Ramadan R., Dhawan S.S., Binongo J.N., Alkholder A., Jones D.P., Oshinski J.N., Quyyumi A.A.* Effect of Angiotensin II Type I Receptor Blockade with Valsartan on Carotid Artery Atherosclerosis: A Double Blind Randomized Clinical Trial Comparing Valsartan and Placebo (EFFERVESCENT) // *American heart journal*, 2016. 174, 68–79. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.12.021> (Дата обращения: 10.02.2023)
18. *Rice S.C., Zonderman A.B., Metter E.J., Najjar S.S., Waldstein S.R.* Absence of relation between depressive symptoms and carotid intimal medial thickness in the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *Psychosomatic medicine*, 2009. 71(1), 70–76. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181865f73> (Дата обращения: 15.02.2023)
19. *Schlüter M., Reimers B., Castriota F., Tübler T., Cernetti C., Cremonesi A., Berger J., Colombo A., Schofer J.* Impact of diabetes, patient age, and gender on the 30-day incidence of stroke and death in patients undergoing carotid artery stenting with embolus protection: a post-hoc subanalysis of a prospective multicenter registry // *Journal of endovascular therapy: an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 2007. 14(3), 271–278. <https://doi.org/10.1583/06-2036.1> (Дата обращения: 16.02.2023)
20. *SPACE Collaborative Group: Ringleb P.A., Allenberg J., Brückmann H., Eckstein H.H., Fraedrich G., Hartmann M., Hennerici M., Jansen O., Klein G., Kunze A., Marx P., Niederkorn K., Schmiedt W., Solymosi L., Stingele R., Zeumer H., Hacke W.* 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial // *Lancet (London, England)*, 2006. 368(9543), 1239–1247. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69122-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69122-8) (Дата обращения: 16.02.2023)
21. *Suzuki S., Arima H., Miyazaki S., Fujiyoshi A., Kadota A., Takashima N., Hisamatsu T., Kadowaki S., Zaid M., Torii S., Horie M., Murata K., Miura K., Ueshima H., SESSA Research Group.* Self-reported Sleep Duration and Subclinical Atherosclerosis in a General Population of Japanese Men // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2018. 25(2), 186–198. <https://doi.org/10.5551/jat.40527> (Дата обращения: 17.02.2023)
22. *Thurston R.C., El Khoudary S.R., Derby C.A., Barinas-Mitchell E., Lewis T.T., McClure C.K., Matthews K.A.* Low socioeconomic status over 12 years and subclinical cardiovascular disease: the study of women's health across the nation // *Stroke*, 2014. 45(4), 954–960. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004162> (Дата обращения: 19.02.2023)
23. *West H.W., Juonala M., Gall S.L., Kähönen M., Laitinen T., Taittonen L., Viikari J.S., Raitakari O.T., et al.* Exposure to parental smoking in childhood is associated with increased risk of carotid atherosclerotic plaque in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study // *Circulation*, 2015. 131(14), 1239–1246. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013485> (Дата обращения: 19.02.2023)
24. *Yadav J.S., Wholey M.H., Kuntz R.E., Fayad P., Katzen B.T., Mishkel G.J., Bajwa T.K., Whitlow P., Strickman N.E., Jaff M.R., Popma J.J., Snead D.B., Cutlip D.E., Firth B.G., Ouriel K.* Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients // *The New England journal of medicine*. 2004. 351(15), 1493–1501. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040127> (Дата обращения: 20.02.2023)

**Контактная информация:**

**Саршаев Марат Амангалиевич** – PhD докторант, магистр общественного здравоохранения, заведующий отделением нейрохирургии АО «Центральная клиническая больница». г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Панфилова, 139.

**E-mail:** sarshaev.2011@mail.ru

**Телефон:** +77755501535;

Получена: 13 Марта 2023 / Принята: 06 Августа 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.009

УДК 616.89-02-089-43

## ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

**Мейрбек Ж. Аймагамбетов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

**Назарбек Б. Омаров**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Алтай А. Дюсупов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

**Ерасыл Э. Мұқаш**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3337-7643>

**Толкын А. Булегенов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

**Саматбек Т. Абдрахманов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

**Медет Э. Әуенов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>

**Андрей Н. Жариков**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

**Гаухар А. Корганбаева**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5257-1495>

**Шынғыс О. Орынбасаров**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9321-1426>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра госпитальной и детской хирургии, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Университетский госпиталь НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Председатель Правления – ректор НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Российская Федерация;

<sup>5</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра анатомии, гистологии и топографической анатомии имени профессора Хлопова Н.А., г. Семей, Республика Казахстан.

<sup>6</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра военной подготовки, г. Семей, Республика Казахстан.

В данной статье рассматриваются проблемы хирургической тактики при диффузно - токсическом зобе и ее осложнениях, как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленном периоде. Вышеуказанные осложнения подталкивают хирургов найти более оптимальный метод хирургического лечения.

**Цель.** Улучшить результаты хирургического лечения больных с диффузно-токсическим зобом путем дифференцированного применения хирургической тактики.

**Материалы и методы:** В хирургическом отделении Университетского госпиталя НАО «Медицинский университет Семей» (УГ НАО «МУС») с 2016 года по сентябрь 2021 год было прооперировано 70 больных с диффузно-токсическим зобом. Возраст больных варьировал от 21 до 62 лет. Средний возраст пациентов составил 36±8 лет. Среди них 56 (80%) женщин 14 (20%) мужчин. Все пациенты 100% трудоспособного возраста.

**Результаты.** В раннем послеоперационном периоде выявлены следующие осложнения: парез голосовых связок у 1 (1,9%) больного, кровотечение у 3 (5,8%) пациентов, тиреотоксический криз у 3 (5,8%). Совместно с эндокринологом, анестезиологом-реаниматологом, лор-врачом данные осложнения купированы. Летального исхода не было.

**Выводы:** В нашей практике эмболизацию щитовидной железы мы провели у 18 (25,7%) пациентов, у которых наступило полное выздоровление. Летальных исходов не было.

**Ключевые слова:** диффузно-токсический зоб, тиреоидэктомия, резекция щитовидной железы, эмболизация щитовидной артерии.

Abstract

## WAYS TO IMPROVE THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF DIFFUSE TOXIC GOITER

**Meyrbek Zh. Aimagambetov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

**Nazarbek B. Omarov**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Altai A. Dyussupov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

**Yerasyl A. Mukash**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3337-7643>

**Tolkyn A. Bulegenov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

**Samatbek T. Abdrakhmanov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

**Medet A. Auyenov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>

**Andrey N. Zharikov<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

**Gauhar A. Korganbaeva<sup>5</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5257-1495>

**Shyngys O. Orynbasarov<sup>6</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9321-1426>

<sup>1</sup> NCJSC «Semey Medical University», Department of Hospital and Pediatric Surgery, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> University Hospital t NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Chairman of the Board – Rector NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russian Federation;

<sup>5</sup> NCJSC «Semey Medical University», Department of Anatomy, Histology, Topographic Anatomy named after Professor N. A. Khlopov, Semey, Republic of Kazakhstan.

<sup>6</sup> NCJSC «Semey Medical University», Department of Military Training, Semey, Republic of Kazakhstan.

This article discusses the problems of surgical tactics in diffuse toxic goiter and its complications both in the early postoperative period and in the long-term period. The above mentioned complications push surgeons to find a more optimal method of surgical treatment.

**Aim:** To improve the results of surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter by differentiated application of surgical tactics.

**Materials and methods of research:** From 2016 to September 2021, 70 patients with diffuse toxic goiter were operated on in the surgical department of the University Hospital NAO "Semey Medical University", the age of patients ranged from 21 to 62 years. The average age of the patients was 36±8. Among them 56 (80%) women and 14 (20%) men. All patients are 100% of working age.

**Results.** In the early postoperative period, the following complications were revealed: paresis of the vocal cords in 1 (1.9%) patients, bleeding in 3 (5.8%) patients, thyrotoxic crisis in 3 (5.8%). Together with the endocrinologist, anesthesiologist-resuscitator, ENT doctor, these complications were stopped. There was no fatal outcome.

**Conclusions:** In our practice, we performed thyroid embolization in 18 (25.7%) patients who had a full recovery. There were no fatalities.

**Key words:** Diffuse toxic goiter, thyroidectomy, thyroid resection, embolization of the thyroid artery.

Түйіндеме

## **ДИФФУЗДЫ-ТОКСИКАЛЫҚ ЖЕМСАУДЫ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕУ НӘТИЖЕЛЕРІН ЖАҚСARTУ ЖОЛДАРЫ**

**Мейрбек Ж. Аймагамбетов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

**Назарбек Б. Омаров<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Алтай А. Дюсупов<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

**Ерасыл Ә. Мұқаш<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3337-7643>

**Толкын А. Булегенов<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

**Саматбек Т. Абдрахманов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

**Медет Ә. Әуенов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>

**Андрей Н. Жариков<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

**Гауһар А. Корғанбаева<sup>5</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5257-1495>

**Шыңғыс О. Орынбасаров<sup>6</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9321-1426>

<sup>1</sup> «Семей Медицина университеті» ҚеАҚ, Госпиталды және балалар хирургия кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Семей медицина университеті» КЕАҚ Университеттік госпиталы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Басқарма Төрағасы-ректор, «Семей Медицина университеті» ҚеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Ресей Денсаулық сақтау министрлігінің «Алтай мемлекеттік медицина университеті» ФМБОУ, Барнаул қ., Ресей Федерациясы;

<sup>5</sup> «Семей Медицина университеті» ҚеАҚ, Профессор Н.А. Хлопов атындағы анатомия, гистология және топографиялық анатомия кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>6</sup> «Семей Медицина университеті» ҚеАҚ, Әскери дайындық кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Бұл мақалада диффузды - токсикалық жемсауды хирургиялық емдеудегі мәселелер және операциядан кейінгі ерте және кеш кезеңде асқинулары туралы қарастырылады. Жоғарыда аталған асқинулар хирургтарды хирургиялық емдеудің оңтайлы әдісін табуға мүмкіндік туғызады.

**Жұмыстың мақсаты:** диффузды-токсикалық жемсауды бар науқастарды хирургиялық ота нәтижелерін саралап қолдану арқылы ем нәтижелерін жақсарту

**Зерттеу материалдары мен әдістері:** Мақалада "Семей медицина университеті" КЕАҚ Университеттік госпиталы хирургиялық бөлімшесінде 2016 жылдан бастап 2021 жылдың қыркүйегіне дейін диффузды-уытты зобы бар 70 науқасқа операция жасалды, науқастардың жасы 21-ден 62 жасқа дейін аралығын қамтыды. Пациенттердің орташа жасы  $36 \pm 8$  болды. Олардың ішінде 56 (80%) әйел 14 (20%) ер адам. Барлық науқастар 100% еңбекке жарамды жаста.

Хирургиялық емдеудің әртүрлі әдістерінің артықшылықтары мен кемшіліктері, сонымен қатар хирургиялық емдеудің ұзақ мерзімді нәтижелеріне және науқастардың өмір сүру сапасына талдау жасалды.

**Зерттеу нәтижелері:** операциядан кейінгі ерте кезеңде келесі асқынулар анықталды: 1 науқаста (1,9%) дыбыс байламдарының парезі, 3 науқаста (5,8%) қан кету белгілері, 1 науқаста тиреотоксикалық криз 3 (5,8%). Бұл асқынулар эндокринолог, анестезиолог-реаниматолог, лор-дәрігерлерімен бірге тоқтатады. Өлім жағдайы тіркелген жоқ.

**Қорытынды:** біздің тәжірибемізде біз бұл әдісті дәстүрлі хирургиялық араласусыз толық қалпына келген 18 (25,7%) науқасқа жасадық. Өлім болған жоқ.

**Түйінді сөздер:** диффузды токсикалық жемсау, тиреоидэктомия, қалқанша безінің резекциясы.

#### Библиографическая ссылка:

Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Мұқаш Е.Ә., Дюсупов Алт.А., Булегенов Т.А., Әуенов М.Ә., Абдрахманов С.Т., Жариков А.Н., Корманбаева Г.А., Орынбасаров Ш.О. Пути улучшения результатов хирургического лечения диффузного токсического зоба // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 77-85. doi 10.34689/SH.2023.25.4.009

Aimagambetov M.J., Omarov N.B., Mukash Ye.A., Dyussupov A.A., Bulegenov T.A., Auenov M.A., Abdrakhmanov S.T., Zharikov A.N., Korganbaeva G.A., Orynbasarov. Sh.O. Ways to improve the results of surgical treatment of diffuse toxic goiter // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 77-85. doi 10.34689/SH.2023.25.4.009

Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Мұқаш Е.Ә., Дюсупов Алт.А., Булегенов Т.А., Әуенов М.Ә., Абдрахманов С.Т., Жариков А.Н., Корманбаева Г.А., Орынбасаров Ш.О. Диффузды-токсикалық жемсауды хирургиялық емдеу нәтижелерін жақсарту жолдары // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б. 77-85. doi 10.34689/SH.2023.25.4.009

#### Актуальность

Диффузно-токсический зоб (ДТЗ) является одним из наиболее частых заболеваний эндокринной системы и встречается, в основном, в молодом трудоспособном возрасте. Лечение данной патологии представляет собой актуальную проблему хирургической эндокринологии [1, 3]. В связи со значительным прогрессом в эндоваскулярных технологиях, сравнительно недавно данная технология также нашла свое применение в лечении ДТЗ путем эмболизации артерий щитовидной железы (ЩЖ) [2].

Мнения различных ученых относительно выбора оптимального метода лечения пациентов с ДТЗ значительным образом отличаются, несмотря на то, что многие иностранные исследователи предпочитают терапию ЩЖ, операция на ЩЖ - признанный метод лечения больных с ДТЗ, широко применяемый в России, Японии и странах Восточной Европы. Некоторые зарубежные авторы рекомендуют расширять показания к хирургическому лечению, так как это наиболее быстрый способ избавления от тиреотоксикоза. [4,5]

Однако в настоящее время нет единой точки зрения относительно объема операции при ДТЗ. Одни исследователи предлагают выполнять субтотальную резекцию с дифференцированным подходом к объему удаляемой ткани ЩЖ, в надежде на достижение эутиреоидного состояния у возможно большего числа оперированных больных [6]. При этом полагают, что гипотиреоз - тяжелое осложнение хирургического лечения ДТЗ. Самым актуальным вопросом, на их взгляд, является поиск факторов, предрасполагающих к развитию послеоперационного рецидива тиреотоксикоза или гипотиреоза [4,6].

В то же время, другие исследователи рекомендуют выполнять тиреоидэктомию (либо, предельно, субтотальную резекцию щитовидной железы), так как считают послеоперационный гипотиреоз не осложнением, но целью операции при ДТЗ [7]. Свой подход они обосновывают особенностями патогенеза ДТЗ. При сохранении части ЩЖ, по сути, остается «мишень» для аутоантител, продуцируемых клетками иммунной системы, следовательно, высока вероятность рецидива тиреотоксикоза - наиболее неблагоприятного исхода при лечении этого заболевания. Обнаружение при гистологическом исследовании в 3,4-13,5% наблюдений рака щитовидной железы, развивающегося на фоне ДТЗ, также, по их мнению, является аргументом в пользу тиреоидэктомии. Кроме того, некоторые ученые полагают, что, если тиреоидэктомия проводится в специализированных учреждениях, риск вышеобозначенных осложнений не превышает такового при субтотальной резекции щитовидной железы [8,9].

В настоящее время существует три установленных метода лечения этого заболевания: хирургическое вмешательство, радиоактивный йод и антигипотиреодные препараты. Однако все эти три метода лечения имеют некоторые ограничения и недостатки. Лекарства, состоящие из антигипотиреодных препаратов в течение 12–18 месяцев, имеют серьезный недостаток, заключающийся в высокой частоте рецидивов от 20% до 75% [5]. Использование радиоактивного йода связано с отсроченным началом и высокой совокупной заболеваемостью гипотиреозом за 10 лет, превышающей 70% [2]. Хотя операция предлагает преимущество быстрого контроля гипертиреоза, и в опытных руках имеет чрезвычайно низкую заболеваемость, она может осложняться повторным повреждением гортанного

нерва или стойким гипопаратиреозом после почти тотальной тиреоидэктомии [1]. Благодаря значительному прогрессу, достигнутому в эндоваскулярных технологиях в последние годы, появилась терапия диффузно-токсического зоба посредством эмболизации артерий щитовидной железы [6].

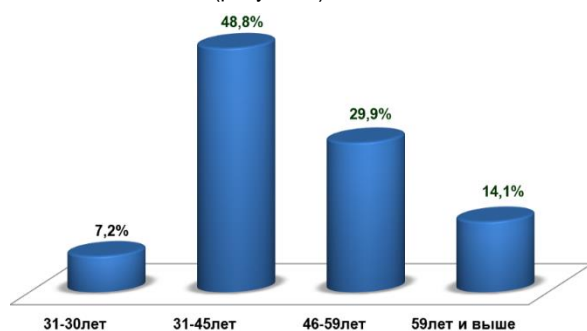
Восточно-Казахстанский регион относится к числу эндемичных по йодной недостаточности и заболеваниям щитовидной железы. Несмотря на меры, принимаемые по профилактике, частота патологии ЩЗ остается более высокой, чем в среднем по республике. [7].

**Рентгенэндоваскулярная эмболизация щитовидных артерий** позволяет снизить частоту интраоперационных осложнений за счет устранения притока артериальной крови к щитовидной железе с последующим уменьшением ее объема, что приводит к снижению травматичности операции и интраоперационной кровопотери. Данная методика особенно актуальна при больших объемах железы, а также при загрудинном расположении зоба, при котором высока вероятность травматизации нижней щитовидной артерии. Кроме того, этот подход применяется и в качестве самостоятельного метода лечения, т.к. позволяет снизить продукцию тиреоидных гормонов без оперативного вмешательства. [8].

**Цель:** Улучшить результаты хирургического лечения больных с диффузно-токсическим зобом путем дифференцированного применения хирургической тактики.

**Дизайн исследования:** поперечное, контролируемое, клиническое исследование.

**Материалы и методы исследования:** В хирургическом отделении УГ НАО «МУС» с 2016 года по сентябрь 2021 год было прооперировано 70 больных с диффузно-токсическим зобом, Возраст больных варьировал от 21 до 62 лет. Средний возраст пациентов составил  $36 \pm 8$  лет. (рисунок 1).



**Рисунок 1. Распределение пролеченных больных по возрасту.**

(Figure 1. Distribution of treated patients by age).

Среди них 56 (80%) женщин 14 (20%) мужчин. Все пациенты 100% трудоспособного возраста.

**Критерии включения:**

- возраст старше 18 лет;
- наличие диагноза ДТЗ, установленного в соответствии с критериями действующего Протокола диагностики и лечения (Клинические протоколы МЗ РК - 2017 (Казахстан));
- первичное проведение оперативного лечения, в том числе рентгенэндоваскулярной эмболизации тиреоидных артерий;

- наличие информированного согласия пациента на оперативное вмешательство в виде, предусмотренном протоколом исследования и структурой рандомизации и анонимное использование полученных данных в научной работе.

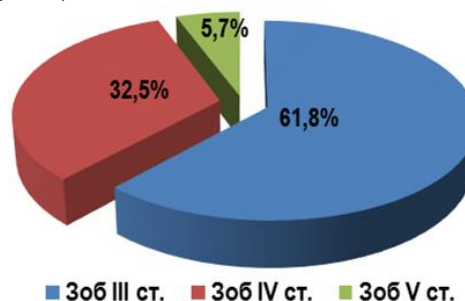
**Критерии исключения:**

- осуществление оперативного вмешательства в других ЛПУ;
- отказ от участия в исследовании на любом этапе до завершения анализа.

Диагноз ДТЗ ставился с учетом анамнеза, наличия характерной клинической картины и подтверждался данными гормонального исследования крови.

**Результаты исследования.** В основном преобладал тиреотоксикоз средней – 59 (84,2%) или тяжелой – 11 (15,8%) степени.

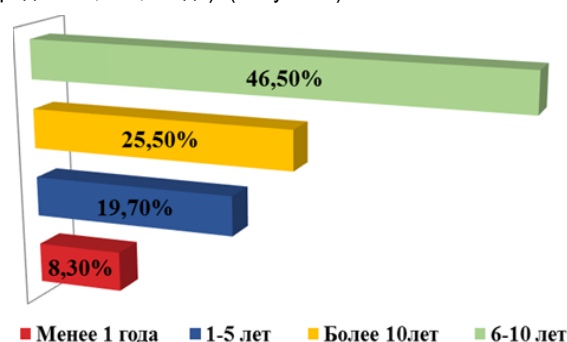
Степени увеличения щитовидной железы: зоб III степени - 61,8%, зоб IV степени - 32,5%, зоб V - 5,7%. (рисунок 2).



**Рисунок 2. Распределение пациентов по степени увеличения щитовидной железы.**

(Figure 2. Distribution of patients according to the degree of enlargement of the thyroid gland).

Длительность заболевания до оперативного лечения варьировала от 3 месяцев до 15 лет (в среднем  $7,2 \pm 0,6$  года). (Рисунок 3).



**Рисунок 3. Распределение обследованных больных по срокам клинического наблюдения с тиреоидной патологией.**

(Figure 3. Distribution of the examined patients according to the terms of clinical observation with thyroid pathology).

Продолжительность периода болезни была значительной у большинства пациентов и в среднем составляла  $7,2 \pm 1,4$  года. Однако, у большинства пациентов, в течение большей части клинического наблюдения, не было симптомов тиреотоксикоза, что соответствует существующей концепции развития патологии щитовидной железы.

Продолжительность тиреостатической терапии составляла от нескольких месяцев до 10 лет (в среднем



2,1±0,4 года) и не всегда совпадала с длительностью болезни в связи с поздним началом лечения или перерывами между курсами консервативной терапии.

Показанием к оперативному лечению у 52 пациентов являлась неэффективность консервативной терапии. У 7 больных с зобом IV-V степени и у одного больного с загрудинным зобом оперативное вмешательство выполнено в связи с развитием компрессии органов шеи. У 4 пациентов неэффективность тиреостатической терапии сочеталась с наличием зоба больших размеров.

В 4 случаях показанием к операции послужила необходимость быстрой ликвидации тяжелого тиреотоксикоза, в 2 - противопоказания к применению тиреостатиков, в 1 - категорический отказ больной от длительной консервативной терапии (рисунок 4).

Оперативное вмешательство выполнялось по классической методике: субтотальная, субфасциальная резекция щитовидной железы по О.Н. Николаеву у 45 пациентов (64,3%), полная тиреоидэктомия у 7 (10,0%), эмболизация артерии щитовидной железы у 18 (25,7%)

пациентов. Пациенты поступали после комплексного обследования и лечения у эндокринолога. (рис. 5-7).

В таблице 1 сведены данные по исходным показателям морфофункционального состояния щитовидной железы.



Рисунок 4. Структура показаний к оперативному лечению ДТЗ.

(Figure 4. Structure of indications for surgical treatment of DTZ).

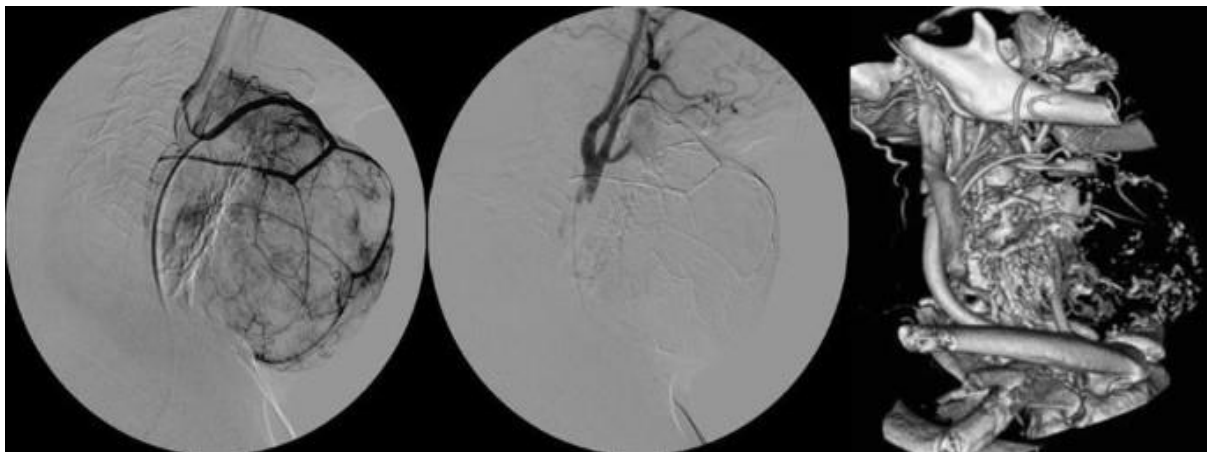


Рисунок 5. Состояние до (слева) и после (посередине) эмболизации правой верхней щитовидной артерии (вид сбоку) и ангио-КТ 16W с 3D-реконструкцией через 24 часа после SETA (справа).

(Figure 5. Condition before (left) and after (middle) embolization of the right upper thyroid artery (side view) and angio-CT 16W with 3D reconstruction 24 hours after SETA (right)).

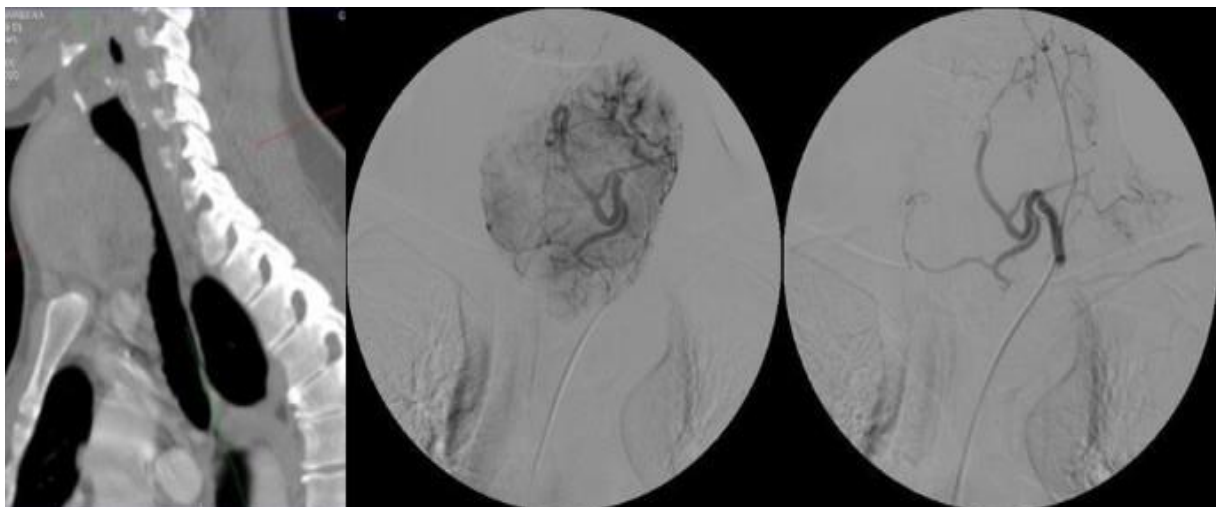
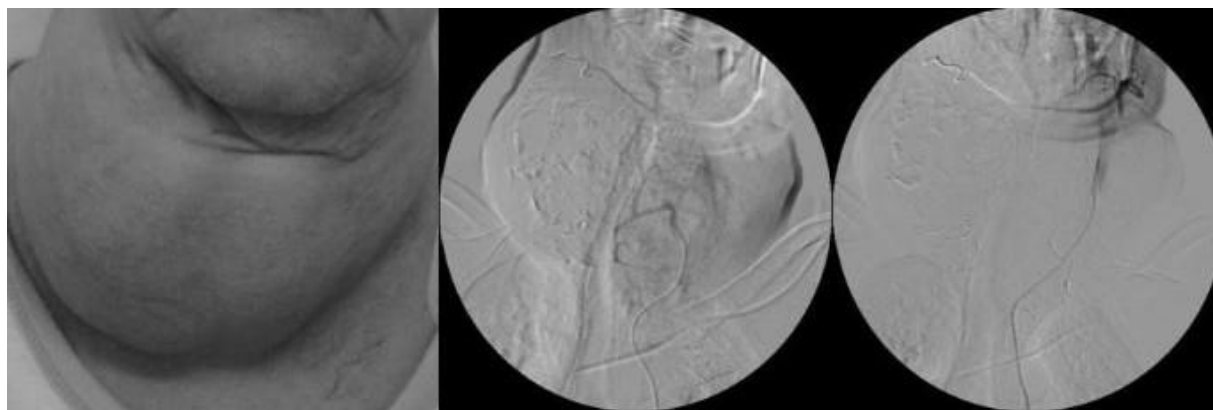


Рисунок 6. Компьютерная томография, показывающая компрессию трахеи (слева) и состояние до (посередине) и после SETA левой нижней щитовидной артерии (справа).

(Fig. 6. Computed tomography showing tracheal compression (left) and the condition before (middle) and after the SET of the left inferior thyroid artery (right)).



**Рисунок 7.** Фотография пациента до процедур (слева), состояние после эмболизации правой верхней и правой нижней артерий щитовидной железы и во время ангиографии левой нижней артерии (посередине), состояние после эмболизации правой верхней и обеих нижних артерий щитовидной железы, во время ангиографии правой верхней и обеих нижних артерий щитовидной железы. Левая верхняя щитовидная артерия (справа) – артерия не была эмболизирована из-за сообщения с левой подъязычной артерией.

(Figure 7. Photo of the patient before the procedures (left), condition after embolization of the right upper and right lower thyroid arteries and during arteriography of the left lower artery (middle), condition after embolization of the right upper and both lower thyroid arteries, during arteriography of the right upper and both lower thyroid arteries. Left superior thyroid artery (right) – the artery was not embolized due to communication with the left hyoid artery).

Таблица 1.

**Исходные клинические, инструментальные и биохимические показатели в зависимости от варианта оперативного вмешательства.**

(Table 1. Initial clinical, instrumental and biochemical parameters depending on the surgical intervention option).

Показатель	Субтотальная резекция щитовидной железы (n=45)	Экстирпация щитовидной железы (n=7)	Эмболизация артерии щитовидной железы (n=18)	p
Средний возраст на момент операции, лет	44,8±1,32	49,1±1,8	41,3±1,7	0,155
Пол: муж жен	7 38	2 5	5 13	0,005
Длительность заболевания, мес.	67,5±7,2	62,3±11,1	64,9±4,4	0,697
Исходный средний объем щитовидной железы, мл <sup>3</sup>	41,9±3,4	49,8±7,4	47,3±3,5	0,588
ТТГ, мЕд	1,67±0,62	1,25±0,24	1,55±0,28	0,849
Св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	34,25±1,64	41,10±3,49	37,80±5,41	0,233
Св.Т <sub>3</sub> , пмоль/л	5,41±0,62	6,28±1,99	6,68±0,57	0,120
Антитела к ТПО	470,2±72,8	300,5±66,2	360,8±57,5	0,118
Антитела к рТТГ	28,7±3,8	19,2±2,9	18,6±2,9	0,068
Офтальмопатия, %	21,0	19,6	10,9	0,070

Следует отметить, что значимых различий между выделенными группами не было определено. Относительно большие значения гормон продуцирующей функции были выявлены у лиц с максимальной радикальностью вмешательств (тиреоидэктомией), что связано с наличием в качестве одного из показаний к данной операции тиреотоксического криза. Эти показатели коррелировали с объемом органа и активностью ТТГ.

Не было определено зависимости значений содержания антител к ТПО и ТТГ от клинической группы и ассоциаций этих показателей с размером щитовидной железы и гормональным статусом.

В целом мы не нашли существенных различий между клиническими группами, что определяет адекватность их рандомизации и сравнения производных показателей в рамках работы.

Во время операции у больных, которым проводилась субтотальная, субфасциальная резекция щитовидной железы и тиреоидэктомия в 39 случаях (69,2%) сопровождалось кровотечением во время операции.

В раннем послеоперационном периоде выявлены следующие осложнения у пациентов перенесших субфасциальную, субтотальную резекцию щитовидной железы или тиреоидэктомию: парез голосовых связок у 2 (3,8%) больных, кровотечение у 4 (7,69%) пациентов, тиреотоксический криз у 1 (1,9%). Совместно с эндокринологом, анестезиологом-реаниматологом, ЛОР-врачом данные осложнения купированы. Летальных исходов не было. В таблице 2 представлена структура ранних послеоперационных осложнений у оперированных больных с ДТЗ.

Таблица 2.

**Частота и структура осложнений после операционного периода у больных ДТЗ.**

(Table 2. Frequency and structure of complications after the surgical period in patients with DTZ).

Осложнение	Группа					
	Субтотальная резекция ЩЖ, n=45		Экстирпация. ЩЖ, n=7		Эмбол. артерии ЩЖ, n=18	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Интраоперационное кровотечение	33	73,3	6	85,7	-	-
Кровотечение в послеоперационном периоде	3	6,7	1	14,2	-	-
Парез голосовых связок	1	2,2	1	14,2	-	-
Тиреотоксический криз	1	2,2	0	0,0	-	-

При оценке объема ЩЖ выделили больных, у которых этот показатель до операции составил 45 см<sup>3</sup> и менее и пациентов с объемом ЩЖ более 45 см<sup>3</sup>. Объем 45 см<sup>3</sup> выбран разделяющим, исходя из того, что он

оказался целым значением, наиболее близким к среднему показателю (44,6 см<sup>3</sup>) для всех обследованных пациентов (таблица 3).

Таблица 3.

**Влияние предоперационного объема щитовидной железы на исходы субтотальной резекции.**

(Table 3. Effect of preoperative thyroid volume on the outcomes of subtotal resection).

Функциональный исход вмешательства	Объем щитовидной железы ≤45см <sup>3</sup> , n=48-25		Объем щитовидной железы >45 см <sup>3</sup> , n=20	
	абс.	%	абс.	%
Гипотиреоз, n=37-19	11	45,8	15-8	38,1
Эутиреоз, n=40-21	12	50,0	17-9	47,6
Рецидив тиреотоксикоза, n=13-5	2	4,1	3	14,2*

Примечание: \* - различия имеют статистическую значимость

При анализе выявлено, что среди больных с рецидивом тиреотоксикоза данной группы (n=13-4) 76,9% пациентов имели объем железы более 45 см<sup>3</sup>, у остальных 23,1% объем железы не превышал 45 см<sup>3</sup> (p=0,020).

В таблице 4 представлены результаты аналогичного анализа для эмболизации артерии щитовидной железы.

Объем щитовидной железы на УЗИ до и после эмболизации указан в таблице 5.

Таблица 4.

**Влияние предоперационного объема щитовидной железы на исходы субтотальной резекции.**

(Table 4. Effect of preoperative thyroid volume on the outcomes of subtotal resection).

Функциональный исход вмешательства	Объем щитовидной железы ≤45см <sup>3</sup> , n=20		Объем щитовидной железы >45 см <sup>3</sup> , n=16	
	абс.	%	абс.	%
Гипотиреоз, n=10	7	35,0	3	18,7
Эутиреоз, n=10	7	35,0	3	18,7
Рецидив тиреотоксикоза, n=8	2	5,5	6	46,1*

Примечание: \* - различия имеют статистическую значимость

Таблица 5.

**Динамика показателей объема щитовидной железы в результате эмболизации артерии.**

(Table 5. Dynamics of thyroid volume indicators as a result of artery embolization).

Объем	До операции		После эмболизации (6 мес.)	
	n	%	n	%
V = 25 см <sup>3</sup> (после операции – и менее)	5	13,9	26	72,2
V = 25-35 см <sup>3</sup>	9	25,0	6	16,7
V = 35 см <sup>3</sup> и более	22	61,1	4	11,1
Средний показатель	39,7±4,3		16,5±2,1	

После проведения вмешательства резко уменьшились размеры щитовидной железы. Число случаев с объемом более 35 см<sup>3</sup> снизилось почти в 6 раз, соответственно шестеро возросло относительное количество случаев с объемом менее 25 см<sup>3</sup>. Средний

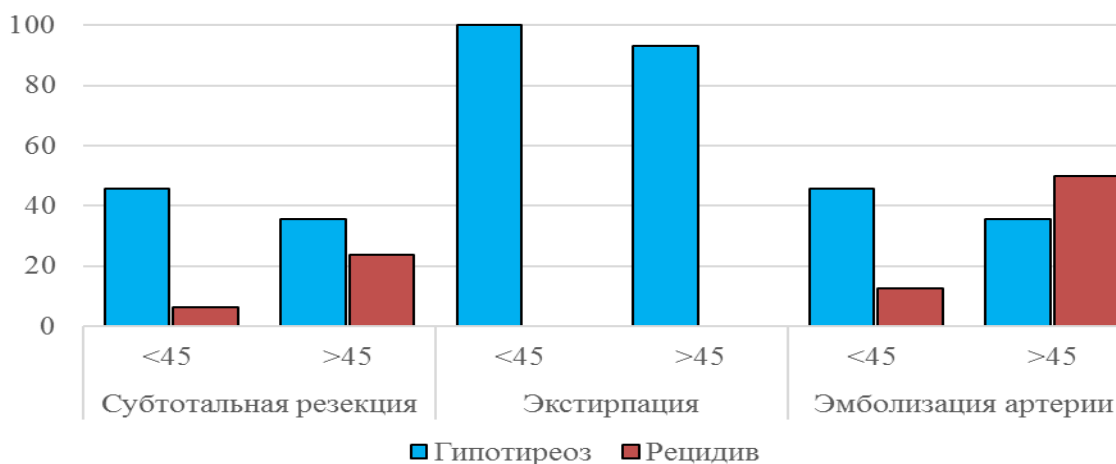
показатель объема щитовидной железы уменьшился на 58,5% от исходного (p<0,001).

Предоперационный объем щитовидной железы также оказывал влияние на частоту рецидивов тиреотоксикоза при проведении эмболизации тиреоидной артерии. При большом объеме

относительная частота рецидивов превосходила сравнимую группу в 4 раза ( $p=0,040$ ).

Поэтому мы провели сравнительную оценку рисков отдаленных осложнений в зависимости от исходного объема железы и вариантов вмешательства (рисунок 8). При проведении экстирпации железы единственным риском, связанным с функциональной активностью

органа, является развитие тотального гипотиреоза, причем он оказывается практически абсолютным. В двух других группах имеется существенное превышение риска рецидива тиреотоксикоза при исходно большем объеме железы. При этом для эмболизации артерии он превышает показатель группы субтотальной резекции более чем вдвое.



**Рисунок 11. Риски отдаленных осложнений при проведении различных методов хирургического лечения ДТЗ.**

(Figure 8. Risks of long-term complications during various methods of surgical treatment of DTZ).

После эмболизации артерий уровень гормонов находился в пределах: ТТГ-0,005-0,02 мМЕ/мл, свободный Т4-1,8-21,3 нг/дл, Т3-6,74 пг/мл, содержание АНТИ ТПО в среднем составило 264,4 МЕ/мл.

В раннем послеоперационном периоде после эмболизации артерии щитовидной железы температура тела была в пределах нормы, наблюдался незначительный лейкоцитоз.

На третьи сутки консервативная терапия продолжалась, температура тела в пределах нормы, незначительный лейкоцитоз сохранялся.

На 7 сутки из 36 больных 30 пациентов выписались с выздоровлением, 6 пациентам (16,7%) был проведен второй этап оперативного вмешательства субтотальная, субфасциальная резекция щитовидной железы по Николаеву.

#### Обсуждение результатов

Основной подход, используемый в клинической практике - субтотальная резекция щитовидной железы - в ранние и более отдаленные сроки наблюдения был в большей степени связан с развитием гипотиреоза, частота которого увеличилась с 37,8% через 1 месяц после вмешательства до 41,1%. Кроме того периода наблюдения было зарегистрировано 17 случаев рецидива тиреотоксикоза железистой ткани или с рецидивом заболевания загрудинной локализации (1 случай). Из них, в течение периода наблюдения, повторная операция, которая привела к подавлению гиперпродукции гормонов щитовидной железы, была проведена в 5 случаях.

Экстирпация щитовидной железы ни в одном случае не была связана с наличием рецидива. Но почти у всех пациентов был тотальный гипотиреоз, компенсируемый приемом гормонов щитовидной железы.

В целом, у 21 пациента возник рецидивов. Мы проанализировали влияние предоперационного статуса и вида хирургического вмешательства на развитие этого осложнения.

**Выводы:** Больные, в случае безуспешности консервативного лечения ДТЗ, должны направляться на раннее оперативное лечение. Так как, после курса тиреостатической терапии, который длится 1,5 года, возможность рецидива тиреотоксикоза возрастает до 75%. У больных, которые длительное время получали тиреостатическую терапию чаще наблюдались ранние послеоперационные осложнения: тиреотоксический криз и кровотечения. В нашем наблюдении кровотечение у 4 (7,69%) больных, тиреотоксический криз у 1 (1,9%) больных. Одним из современных методов хирургического лечения ДТЗ является эмболизация щитовидных артерий. В нашей практике данный метод мы провели у 18 (25,7%) пациентов, у которых наступило полное выздоровление, без традиционных оперативных вмешательств. Летальных исходов не было. Метод СЭТА у пациентов с ДТЗ – современный, малоинвазивный метод который на этапе предоперационной подготовки, позволяет значительно снизить интраоперационную кровопотерю, что облегчает техническую сторону выполнения операции и способствует снижению рисков послеоперационных осложнений.

**Вклад авторов:** все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов – не заявлен.**

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

**Финансирование** сторонними организациями не осуществлялось.

**Литература:**

1. Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Масалимов Е.О., Аужанов Д.Б. и др. Наш опыт лечения диффузно-токсического и узлового зоба // Наука России: цели и задачи. 2020. №3, С. 54-56.

2. Есбергенова М.Ж., Заманбекова Ж.К., Уватаева Ж.С. и др. Состояние щитовидной железы у населения районов, прилегающих к бывшему Семипалатинскому испытательному ядерному полигону // Наука и Здоровоохранение 2014. № 5. С. 28-29.

3. Affleck B.D., Swartz K., Brennan J. Surgical considerations and controversies in thyroid and parathyroid surgery // Otolaryng Clin N Am. 2004. 36:159–88.

4. Bartalena L., Marcocci C., Bozaggi F., Panicucci M., Lepri A., Pinchera A., et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy // N Engl J Med. 1998. 338:73–8.

5. Boger M.S., Perrier N.D. Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism // Surg Clin N Am. 2004. 84:849–74.

6. Chen C.R., Pichurin P., Nagayama Y., Latrofa F., Rapoport B., Mclachlan S.M. The thyrotropin receptor autoantigen in Graves' disease is the culprit as well as the victim // J Clin Invest. 2003. 111:1897–904.

7. Oriazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism // Endocrin Metab Clin N Am. 1987. 16:365–88.

8. Galkin E.V., Grakov B.S., Protopopov A.V. First clinical experience of radioendo-vascular functional thyroidectomy in the treatment of diffuse toxic goiter // Vestn Rentgenol Radiol. 1994. 3:29–35.

9. Piantanida E. Preoperative management in patients with Graves' disease // Gland surgery. 2017. Vol. 6. P.476-481.

10. Pisanu A., Porceddu G., Podda M. et al. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy // J Surg Res. 2014. Vol. 188. P.152- 161.

**References: [1-2]**

1. Ajmagambetov M.Zh., Omarov N.B., Masalimov E.O., Auzhanov D.B. i dr. Nash opyt lecheniya diffuzno-toksicheskogo i uzlovogo zoba [Our experience in the treatment of diffuse toxic and nodular goiter]. *Nauka Rossii: celi i zadachi* [Science of Russia: goals and objectives]. 2020. №3, pp.54-56. [in Russian]

2. Esbergenova M.Zh., Zamanbekova Zh.K., Uvataeva Zh.S. i dr. Sostojanie shhitovidnoj zhelezy u naselenija rajonov, prilegajushih k byvshemu Semipalatinskomu ispytatel'nomu jadernomu poligonu [The state of the thyroid gland in the population of areas adjacent to the former Semipalatinsk nuclear test site]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2014. № 5, pp. 28-32. [in Russian].

**Контактная информация:**

**Мұқаш Ерасыл Әлімғазыұлы** PhD докторант 2 года обучения по специальности 8D10101 - "Медицина», НАО "Медицинский университет Семей". г. Семей, Республика Казахстан.

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

**E-mail:** erasy\_l\_sgm@mail.ru

**Телефон:** +77473493888

Получена: 10 Ноября 2022 / Принята: 12 Июля 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.010

УДК 618.15-007.44

## **РАЗРАБОТКА АВТОРСКОГО ОПРОСНИКА «МОНИТОРИНГ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИСХОДОВ» ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ГЕНИТАЛЬНОГО ПРОЛАПСА**

**Мария В. Лактионова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9435-8841>

**Алтын М. Арингазина**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

**Максут К. Кульжанов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>

**Майраш А. Баймуратова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0219-7874>

**Арсен А. Аскеров**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4447-9650>

**Зайтуна Г. Хамидуллина**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Ирина М. Смагина**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4368-5252>

<sup>1</sup> Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Алматы Менеджмент Университет, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина, г. Бишкек, Республика Кыргызстан;

<sup>5</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>6</sup> Казахский Научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение.** Ввиду высокого процента рецидивов при генитальном пролапсе для предотвращения повторных оперативных вмешательств необходим дальнейший мониторинг образа жизни пациентов, который влияет на формирование рецидивов. Мы считаем, что усиление амбулаторного мониторинга и ведения послеоперационных пациентов на уровне ПМСП позволит снизить количество осложнений и рецидивов после хирургического лечения.

**Цель исследования** - разработка надежного опросника «Мониторинг выявления послеоперационных исходов» - МВПИ для оценки послеоперационного периода после хирургического лечения генитального пролапса.

**Материалы и методы.** Нами разработан специализированный опросник для оценки послеоперационного периода хирургического лечения генитального пролапса. Объем исследования составил 60 пациентов, из них 30 с неосложненным и 30 с осложненным послеоперационным периодом. Проведена оценка содержательной, внешней и конструктивной валидности. Статистический анализ произведен в программе SPSS – statistic 26. Уровень статистической значимости определяли как  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Статистическая обработка разработанного нами опросника «Мониторинг выявления послеоперационных исходов» при генитальном пролапсе на русском и казахском языках показала, что опросник является валидным и надежным. Воспроизводимость опросника составила менее 12 минут. После проведения этапов внешней и содержательной валидности все сложные для понимания непрофессионалами формулировки были устранены. Разработанный нами опросник может быть рекомендован для применения в клинической практике для отслеживания момента формирования рецидива и формирующих рецидив факторов для своевременного реагирования и предотвращения усугубления симптомов.

Таким образом, интенсивное развитие системы оказания медицинской помощи, на всех уровнях, обосновывает смену парадигмы работы врачей ПМСП предлагая: «от лечения обострений к их предупреждению» для повышения практической ценности профилактического направления общественного здравоохранения.

**Ключевые слова:** послеоперационный период, генитальный пролапс, осложнения, валидность, надежность, опросник.

Abstract

## **DEVELOPMENT OF THE AUTHOR'S QUESTIONNAIRE "THE DETECTION MONITORING OF POSTOPERATIVE OUTCOMES" TO PREVENT RECURRENCE OF GENITAL PROLAPSE**

**Mariya Laktionova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9435-8841>

**Altyn Aringazina**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

**Maksut Kulzhanov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>



**Mairash Baimuratova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0219-7874>

**Arsen Askerov**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4447-9650>

**Zaituna G. Khamidullina**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Irina M. Smagina**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4368-5252>

<sup>1</sup> Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Almaty Management University (AlmaU), Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Kyrgyz-Russian Slavic University named of B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic;

<sup>5</sup> NCJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>6</sup> Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** We believe it is necessary to constantly monitor lifestyle after pelvic prolapse surgery, which affects the formation of recurrence. The recurrence rate of genital prolapse is very high after treatment. We want to strengthen outpatient monitoring and management of postoperative patients at the PHC level. This will reduce the number of complications and relapses after surgical treatment.

**The aim of the study** was to develop a valid questionnaire for monitoring the period after genital prolapse surgery" The detection monitoring of postoperative outcomes" – DMPO.

**Materials and methods.** We have created a specialized questionnaire to assess the postoperative period of surgical treatment of genital prolapse. There were 60 patients, 30 of them with uncomplicated and 30 with complicated postoperative period. We assessed the content, external and constructive validity. Statistical analysis was carried out in the SPSS – statistic 26 program. The level of statistical significance was determined as  $p < 0.05$ .

**Results.** We carried out statistical processing of the questionnaire "Monitoring for the detection of postoperative outcomes" in Russian and Kazakh languages. This analysis showed that the questionnaire is valid and reliable. The questionnaire was completed in less than 12 minutes. We eliminated all difficult language for non-professionals after conducting external and content validity. We recommend this questionnaire for use in clinical practice. This will help to respond to symptoms in time and prevent their worsening.

We aim to add value to the preventive public health direction by changing the paradigm for PHC doctors: "from treating exacerbations to preventing them".

**Keywords:** *postoperative period, genital prolapse, complications, validity, reliability, questionnaire.*

Түйіндеме

## **«ОПЕРАЦИЯДАН КЕЙІНГІ НӘТИЖЕЛЕРДІ БАҚЫЛАУ», АВТОРЛЫҚ САУАЛНАМАСЫН ӘЗІРЛЕУ – ЖЫНЫС ЖҮЙЕСІНІҢ ПРОЛАПСЫ РЕЦИДИВТТЕРІН АЛДЫН АЛУ ҮШІН**

**Мария В. Лактионова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9435-8841>

**Алтын М. Арингазина**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

**Максут К. Кульжанов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>

**Майраш А. Баймуратова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0219-7874>

**Арсен А. Аскеров**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4447-9650>

**Зайтуна Г. Хамидуллина**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Ирина М. Смагина**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4368-5252>

<sup>1</sup> Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Алматы Менеджмент Университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

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

<sup>4</sup> Б.Н. Ельцин атындағы Қырғыз-Ресей Славян университеті, Бишкек қ., Қырғызстан Республикасы;

<sup>5</sup> «Астана Медицина Университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>6</sup> Қазақ онкология және радиология зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Жыныс пролапсы кезінде рецидивтердің жоғары пайызына байланысты қайталама операциялық араласулардың алдын алу үшін рецидивтердің қалыптасуына әсер ететін пациенттердің өмір салтын одан әрі мониторингтеу қажет. МСАКК деңгейінде амбулаториялық мониторингті күшейту және операциядан кейінгі пациенттерді жүргізу хирургиялық емдеуден кейінгі асқынулар мен рецидивтердің санын азайтуға мүмкіндік береді деп санаймыз.

**Зерттеудің мақсаты** - жыныстық пролапсты хирургиялық емдеуден кейінгі операциядан кейінгі кезеңді бағалау үшін "операциядан кейінгі нәтижелерді бақылау" сенімді сауалнамасын жасау.

**Материалдар мен әдістер.** Біз жыныстық пролапсты хирургиялық емдеудің операциядан кейінгі кезеңін бағалау үшін мамандандырылған сауалнама жасадық. Зерттеу көлемі 60 адамды, асқынбаған 30 адамды және



операциядан кейінгі күрделі 30 адамды құрады. Мазмұнды, сыртқы және конструктивті валидтілікке бағалау жүргізілді. Статистикалық талдау SPSS – statistic 26 бағдарламасында жүргізілді. Статистикалық маңыздылық деңгейі  $p < 0,05$  болып анықталды.

**Нәтижелері.** Қазақ және орыс тілдеріндегі гениталдық пролапс кезінде біз әзірлеген "операциядан кейінгі нәтижелердің мониторингі, ОКНБ" сауалнамасын статистикалық өңдеу сауалнаманың валидтік және сенімді екенін көрсетті. Сауалнама 12 минуттан аз уақытты құрады. Сыртқы және мазмұнды жарамдылық кезеңдерін өткізгеннен кейін, кәсіби емес адамдар түсінуге қиын барлық тұжырымдар жойылды. Біз әзірлеген сауалнама уақтылы жауап беру және симптомдардың ушығуын болдырмау үшін рецидивтің қалыптасу сәтін және рецидивті қалыптастыратын факторларды бақылау үшін клиникалық практикада қолдану үшін ұсынылуы мүмкін.

Осылайша, барлық деңгейлерде медициналық көмек көрсету жүйесінің қарқынды дамуы қоғамдық денсаулық сақтаудың профилактикалық бағытының практикалық құндылығын арттыру үшін МСАКК дәрігерлері жұмысының парадигмасының ауысуын негіздейді.

**Түйінді сөздер:** операциядан кейінгі кезең, жыныс пролапсы, асқынулар, жарамдылық, Сенімділік, Сауалнама.

#### Библиографическая ссылка:

Лактионова М.В., Арингазина А.М., Кульжанов М.К., Баймуратова М.А., Аскеров А.А., Хамидуллина З.Г., Смагина И.М. Разработка авторского опросника «Мониторинг выявления послеоперационных исходов» для предупреждения рецидивов генитального пролапса // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 86-91. doi 10.34689/SH.2023.25.4.010

Laktionova M.V., Aringazina A.M., Kulzhanov M.K., Baimuratova M.A., Askerov A.A., Khamidullina Z.G., Smagina I.M. Development of the author's questionnaire "The detection monitoring of postoperative outcomes" to prevent recurrence of genital prolapse // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 86-91. doi 10.34689/SH.2023.25.4.010

Лактионова М.В., Арингазина А.М., Кульжанов М.К., Баймуратова М.А., Аскеров А.А., Хамидуллина З.Г., Смагина И.М. «Операциядан кейінгі нәтижелерді бақылау», авторлық сауалнамасын әзірлеу – жыныс жүйесінің пролапсы рецидивтерін алдын алу үшін // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б. 86-91. doi 10.34689/SH.2023.25.4.010

#### Введение

Пролапс тазовых органов - распространенное состояние у женщин, считается, что 11% женского населения планеты перенесет хотя бы одно хирургическое вмешательство по этому поводу [1, 13]. Так как генитальный пролапс является следствием генетической слабости соединительно тканых структур таза, частота повторных операций по поводу рецидива составляет - 30-40% [1, 13]. С использованием сетчатых протезов удалось снизить количество повторных вмешательств по поводу рецидива, однако увеличились другие осложнения, требующие хирургического лечения, что вызвало опасения в их применении в мировом урогинекологическом сообществе [6, 7, 9]. Достаточно много проведено исследований по этому вопросу, имеющих противоречивые результаты [9, 6]. Нам удалось минимизировать риск осложнений использования вагинальной сетки путем моделирования ее формы и размера во время операции [9, 6, 7]. Однако исходы хирургического лечения зависят не только от хирургической тактики, но и от послеоперационного ведения и приверженности к рекомендациям, что в отношении генитального пролапса особенно справедливо. Именно образ жизни и упражнения для укрепления мышц тазового дна играют свою защитную роль в профилактике пролапса [3, 4, 9]. Однако крупных исследований в вопросах ведения и наблюдения послеоперационных пациентов мы не нашли, однако опираясь на данные о факторах развития пролапса и осложнений пролапса можно сделать вывод о том, что дальнейшая реабилитация и образ жизни позволит снизить количество рецидивов. С тенденцией увеличения продолжительности жизни, «эпидемией ожирения» во всем мире, что являются

доказанными факторами развития генитального пролапса, мы ожидаем и увеличения распространенности этого заболевания, что несомненно, повысит нагрузку на здравоохранение [10,12]. В 2017 г. ВОЗ выступила с инициативой «Реабилитация 2030», в которой подчеркнуло необходимость формирование сильного многопрофильного реабилитационного персонала; расширение финансирования реабилитации; и улучшение сбора данных и исследований по реабилитации [2].

Восстановление после операции в среднем длится около 6 месяцев [11], в это время организм претерпевает разные фазы восстановления: катаболическая фаза, переходная, анаболическая и фаза увеличения масса тела. Именно в фазу увеличения массы тела происходит окончательное заживление и формирование рубца, т.е. фактические первые 6 месяцев пациент только восстанавливается после оперативного вмешательства. Своевременная, объективная оценка состояния позволит ускорить период восстановления после операции и улучшить исходы. Ввиду высокого процента рецидивов при генитальном пролапсе для предотвращения повторных оперативных вмешательств необходим дальнейший мониторинг образа жизни пациентов, который влияет на формирование рецидивов. Необходима выработка привычек, которые помогут предотвратить нежелательные исходы. Признаться, еще одним актуальным направлением развития современного здравоохранения, как в России, так и за рубежом стал пациент-ориентированный подход к организации и оказанию медицинской помощи, в основе которого заложены принципы уважения интересов пациента и вовлеченности его в процесс собственного лечения [1, 7].

Таким образом, создание удобной платформы для своевременного реагирования медицинских работников поможет регулировать этот процесс, руководствуясь основами первичной профилактики, состоящих из «укрепления здоровья» и «специфической защиты». Пациент после выписки передается на уровень ПМСП для дальнейшего наблюдения. Мы считаем, что усиление амбулаторного мониторинга и ведения послеоперационных пациентов на уровне ПМСП позволит снизить количество осложнений и рецидивов после хирургического лечения. Для достижения этой задачи нами начата разработка электронного ресурса «<http://www.prolaps-monitoring.com/>», который поможет внести прикладные инструменты оказания медицинской помощи на уровне ПМСП с целью улучшения качества послеоперационной реабилитации. Одним из таких инструментов является, разработанный нами, авторский опросник. Основной ролью, которого является отслеживание наступления момента рецидива и осложнений, а также формирующих факторов, для предотвращения развития и усугубления дальнейших осложнений и предотвращения риска повторных оперативных вмешательств.

**Целью исследования** является разработка надежного опросника «Мониторинг послеоперационных исходов» для оценки послеоперационного периода после хирургического лечения генитального пролапса.

**Материалы и методы.** Проведено поперечное исследование в период с 29 января 2022 года по 20 февраля 2022 года в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации и с одобрения местного комитета по биоэтике казахского медицинского университета «Высшая школа общественного здравоохранения», регистрационный номер: 132/4, дата регистрации: 28.01.2021. Место исследования: гинекологическое отделение многопрофильной клиники «LS Clinic».

На основе результатов крупных исследований, протоколов, монографий, клинических рекомендаций, собственных наблюдений [1, 4, 7, 8], опросников качества жизни при генитальном пролапсе, в частности P-QOL и ПД-КЖ создана специализированная анкета на русском и казахском языках [1]: «Мониторинг выявления послеоперационных исходов у пациентов с генитальным пролапсом» (МВПИ) для выявления момента наступления рецидива, приверженности в выполнении рекомендаций и формирующих рецидив факторов после хирургического лечения генитального пролапса. Состоит из 6 доменов (41 вопрос):

1. Общие сведения (3 вопроса, содержащие информацию о возрасте, времени после операции и диагнозе);

2. Симптомы генитального пролапса (21 вопрос);

3. Результат (8 вопросов);

4. Тазовые боли (3 вопроса);

5. Сетчатый протез (3 вопроса);

6. Лечение и профилактика (3 вопроса).

Анкета будет размещена на электронном ресурсе «<http://www.prolaps-monitoring.com/>». В конце заполненного, в электронном виде, опросника будет выходить краткий ответ о состоянии послеоперационного периода.

Для оценки содержательной валидности, анкета оценена тремя экспертами акушерами-гинекологами, внесены некоторые корректировки, сокращено количество доменов и вопросов.

Для оценки внешней валидности, приглашено 20 пациентов, перенесших операцию по поводу генитального пролапса, свободно говорящих на русском и казахском языках. Проведено интервью на предмет понимания вопросов, устранены все сложные для восприятия непрофессионалами формулировки.

Далее для оценки конструктивной валидности отобрано 30 пациентов, оперированных в течение последних пяти лет без осложнений операционного периода и 30 пациентов, направленных к нам по запросу из поликлиник города, с проблемами после операции. Участники опрошены и осмотрены на гинекологическом кресле. Все участники опроса подписали информированное согласие на участие в данном опросе и не имеют возражений по вопросу освещения результатов исследования в открытой печати.

Наличие опущения оценивалось по самой выступающей точке в сантиметрах согласно международной классификации POP-Q, для оценки степени опущения органов малого таза.

Наличие функциональных нарушений мочевого пузыря и прямой кишки (недержание, мочи, затрудненное мочеиспускание, недержание кала и газов) оценивали во время осмотра при проведении функциональных проб. Всем пациентам перед осмотром в электронном виде был отправлен дневник мочеиспускания, который в заполненном виде необходимо было принести на осмотр. Учащенное мочеиспускание ранжировалось следующим образом: «менее 8 раз в сутки» не считалось учащенным мочеиспусканием, «от 8-15 раз в сутки» и «более 15 раз в сутки» - оценено как учащенное. Наличие запоров определялось следующим образом: «ежедневно» – принято как норма, «один раз в двое суток» и «реже, чем один раз в двое суток» считалось запором. Эрозия сетки была оценена, как нет эрозии; менее одного сантиметра и более одного сантиметра. Характер выделений оценен объективно при осмотре: цвет, запах, наличие крови.

Надежность опросника оценена через тестирование внутренней согласованности для вопросов, относящихся к симптомам из всех доменов с использованием альфы Кронбаха (для 29 элементов). Приемлемым, мы определили Альфа Кронбаха не ниже 0,6. Оценка надежности повторным тестированием в данном случае не соответствует этическим нормам, так как пациенты с выраженными осложненными послеоперационными исходами сразу были отправлены на лечение.

Воспроизводимость опросника оценена по среднему времени заполнения анкеты.

Конструктивная валидность оценена следующим образом.

1. Произведено сравнение стадии генитального пролапса со значением переменной «Рецидив» с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмана (ККС), значения от 0,3 до 0,6 считалось допустимым и выше 0,6- сильная корреляция.

2. Сравнение корреляции между установленным при осмотре стрессового недержания мочи, в соответствии с классификацией степени недержания мочи,

учащенного мочеиспускания, по анализу заполненных дневников мочеиспускания и выраженности запоров с ответами респондентов домена «Симптомы», наличия эрозии протеза со значением переменной «Вероятность эрозии» и «Выделения из влагалища» по коэффициенту корреляции Спирмена (ККС), при тех же допустимых значениях.

3. С помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни определить различия между группами с осложненным и неосложненным течением по следующим переменным: «Симптомы», «Боль после операции», «Физическое и социальное ограничение», «Через какое время после операции появились симптомы», «Количество операций по поводу пролапса».

**Таблица 1. Критерий внутренней согласованности и воспроизводимости опросника.**

(Table 1. Internal consistency assessing the reproducibility of the questionnaire).

Минимальное время заполнения (мин)	Максимальное время заполнения (мин)	Среднее (мин)	Стандартное отклонение	Альфа Кронбаха
9	14,10	11,17	1,22	0,946

**Таблица 2. Корреляция между объективными и субъективными данными.**

(Table 2. Correlations between objective and subjective data).

Стрессовое недержание мочи			
	Данные осмотра	Данные анкеты	
Данные осмотра	1,0	0,854	<0,001
Данные анкеты	0,854	1,0	
Учащенное мочеиспускание			
Данные осмотра	1,0	0,981	<0,001
Данные анкеты	0,981	1,0	
Запор			
Данные осмотра	1,0	0,973	<0,001
Данные анкеты	0,973	1,0	
Эрозия протеза			
Данные осмотра	1,0		<0,001
Данные анкеты		1,0	
Выделения из влагалища			
Эрозия протеза	1,0	0,832	<0,001
Данные анкеты	0,832	1,0	

Суммарные баллы симптомов в группе неосложненного течения и осложненного статистически различались ( $p=0,001$ ). В длительности боли между группами различий не было ( $p=0,778$ ). Физические и социальные ограничения, оцениваемые в месяцах были статистически значимо больше в группе осложненного течения ( $p=0,001$ ). Количество операций по поводу пролапса статистически не различалось между группами ( $p=0,156$ ).

**Таблица 4. Время возникновения симптомов пролапса.**

(Table 4. The occurrence of symptoms of genital prolapse).

	Неосложненное течение	Осложненное	p
Через какое время после операции появились симптомы (в среднем месяцев)	0	9,85	0,001
Минимально	0	2	
Максимально	0	48	

## Результаты

Опросник МВПИ имел высокий показатель внутренней согласованности, Альфа Кронбаха составила 0,946 для вопросов во всех шести доменах относящихся к симптомам пролапса (таблица 1). Воспроизводимость опросника оценивалась по среднему времени заполнения и составила 11,17 мин, минимальное время заполнения было 9 мин, максимальное 14 минут 10 секунд (таблица 1). Проблем с пониманием вопросов после устранения всех непонятных формулировок более не возникало.

Корреляция между оцениваемыми субъективными и объективными показателями была сильной – выше 0,7 (табл. 2).

**Таблица 3. Различия между неосложненным и осложненным течением.**

(Table 3. Differences between uncomplicated and complicated course).

	Неосложненное течение	Осложненное	p
Симптомы (баллы)	5,47	15,88	0,001
Боль после операции (месяцев)	1,618	3,69	0,778
Физическое и социальное ограничение (месяцев)	3,618	17,76	0,001
Количество операций по поводу пролапса (количество)	1,18	1,35	0,156

Время наступления симптомов пролапса в среднем составило 9,85 месяцев, минимальное время наступления симптомов через 2 месяца, максимальное через 48 месяцев, статистически значимые различия между группами в данном случае для нас не имеют клинического значения (таблица 4).

## Обсуждение.

Пролапс тазовых органов не несет угрозу жизни, однако существенно влияет на ее качество. По оценке исследователей этой области, в будущем ожидается рост распространенности пролапса, в связи с увеличением распространенности его факторов. В свою очередь это приведёт к увеличению необходимости хирургического лечения. А также справедливо предположить, что ввиду значимого процента рецидивов после лечения, будет рост и количества повторных госпитализаций на оперативное лечение. Для предотвращения повышения нагрузки для системы здравоохранения, нам необходим надежный инструмент мониторинга и профилактики рецидивов пролапса. В

итоге внедрение опросника – МВПИ, способно обеспечить переход к пациент-ориентированной модели здравоохранения, как актуальной разработкой в применении новых систем оценки эффективности, учитывающих мнение пациентов.

Статистическая обработка разработанного нами опросника «Мониторинг послеоперационных исходов, МВПИ» при генитальном пролапсе на русском и казахском языках показала, что опросник является валидным и надежным. Воспроизводимость опросника составила менее 12 минут. После проведения этапов внешней и содержательной валидности все сложные для понимания непрофессионалами формулировки были устранены. Мы считаем, что данный опросник может быть рекомендован для применения в клинической практике для отслеживания момента формирования рецидива и формирующих рецидив факторов для своевременного реагирования и предотвращения усугубления симптомов.

**Благодарность.** Выражаем свою благодарность Жагановой Жанне, Мәукенова Әсем, Цой Евгении, Ча Наталье за помощь при составлении опросника и оценке содержательной валидности! А также благодарим женщин за участие в нашем исследовании!

**Финансирование.** Внешнего финансирования нет.

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

Опросник «Мониторинг выявления послеоперационных исходов» на русском и казахском языках можно получить у авторов по запросу или на электронном ресурсе: <http://www.prolaps-monitoring.com/>.

#### Литература:

1. Коршунов Е., Сазыкина И. Опросник ПД-КЖ — валидированный способ оценки симптомов дисфункций тазового дна и качества жизни у пациенток с пролапсом тазовых органов. Клинические лекции. 2008. №4, 8с.
2. Access to rehabilitation in primary health care: an ongoing challenge. World Health Organization 2018. Some rights reserved. This work is available under the "https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo" CC BY-NC-SA 3.0 IGO licence, available at <https://iris.who.int/handle/10665/325522?locale-attribute=ru&show=full> (accessed: 20.09.2021)
3. Barca J.A. et al. Pelvic floor morbidity following vaginal delivery versus cesarean delivery: Systematic review and meta-analysis // J. Clin. Med. 2021. Vol. 10, № 8. P. 1–14.
4. Boyle R., Hay-Smith E.J., Cody J.D., Mørkved S. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of

urinary and fecal incontinence in antenatal and postnatal women: a short version Cochrane review // *Neurourol Urodyn.* 2014 Mar;33(3):269-76.

5. Digesu A. et al. P-QOL : a validated questionnaire to assess the symptoms and quality of life of women with urogenital prolapse. 2005. № June. P. 1-5

6. Friedman T., Eslick G.D., Dietz H.P. Risk factors for prolapse recurrence: systematic review and meta-analysis // *Int Urogynecol J.* 2018 Jan;29(1):13-21. doi: 10.1007/s00192-017-3475-4. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28921033.

7. Food, Drug Administration (FDA) Urogynecologic surgical mesh:update on the safety and effectiveness of transvaginal mesh placement for pelvic organ prolapse, available at <https://www.fda.gov/medical-devices/urogynecologic-surgical-mesh-implants/pelvic-organ-prolapse-pop-surgical-mesh-considerations-and-recommendations> (accessed: 16.08.2021)

8. Giri A. et al. Obesity and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Elsevier, 2017. Vol. 217, № 1. P. 11-26.e3.

9. Maher C, Baessler K, Glazener CM, Adams EJ, Hagen S. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: a short version Cochrane review // *Neurourol Urodyn.* 2008;27(1):3-12. doi: 10.1002/nau.20542. PMID: 18092333.

10. Milsom I., Gyhagen M. Breaking news in the prediction of pelvic floor disorders // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* Baillière Tindall, 2019. Vol. 54. P. 41–48.

11. Mogoanta S.S. Postoperative Follow-Up and Recovery after Abdominal Surgery / ed. Paitici S. Rijeka: Intech Open, 2021. P. Ch. 5.

12. Weintraub A.Y., Gliner H., Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse // *Int. Braz J Urol.* 2020. Vol. 46, № 1. P. 5–14.

13. Zalewski M. et al. The assessment of quality of life and satisfaction with life of patients before and after surgery of an isolated apical defect using synthetic materials // *BMC Urol.* 2020. Vol. 20, № 1. P. 1–8.

#### References: [1]

1. Korshunov, E. I. Sazykina. Oprosnik PD-KZH – validirovanniy sposob otsenki simptomov disfunktsii tazovogo dna i kachestva zhizni u patsientok s prolapsom tazovikh organov. [The PD-KL questionnaire: validated method in patients with pelvic organ prolapse to assess symptoms of pelvic floor dysfunction and quality of life]. *Klinicheskiye lektsii* [Clinical lectures]. 2008, №.4, 8 p. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Лактионова Мария Владимировна** - докторант 3 года обучения, специальность «Общественное здравоохранение», Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан.

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

**e-mail:** [rigel1992@mail.u](mailto:rigel1992@mail.u)

**Моб.телефон:** + 8 705 758 02 32

Получена: 10 Мая 2023 / Принята: 17 Августа 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.011

УДК 618.143+616.2(084.21)

## КОРРЕКТИРОВКА ПО ПОЛУ ПЛОДА ПРИ ПОСТРОЕНИИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ГРАФИКОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА

**Меруерт Г. Шарипова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5009-7387>

**Гуляш А. Танышева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

**Анар С. Кыстаубаева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8712-3307>

**Айжан Т. Шаханова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

**Жанылсын А. Рыспаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1748-6548>

**Зарина К. Жаксылыкова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0007-4997-2184>

**Куат Д. Акимжанов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8608-0771>

**Дана К. Кожаметова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

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

<sup>2</sup> ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская больница №3 акимата г. Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

**Введение:** Диагностика задержки внутриутробного роста при беременности является важным моментом в антенатальном уходе, в особенности у женщин с низким риском, но зачастую остается не распознанным. В данное время существуют популяционные, индивидуальные диаграммы оценки антенатального роста плода.

**Цель:** определить влияние изменяющихся характеристик матери и плода на вес плода при рождении в популяции беременных Казахстана.

**Материалы и методы:** Дизайн нашего исследования - одномоментное поперечное. *Критериями включения* в исследование являлись: наличие УЗИ скрининга первого триместра беременности в сроке 10-14 недель, неосложненное течение беременности, одноплодная беременность. *Критерии исключения:* многоплодная беременность, тазовое предлежание плода, неправильные положения плода (поперечное, косое), вес плода до 2500 грамм и свыше 4000 граммов, преждевременные роды, гипертензивные состояния, антенатальная гибель плода, врожденные пороки развития плода, многоводие, маловодие, экстрагенитальная патология.

**Результаты:** В данное исследование были отобраны 3886 случаев доношенной беременности в головном предлежании, закончившейся рождением живого плода с массой от 2500 до 4000 граммов. В среднем, вес новорожденных мужского пола составил 3440,0 грамм и был больше, чем вес у новорожденных женского пола (Me 3370 грамм). И в зависимости от гестационного возраста веса плода утяжелялся с каждой неделей ( $p < 0,001$ ). Также была обнаружена разница в средних значениях веса плода при рождении и ВДМ на сроках 37 – 42 недель гестации в зависимости от пола плода ( $p = 0,042$ ,  $p = 0,021$ ,  $p = 0,011$ ,  $p = 0,002$  соответственно). При увеличении паритета на 1 роды следует ожидать увеличение массы плода на 40,79 грамм. Методом линейной регрессии было обнаружено, что при наличии в анамнезе одних родов следует ожидать увеличение массы плода на 62,05 грамм, при наличии в анамнезе 2 родов следует ожидать увеличение массы плода на 105,92 грамм, при наличии 3 и более родов - следует ожидать увеличение массы плода на 107,91 грамм. Мы обнаружили, что в группе рожениц 20-24 лет следует ожидать увеличение массы плода на 79,98 грамм по сравнению с роженицами младше 20 лет. А возрастной группе на 25-29 лет следует ожидать увеличение массы плода на 97,63 грамм, группе 30-34 лет - на 104,22 грамм, у рожениц старше 35 лет - на 84,62 грамм. При увеличении гестационного возраста на 1 неделю следует ожидать увеличение массы плода на 101,98 грамм. При беременности плодом мужского пола следует ожидать увеличение массы плода на 54,14 грамм ( $p < 0,001$ ).

**Выводы:** Пол плода влияет на вес и рост плода при рождении и высоту стояния дна матки во время беременности в сроках 37 - 42 недель.

**Ключевые слова:** высота стояния дна матки, пол плода, нарушения роста плода, персонализированные графики, беременность.

## Abstract

**ADJUSTING FOR FETAL SEX IN INDIVIDUAL CHARTS TO ASSESS THE RISK OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION****Meruert G. Sharipova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5009-7387>**Gulyash A. Tanysheva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>**Anar S. Kystaubayeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8712-3307>**Aizhan T. Shakhanova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>**Zhanylsyn A. Ryspayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1748-6548>**Zarina K. Zhaksylykova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-4997-2184>**Kuat D. Akimzhanov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8608-0771>**Dana K. Kozhakhmetova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8367-1461><sup>1</sup> NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> Multi-profile city hospital No. 3 of Astana Akimat, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** The diagnosis of intrauterine growth restriction in pregnancy is an important consideration in antenatal care, particularly in low-risk women, but often goes unrecognised. There are now population-based, individualised charts for the assessment of antenatal growth.

**Aim:** To determine the effect of changing maternal and fetal characteristics on fetal birth weight in a population of pregnant women in Kazakhstan.

**Materials and Methods:** The design of our study was one-stage cross-sectional. Inclusion criteria were: presence of first-trimester ultrasound screening at 10 - 14 weeks, uncomplicated pregnancy, and singleton pregnancy. Exclusion criteria were: multiple pregnancies, breech presentation, malposition (transverse, oblique), fetal weight less than 2500 grams and more than 4000 grams, premature birth, hypertensive states, antenatal fetal death, congenital malformations, hydramnion, hypamnion, and extragenital pathology.

**Results:** A total of 3,886 cases of term pregnancies in the cephalic presentation, which ended with a live birth weight of 2,500 to 4,000 grams, were selected for this study. On average, the weight of male newborns was 3440.0 grams and was greater than that of female newborns (Me 3370.0 grams). And as a function of gestational age, fetal weight became heavier with each week ( $p < 0.001$ ). There was also a difference in mean fetal birth weight and uterine fundus height at 37 to 42 weeks gestation depending on fetal sex ( $p = 0.042$ ,  $p = 0.021$ ,  $p = 0.011$ ,  $p = 0.002$ , respectively). An increase in fetal weight of 40.79 grams is to be expected when parity is increased by 1 birth. By linear regression, it was found that with a history of one birth an increase in fetal weight of 62.05 grams could be expected, with a history of 2 births an increase in fetal weight of 105.92 grams could be expected and with 3 or more births an increase in fetal weight of 107.91 grams could be expected. We found that an increase in fetal weight of 79.98 grams should be expected in the 20 - 24-year-old group compared to women under 20 years of age. And in the 25 - 29-year-old group an increase in fetal weight of 97.63 grams should be expected, in the 30 - 34-year-old group an increase of 104.22 grams and in the over 35-year-old women an increase of 84.62 grams should be expected. An increase in fetal weight of 101.98 grams should be expected when gestational age is increased by 1 week. An increase in fetal weight of 54.14 grams ( $p < 0.001$ ) should be expected in pregnancies with a male fetus.

**Conclusions:** Fetal sex affects fetal weight and height at birth and uterine floor height at 37 to 42 weeks' gestation.

**Key words:** uterine fundal height, fetal sex, fetal growth disturbance, personalised charts, pregnancy.

Түйіндеме

**ЖАТЫРІШІЛІК ӨСУДІҢ ТОҚТАУ ҚАУПІН БАҒАЛАУ ҮШІН  
ЖЕКЕ ГРАФИКТЕРДІҢ ҚҰРҒАН КЕЗДЕ ҰРЫҚТЫҢ  
ЖЫНЫСЫ БОЙЫНША КОРРЕКТИРОВКА****Меруерт Г. Шарипова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5009-7387>**Гульаш А. Танышева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>**Анар С. Кыстаубаева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8712-3307>**Айжан Т. Шаханова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>**Жанылсын А. Рыспаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1748-6548>**Зарина К. Жаксылыкова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-4997-2184>**Кuat Д. Акимжанов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8608-0771>**Дана К. Кожакметова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8367-1461><sup>1</sup> «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы<sup>2</sup> ШЖҚ МКК «Астана қала әкімдігінің №3 Көп профилді қалалық аурухана», Астана қ., Қазақстан Республикасы



**Кіріспе:** Жүктілің кезінде жатыршілік өсудің тоқтауының диагностикасы антенаталды күтімнің маңызды сәтіне жатады, ол әсіресе төмен қауіп бар әйелдерде маңызды және жиі анықталмаған болып келеді. Қазіргі кезде ұрықтың антенаталды өсуін бағалайтын популяциялық, жекеленген диаграммалары бар.

**Мақсаты:** Қазақстанның жүкті әйелдер популяциясында ана мен ұрықтың өзгеріп тұратын сипаттамаларының туған кезде ұрық салмағына әсерін анықтау.

**Материалдар мен тәсілдер:** Біздің зерттеудің дизайны бір мезетті көлденең зерттеу болды. Зерттеуге қосу критерийлері болып саналды: жүктіліктің алғашқы үш айында 10-14 апта мерзімдегі УДЗ скрининг болуы, жүктіліктің асқынбаған ағымы, бір ұрықты жүктілік. Зерттеуге қоспау критерийлері: көп ұрықты жүктілік, ұрықтың жамбаспен орналасуы, ұрықтың дұрыс емес жағдайда орналасуы (көлденең, қиғаш), ұрықтың салмағы 2500 грамм дейін немесе 4000 граммнан жоғары, уақытынан ерте босану, гипертензиялық жағдайлар, ұрықтың антенаталды өлуі, ұрықтың жатыршілік ақаулары, қағанақ суының көптігі, қағанақ суының аздығы, экстрагениталды патология.

**Нәтижелер:** Осы зерттеуге дене салмағы 2500 мен 4000 грамм арасында тірі ұрық тууымен аяқталған ұрық басымен орналасқан толық жетілген жүктіліктің 3886 жағдайы таңдап алынды. Еркек жынысты ұрықтың орташа салмағы 3440,0 грамм құрады және ол әйел жынысты ұрыққа қарағанда ауыр болды (Ме 3370 грамм). Гестациялық жасқа байланысты ұрық салмағы әр апта сайын ауырлады ( $p < 0,001$ ). Сонымен қатар гестацияның 37 – 42 апта мерзімдерінде туған кездегі ұрықтың салмағы мен жатыр түбінің биіктігі орташа көрсеткіштерінде ұрықтың жынысына байланысты айырмашылық анықталды ( $p = 0,042$ ;  $p = 0,021$ ;  $p = 0,011$ ;  $p = 0,002$ , сәйкесінше). Анасының париеті 1 босануға артқан кезде ұрық салмағының 40,79 граммға артық болатыны болжанды. Сызықты регрессия әдісімен анасының анамнезінде бір босану болған кезде ұрықтың салмағы 62,05 граммға артық, ал екі босану болған кезде - 105,92 граммға артық, ал 3 және одан да көп босану болған кезде - 107,91 граммға артық болатыны болжанды. Біз 20-24 жастағы босанатын әйелдерде ұрықтың салмағы 20 жастан кіші босанатын әйелдермен салыстырғанда 79,98 граммға артық болатыны анықталды. Ал 25-29 жастағы жүкті әйелдерде ұрықтың салмағы 97,63 граммға артық болатыны, 30-34 жастағы босанатын әйелдерде - 104,22 граммға артық, және 35 жастан үлкен әйелдерде - 84,62 граммға артық болатыны анықталды. Гестациялық жас 1 аптаға артқан кезде ұрықтың салмағы 101,98 граммға ауырлайды деп болжанды. Еркек жынысты ұрықпен жүктілік кезінде ұрық салмағы 54,14 граммға артық болады деп болжанды ( $p < 0,001$ ).

**Қорытынды:** Ұрықтың жынысы туған кездегі салмаққа және бойына әсер етеді, сонымен қатар жүктіліктің 37 - 42 аптасында жатыр түбінің биіктігіне әсер етеді.

**Түйінді сөздер:** жатыр түбінің биіктігі, ұрық жынысы, ұрық дамуының бұзылуы, жекеленген графиктер, жүктілік.

#### Библиографическая ссылка:

Шарипова М.Г., Танышева Г.А., Кыстаубаева А.С., Шаханова А.Т., Рыспаева Ж.А., Жаксылыкова З.К., Акимжанов К.Д., Кожакметова Д.К. Корректировка по полу плода при построении индивидуальных графиков для оценки риска задержки внутриутробного роста // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 92-100. doi 10.34689/SH.2023.25.4.011

Sharipova M.G., Tanysheva G.A., Kystaubayeva A.S., Shakhanova A.T., Ryspayeva Zh.A., Zhaksylykova Z.K., Akimzhanov K.D., Kozhakhmetova D.K. Adjusting for fetal sex in individual charts to assess the risk of intrauterine growth retardation // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 92-100. doi 10.34689/SH.2023.25.4.011

Шарипова М.Г., Танышева Г.А., Кыстаубаева А.С., Шаханова А.Т., Рыспаева Ж.А., Жаксылыкова З.К., Акимжанов К.Д., Кожакметова Д.К. Жатыршілік өсудің тоқтау қаупін бағалау үшін жеке графиктердің құрған кезде ұрықтың жынысы бойынша корректировка // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б.92-100. doi 10.34689/SH.2023.25.4.011

#### Введение

Актуальность совершенствования антенатального ухода обусловлена высокими показателями перинатальной смертности и заболеваемости, частотой случаев рождения с врожденными пороками. Диагностика задержки внутриутробного роста плода (ЗВУР) при беременности является важным моментом в антенатальном уходе, в особенности у женщин с низким риском, но зачастую остается не распознанным. В практической деятельности врачам, для постановки диагноза, необходимы два главных критерия - это вес плода при рождении и его гестационный возраст. Малая масса плода определяется как менее 2500 грамм [1], а крупным считается вес более 4000 грамм при рождении [2,3]. В зависимости от гестационного возраста, малый вес

при рождении у новорожденных, может быть обусловлен не только преждевременными родами, он может определяться у доношенных детей, в результате ЗВУР. Также крупный и малый вес плода могут быть обусловлены конституционально генетической предрасположенностью, такие новорожденные будут абсолютно здоровы [4]. Ведение беременности с макросомией или тенденцией к маловесности требует индивидуальных подходов. Младенцы, рожденные с нарушением внутриутробного роста наиболее подвержены осложнениям во всех периодах жизни. Своевременная и качественная акушерская помощь является главным и важным условием при выявлении осложнений беременности [5]. Во взрослом возрасте у таких детей, в долгосрочной перспективе, отмечаются высокие риски

сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых видов рака, а также высокий риск смертности по разным причинам [6].

Подходы антенатального ухода, для контроля роста плода, рекомендуют рутинное измерение высоты стояния дна матки (ВДМ). Данные измерений используют на гравидограмме (диаграмме), которая дает возможность обнаружить крупный или малый вес плода, заподозрить нарушения внутриутробного роста плода. Использование серий измерений ВДМ, во время беременности, повышает качество диагностики нарушений роста плода [7]. При этом своевременный диагноз, установленный антенально, позволит контролировать ситуацию, а также при необходимости вмешаться. В данное время существуют популяционные, индивидуальные диаграммы оценки антенатального роста плода. ВОЗ рекомендует использовать индивидуальные диаграммы, которые скорректированы на характеристиках матери, принимая во внимание ее этническое происхождение, возраст, паритет, рост и вес (отображаемые в виде индекса массы тела (ИМТ)), осложнения беременности, экстрагенитальную патологию, социальные факторы, вредные привычки (курение, алкоголь, наркотики), а также характеристиках плода или новорожденного: гестационный возраст, пол плода, масса плода, установленная после рождения или антенатально [8].

Перинатальная смертность тесно связана с состоянием новорожденного при рождении, наблюдением беременности и медицинскими процедурами [9]. Проведение обучения медицинского персонала по индивидуальной оценке роста плода в регионах, где часто встречаются высокие показатели мертворожденности, позволяет снизить показатель антенатальных потерь в последующие годы [5]. *Claussion et al.* в своем исследовании сравнивали две диаграммы: популяционную и индивидуальную с целью выявления задержки внутриутробного развития плода. Было выявлено, индивидуальные графики имеют более высокую чувствительность при выявлении нарушений роста плода. Новорожденные, входившие в группу риска по развитию маловесности, в последующем имели более низкую оценку по шкале Апгар, перинатальную смертность и мертворождаемость [6]. Эффективность индивидуальных графиков роста плода повышается пропорционально росту срока беременности [7].

**Целью нашего исследования:** определить влияние изменяющихся характеристик матери и плода на вес плода при рождении в популяции беременных Казахстана.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования: одномоментное поперечное исследование. Протокол исследования утверждён локальным этическим комитетом НАО «Медицинский университет Семей» (Протокол № 2 от 25.10.2018 года). Материалами исследования послужили индивидуальные карты ф № 077/у, № 111/у (количество - 3805), истории родов ф № 096/у, 001/у (количество - 3260), которые были отобраны из женских консультаций и родильных домах г. Семей и близлежащих населенных пунктов, г. Зырянск, г. Астана, г. Аксу, г. Алматы, г. Атырау с 2016 по 2021 года, согласно критериям включения и исключения. *Критерии включения:* наличие

УЗИ скрининга первого триместра беременности в сроке 10-14 недель, неосложненное течение беременности, одноплодная беременность, доношенный срок беременности (37 - 42 недели). *Критерии исключения:* многоплодная беременность, тазовое предлежание плода, неправильные положения плода (поперечное, косое), вес плода до 2500 грамм и свыше 4000 граммов при рождении, преждевременные роды, гипертензивные состояния, антенатальная гибель плода, врожденные пороки развития плода, многоводие, маловодие, экстрагенитальная патология. Срок беременности был рассчитан согласно Клиническому протоколу МЗ РК «Ведение физиологической беременности» от 19 сентября 2013 года, то есть на момент каждой явки от показателя копчико-теменного размера при первом скрининговом УЗИ.

*Статистический анализ* проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Для уточнения соответствия нормальному распределению количественных переменных применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Так как, количественные данные имели отличие от нормального распределения, и они описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение средних величин в двух группах по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. А сравнение средних величин в трех и более групп по количественному показателю применялся критерий Краскела-Уоллиса. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена использовался для оценки направления и тесноты корреляционной связи между двумя количественными показателями. Методом линейной регрессии разрабатывалась прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов.

**Результаты.** В результате применения критериев включения и исключения нами были отобраны 3886 случаев доношенной беременности (37 - 42 недели) в головном предлежании, закончившейся рождением живого плода с массой от 2500 до 4000 граммов. В окончательной выборке количество девочек составило 1967 (50,6%), мальчиков 1919 (49,4%).

Были оценены влияние паритета матери и пола плода на вес новорожденного при рождении. В среднем, вес новорожденных мужского пола составил 3440,0 грамм (Q1 3180 грамм – Q3 3680 грамм) и был больше, чем вес у новорожденных женского пола (Me 3370,0 грамм; Q1 3100 грамм – Q3 3600 грамм), ( $p < 0,001$ ).

В соответствии с представленным рисунком 1 в результатах при сравнении средних значений веса плода в зависимости от гестационного возраста, были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Вес новорожденных на 37 неделе (Me 3070,0 грамм; Q1 2860,0-Q3 3278,0) ниже веса новорожденных в группах на 38 неделе (Me 3220,0 грамм; Q1 2979,0 - Q3 3447,0), на 39 неделе (Me 3353,0; Q1 3120,0 – Q3 3598,0), на 40 неделе (Me 3470,0; Q1 3250,0 – Q3 3700,0), на 41 неделе (Me 3570,0; Q1 3305,0 – Q3 3765,0) и на 42 неделе (Me 3600,0; Q1 3375,0 – Q3 3765,0) на 150; 280; 400; 500 и 530 граммов, соответственно. В остальных группах статистически значимых различий между массой плода не обнаружено.



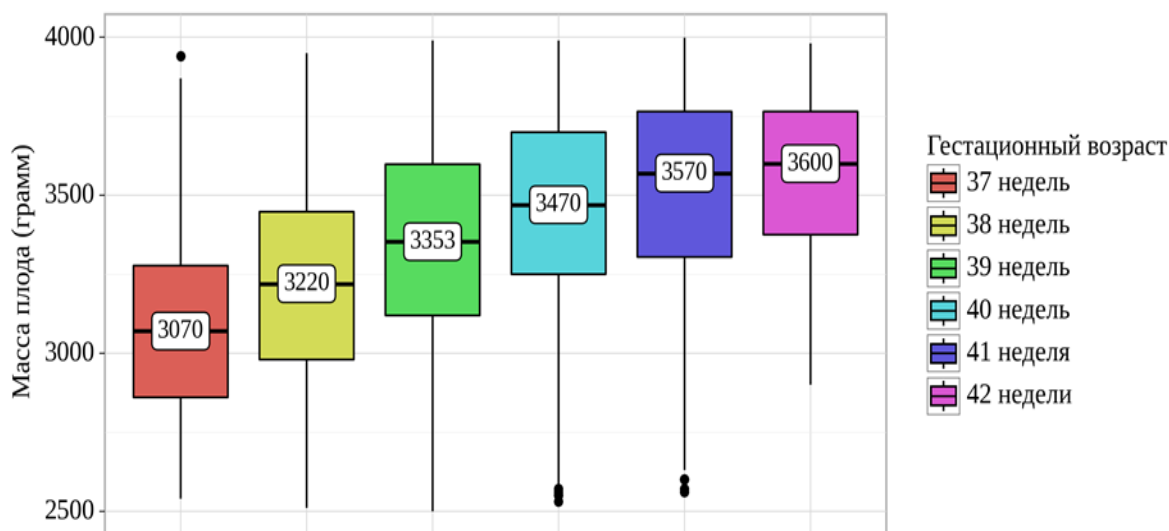


Рисунок 1. Анализ массы плода в зависимости от гестационного возраста.

(Figure 1. Analysis of fetal weight as a function of gestational age).

Исходя из полученных данных при анализе веса плода в сроках 37 - 41 неделях в зависимости от пола плода, нами также были выявлены статистически значимые различия (Рисунок 2). Вес новорожденного мужского пола в среднем был больше, чем вес новорожденного женского пола. Распределение массы плода в зависимости от пола и гестационного возраста получилось следующим образом: вес новорожденных мужского пола на 37 неделе гестации составил Me 3119,0 грамм (Q1 3064,0 грамм - Q3 3174,0 грамм), в среднем был больше на 84 грамма, ( $p = 0,033$ ) чем у новорожденных женского пола - Me 3035,0 грамм (Q1 2982,0 грамм - Q3 3087,0 грамм); на 38 неделе вес новорожденных мужского пола составил 3251,0 грамм (Q1 3213,0 грамм - Q3 3289,0 грамм), женского пола - 3171,0 грамм (Q1 3129,0 грамм - Q3 3213,0 грамм), что больше на 80 грамм, ( $p = 0,006$ ). В группах 39 недель беременности средний вес плодов мужского пола составил Me 3400,0 грамм (Q1 3160,0 грамм - Q3 3650,0 грамм), что больше на 100,0 грамм, чем у новорожденных женского пола - 3300,0 грамм (Q1 3094,0 грамм - Q3 3550,0 грамм) ( $p < 0,001$ ). В 40 недель вес новорожденных мужского пола равен в среднем 3500,0 грамм (Q1 3276,0 грамм - Q3

3710,0 грамм) что выше веса девочек в среднем на 62 грамма, где Me была равна 3438,0 грамм (Q1 3200,0 грамм - Q3 3660,0 грамм). В группе мальчиков в сроке 41 неделя вес новорожденных составил 3600,0 грамм (Q1 3393,0 грамм - Q3 3800,0 грамм), что выше веса новорожденных в группе женского пола в среднем на 90,0 грамм (Me 3510,0 грамм; Q1 3270,0 грамм - Q3 3720,0 грамм;  $p < 0,001$ ). В остальных группах статистически значимых различий между весом новорожденных не выявлено.

При проведении анализа средних величин роста плода в зависимости от гестационного возраста и пола плода нами были установлены статистически значимые различия. Средний рост новорожденных мужского пола на 38 неделе составил Me 52 см (Q1 51 см - Q3 53 см); в группе 39 недель рост мужского пола Me 52 см (Q1 51 см - Q3 54 см); 40-ой неделе Me 53см (Q1 52 см - Q3 54 см); в группе 41 неделя Me 53см (Q1 52 см - Q3 54 см), что в среднем был выше на 1 см от роста новорожденных девочек ( $p = 0,003$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ; соответственно), что было ожидаемо (Таблица 1). В остальных группах статистически значимых различий между ростом новорожденных не выявлено.

Таблица 1.

#### Анализ роста плода в зависимости от пола плода и гестационного возраста.

(Table 1. Analysis of fetal growth according to fetal sex and gestational age).

Показатели	Категории	Пол плода			p*
		M ± SD / Me	Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub>	n	
Рост_37 нед	Женский пол	51	50 - 52	98	0,691
	Мужской пол	51	50 - 52	128	
Рост_38 нед	Женский пол	51	50 - 53	239	0,003
	Мужской пол	52	51 - 53	262	
Рост_39 нед	Женский пол	52	51 - 53	545	< 0,001
	Мужской пол	52	51 - 54	547	
Рост_40 нед	Женский пол	52	51 - 54	654	< 0,001
	Мужской пол	53	52 - 54	611	
Рост_41 нед	Женский пол	53	51 - 54	399	< 0,001
	Мужской пол	53	52 - 54	352	
Рост_42 нед	Женский пол	54 ± 2	53 - 54	32	0,284
	Мужской пол	53 ± 2	52 - 54	19	

\* - U-критерий Манна-Уитни, различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

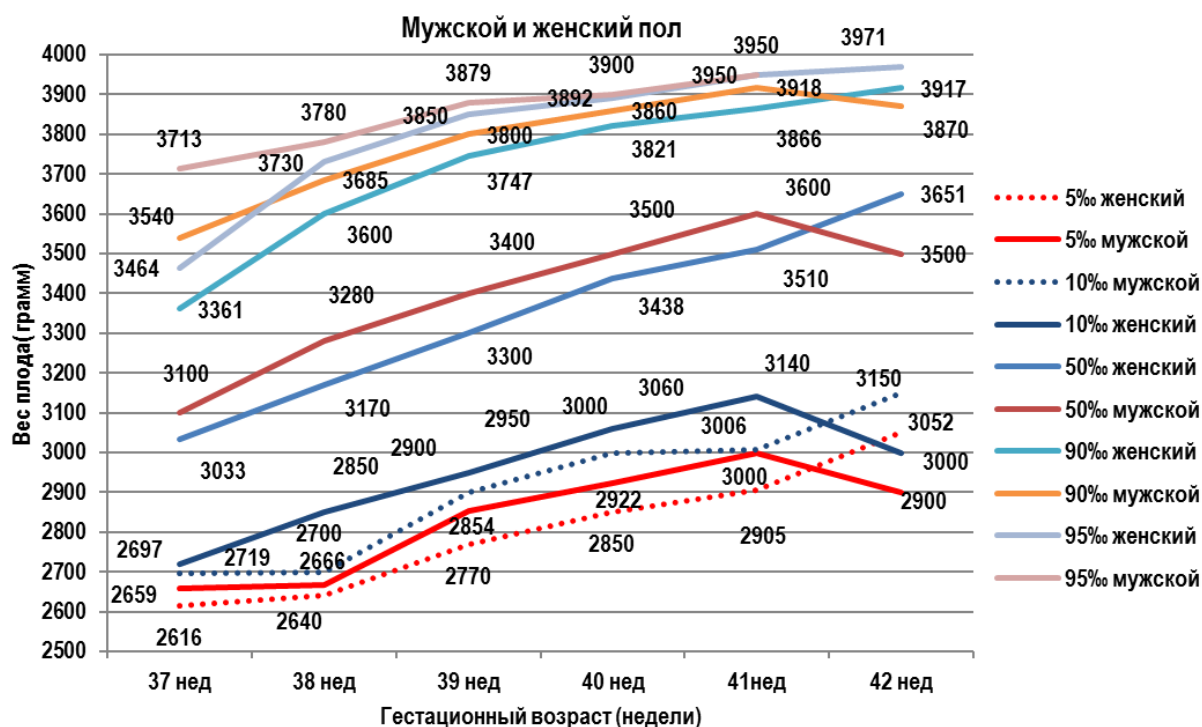


Рисунок 2. Анализ группы массы плода в зависимости от пола плода и гестационного возраста.  
(Figure 2. Analysis of fetal weight group according to fetal sex and gestational age).

Нами был выполнен анализ высоты стояния дна матки в зависимости от пола плода. Как видно, в таблице 2, в результате оценки ВДМ в зависимости от гестационного возраста и пола на 37 - 38, 40 неделях беременности, были установлены существенные различия ( $p = 0,042$ ,  $p = 0,021$ ,  $p = 0,011$ ,  $p = 0,002$  соответственно). При сравнении полученных

результатов в двух таблицах была обнаружена разница в средних значениях веса плода при рождении и ВДМ на сроках 37 – 42 недель гестации в зависимости от пола плода. То есть, в сроке 41 недель было выявлена разница в весе плода в зависимости от пола плода, тогда как, разница в ВДМ в зависимости от пола плода не было.

Таблица 2.

**Анализ высоты стояния дна матки в зависимости от пола плода.**

(Table 2. Analysis of uterine floor height according to the sex of the foetus).

Показатели	Категории	Пол плода			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
ВДМ 37 нед (см)	Женский пол	36	34 – 37	646	0,021*
	Мужской пол	36	34 – 37	633	
ВДМ 38 нед (см)	Женский пол	36	35 – 37	784	0,011*
	Мужской пол	36	35 – 38	727	
ВДМ 39 нед (см)	Женский пол	37	35 – 38	501	0,222
	Мужской пол	37	35 – 38	469	
ВДМ 40 нед (см)	Женский пол	37	35 – 38	347	0,002*
	Мужской пол	37	36 – 39	300	
ВДМ 41 нед (см)	Женский пол	36	35 – 38	78	0,068
	Мужской пол	37	36 – 38	66	
ВДМ 42 нед (см)	Женский пол	35	29 – 36	6	0,238
	Мужской пол	38	37 – 38	2	

\* U-критерий Манна-Уитни; различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При оценке корреляционной связи массы плода и ВДМ 37-40 недель беременности (Таблица 3), были установлены слабой тесноты прямые корреляционные связи. При увеличении ВДМ на 1 см следует ожидать увеличение массы плода на 36,19 грамм; 45,51 грамм и 33,88 грамм в сроках 37 – 39 недель, соответственно. Полученная модель объясняет 5,5%; 8,6% и 6,0% наблюдаемой дисперсии массы плода на

данных гестационных сроках, соответственно. При оценке связи массы плода и ВДМ 41, 42 недель были установлены умеренной тесноты прямые связи. При увеличении ВДМ 41-42 недель на 1 см следует ожидать увеличение массы плода на 45,16 грамм и 4,97 грамм. Полученная модель объясняет 11,8% и 5,9% наблюдаемой дисперсии массы плода в сроках 41, 42 недель.

Таблица 3.

**Результаты корреляционного анализа взаимосвязи ВДМ и массы плода.**

(Table 3. Results of correlation analysis between uterine fundus height and fetal weight).

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ*
ВДМ 37 нед – Масса плода	0,214	Слабая	< 0,001
ВДМ 38 нед – Масса плода	0,277	Слабая	< 0,001
ВДМ 39 нед – Масса плода	0,210	Слабая	< 0,001
ВДМ 40 нед – Масса плода	0,251	Слабая	< 0,001
ВДМ 41 нед – Масса плода	0,338	Умеренная	< 0,001
ВДМ 42 нед – Масса плода	0,337	Умеренная	0,414

\* – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; различия показателей статистически значимы (p &lt; 0,05)

При оценке связи роста плода и ВДМ на 37 - 39 гестационных неделях с помощью парной линейной регрессии были установлены слабые тесноты прямые связи. При увеличении ВДМ 37, 38 и 39 неделях на 1 см следует ожидать увеличение роста плода на 0,13 см, 0,16 см и на 0,12 см, соответственно. Полученная модель объясняет 2,1%, 3,2% и 2,1% наблюдаемой дисперсии роста плода в сроках 37 – 39 недель, соответственно. В сроках 40, 41 недель связи роста плода и ВДМ были слабой тесноты непрямы связи. При увеличении ВДМ в сроках 40, 41 недель на 1 см следует ожидать увеличение роста плода на 0,12 см и на 0,13 см, соответственно. Полученная модель объясняет 2,2% и 2,3% наблюдаемой дисперсии роста плода в вышеуказанных сроках. А в сроке 42 недель связь роста плода и ВДМ была умеренной тесноты прямой связи. При увеличении ВДМ на 1 см в сроке 42 недель следует ожидать увеличение роста плода на 0,05 см. Полученная модель объясняет 13,3% наблюдаемой дисперсии роста плода.

А при оценке взаимосвязи массы плода и паритета была установлена слабой тесноты прямая корреляционная связь. При увеличении паритета на 1 роды следует ожидать увеличение массы плода на 40,79 грамм. Полученная модель объясняет 1,7% наблюдаемой дисперсии массы плода. Методом линейной регрессии было обнаружено, что при наличии в анамнезе одних родов следует ожидать увеличение массы плода на 62,05 грамм, при наличии в анамнезе 2 родов следует ожидать увеличение массы плода на 105,92 грамм, при наличии 3 и более родов - следует ожидать увеличение массы плода на 107,91 грамм. При изучении ассоциации паритета и возраста матери на рост плода связь отсутствовала.

Оценка зависимости массы плода от количественных факторов с помощью метода линейной регрессии. Обнаружено, что в группе рожениц 20 - 24 лет следует ожидать увеличение масса плода на 79,98 грамм по сравнению с роженицами младше 20 лет. А возрастной группе на 25 - 29 лет следует ожидать увеличение массы плода на 97,63 грамм, группе 30 - 34 лет - на 104,22 грамм, у рожениц на старше 35 лет - на 84,62 грамм.

При оценке ассоциации между массы плода и гестационного возраста была установлена умеренной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость массы плода от гестационного возраста описывается уравнением парной линейной регрессии (1):

$$Y_{\text{Масса плода}} = 101,981 \times X_{\text{Гестационный возраст}} - 644,57 \quad (1)$$

При увеличении гестационного возраста на 1 неделю следует ожидать увеличение массы плода на 101,98 грамм. Полученная модель объясняет 12,7% наблюдаемой дисперсии массы плода.

При оценке зависимости массы плода от количественных факторов с помощью метода линейной регрессии. При беременности плодом мужского пола следует ожидать увеличение массы плода на 54,14 грамм. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции  $r_{xy} = 0,178$ , что соответствует слабой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой (p < 0,001). Полученная модель объясняет 3,2% наблюдаемой дисперсии массы плода.

**Обсуждение**

В нашем исследовании мы провели анализ влияния гестационного возраста, пола плода, возраста, ВДМ и паритета матери на вес плода. Высокие значения ВДМ чаще определялись у женщин с беременностью плодом мужского пола на сроках 37 - 38, 40 недель. Нами обнаружено, что при увеличении ВДМ на 1 см следует ожидать увеличение массы плода на от 33,88 грамм до 45,51 грамм в гестационных сроках 37 – 39 недель, тогда как в сроках 41 - 42 гестационных недель - на 45,17 грамм и 4,97 грамм, соответственно. Серийное измерение ВДМ, нанесенное на индивидуальные графики, является полезным инструментом скрининга нарушений роста плода, в то время как биометрия плода и доплерометрия являются основой для диагностики ЗВУР [10]. Данное направление антенатального ухода позволило по-новому взглянуть на оценку риска нарушений роста плода и улучшить наблюдение во время беременности.

При оценке зависимости массы плода от пола плода нами было выявлено, что при беременности плодом мужского пола следует ожидать увеличение массы плода на 54,14 грамм. На рост и вес плода при рождении влияют гестационный возраст, пол плода, рост и вес матери в начале беременности, паритет и этническое происхождение, из них пол плода является преобладающим фактором [11]. Применение индивидуальных графиков без учета пола плода может приводить к преимущественному подозрению на ЗВУР у девочек (ложноположительные результаты) и к игнорированию ЗВУР у мальчиков (ложноотрицательные результаты).

Pritchard N.L. et al. своем исследовании при распределении веса плода ниже 10-го процентиля, без

поправки на пол, и установили, что женский пол составил 60,5%, а мужской пол 39,6% случаев. После корректировки диаграмм, в зависимости от пола, женский пол был переоценен как нормальный вес в 19,2% случаев, в то время как у новорожденных мальчиков, после оценки с корректировкой в 25% случаев была выявлена задержка роста. В группе новорожденных девочек отсутствовали риски мертворождения, госпитализации в ОАРИТ, низкая оценка по шкале Апгар, экстренное кесарево сечение, но были повышены риски, связанные с медицинскими вмешательствами по поводу индукции родов. Соответственно у новорожденных мужского пола отмечался высокий риск перинатальной смертности, госпитализация в отделение интенсивной терапии, оценки по шкале Апгар <7 баллов на 5 минуте, а также оперативного родоразрешения [10]. Согласно нашим данным при распределении массы плода по полу и по процентилям средний вес новорожденных женского пола на 41 неделе по 5 - 10 и 90 - 95 процентилям совпадал со значениями веса плода мужского пола, а в сроке 42 недель по этим же процентилям, вес плода новорожденных мужского пола был даже ниже чем у женского пола, что в свою очередь может привести к ложному результату по ЗВУР. Таким образом необходимо учитывать переменную пол плода в разработке индивидуальных стандартов. В мета-анализе 34 наблюдательных исследований было сообщено, что ВДМ имеет чувствительность 58% и специфичность 87% для прогнозирования ЗВУР и для этого необходимо брать данные ниже 10-го перцентиля [11].

Три продольных наблюдательных когортных исследования, завершённых в последнее время (NICHD, INTERGROWTH и WHO Fetal), по результатам, которых были разработаны внутриутробные таблицы роста плода [12], различаются в процентных точках отсечения для выявления плода с малым весом и плода с крупным весом. Например, в исследованиях INTERGROWTH и NICHD расчетный вес плода демонстрировался в 3-ем, 50-ом и 97-ом, а результаты по весу плода в исследовании WHO Fetal опубликованы 2,5-й и 97,5-й процентиля. Также в этих исследованиях средний вес плода был разный в зависимости от пола плода, расы и этноса матери [12].

Согласно данным Французского Колледжа акушеров-гинекологов факторами риска развития ЗВРП являются возраст старше 35 лет, паритет родов (первородящие и многорожавшие). В первом случае риск возникновения ЗВУР в 3 раза больше, в сравнении с другими возрастными группами, а во втором случае шансы удваиваются у данных пациентов [12]. В представленной выборке обнаружено, что при увеличении паритета на 1 роды следует ожидать увеличение массы плода на 40,79 грамм и после вторых родов ожидалось увеличение массы плода на 62,05 грамм, после третьих родов - на 105,92 грамм, при наличии 3 и более родов - на 107,91 грамм. Наши данные согласуются с результатами других исследований. Так, в одном исследовании последних лет, авторы обнаружили, что масса плода мужского пола больше массы плода женского пола; антропометрические данные и паритет матери положительно влиял на вес плода при рождении [13]. В

другом исследовании, где изучали характеристику пол плода при оценке веса плода и его влияния на перинатальные исходы, было обнаружено, что новорожденные мужского пола, имеющие малый вес для гестационного возраста, чаще имели более высокий риск мертворождения, комбинированной перинатальной смертности, поступления в отделение интенсивной терапии, Апгар <7 на 5 минуте и экстренного кесарева сечения по сравнению с новорожденными женского пола, в этом же возрасте [14]. Поэтому эти авторы предлагают, использовать стандарты оценки роста плода с поправкой на переменную пол плода, что позволяет выявить младенцев мужского пола с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая мертворождение. Изучение и оценка влияния индивидуальных стандартов или графиков на раннее выявление ЗВУР требует дальнейшего изучения. Тщательное наблюдение за беременными с факторами риска является одним из важных из стратегий улучшения дородового выявления ЗВУР и при этом рекомендуется обязательная дифференциация по полу плода во избежание ложных результатов [15].

Также мы обнаружили, что возраст матери влияет на вес плода. Чем старше был возраст матери, тем чаще ожидалось увеличение масса плода на 79,98 грамм у рожениц 20-24 лет по сравнению с роженицами младше 20 лет, в возрасте 25-29 лет - на 97,63 грамм, группе 30-34 лет - на 104,22 грамм, у рожениц на старше 35 лет - на 84,62 грамм, соответственно. Схожие результаты были в исследовании ВОЗ, которое проводилось в нескольких странах мира, было выявлено, что вес новорожденных мужского пола был больше веса новорожденных женского пола по показателям внутриутробного веса; положительное влияние оказывали также рост и возраст матери [16]. Авторы также утверждают, что есть различия в диаграммах оценки веса плода и общих ультразвуковых биометрических измерений между разными странами. Несмотря на противоречивые мнения по поводу применения индивидуальных графиков или стандартов для раннего выявления ЗВУР необходимо понимать, что единый стандарт, предлагаемый для определённой страны, не позволяет полностью оценить и своевременно выявить ЗВУР. Так как, физиологические различия рас, популяции и пол самого плода имеют своё влияние на вес плода и гестационный возраст плода.

#### Выводы

В популяции казахстанских женщин, индивидуальные диаграммы, с поправкой на пол плода, помогают в дифференциальной диагностике между конституционально маленькими новорожденными женского пола и патологической задержкой роста плода мужского пола, тем самым снижая количество ненужных вмешательств. Согласно полученным нашим данным, высокие показатели ВДМ имели беременные женщины с плодом мужского пола. Увеличение ВДМ в сроках беременности 37-42 неделя, увеличивает вес плода на 45,17 грамм и 4,97 грамм. Рост плода увеличивается в сроках 37-39 недель на 0,134 см, 0,158 см и на 0,124 см, соответственно. При увеличении ВДМ 37, 38 и 39

неделях на 1 см следует ожидать увеличение роста плода. Характеристики матери - возраст и паритет имели влияние на вес плода. Полученные данные показали необходимость разработки индивидуальных графиков в популяции казахстанских женщин, для более точной и своевременной оценки роста внутриутробного плода.

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

Все авторы прочитали, рассмотрели и одобрили окончательную переработанную версию.

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

**Финансирование** – при проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

#### Литература:

1. Министерство Здравоохранения Республики Казахстан. Уход за маловесными новорожденными. Клинический протокол диагностики и лечения. 2023. № 177. (<https://diseases.medelement.com>. Дата обращения 20.04.2023)
2. Министерство Здравоохранения Республики Казахстан. Дистоция плечиков (затруднение при рождении плечевого пояса). Клинический протокол диагностики и лечения. 2023. № 178. (<https://diseases.medelement.com>. Дата обращения 20.04.2023)
3. *Nguyen M.T., Ouzounian J.G.* Evaluation and Management of Fetal Macrosomia. // *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2021. Vol. 48, № 2. P. 387–399.
4. *Bonellie S. et al.* Centile charts for birthweight for gestational age for Scottish singleton births. // *BMC pregnancy and childbirth*. 2008. Vol. 8. P. 5.
5. *Barros F.C. et al.* Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions. // *BMC pregnancy and childbirth*. 2010. Vol. 10 Suppl 1, № Suppl 1. P. S3.
6. *Risnes K.R. et al.* Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. // *International journal of epidemiology*. 2011. Vol. 40, № 3. P. 647–661.
7. *Gardosi J., Francis A.* Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. // *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1999. Vol. 106, № 4. P. 309–317.
8. *Gardosi J. et al.* Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. // *American journal of obstetrics and gynecology*. Elsevier Inc., 2018. Vol. 218, № 2S. P. S609–S618.
9. *Millogo T. et al.* Factors associated with fresh stillbirths: A hospital-based, matched, case-control study in Burkina Faso // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2016. Vol. 135, № S1. P. S98–S102.
10. *Figueras F., Gardosi J.* Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby, Inc., 2011. Vol. 204, № 4. P. 288–300.
11. *Vayssière C. et al.* Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2015. Vol. 193. P. 10–18.
12. *Damhuis S.E., Ganzevoort W., Gordijn S.J.* Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. // *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. Elsevier Inc, 2021. Vol. 48, № 2. P. 267–279.
13. *Tarca A.L. et al.* A new customized fetal growth standard for African American women: the PRB/NICHD Detroit study // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018. Vol. 218, № 2. P. S679–S691.e4.
14. *Pritchard N.L. et al.* Adjusting growth standards for fetal sex improves correlation of small babies with stillbirth and adverse perinatal outcomes: A state-wide population study. // *PloS one*. 2022. Vol. 17, № 10. P. e0274521.
15. *Monier I. et al.* Does the Presence of Risk Factors for Fetal Growth Restriction Increase the Probability of Antenatal Detection? A French National Study // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2016. Vol. 30, № 1. P. 46–55.
16. *Kiserud T. et al.* The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight // *PLOS Medicine* / ed. Myers J.E. 2017. Vol. 14, № 1. P. e1002220.

#### References: [1-2]

1. *Ministerstvo Zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan. Ukhod za malovesnymi novorozhdennymi. Klinicheskiy protokol diagnostiki i lecheniya* [Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan Care of low birth weight newborns. Clinical protocol for diagnosis and treatment]. 2023. № 177. <https://diseases.medelement.com>. (Accessed: 04.20.2023)
2. *Ministerstvo Zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan. Distotsiya plechikov (zatrudnenie pri rozhdenii plechevogo poyasv). Klinicheskiy protokol diagnostiki i lecheniya* [Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan. Shoulder dystocia (difficulty at birth of the shoulder girdle). Clinical protocol for diagnosis and treatment]. 2023. № 178. <https://diseases.medelement.com>. (Accessed: 04.20.2023)

#### Контактная информация:

**Шарипова Меруерт Гарифуллаевна** - ассистент кафедры Акушерства и гинекологии имени А.А. Козбагарова НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

**e-mail:** meruert\_sharipov@mail.ru

**Моб. телефон:** +7 701 748 97 91



Получена: 10 Июня 2023 / Принята: 20 Августа 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.012

УДК 574:539.16.04:616-006

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ СРЕДИ ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗОНЕ ВЛИЯНИЯ ХРАНИЛИЩ РАДИОАКТИВНЫХ ОТХОДОВ**

**Құралай Б. Ілбекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9950-9808>

**Елена А. Сайфулина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1791-0137>

**Айнур О. Самигатова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2919-8212>

**Данара С. Ибраева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1640-1728>

**Молдир Н. Аумаликова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4242-9193>

**Полат К. Казымбет<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3091-1721>

**Мейрат М. Бахтин<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6117-5101>

**Ербол К. Догалбаев<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8239-563X>

<sup>1</sup> НИИ радиобиологии и радиационной защиты НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> ГКП на ПХВ «Многопрофильный Медицинский центр Акимата г Астаны», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Корпоративный фонд University Medical Center, Отделение интервенционной радиологии, г. Астана, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение.** В Казахстане находится 14% мировых запасов урана, что составляет почти 88% мирового производства в 2013 году. Предыдущие исследования показывают, что уровни мощности дозы гамма-излучения внутри и снаружи помещений и концентрации радона в этом районе превышают допустимые пределы. Текущие исследования оценивают влияние хранилищ радиоактивных отходов урана на эпидемиологию рака в близлежащих районах.

**Материалы и методы.** В исследование были включены критические и контрольные зоны. В критической зоне оказались города Аксу, Кварцитка, Заводской, Шантобе и Степногорск, расположенные менее чем в 5 км южнее хвостохранилища Гидрометаллургического комбината, а в контрольной группе – Аккольский район в 90 км от хранилища радиоактивных отходов. Данные получены из Электронного регистра онкологических больных Республики Казахстан.

**Полученные результаты.** Всего за период с 2001 по 2015 год было зарегистрировано 2271 случай рака. Распространенность злокачественных новообразований в основной группе составила 35,02 на 1000 населения против 26,4 на 1000 человек в группе контроля ( $\chi^2 = 23.9$ ,  $p = 0.00$ ). Распространенность онкологических заболеваний среди населения женского пола, проживающего в зоне действия хранилищ радиоактивных отходов составила 17,55 на 1000 населения и так же была статистически значимо выше данного показателя в группе контроля – 12,88 ( $\chi^2 = 14.3$ ,  $p = 0.00$ ).

**Заключение.** В целом исследование свидетельствует о негативном влиянии хвостохранилища гидрометаллургического комбината на окружающую среду и возникновение раковых заболеваний.

**Ключевые слова:** онкологическая заболеваемость, радиоактивные отходы, доза, население.

### **Abstract**

## **EPIDEMIOLOGY OF MALIGNANT NEOPLASMS AMONG WOMEN LIVING IN THE ZONE OF INFLUENCE OF RADIOACTIVE WASTE STORAGE FACILITIES**

**Kuralay B. Ilbekova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9950-9808>

**Elena A. Saifulina<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1791-0137>

**Ainur O. Samigatova<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2919-8212>

**Danara S. Ibrayeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1640-1728>

**Moldir N. Aumalikova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4242-9193>

**Polat K. Kazymbet<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3091-1721>

**Meirat M. Bakhtin<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6117-5101>

**Yerbol K. Dogalbaev<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8239-563X>

<sup>1</sup> Research Institute of Radiobiology and Radiation Protection NCJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Multidisciplinary Medical Center of the Akimat of Astana, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> "University Medical Center" Corporate Fund, Department of Interventional Radiology, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Kazakhstan holds 14% of the world's uranium reserves, accounting for almost 88% of world production in 2013. Previous studies indicate that indoor and outdoor gamma dose rates and radon concentrations in the area exceed acceptable limits. Current research is evaluating the impact of uranium radioactive waste storage facilities on cancer epidemiology in nearby areas.

**Materials and methods.** The study included critical and control zones. The critical zone included the cities of Aksu, Kvartsytka, Zavodskoy, Shantobe and Stepnogorsk, located less than 5 km south of the tailings of the Hydrometallurgical Plant, and in the control group - Akkolsky district, 90 km from the storage of radioactive waste. Data obtained from the Electronic Register of Cancer Patients of the Republic of Kazakhstan.

**Results.** A total of 2,271 cases of cancer were reported between 2001 and 2015. The prevalence of malignant neoplasms in the main group was 35.02 per 1000 population versus 26.4 per 1000 people in the control group ( $\chi^2 = 23.9$ ,  $p = 0.00$ ). The prevalence of oncological diseases among the female population living in the area of action of radioactive waste storage facilities was 17.55 per 1000 population and was also statistically significantly higher than this indicator in the control group - 12.88 ( $\chi^2 = 14.3$ ,  $p = 0.00$ ).

**Conclusion.** In general, the study indicates the negative impact of the tailings of the hydrometallurgical plant on the environment and the occurrence of cancer.

**Key words:** cancer incidence, radioactive waste, dose, population.

Түйіндеме

## РАДИОАКТИВТІ ҚАЛДЫҚТАРДЫ САҚТАУ АЙМАҒЫНДА ТҰРАТЫН ӘЙЕЛДЕРДІҢ АРАСЫНДАҒЫ ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРДІҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ

Құралай Б. Ілбекова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9950-9808>

Елена А. Сайфулина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1791-0137>

Айнур О. Самигатова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2919-8212>

Данара С. Ибраева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1640-1728>

Молдир Н. Аумаликова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4242-9193>

Полат К. Казымбет<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3091-1721>

Мейрат М. Бахтин<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6117-5101>

Ербол К. Доғалбаев<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8239-563X>

<sup>1</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Радиобиология және радиациялық қорғаныс ғылыми-зерттеу институты, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Астана қаласы Әкімдігінің көпсалалы медициналық орталығы» ШЖҚ МКК, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «University Medical Center» корпоративтік қоры, Интервенциялық радиология бөлімі, Астана, Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Қазақстанда уранның әлемдік қорының 14% - ы бар, бұл 2013 жылы әлемдік өндірістің 88% құрайды. Алдыңғы зерттеулер үй ішіндегі және сыртындағы гамма-сәулелену дозасының қуат деңгейлері мен аймақтағы радон концентрациясы рұқсат етілген шектен асып түсетінін көрсетеді. Ағымдағы зерттеулер уранның радиоактивті қалдықтарын сақтаудың жақын маңдағы қатерлі ісік эпидемиологиясына әсерін бағалайды.

**Материалдар мен әдістер.** Зерттеуге негізгі және бақылау аймақтары енгізілді. Негізгі аймақта гидрометаллургия комбинатының қалдық қоймасынан оңтүстікке қарай 5 км қашықтықта орналасқан Ақсу, Кварцитка, Заводская, Шантөбе және Степногорск қалалары, ал бақылау тобында радиоактивті қалдықтар қоймасынан 90 км қашықтықта Ақкөл ауданы болды. Деректер Қазақстан Республикасының онкологиялық аурулардың электрондық тіркелімінен алынды.

**Алынған нәтижелер.** 2001-2015 жылдар аралығында барлығы 2271 қатерлі ісік ауруы тіркелді. Негізгі топтағы қатерлі ісіктердің таралуы бақылау тобындағы 1000 адамға шаққанда 26,4-ке қарсы 1000 тұрғынға шаққанда 35,02 құрады ( $\sigma^2 = 23.9$ ,  $p = 0.00$ ). Радиоактивті қалдықтарды сақтау аймағында тұратын әйел тұрғындар арасында онкологиялық аурулардың таралуы 1000 тұрғынға шаққанда 17,55 құрады және бақылау тобындағы осы көрсеткіштен статистикалық тұрғыдан айтарлықтай жоғары болды – 12,88 ( $\sigma^2 = 14.3$ ,  $p = 0.00$ ).

**Қорытынды.** Жалпы, зерттеу гидрометаллургиялық комбинаттың қалдық қоймасының қоршаған ортаға теріс әсерін және қатерлі ісік ауруларының пайда болуын көрсетеді.

**Түйінді сөздер:** онкологиялық аурулар, радиоактивті қалдықтар, доза, халық.



**Библиографическая ссылка:**

Ілбекова Қ.Б., Сайфулина Е.А., Самигатова А.О., Ібраева Д.С., Аумаликова М.Н., Қазымбет П.К., Бахтин М.М., Догалбаев Е.К. Эпидемиология злокачественных новообразований среди женщин, проживающих в зоне влияния хранилищ радиоактивных отходов // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 101-108. doi 10.34689/SH.2023.25.4.012

Ilbekova K.B., Saifulina E.A., Samigatova A.O., Ibrayeva D.S., Aumalikova M.N., Kazymbet P.K., Bakhtin M.M., Dogalbaev Ye.K. Epidemiology of malignant neoplasms among women living in the zone of influence of radioactive waste storage facilities // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 101-108. doi 10.34689/SH.2023.25.4.012

Ілбекова Қ.Б., Сайфулина Е.А., Самигатова А.О., Ібраева Д.С., Аумаликова М.Н., Қазымбет П.К., Бахтин М.М., Догалбаев Е.К. Радиоактивті қалдықтарды сақтау аймағында тұратын әйелдердің арасындағы қатерлі ісіктердің эпидемиологиясы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б.101-108. doi 10.34689/SH.2023.25.4.012

**Введение**

Казахстан обладает вторыми по величине запасами урана в мире, 67% из которых пригодны для добычи методом подземного выщелачивания, наиболее экологически чистого и низко затратного метода добычи урана [10]. Самая большая территория, богатая урановыми месторождениями, находится в северной части Казахстана, где сосредоточено около 16,4% урановых ресурсов страны [9]. В связи с увеличением объемов добычи урана, ростом и расширением действующих хранилищ радиационных отходов уранодобывающих предприятий вопросы объективной оценки неблагоприятного воздействия радиационных факторов и снижения радиационных рисков и заболеваемости населения, проживающего вблизи этих хранилищ, приобретают первостепенное научное и социальное значение. Последние десятилетия характеризуются усилением негативного влияния экологических факторов на здоровье населения, что приводит к ухудшению медико-демографических показателей [17]. Проблема "окружающая среда-здоровье человека" стала одной из наиболее актуальных в связи с ростом заболеваемости раком среди населения, проживающего в экологически неблагоприятных районах. Онкологическая заболеваемость и смертность являются важными и объективными критериями оценки воздействия ионизирующего излучения [11], однако влияние ионизирующего излучения низкой интенсивности на заболеваемость раком изучено недостаточно хорошо. В последние годы накоплено много фактов, свидетельствующих о связи между воздействием малых доз ионизирующего излучения и ростом злокачественных новообразований [1]. Важным остается своевременное выявление онкологических патологий у населения, проживающего вблизи хранилищ радиоактивных отходов, и совершенствование методов их снижения [1,7].

Одним из чувствительных индикаторов неблагоприятного влияния окружающей среды и отдельных её компонентов, включая техногенную составляющую, является состояние здоровья женщины, в частности ее репродуктивной системы [2]. С точки зрения оценки безопасности использования источников ионизирующего с низкими уровнями излучения анализ негативных эффектов воздействия данного физического агента на женскую репродуктивную систему представляет чрезвычайную значимость в

биологическом, медицинском и социальном аспектах, поскольку затрагивает проблему сохранения человека как биологического вида. Всё сказанное выше свидетельствует в пользу высокой медико-социальной значимости и дальнейшей необходимости комплексных исследований, направленных на объективную оценку долговременного радиационного воздействия на организм женщины, особенно принимая во внимание выраженные негативные тенденции со стороны демографической ситуации в Северном Казахстане.

Настоящее исследование основано на пилотном исследовании *Ibrayeva et.al.* 2020 г., где показано, что Степногорский район Северного Казахстана представляет собой источники потенциального загрязнения среды обитания, т.е. гамма-излучения, облучения радоном и концентрации урана в почвенных источниках. Значения мощности дозы наружного гамма-излучения, концентрации радона внутри и снаружи помещений значительно превышают соответствующие мировые значения.

**Цель исследования:** оценить онкологическую заболеваемость у женщин, длительно проживающих в зоне влияния хранилищ радиоактивных отходов.

**Материалы и методы****Область исследования**

Северо-Казахстанская ураново-рудная провинция расположена на территории Акмолинской и Северо-Казахстанской областей Казахстана. Суммарные запасы провинции составляют 17,3% от общих запасов Казахстана [6]. Горнорудные участки в Северном Казахстане связаны с 12 урановыми месторождениями и в хвостохранилище Степногорского гидрометаллургического завода (ГМЗ). Хвостохранилище ГМЗ является крупнейшим хранилищем отходов урановых руд, в котором были сосредоточены отходы массой 44,17 млн тонн с активностью 5,42 ГБк [8]. Исследование проведено в следующих населенных пунктах Аксу, Кварцитка, Заводской, Шантобе и город Степногорск Северного Казахстана, расположенных на расстоянии менее 5 км к югу от хвостохранилища ГМЗ (рис.1). Степногорский район являлся центром северного горнорудного района, а именно золота и урана Республики Казахстан, и является одним из участков повышенной радиационной опасности.

Степногорский район расположен на северо-западе и ограничен между 52°20'49" северной широты и 71°52'54" восточной долготы и занимает площадь 158,36 км<sup>2</sup>.



Рисунок 1. На схеме показано расположение населенных пунктов вблизи хвостохранилища ГМЗ, где 1 - пруд-испаритель хвостохранилища; 2 - пруд 2; 3 - пруд 3 (верхний участок).  
(Figure 1. The diagram illustrates the location of settlements near the HMP tailings storage facility, where 1 is the tailings evaporator pond, 2 is pond 2, and 3 is pond 3 (upper section)).

#### Эпидемиологическое исследование

Проведено когортное ретроспективное исследование онкологической заболеваемости женского населения Степногорского района за период 2001–2015 гг. Данные по онкологической заболеваемости в Степногорском районе были доступны из Электронного регистра онкологических больных Республики Казахстан. Данные о населении по регионам взяты из Департамента статистики Ақмолинской области (stat.gov.kz/akmola). Заболеваемость раком в основной и контрольной группах анализировали с пятилетним интервалом, с 2001 по 2005, с 2006 по 2010 и с 2011 по 2015 годы.

В группу контроля вошли жители поселка Акколь Ақмолинской области, длительное время проживающие на этой территории и расположенные более чем в 100 км от г. Степногорска. Эта группа населения вела такой же образ жизни, как и в основном районе.

#### Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения STATA 16.0. Количественные переменные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. Категориальные переменные были представлены в виде чисел и процентов в каждом соответствующем классе. Каждая переменная была протестирована в двумерном анализе с первичным результатом для определения их статистической значимости. Для непрерывных данных использовали t-критерий Стьюдента для определения различий между средними значениями переменных в группах пациентов. Для качественных данных использовался критерий хи-квадрат Пирсона для определения значимой связи с исходом в двух группах. Уровень значимости был установлен на уровне  $\alpha = 0,05$ . Для изучения динамики заболеваемости раком данные сравнивались в трех временных точках: 2001–2005, 2006–2010 и 2011–2015 гг. Частота инцидентов была разделена на среднюю численность населения в течение интересующего периода в соответствующих группах для расчета уровня

заболеваемости (IR). Показатели представлены на 1000 человек населения. Соотношение скоростей было получено из IR для оценки бремени рака в критической области по сравнению с контрольной областью.

#### Результаты

Анализ данных показал, что за весь период наблюдения (2000-2015 гг.) среди населения обоого пола основной и контрольной групп зарегистрирован 2271 случай онкологических заболеваний, распространенность злокачественных новообразований в основной группе составила 35,02 на 1000 населения против 26,4 на 1000 человек в группе контроля ( $\chi^2 = 23,9$ ,  $p = 0,00$ ). Распространенность онкологических заболеваний среди населения женского пола, проживающего в зоне действия хранилищ радиоактивных отходов составила 17,55 на 1000 населения и так же была статистически значимо выше данного показателя в группе контроля – 12,88 ( $\chi^2 = 14,3$ ,  $p = 0,00$ ). Социально-демографическая и медицинская характеристика пациентов женского пола обеих групп представлена в таблице 1.

При анализе случаев онкологических заболеваний женского населения основной группы, проживающих вблизи хранилища радиоактивных отходов, было выявлено, что распространенность опухолей по большинству классов болезней по МКБ-10 превышает таковой в контрольной группе людей (рисунок 2). Исключением явились новообразования лимфоидной и кроветворной ткани, глаза, головного мозга и опухоли неуточненных локализаций, однако, статистически значимых различий между ними выявлено не было.

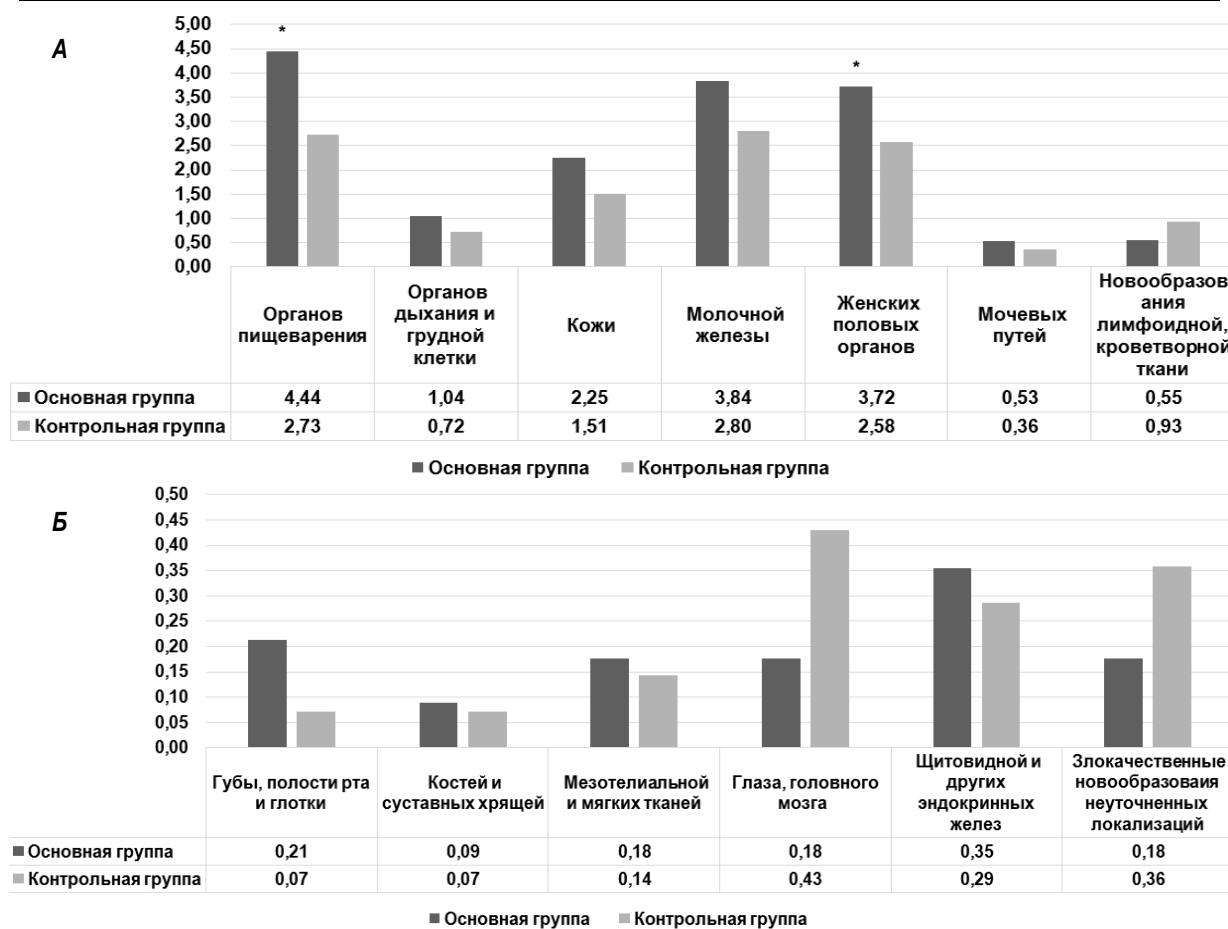
В структуре онкологических заболеваний у женщин основной группы преобладали злокачественные новообразования пищеварительной системы (25,3%), молочной железы (21,9%) и женских половых органов (21,2%). Структура онкологической патологии в группе контроля была схожей. Однако при сравнении были выявлены статистически значимые различия распространенности опухолей пищеварительной системы ( $\chi^2 = 8,05$ ,  $p = 0,003$ ) и женских половых органов ( $\chi^2 = 4,13$ ,  $p = 0,004$ ), что показано на рисунке 1.

Таблица 1.

**Характеристика онкологических пациентов женского пола групп сравнения.**

(Table 1. Characteristics of female oncology patients in the comparison groups).

Локализация злокачественного новообразования, n (%)		Характеристика	(n = 1 173, 52%)
Губы, полости рта и глотки	13 (1)	Средний возраст	61 (±14)
Органов пищеварения	289 (25)	<18 лет	15 (1)
Органов дыхания и грудной клетки	69 (6)	18 - 34 лет	36 (3)
Костей и суставных хрящей	6 (0.5)	35 - 50 лет	216 (19)
Кожи	148 (13)	51 - 70 лет	586 (50)
Мезотелиальной и мягких тканей	12 (1)	>70 лет	320 (27)
		<b>Случаи злокачественных опухолей, n (%)</b>	
Молочной железы	256 (22)	Основная группа	992 (85%)
Женских половых органов	246 (21)	Контрольная группа	181 (15%)
Мочевых путей	35 (3)	<b>Стадия онкологического заболевания, n (%)</b>	
Глаза, головного мозга и других отделов ЦНС	16 (1.5)	Стадия I	178 (15)
Щитовидной и других эндокринных желез	24 (2)	Стадия II	441 (38)
Злокачественные новообразования неуточненных локализаций	15 (1)	Стадия III	409 (35)
Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	44 (3)	Стадия IV	145 (12)



Примечание: \*p < 0.005

**Рисунок 2 (А, Б) - Сравнительная характеристика распространенности злокачественных новообразований населения исследуемых групп (на 1000 человек).**  
(Figure 2 (A, B) - Comparative analysis of the prevalence of malignant neoplasms in the studied groups of the population (per 1000 people).).

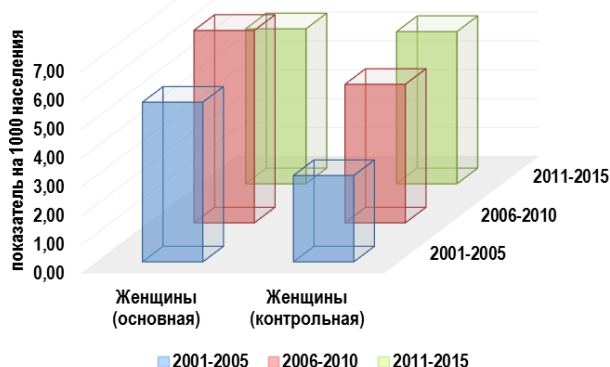
Показатель заболеваемости раком среди женщин на 1000 населения в критической и контрольной группах по годам показан в рис. 3. Как видно на рисунке 3а, наблюдается тенденция к более высокой заболеваемости опухолями в обеих группах в 2006-2010 гг. В обеих группах исследования женщины имеют высокий уровень заболеваемости раком. К концу периода наблюдения (2011-2015 гг.) показатели заболеваемости

раком у женщин критической группы и женщин контрольной группы были одинаковыми. Большинство опухолей органов дыхания и внутригрудных органов наблюдается у женщин основной группы (рис. 3б). Опухоль органов пищеварения чаще встречается у населения основной группы, резкий рост заболеваемости выявляется у женщин контрольной группы после 2001-2005 гг. (рис. 3с).

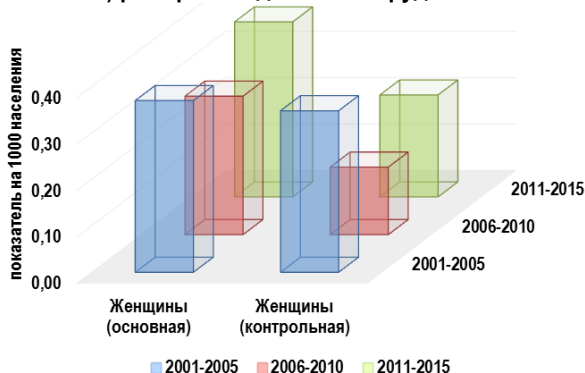
**Рисунок 3. Показатели заболеваемости раком на 1000 человек женщин в критической и контрольной группах по годам.**

(Figure 3. Cancer morbidity rates per 1000 women in the critical and control groups by year)

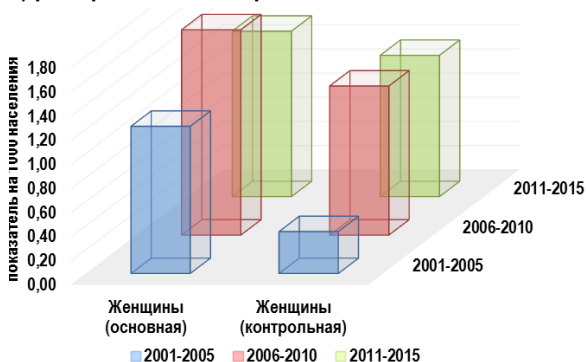
**а) все опухолевые заболевания**



**в) рак органов дыхания и грудной клетки**



**с) рак органов пищеварения.**



**Обсуждение**

Считается, что в условиях экологического неблагополучия раньше других систем реагируют системы регуляции: иммунная, эндокринная и центральная нервная системы, вызывая широкий спектр функциональных расстройств. Затем появляются нарушения обмена веществ и запускаются механизмы формирования экологически зависимого патологического процесса. Среди онкологических заболеваний особой экозависимостью отличаются заболевания дыхательной системы, кожи и пищеварения, так как происходит непосредственный контакт этих органов с факторами внешней среды – воздухом, водой, почвой [5].

С этой целью нами изучена заболеваемость злокачественными новообразованиями у населения поселков Аксу, Заводской, Кварцитка и Шантобе, которые на протяжении жизни на данной территории подвергаются воздействию техногенных радионуклидов хранилищ радиоактивных отходов. Это первое исследование, посвященное изучению связи между

наличием хранилищ радиоактивных отходов урана и заболеваемостью раком населения Северного Казахстана с использованием данных Электронного регистра онкологических больных Республики Казахстан за 2001-2015 годы. Тем не менее, следует отметить, что дизайн исследования не оценивал конкретно потенциальное воздействие на здоровье хранилищ урана в отрыве от других потенциальных факторов риска, таких как курение и употребление алкоголя, которые могут способствовать заболеваемости раком среди исследуемой популяции. Основными локализациями опухолей были пищеварительная система, органы дыхания и внутригрудные органы, и женские половые органы. Большинство пациентов из критической области имели на момент постановки диагноза 2-ю или 3-ю стадию рака. Результаты этого исследования показывают, что средний возраст при диагностике рака составляет более 60 лет. Однако у женщин злокачественное заболевание диагностируется в более раннем возрасте. Принимая во внимание высокую долю рака женских половых органов, более молодой возраст женщин в дебюте рака можно объяснить повышенным риском развития рака эндометрия после наступления менопаузы, которая наступает после 45 лет [14, 18].

Косвенным продуктом распада урана является радиоактивный газ радон, концентрация которого превышает допустимые пределы в Северном Казахстане [3]. В литературе показана прямая корреляция между радоновыми и генными мутациями и хромосомными aberrациями, приводящими к образованию новообразований [15]. Эпидемиологические исследования показывают, что радон является одной из основных причин рака легких [19]. Даже если концентрации радона в районах Северного Казахстана

низкие, они могут усиливать действие дыма, пыли и других промышленных газов. Чрезвычайно большой разрыв в заболеваемости опухолью органов дыхания между мужчинами и женщинами в обоих районах может быть связан с тем, что большинство мужчин работают на предприятиях по добыче урана и, следовательно, более подвержены заболеванию. Другим возможным фактором является курение, которое чаще встречается у мужчин. Тем не менее, согласно исследованию, в последние годы среди некурящих женщин наблюдается повышенный уровень заболеваемости раком легких [13]. Заболеваемость раком пищеварительной системы была выше у женщин критических зон по сравнению с контролем. Повышенный риск этого типа опухоли может быть связан с расположенными поблизости предприятиями по добыче урана. Однако в литературе имеются противоречивые результаты по этому вопросу. Тернер и его коллеги оценили, что радон не имеет отношения к нереспираторным заболеваниям и смертности [16]. Однако исследование, проведенное в Испании, показывает статистически значимую связь между радоном в помещениях и раком желудка у женщин [12]. Необходимы более глубокие исследования связи радона с опухолями органов пищеварения.

Что касается показателей заболеваемости и соотношения показателей между критической и контрольной группами, то существует прямая тенденция к снижению относительного риска за период наблюдения. Риск рака органов пищеварения или женских половых органов значительно уменьшился и к концу срока наблюдения стал примерно одинаковым для обеих областей. Возможно, свой эффект дала проведенная работа по консервации и ликвидации урановых месторождений в Северо-Казахстанской области к 2008 г. [4]. Тем не менее, бремя рака остается высоким в критической области.

#### Выводы

Результаты данного исследования свидетельствуют о наличии негативного воздействия Степногорского ГМК на окружающую среду прилегающих территорий, выражающегося в загрязнении окружающей среды, что является фактором риска развития многих онкологических заболеваний.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, все авторы имели равноценный вклад при подготовке данного материала.

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

**Сведения о публикации:** Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература:

1. Дюсембеков Е.К. Заболеваемость населения злокачественными новообразованиями головного мозга в Казахстане // Центрально Азиатский научно-практический журнал по общественному здравоохранению, 2007. Т.6. № 2 – 3. С. 65–70.

2. Куценко И.Г., Карпов А.Б., Тахауов Р.М. и др. Долговременное профессиональное облучение здоровье женщин. Томск, 2014. С.6-7.

3. Казымбет К. Радиэкологическое состояние территорий уранодобывающих районов Казахстана // Научные труды Института радиобиологии и радиационной защиты. 2014. 1, С 19-55.

4. Казымбет П., Бахтин М., Кашкинбаев Э., Джанабаев Д., Даутбаева З., Шарипов М. Радиационная обстановка на хвостохранилище Степногорского горно-химического комбината и прилегающих территориях. Сообщение I // Мед. Радиол. Радиа. Безопасность, 2001, Том. 63.1. С.40-47.

5. Михеева Г.Х., Гатауллин И.Г., Биктемирова Р.Г. Загрязнение окружающей среды фактор риска формирования заболеваемости онкологической патологией в ульяновской области // Тюменский медицинский журнал, 2012. № 4. С.20-22.

6. Петров Н.Н., Язиков В.Г., Аубакиров Х.Б. Урановые месторождения Казахстана (экзогенные) // Алматы: Гылым, 1995. С.264-530.

7. Смулевич В.Б., Ременник Н. Демографические аспекты эпидемиологии злокачественных новообразований (науч.обзор) ВНИИМИ (обзор информация) // «Медицина и здравоохранение». - М., 1983., 92 с.

8. Aumalikova M. et al. Site-specific concentration of uranium in urine of workers of the hydrometallurgical plant of Stepnogorsk mining and chemical combine // Radiation and Environmental Biophysics, 2020. vol.59. pp.703–710.

9. Doinikova O.A. Uranium deposits with a new phosphate type of blacks // Geology of Ore Deposits, 2007 vol. 49, no.1. pp. 80-86.

10. Karatayev M., Hall S., Kalyuzhnova Y., and Clarke M.L. Renewable energy technology uptake in Kazakhstan: Policy drivers and barriers in a transitional economy // Renewable and Sustainable Energy Reviews, 2016. vol. 66. pp. 120-136.

11. Kulhanova I., Znaor A., Shield K.D., Arnold M., Vignat J., Charafeddine M., Fadhil I., Fouad H., Al-Omari A., Saeed Al-Zahrani A., El-Basmy A., Shamseddine A., Bray F.I., Soerjomataram I. Proportion of cancers attributable to major lifestyle and environmental risk factors in the Eastern Mediterranean region // International Journal of Cancer, 2019. 18 March. DOI:10.1002/ijc.32284.

12. López-Abente G. et al. Residential radon and cancer mortality in Galicia, Spain // Science of the Total Environment, 2018. vol. 610. pp. 1125-1132.

13. Mederos N., Friedlaender A., Peters S., Addeo A. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer // ESMO open, 2020. vol. 5. P.e000796.

14. Purdie D.M., Green A.C. Epidemiology of endometrial cancer // Best practice & research. Clinical obstetrics & gynecology, 2001.vol.15, no.3. pp. 341-354.

15. Robertson J.A., Laney R., Curnow A. The cellular and molecular carcinogenic effects of radon exposure: a review // International journal of molecular sciences, 2013, vol.14, no.7. pp. 14024-14063.

16. Turner M.C., Krewski D., Chen Y., Pope Iii C.A., Gapstur S.M., Thun M.J. Radon and nonrespiratory

mortality in the American Cancer Society cohort // American Journal of Epidemiology, 2012 vol.176, no.9. pp.808-814.

17. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. 96 p.

18. Wu Y., Sun W., Liu H., Zhang D. Age at menopause and risk of developing endometrial cancer: a meta-analysis // BioMed research international, vol. 2019. 13 p.

19. World Health Organization. Radon - fact sheets. 2023. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/radon-and-health> (25 January 2023).

#### References: [1-7]

1. Dyusembekov E.K. Zabolevaemost' naseleniya zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami golovnogo mozga v Kazakhstane [The incidence of malignant brain tumors in Kazakhstan.]. Tsentral'no - Aziatskii nauchno-prakticheskii zhurnal po obshchestvennomu zdravookhraneniyu [Central Asian Journal of Public Health], 2007. T.6. № 2–3. pp. 65–70. [in Russian]

2. Kutsenko I.G., Karpov A.B., Takhauov R.M. i dr. Dolgovremennoe professional'noe obluchenie zdorov'e zhenshchin [Long-term occupational radiation exposure and women's health]. Tomsk, 2014. pp. 6-7. [in Russian]

3. Kazymbet K. Radioekologicheskoe sostoyanie territorii uranodobyvayushchikh raionov Kazakhstana [Radioecological status of territories in uranium mining regions of Kazakhstan]. Nauchnye trudy Instituta radiobiologii i radiatsionnoi zashchity [Scientific works of the

Institute of Radiobiology and Radiation Protection]. 2014. 1, pp. 19-55. [in Russian]

4. Kazymbet P., Bakhtin M., Kashkinbaev E., Dzhanabaev D., Dautbaeva Z., Sharipov M. Radiatsionnaya obstanovka na khvostokhranilishche Stepnogorskogo gorno-khimicheskogo kombinata i prilegayushchikh territoriyakh. Soobshchenie I [Radiation situation at the tailings facility of the Stepnogorsk Mining and Chemical Combine and adjacent areas. Report I]. Med. Radiol. Radia. Bezopasnost' [Medical Radiology and Radiation Safety]. 2001, Tom. 63.1. pp. 40-47. [in Russian]

5. Mikheeva G.Kh., Gataullin I.G., Biktemirova R.G. Zagryaznenie okruzhayushchei sredy faktor riska formirovaniya zbolevaemosti onkologicheskoi patologiei v ul'yanovskoi oblasti [Environmental pollution as a risk factor for the development of oncological diseases in the Ulyanovsk region]. Tyumenskii meditsinskii zhurnal [Tyumen Medical Journal]. 2012. № 4. pp. 20-22. [in Russian]

6. Petrov N.N., Yazikov V.G., Aubakirov Kh.B. Uranovye mestorozhdeniya Kazakhstana (ekzogennye) [Uranium Deposits in Kazakhstan (Exogenous)]. Almaty: Gylym. [Almaty: Science]., 1995. pp. 264-530.

7. Smulevich V.G., Remennik L.I. Demograficheskie aspekty epidemiologii zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Demographic Aspects of the Epidemiology of Malignant Neoplasms (Scientific Review) by VNIIMI (Information Review)]. Medicina i zdravoohranenie [Medicine and healthcare]., 2000. 92 p. [in Russian].

#### Контактная информация:

Ілбекова Құралы Б. – Заведующая лабораторией, НИИ радиобиологии и радиационной защиты НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

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

e-mail: ilbekova.k@amu.kz

Телефон: +7 (775) 134 07 07

Received: 01 Marth 2023 / Accepted: 01 August 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.013

UDC 616.61:577.161.23-053.3-085

## THE ROLE OF VITAMINE D IN THE CLINIC OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN

**Sandugash B. Dyussenova**<sup>1</sup>, <https://orsid.org/0000-0001-9667-0735>

**Gulmira A. Sarmankulova**<sup>1</sup>, <https://orsid.org/0000-0001-6393-5944>

**Макпал М. Сабиева**<sup>1</sup>, <https://orsid.org/0000-0003-2322-400X>

**Канипа С. Тлегенова**<sup>1</sup>, <https://orsid.org/0000-0003-0759-7068>

**Veronika V. Kurilova**<sup>1</sup>, <https://orsid.org/0000-0002-8278-0789>

Medical University of Karaganda, Karaganda, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** Knowledge of risk factors, progression mechanisms, and early predictors of chronic kidney disease (CKD) in children will help prevent the development of распишите аббревиатуру (ESRD) and forms the basis of a nephroprotective strategy.

**The aim:** To determine the frequency of vit D deficiency in children with kidney pathology and to substantiate the role of vit D in the prediction and progression of CKD in children.

**Materials and methods:** Clinical observational Case-Control study, the case group included 36 children from 0 to 17 years old inclusive with a diagnosis of chronic kidney disease (CKD), vitamin D disadvantage, who received treatment in the nephrology department of the Regional Children's Clinical Hospital. The control group included 54 children from 0 to 17 years old inclusive with a diagnosis of CKD with vitamin D disadvantage and/or with normal vitamin D content.

**Results:** In the case group, a naturally strong inverse relationship between vit D levels and arterial hypertension, sweating, irritability, edema, fatigue, and decreased appetite revealed. Correlation analysis showed an inverse relationship of average strength between vit D levels and laboratory indicators such as proteinuria, urinary syndrome, there is an inverse relationship of weak strength between vit D levels and concomitant diseases.

**Conclusions:** The main causes of the development of chronic kidney disease in children have been identified: UTI is complicated by urinary syndrome - 59%, congenital malformations - 24%, glomerular diseases - 17%. Significant features of the clinical course were determined: arterial hypotension syndrome - 32%; arterial hypertension syndrome - 30.1%; left ventricular hypertrophy - 38.2%; anemia - 50.7%; increased uric acid in the blood - 38.4%; secondary hyperparathyroidism - 41.1%. In children of the main group, there is a strong direct relationship between the level of vit D and GFR, vit D levels and the stage of CKD.

**Key words:** chronic kidney disease, vit D, children, progression, prognosis.

### Аннотация

## РОЛЬ ВИТАМИНА D В КЛИНИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

**Сандугаш Б. Дюсенова**<sup>1</sup>, <https://orsid.org/0000-0001-9667-0735>

**Гульмира А. Сарманкулова**<sup>1</sup>, <https://orsid.org/0000-0001-6393-5944>

**Макпал М. Сабиева**<sup>1</sup>, <https://orsid.org/0000-0003-2322-400X>

**Канипа С. Тлегенова**<sup>1</sup>, <https://orsid.org/0000-0003-0759-7068>

**Вероника В. Курилова**<sup>1</sup>, <https://orsid.org/0000-0002-8278-0789>

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

**Введение.** Знание факторов риска, механизмов прогрессирования, ранних предикторов ХБП у детей будут способствовать предупреждению развития тХПН и составляет основу нефропротективной стратегии.

**Цель:** определить частоту встречаемости дефицита витамина D у детей с патологией почек и обосновать роль витамина D в прогрессировании и прогнозировании ХБП у детей.

**Методы.** Клиническое обсервационное исследование Случай-Контроль, в группу случая включены 36 детей от 0 до 17 лет включительно с диагнозом хроническая болезнь почек (ХБП), имеющие дефицит витамина D, получивших лечение в отделении нефрологии Областной детской клинической больницы. В группу контроля включены 54 детей от 0 до 17 лет включительно с диагнозом ХБП с недостаточностью уровня витамина D и или с нормальным содержанием витамина D.

**Результаты исследования** В группе случай выявлена закономерно сильная обратная взаимосвязь между уровнем витамина D и артериальной гипертензией, потливостью, раздражительностью, отеками, утомляемостью,



снижением аппетита. Корреляционный анализ показал обратную связь средней силы между уровнем витамина D и такими лабораторными показателями, как протеинурия, мочевого синдром, отмечается обратная связь слабой силы между показателем витамина D и сопутствующими заболеваниями.

У детей контрольной группы также прослеживается сильная прямая связь между уровнем витамина D и СКФ, уровнем витамина D и стадией ХБП, корреляционный анализ показал обратную связь средней силы между уровнем витамина D и такими клиническими проявлениями, как отеки, раздражительность, утомляемость, артериальная гипертензия, снижение аппетита.

**Заключение** Определены значимые особенности клинического течения: синдром артериальной гипотензии - 32%; синдром артериальной гипертензии - 30,1%; гипертрофия левого желудочка - 38,2%; анемия- 50,7%; повышение мочевого кислоты в крови - 38,4%; вторичный гиперпаратиреозидизм - 41,1%.

Установлено, дефицит витамина D нарастает от стадии к стадии, при этом выявляется у 52% детей на второй стадии, и достигает максимума дефицита на пятой стадии, снижаясь в 10 раз.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, витамин D, дети, прогрессирование, прогнозирование.

Түйіндеме

## БАЛАЛАРДАҒЫ СОЗЫЛМАЛЫ БҮЙРЕК АУРУУЫ КЛИНИКАСЫНДАҒЫ D ВИТАМИНІНІҢ РӨЛІ

**Сандуғаш Б. Дюсенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9667-0735>

**Гүлмира А. Сарманкулова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6393-5944>

**Мақпал М. Сабиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2322-400X>

**Қанипа С. Тлегенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0759-7068>

**Вероника В. Курилова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8278-0789>

<sup>1</sup> КеАҚ "Қарағанды медицина университеті", Қарағанды, Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі** Балалардағы созылмалы бүйрек ауруының (СБА) қауіп факторларын, прогрессия тетіктерін, ерте болжаушыларын білу (терминальды созылмалы бүйрек жекіліксіздігі) тСБЖ дамуының алдын алуға ықпал етеді және нефропротективті стратегияның негізін құрайды.

**Мақсаты:** бүйрек патологиясы бар балаларда D дәрумені тапшылығының жиілігін анықтау және балалардағы созылмалы бүйрек ауруының прогрессиясы мен болжауындағы D витаминінің рөлін негіздеу.

**Материалдар мен әдістері.** Клиникалық жағдай - бақылау зерттеуін, облыстық балалар клиникалық ауруханасының нефрология бөлімшесінде ем алған, D витаминінің тапшылығы бар СБА диагнозы қойылған 0-ден 17 жасқа дейінгі 36 бала кіреді. Бақылау тобына 0 ден 17 жасқа дейінгі соның ішінде СБА диагнозымен қоса D дәрумені жеткіліксіз және/немесе қалыпты D дәрумені бар 54 бала кірді.

**Зерттеу нәтижелері.** Біздің зерттеуімізде D дәрумені деңгейі мен артериялық гипертензия, тершеңдік, ашуланшақтық, ісіну, шаршау, тәбеттің төмендеуі арасындағы табиғи күшті кері байланыс анықталды. Жағдай тобында D дәрумені деңгейі мен артериялық гипертензия, тершеңдік, ашуланшақтық, ісіну, шаршау, тәбеттің төмендеуі арасындағы табиғи күшті кері байланыс анықталды. Корреляциялық талдау D дәрумені деңгейі мен протеинурия, зәр шығару синдромы сияқты зертханалық көрсеткіштер арасындағы орташа күшті кері байланысын көрсетті, D дәрумені көрсеткіші мен қатар жүретін аурулар арасында әлсіз күшті кері байланысы байқалды.

Бақылау тобындағы балаларда D дәрумені мен GFR деңгейі, D дәрумені деңгейі мен ҚҚСД сатысы арасындағы күшті тікелей байланыс байқалады, корреляциялық талдау D дәрумені деңгейі мен ісіну, тітіркену, шаршау, артериялық гипертензия, тәбеттің төмендеуі сияқты клиникалық көріністер арасындағы орташа күшті кері байланысты көрсетті.

**Қорытынды.** Клиникалық ағымның маңызды ерекшеліктері анықталды: артериялық гипотензия синдромы- 32%; артериялық гипертензия синдромы - 30,1%; сол жақ қарыншаның гипертрофиясы - 38,2%; анемия - 50,7%; қандағы зәр қышқылының жоғарылауы - 38,4%; қайталама гиперпаратиреозидизм - 41,1%.

D витаминінің жетіспеушілігі кезеңнен кезеңге дейін артады, ал екінші сатыдағы балалардың 52% - у анықталады және бесінші сатыдағы тапшылықтың максимумына жетеді, 10 есе төмендейді.

**Түйінді сөздер** созылмалы бүйрек ауруы, D дәрумені, балалар, прогрессия, болжау.

### **Bibliographic citation:**

Dyussenova S.B., Sarmankulova G.A., Sabyeva M.M., Tlegenova K.S., Kurilova V.V. The role of vitamine D in the clinic of chronic kidney disease in children // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 109-117. doi 10.34689/SH.2023.25.4.013

Дюсенова С.Б., Сарманкулова Г.А., Сабиева М.М., Тлегенова К.С., Курилова В.В. Роль витамина D в клинике хронической болезни почек у детей // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 4(Т.25). С. 109-117. doi 10.34689/SH.2023.25.4.013

Дюсенова С.Б., Сарманкулова Г.А., Сабиева М.М., Тлегенова К.С., Курилова В.В. Балалардағы созылмалы бүйрек ауруы клиникасындағы D витаминінің рөлі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б.109-117. doi 10.34689/SH.2023.25.4.013

### Introduction

CKD is a polymorphic symptom complex, and at advanced stages has a number of complications from many organ systems, thereby determining the prognosis of the disease and affecting the quality of life of patients. One of the significant aspects of this problem is the early diagnosis of both the disease itself and its complications [1-8].

Knowledge of risk factors, progression mechanisms, and early predictors of chronic kidney disease (CKD) in children will help prevent the development of terminal chronic renal failure (eSRD) and forms the basis of a nephroprotective strategy [1,2,3].

Given the insufficient data about the role of vit D deficiency in the progression of CKD, additional studies are needed to confirm the association of vit D deficiency in children with kidney pathology [4-8].

In each country, the prevalence of kidney diseases, risk factors, as well as the potential for the detection and treatment of such diseases should also be determined as a prerequisite for the fair prioritization and development of appropriate management [9-10].

Regardless of the original cause, chronic kidney disease this is a clinical syndrome characterized by a gradual loss of kidney function over time [11]. In particular, in the recommendations "Kidney Disease Improving Global Outcomes" (KDIGO) CKD is defined as a violation of the structure or function of the kidneys observed for more than 3 months, with health consequences.

According to the recommendations of KDIGO, CKD is presence of structural or functional kidney hurt, or reduce the glomerular filtration rate is lower 60 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup> for over 3 months. Consequently, the term CKD determine renal dysfunction as a continuous, discrete't alter in renal function. This complicates the learning of the prevalence of CKD.

The serum concentration of 25(OH) D is the best indicator of vit D status, since it reflects the total amount of vit D produced in the skin and obtained from food and dietary supplements (vit D in the form of a mono-drug or multi-vit D and vitamin-mineral complexes), and has a fairly long half-life in the blood - about 15 days [12].

Vit D deficiency, both determined by levels of 25(OH) D less than 30 ng/ml and less than 20 ng/ml, is widespread worldwide.

Currently, insufficiency, and to a greater extent deficiency of 25(OH) D, is a pandemic affecting the predominant part of the general population, including children and adolescents [13].

The global consensus on the treatment and prevention of rickets recommends the prophylactic intake of vit D at a dosage of 400 IU/day in children of the first year of life at least 600 IU / day - in children older than one year [14]. Currently, there is a draft National Program "Vit D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction" (2017), which is based on existing consensus and recommendations [15,16].

**Materials and methods.** Clinical observational Case-Control study. The paper examines the data of patients who were on inpatient treatment in the nephrology department of the Regional Children's Clinical Hospital (Karaganda) with a diagnosis of chronic kidney disease. The observation period was 2018-2021. The case group included 36 children from

0 to 17 years of age inclusive with a diagnosis of chronic kidney disease (CKD) with vit D deficiency.

The control group included 54 children from 0 to 17 years old inclusive with a diagnosis of CKD with insufficient vit D levels and with normal vit D content. The sources of information were the medical records of the inpatient patient (f-003/u), extracts from the medical record of the inpatient patient (f-027-1/u).

-The criteria for inclusion of patients in the study were:

+ children's age;

+ the presence of CKD of different stages.

-Exclusion criteria:

+non-compliance with the criteria for inclusion in the study;

+refusal of the patient's parent from further participation in the study.

+ To conduct the study, the approval of the bioethics Committee in the JSC "MUK" dated September 27, 2019, Protocol No. 2

The glomerular filtration rate was calculated using the Schwartz formula [<https://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii/>]:

$GFR = \text{Height (cm)} / \text{serum creatinine (mmol/L)} \times \text{coefficient (ml/min/1.73 m}^2\text{)}$ .

The level of glomerular filtration rate (GFR) standardized on the body surface below 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> was considered a criterion for reducing kidney function.

All the children we observed with a decrease in glomerular filtration rate (GFR <60 ml/min / 1.73 m<sup>2</sup>) for 3 months were treated with stage 3 chronic kidney disease.

To describe the central position and absolute spread of the data, the mean value and standard deviation "M ± S" were used, and to estimate the relative spread, the coefficient of variation V was used, which characterizes the uniformity of the indicator and allows you to compare the uniformity of different indicators, regardless of their scale and units of measurement. If the coefficient of variation is less than 10 %, then the degree of data dispersion is considered insignificant, from 10% to 20% – average, more than 20 % and less than or equal to 33% – significant; if the value of the coefficient of variation does not exceed 33%, then the aggregate is considered homogeneous, if more than 33%, then heterogeneous. To describe the structure of the indicator, the median and quartiles "Me" and minimum and maximum were used to estimate the range of fluctuations of the indicator "Min; Max".

Statistical processing of the obtained results was carried out by nonparametric methods, the reliability of differences betwixt qualitative data was assessed using the criterion  $\chi^2$  Pearson. Differences were considered significant (\* – p < 0.05, \*\* – p < 0.01, \*\*\* – p < 0.001).

If the ratio of the difference of the compared averages to the difference error is less than 2, then the discrepancy betwixt the averages was considered unproven, if the ratio is not greater than 2, then it was considered non-random.

To establish the relationship betwixt the individual indicators, the correlation coefficient was determined.

The correlation coefficient of Spearman's nonparametric method was used to assess the differences in the frequency of signs in the compared groups.

To test the null hypothesis that Spearman's general

correlation coefficient is equal to zero with the competing hypothesis  $H_1: \rho \neq 0$  at the significance level  $\alpha$ , it is necessary to calculate the critical point:

$$T_{kp} = t(\alpha, k) \cdot \sqrt{\frac{1-p^2}{n-2}}$$

where "n" is the sample size;

"p" is Spearman's sample correlation coefficient:

$t(\alpha, k)$  - the critical point of the two-sided critical region, which is found by the table of critical points of the Student's distribution, by the level of significance of  $\alpha$  and the number of degrees of freedom  $k = n - 2$ . when  $|p| < T_{kp}$  - no reasons to reject the null hypothesis. The correlation betwixt qualitative characteristics is insignificant. when  $|p| > T_{kp}$  - the null hypothesis is rejected. There is a significant correlation betwixt qualitative characteristics. The level of statistical significance was fixed at the error probability level of 0.05.

Statistical data processing was performed using the Statistica 10 and SAS JMP 11 application software packages.

During statistical data processing, methodological guidelines on the main methodological techniques of statistical analysis in biological and medical research were used [4].

### Results

Analysis of the incidence and frequency of chronic kidney disease in children.

In the nephrological department of the Regional Children's Clinical Hospital during 2020-2022, 1,643 children with pathology of the urinary system received treatment.

Among the examined children, stage 1 CKD in 90 children (70.0%), stage 2 CKD in 17 children (18.9%), stage 3 CKD in 8 children (8.9%), stage 5 CKD in 2 children (2.2%). (Figure 1)

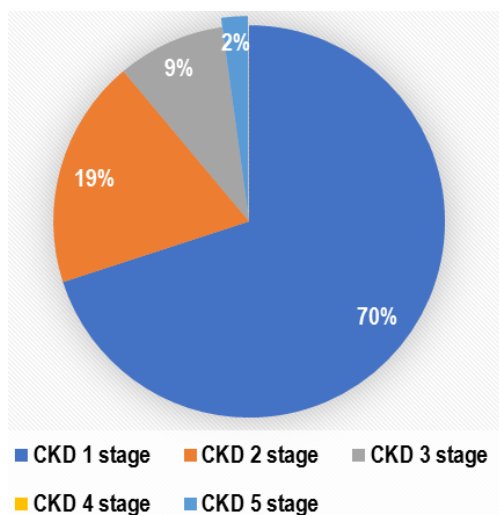


Figure 1. The structure of the incidence of CKD by stages.

The main causes of the development of chronic kidney disease in children have been identified: UTI is a complicated by urinary syndrome - 59%, congenital malformations - 24%, glomerular diseases - 17%. Significant features of the clinical course were determined: arterial hypotension syndrome - 32.88%; arterial

hypertension syndrome - 30.14%; left ventricular hypertrophy - 38.36%; anemia - 50.68%; increased uric acid in the blood - 38.36%; secondary hyperparathyroidism - 41.1%.

According to the results of the study, vit D deficiency was diagnosed in 36 people (40%), insufficiency in 17 people (18.9%), normal vit D levels in 37 people (41.1%). (Figure 1). The prevalence of vit D deficiency and insufficiency in children is 54 (54.8%) per 100 people. (Figure 2).

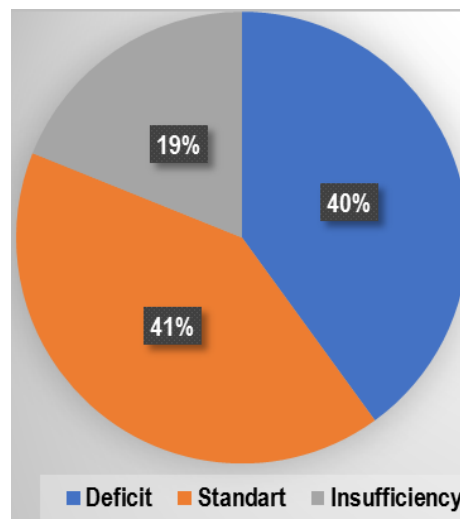


Figure 2. Prevalence of vit D deficiency in children.

Remark The level of reliability of the differences in absolute frequencies betwixt the groups was determined by the criterion z (\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ).

It was found that vit D deficiency increases from stage to stage, while it is detected in 52% of children at the second stage, and reaches a maximum deficiency at the fifth stage, decreasing by 10 times.

When analyzing qualitative indicators using the Z-criterion, arterial hypertension was significantly more common in children with CKD with vit D deficiency and in children with CKD without vit D deficiency in the main group-58%, compared with the control group-16%, urinary syndrome in the main group -66%, in the control group - 18%, edema in the main group was found in 77%, in the control group - in 33%. Sweating was significantly more common in children of the main group-83%, control group-29%, proteinuria in children of the main group-80%, control group-31%, irritability in the main group -83%, control group -24%. There was a statistically significant increase in temperature in children of the main group -77%, control - 35% of cases, fatigue in the main group - 86% of children, in the control group - 29%, frequent urination in the main group was found in 61% of children, in the control group - in 31% of the studied. The relationship betwixt factorial and performance characteristics is statistically significant at a significance level of  $p < 0.05$ . (Figure 3. Comparative characteristics of qualitative indicators in children with CKD with vit D deficiency and in children with CKD without vit D deficiency).

The data obtained in this study correspond to data in other scientific papers, according to which irritability, fatigue, sweating are most common in children with vit D deficiency.

Table 1. Comparative characteristics of qualitative indicators using the Z-criterion in children with CKD with vit D deficiency and in children with CKD without vit D deficiency.

Indicator		Main group		Control group		Test statistics: z	p- value
		36		54			
		abs	%	abs	%		
Gender	M	13	36,11	21	38,889	-0,266276851	0,790
	W	23	63,89	33	61,111	0,266276851	0,790
Arterial hypertension	No	15	41,6667	45	83,333	-4,107919181	<0,001
	Yes	21	58,3333	9	16,667	4,107919181	<0,001
bacteriuria	No	15	41,6667	34	62,9623	-1,987391816	0,047
	Yes	21	58,3333	20	37,037	1,987391816	0,047
paleness	No	13	36,1111	39	72,222	-3,397948297	0,001
	Yes	23	63,8889	15	27,778	3,397948297	0,001
pain during urine-emission	No	20	55,5556	37	68,519	-1,250199346	0,211
	Yes	16	44,4444	17	31,481	1,250199346	0,211
hematuria	No	23	63,8889	37	68,519	-0,456435465	0,648
	Yes	13	36,1111	17	31,481	0,456435465	0,648
dysuric syndrome	No	21	58,3333	18	33,333	2,344725476	0,019
	Yes	15	41,6667	36	66,667	-2,344725476	0,019
leukocyturia	No	14	38,8889	29	53,704	-1,378422823	0,168
	Yes	22	61,1111	25	46,296	1,378422823	0,168
urinary syndrome	No	12	33,3333	44	81,481	-4,615465416	<0,001
	Yes	24	66,6667	10	18,519	4,615465416	<0,001
edema	No	8	22,2222	36	66,667	-4,132202659	<0,001
	Yes	28	77,7778	18	33,333	4,132202659	<0,001
burdened heredity	No	26	72,2222	34	62,963	0,912870929	0,361
	Yes	10	27,7778	20	37,037	-0,912870929	0,361
increase in relative density	No	16	44,4444	36	66,667	-2,091045107	0,037
	Yes	20	55,5556	18	33,333	2,091045107	0,037
sweats	No	6	16,6667	38	70,37	-4,993078212	<0,001
	Yes	30	83,3333	16	29,63	4,993078212	<0,001
proteinuria	No	7	19,4444	37	68,519	-4,562640436	<0,001
	Yes	29	80,5556	17	31,481	4,562640436	<0,001
irritability	No	6	16,6667	41	75,926	-5,513691294	<0,001
	Yes	30	83,3333	13	24,074	5,513691294	<0,001
decreased appetite	No	14	38,8889	37	68,519	-2,778933897	0,005
	Yes	22	61,1111	17	31,481	2,778933897	0,005
concomitant diseases	No	27	75	42	77,778	-0,305233848	0,760
	Yes	9	25	12	22,222	0,305233848	0,760
stage of CKD	1	24	66,6667	39	72,222	-0,563436169	0,573
	2	5	13,8889	12	22,222	-0,989469127	0,322
	3	5	13,8889	3	5,5556	1,360931352	0,174
	4	0	0	0	0		
	5	2	5,5556	0	0	0,891401	0,373
temperature	No	8	22,2222	35	64,815	-3,962965617	0,191
	Yes	28	77,7778	19	35,185	3,962965617	<0,001
fatigue	No	5	13,8889	38	70,37	-5,255237015	<0,001
	Yes	31	86,1111	16	29,63	5,255237015	<0,001
frequent urination	No	14	38,8889	37	68,519	-2,778933897	<0,001
	Yes	22	61,1111	17	31,481	2,778933897	0,005

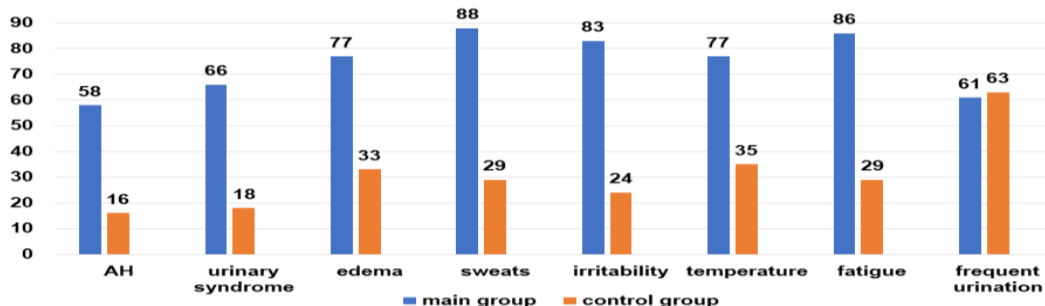


Figure 3. Comparative characteristics of qualitative indicators in children with CKD with vit D deficiency and in children with CKD without vit D deficiency.

Table 2. Comparative characteristics of qualitative indicators using the Z-criterion in children of the main group, depending on gender.

Indicator		Girls		Boys		Test statistics: z	p-value abs
		23		13			
		abs	%	abs	%		
AH	No	9	39,13043	6	AH	No	9
	Yes	14	60,86956	7	53,84615	Yes	14
bacteriuria	No	12	52,17391	3	bacteriuria	No	12
	Yes	11	47,82608	10	76,92307	Yes	11
palesness	No	7	30,43478	6	pain during urine-emission	No	7
	Yes	16	69,56521	7	53,84615	Yes	16
pain during urine-emission	No	15	65,21739	5	hematuria	No	15
	Yes	8	34,78260	8	61,53846	Yes	8
hematuria	No	17	73,91304	6	dysuric syndrome	No	17
	Yes	6	26,08695	7	53,84615	Yes	6
dysuric syndrome	No	10	43,47826	11	leukocyturia	No	10
	Yes	13	56,52173	2	15,38461	Yes	13
leukocyturia	No	11	47,82608	3		No	11
	Yes	12	52,17391	10	76,92307	Yes	12
urinary syndrome	No	7	30,43478	5	urinary syndrome	No	7
	Yes	16	69,56521	8	61,53846	Yes	16
edema	No	5	21,73913	3	edema	No	5
	Yes	18	78,26086	10	76,92307	Yes	18
burdened heredity	No	17	73,91304	9	burdened heredity	No	17
	Yes	6	26,08695	4	30,76923	Yes	6
increase in relative density	No	11	47,82608	5	increase in relative density	No	11
	Yes	12	52,17391	8	61,53846	Yes	12
sweats	No	3	13,04347	3	sweats	No	3
	Yes	20	86,95652	10	76,92307	Yes	20
proteinuria	No	4	17,39130	3	proteinuria	No	4
	Yes	19	82,60869	10	76,92307	Yes	19
irritability	No	4	17,39130	2	irritability	No	4
	Yes	19	82,60869	11	84,61538	Yes	19
decreased appetite	No	10	43,47826	4	decreased appetite	No	10
	Yes	13	56,52173	9	69,23076	Yes	13
concomitant diseases	No	17	73,91304	10	concomitant diseases	No	17
	Yes	6	26,08695	3	23,07692	Yes	6
stage of CKD	1	18	78,26086	6	stage of CKD	1	18
	2	2	8,695652	3	23,07692	2	2
	3	1	4,347826	4	30,76923	3	1
	4	0	0	0	0	4	0
	5	2	8,695652	0	0	5	2
temperature	No	4	17,39130	4	temperature	No	4
	Yes	19	82,60869	9	69,23076	Yes	19
fatigue	No	4	17,39130	1	fatigue	No	4
	Yes	19	82,60869	12	92,30769	Yes	19
frequent urination	No	9	39,13043	5	frequent urination	No	9
	Yes	14	60,86956	8	61,53846	Yes	14

When analyzing the data obtained, a statistically significant relationship betwixt qualitative laboratory, clinical indicators and gender was not revealed.

**Table 3. Comparative characteristics of qualitative indicators using the Z-criterion in children of the control group, depending on gender.**

Indicator		Girls		Boys		Test statistics: z	p-value abs
		33		21			
		abs	%	abs	%		
AH	No	30	90,9091	15	AH	No	30
	Yes	3	9,09091	6	28,571	Yes	3
bacteriuria	No	18	54,5455	16	bacteriuria	No	18
	Yes	15	45,4545	5	23,81	Yes	15
paleness	No	23	69,697	16	paleness	No	23
	Yes	10	30,303	5	23,81	Yes	10
pain during urine-emission	No	25	75,7576	12	pain during urine-emission	No	25
	Yes	8	24,2424	9	42,857	Yes	8
hematuria	No	20	60,6061	17	hematuria	No	20
	Yes	13	39,3939	4	19,048	Yes	13
dysuric syndrome	No	12	36,3636	6	dysuric syndrome	No	12
	Yes	21	63,6364	15	71,429	Yes	21
leukocyturia	No	16	48,4848	13	leukocyturia	No	16
	Yes	17	51,5152	8	38,095	Yes	17
urinary syndrome	No	28	84,8485	16	urinary syndrome	No	28
	Yes	5	15,1515	5	23,81	Yes	5
edema	No	22	66,6667	14	edema	No	22
	Yes	11	33,3333	7	33,333	Yes	11
burdened heredity	No	18	54,5455	16	burdened heredity	No	18
	Yes	15	45,4545	5	23,81	Yes	15
increase in relative density	No	20	60,6061	16	increase in relative density	No	20
	Yes	13	39,3939	5	23,81	Yes	13
sweats	No	27	81,8182	11	sweats	No	27
	Yes	6	18,1818	10	47,619	Yes	6
proteinuria	No	24	72,7273	13	proteinuria	No	24
	Yes	9	27,2727	8	38,095	Yes	9
irritability	No	25	75,7576	16	irritability	No	25
	Yes	8	24,2424	5	23,81	Yes	8
decreased appetite	No	23	69,697	14	decreased appetite	No	23
	Yes	10	30,303	7	33,333	Yes	10
concomitant diseases	No	22	66,6667	20	concomitant diseases	No	22
	Yes	11	33,3333	1	4,7619	Yes	11
stage of CKD	1	23	69,697	16	stage of CKD	1	23
	2	8	24,2424	4	19,048	2	8
	3	2	6,06061	1	4,7619	3	2
	4	0	0	0	0	4	0
	5	0	0	0	0	5	0
temperature	No	21	63,6364	14	temperature	No	21
	Yes	12	36,3636	7	33,333	Yes	12
fatigue	No	27	81,8182	11	fatigue	No	27
	Yes	6	18,1818	10	47,619	Yes	6
frequent urination	No	27	81,8182	10	frequent urination	No	27
	Yes	6	18,1818	11	52,381	Yes	6

When analyzing the data obtained, in the control group, frequent urination was significantly more common in boys – 52%, in girls - 18%.

The relationship betwixt factorial and performance characteristics is statistically significant at a significance level of  $p < 0.05$ .

**Discussion**

To date, chronic kidney disease in children is a complex multidisciplinary problem due to the development of frequent complications from many organ systems, often accompanied by disability, a significant deterioration in the quality of life of children and teenagers, as well as a high



risk of mortality [1-2, 4-5]. Moreover, CKD in childhood is characterized by its clinical course features, which are of fundamental importance and deserve special attention in terms of diagnosis and development of patient management tactics. At the same time, to date, despite the achievements of modern nephrology and pediatrics, the issues of early detection and reduction of the risk of complications of CKD remain unresolved, which requires the use of preventive measures and their adequate correction [10, 15].

The studied data indicate a high incidence of nephrological pathology in children, the number of which continues to increase annually. In 2022, the incidence reached 620 cases (in 2020 – 492 children,  $p < 0.001$ ). Thus, the dynamics of morbidity is disappointing. There is an annual increase (in 2020, renal pathology was diagnosed in 492 children, and in 2021 – 531 children (an increase of 7.9%), in 2022 – 620 children (an increase of 16.7%). Thus, the increase from 2020 to 2022 was 26% ( $p < 0.001$ ). **The main causes about development of chronic kidney disease in children have been identified:** UTI is complicated by urinary syndrome - **59%**, **congenital malformations - 24%**, **glomerular diseases - 17%**. **Significant features of the clinical course were determined:** **arterial hypotension syndrome - 32.88%**; **arterial hypertension syndrome - 30.14%**; **left ventricular hypertrophy - 38.36%**; **anemia - 50.68%**; **increased uric acid in the blood - 38.36%**; **secondary hyperparathyroidism - 41.1%**.

When analyzing qualitative indicators using the Z - criterion, children with CKD with vit D deficiency and children with CKD without vit D deficiency were significantly more distributed in

- arterial hypertension in the main group – 58%, in the control group – 16%,
- urinary syndrome in the main group – 66%, in the control group – 18%,
- edema in the main group occurred in 77%, in the control group - in 33%.
- sweating in children of the main group-83%, control-29%,
- proteinuria in children of the main group-80%, control-31%,
- irritability in the main group -83%, in the control group-24%.

Statistically significant was:

- increase in body temperature in children of the main group -77%, control – 35% of cases,
- fatigue in the main group – 86% of children, in the control group – 29%,
- frequent urination in the main group occurred in 61% of children,
- in the control group – in 31% of the examined.

The relationship betwixt factorial and performance characteristics is statistically significant at a significance level of  $p < 0.05$ .

According to the results of the study, vit D deficiency was diagnosed in 36 people (40%), insufficiency in 17 people (18.9%), normal vit D levels in 37 people (41.4%). The prevalence of vit D deficiency and insufficiency in children is 54 cases (54.8%) per 100 people.

It has been found that vit D deficiency increases from stage to stage, while it is detected in 52% of children at the

second stage, and reaches a maximum deficiency at the fifth stage, decreasing by 10 times. When analyzing statistically significant correlations in children of the main group, there is a strong direct relationship betwixt the level of vit D and GFR, the level of vit D and the stage of CKD [6-11]. The results obtained in our study also indicated a relationship betwixt clinical signs and vit D levels. A naturally strong inverse relationship betwixt vit D levels and arterial hypertension, sweating, irritability, edema, fatigue, and decreased appetite was revealed. Correlation analysis showed an inverse relationship of average strength betwixt vit D contents and laboratory indicators such as proteinuria, urinary syndrome. There is also an inverse relationship of weak strength betwixt the vit D index and concomitant diseases.

In children of the control group, there is also a strong direct relationship betwixt the level of vit D and GFR, the level of vit D and the stage of CKD. Correlation analysis showed an inverse relationship of average strength betwixt vit D levels and clinical manifestations such as edema, irritability, fatigue, hypertension, decreased appetite. In the control group, there is an inverse relationship of weak strength betwixt the vit D index and concomitant diseases. There is an inverse relationship betwixt vit D levels and laboratory indicators: hematuria, proteinuria, urinary syndrome.

The results of this study demonstrate that vit D deficiency is common in children with CKD. Determination of vit D levels in children with CKD is important for timely correction and prevention of further progression of CKD. Timely replacement therapy will improve the quality of life of a child with CKD and prevent the development of complications.

#### **Contribution of the authors:**

*Dyussenova S.B. - scientific consulting, work with the editorial board.*

*Sarmankulova G. A. and Tlegenova K. S. – examination of children in the department, selection of children for analysis. Sabieva M.M. – search for literature. Kurilova V. V. – statistical processing of the material.*

#### **Conflict of interest:** not stated

**Financing:** *There are no sources of financing. The material for this article has not been submitted for publication in other publications.*

#### **Literature:**

1. *Канатбаева А.Б. и др.* Результаты сплошного скрининга по раннему выявлению хронической болезни почек у жителей г. Алматы // Нефрология и диализ. 2012. Т.14 (2). С. 109-113.

2. Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК. Версия: Клинические протоколы МЗ РК - 2014 (Казахстан). Утверждено на Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан протокол №10 от «04» июля 2014 года. (<http://diseases.medelement.com>) (Дата обращения: 22.05.2023).

3. Хроническая болезнь почек у детей РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК) Клинические протоколы МЗ РК - 2019 (Казахстан). Одобрено Объединенной комиссией по качеству



медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «05» декабря 2022 года. Протокол №175. (<http://diseases.medelement.com>) (Дата обращения: 04.05.2023).

4. Койчубеков Б.К. Биостатистика. Учебное пособие. Караганда: КГМУ, 2014. – 106 с.

5. Bikbov B. et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. 2020. Vol. 395(10225). P.709-733. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.

6. Brück K. et al. Translational research in nephrology: Chronic kidney disease prevention and public health // *Clin. Kidney J.* 2015. Vol. 8, № 6. P. 647–655.

7. Freudenberg N. Healthy-food procurement: using the public plate to reduce food insecurity and diet-related diseases // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. № 4(5). pp. 383–4.

8. Giles-Corti B., Vernez-Moudon A., Reis R., Turrell G. et al. City planning and population health: a global challenge // *Lancet*. 2016. № 388(10062). pp. 2912–24.

9. Johansen K.L. et al. US renal data system 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States // *American Journal of Kidney Diseases*. 2021. Vol. 77, № 4. P. A7-A8.

10. Jha V. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives // *The Lancet*. 2013. Vol. 382, №. 9888. pp. 260-272.

11. Kickbusch I., Allen L., Franz C. The commercial determinants of health // *Lancet Glob Health*. 2016. № 4(12). pp. e895–6.

12. Mills K.T., Xu Y., Zhang W., Bundy J.D., et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010 // *Kidney Int.* 2015. № 88(5). pp. 950–7.

13. Moosa M.R., Maree J.D., Chirehwa M.T., Benatar S.R. Use of the 'Accountability for reasonableness' approach to improve fairness in accessing dialysis in a

middle-income country // *PLoS One*. 2016. № 11(10). e0164201.

14. Muralidharan A., White S. The need for kidney transplantation in low- and middle-income countries in 2012: an epidemiological perspective // *Transplantation*. 2015. № 99(3). pp. 476–81.

15. Norton J.M., Moxey-Mims M.M., Eggers P.W., Narva A.S., et al. Social determinants of racial disparities in CKD // *J Am Soc Nephrol*. 2016. № 27(9). pp. 2576–95.

16. Olowu W.A., Niang A., Osafo C., Ashuntantang G., et al. Outcomes of acute kidney injury in children and adults in sub-Saharan Africa: a systematic review // *Lancet Glob Health*. 2016. № 4(4). e242–50.

#### References [1-4]:

1. Kanatbaeva A.B. i dr. Rezultaty sploshnogo skrininga po rannemu vyyavleniyu khronicheskoi bolezni pochek u zhitelei g. Almaty ]. *Nefrologiya i dializ* [Results of the screening for chronic kidney disease in population of Almaty-city]. 2012. T.14 (2). pp. 109-113. [in Russian].

2. Respublikanskii tsentr razvitiya zdavookhraneniya MZ RK. Versiya: Klinicheskie protokoly MZ RK - 2014 (Kazakhstan). Utverzhdeno na Ekspertnoi komissii po voprosam razvitiya zdavookhraneniya Ministerstva zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan protokol №10 ot «04» iyulya 2014 goda. (<http://diseases.medelement.com>) (Accepted: 22.05.2023).

3. Khronicheskaya bolezni' pochek u detei RCRZ (Respublikanskii tsentr razvitiya zdavookhraneniya MZ RK) Klinicheskie protokoly MZ RK - 2019 (Kazakhstan). Odobreno Obyedinennoi komissiei po kachestvu meditsinskikh uslug Ministerstva zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot «05» dekabrya 2022 goda. Protokol №175(<http://diseases.medelement.com>) (Accepted: 04.05.2023).

4. Kojchubekov B.K. Biostatistika. Uchebnoe posobie [Biostatistics. Tutorial]. Karaganda: KGMU, 2014. – 106 p.

#### Контактная информация:

Дюсенова Сандугаш Болатовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии НАО «Медицинский университет Караганды»,

Почтовый адрес: 100028, г. Караганда, микрорайон Голубые пруды дом 13 квартира 227;

E-mail: Dyusenova@qmu.kz Dyusenova@mail.kz.

Телефон: +77014720912

Получена: 24 Декабря 2022 / Принята: 12 Августа 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.014

УДК 616.348-002.44-092:612.017.1

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

**Хафиза С. Жетписбаева<sup>1</sup>, Капура С. Адрисова<sup>2</sup>,  
Бекболат А. Жетписбаев<sup>3</sup>, Нуржамал Д. Иманбаева<sup>1</sup>,  
Карашаш М. АскарOVA<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> Медицинский центр «I Clinic», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Евразийский национальный университет им Л.Н. Гумилева, г. Астана, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Актуальность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относится язвенный колит, обусловлена распространенностью заболевания среди лиц трудоспособного возраста, хроническим рецидивирующим прогрессирующим течением, вкладом аномального иммунного ответа в развитие деструктивного воспаления стенки кишки. Понимание иммунных механизмов ВЗК с вовлечением компонентов врожденного и адаптивного иммунитета, в том числе минорных лимфоцитов при язвенном колите, позволит расширить представления о их патогенетической роли в развитии и поддержании хронического воспаления.

**Материалы и методы.** Объектом исследования явились пациенты с язвенным колитом на базе отделения проктологии и абдоминальной хирургии Восточно-Казахстанского областного медицинского объединения (ВК ОМО) г. Усть-Каменогорска. Исследование является наблюдательным, аналитическим, разновидность «случай контроль», сплошным для исследуемой группы. Изучены иммунологические показатели с включением минорных лимфоцитов методом иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови с помощью моноклональных антител, определены концентрации IgA, IgM, IgG методом ИФА, НСТ-тест спонтанный и стимулированный.

Статистические расчеты проводились с помощью программных пакетов версии Statistica 5.0 и Microsoft Excel. Также проводились расчеты шансов фактора риска в исследуемых группах с помощью новой статистической программы StatTech (Статтех) h v. 1.2.0 (разработчик - ООО. «Статтех», Россия).

**Результаты исследования** свидетельствует о вовлечении в патогенез язвенного колита, наряду с CD4+Т-лимфоцитами, лимфоидных клеток с цитотоксической активностью, в том числе, минорных: CD8+Т-лимфоциты, Т-НК, имеющих провоспалительную направленность. В механизмах повреждения и поддержания хронического воспаления при язвенном колите участвуют также неспецифические факторы защиты оксидазных систем фагоцитирующих клеток с высвобождением активных форм кислорода (АФК) и провоспалительных цитокинов макрофагального происхождения.

**Выводы.** Комплексное изучение факторов иммунной системы при язвенном колите откроет перспективы в понимании иммунологических механизмов, задействованных в патогенезе хронического воспаления.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, иммунопатогенез, минорные лимфоциты.

### Abstract

## IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF ULCERANT COLITIS

**Khafiza S. Zhetpisbayeva<sup>1</sup>, Kapura S. Adrisova<sup>2</sup>, Bekbolat A. Zhetpisbaev<sup>3</sup>,  
Nurzhamal D. Imanbayeva<sup>1</sup>, Karashash M. Askarova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University", Astana Kazakhstan;

<sup>2</sup> I Clinic Medical Center, Astana, Kazakhstan;

<sup>3</sup> L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan.

**Introduction.** The relevance of inflammatory bowel diseases (IBD), which includes ulcerative colitis, is due to the prevalence of the disease among people of working age, chronic relapsing progressive course, and the contribution of an abnormal immune response to the development of destructive inflammation of the intestinal wall. Understanding the immune mechanisms of IBD with the involvement of components of innate and adaptive immunity, including minor lymphocytes in ulcerative colitis, will expand our understanding of their pathogenetic role in the development and maintenance of chronic inflammation.

**Materials and methods:** The study is observational, analytical, "case control" type, continuous for the study group. The object of the study were patients with inflammatory diseases of the large intestine on the basis of the Department of Proctology and Abdominal Surgery of the East Kazakhstan Regional Medical Association in Ust-Kamenogorsk city.

The immunological parameters with the inclusion of minor lymphocytes were studied. Immunological studies included immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes using monoclonal antibodies, determination of the concentration of IgA, IgM, IgG by ELISA, spontaneous and stimulated NST-test

Statistical calculations were carried out using the Statistica5.0 and MicrosoftExcel software packages. The odds of the risk factor in the study groups were also calculated using the new statistical program StatTech h v. 1.2.0 (developer - Stattech LLC, Russia).

**The results of the study** indicate the involvement in the pathogenesis of ulcerative colitis, along with CD4 + T-lymphocytes, of lymphoid cells with cytotoxic activity, including minor ones: CD8 + T-lymphocytes, T-NK, which have a pro-inflammatory orientation. The mechanisms of damage and maintenance of chronic inflammation in ulcerative colitis also involve nonspecific protection factors of oxidase systems of phagocytic cells with the release of reactive oxygen species (ROS) and pro-inflammatory cytokines of macrophage origin (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ).

**Conclusions.** A comprehensive study of the factors of the immune system in ulcerative colitis will open up prospects for understanding the immunological mechanisms involved in the pathogenesis of chronic inflammation.

**Key words:** *inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, immunopathogenesis, minor lymphocytes.*

Түйіндеме

## ОЙЫҚ ЖАРАЛЫ КОЛИТ ПАТОГЕНЕЗІНІҢ ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

**Хафиза С. Жетписбаева<sup>1</sup>, Капура С. Адрисова<sup>2</sup>,  
Бекболат А. Жетписбаев<sup>3</sup>, Нуржамал Д. Иманбаева<sup>1</sup>,  
Карашаш М. Аскарлова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> "Астана медицина университеті" КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «I Clinic» медициналық орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Ойық жаралы колитке жататын ішектің қабыну ауруларының (ІҚА) өзектілігі аурудың еңбекке қабілетті жастағы адамдар арасында таралуына, созылмалы қайталанатын прогрессивті ағымға, ішек қабырғасының деструктивті қабынуының дамуына қалыпты емес иммундық жауаптың үлесіне байланысты. Туа біткен және адаптивті иммунитеттің компоненттерін, соның ішінде ойық жаралы колиттегі минорлы лимфоциттерді қамтитын ІҚА иммундық механизмдерін түсіну олардың созылмалы қабынуды дамыту мен сақтаудағы патогенетикалық рөлі туралы түсініктерін кеңейтеді.

**Материалдар мен әдістер:** Зерттеу нысаны Өскемен қаласының Шығыс Қазақстан облыстық медициналық бірлестігінің (ШҚ ОМО) проктология және абдоминальды хирургия бөлімшесінің базасында тоқ ішектің қабыну аурулары бар науқастар болды. Зерттеу бақылау, аналитикалық, "іс-бақылау" болып табылады, зерттеу тобы үшін үздіксіз. Миноурлы лимфоциттерді қосумен иммунологиялық көрсеткіштер зерттелді: моноклоналды антиденелер арқылы перифериялық қан лимфоциттерін иммунофенотиптеу, ИФА арқылы IgA, IgM, IgG концентрациясын анықтау, өздігінен және ынталандырылған НСТ сынағы кірді.

Статистикалық есептеулер Statistica 5.0 және Microsoft Excel нұсқаларының бағдарламалық пакеттері арқылы жүргізілді. Сондай - ақ, StatTech (Статтех) h v. 1.2.0 (әзірлеуші-ЖШҚ "Статтех", Ресей) жаңа статистикалық бағдарламасының көмегімен зерттеу топтарында тәуекел факторының коэффициенттерін есептеу жүргізілді.

**Зерттеу нәтижелері** CD4+T-лимфоциттермен қатар, цитотоксикалық белсенділігі бар лимфоидты жасушалардың, ойық жаралы колиттің патогеніне қатысуын көрсетеді, оның ішінде: CD8 + T-лимфоциттер, қабынулық бағыты бар T-NK. Ойық жаралы колит кезінде зақымдану және созылмалы қабынудың сақталу механизмдеріне фагоциттеуші жасушалардың оксидазалық жүйелері белсенді оттегі түрлерін (ОБТ) және макрофагтық қабынуды шақыратын цитокиндерді шығарумен қорғаудың спецификалық емес факторлары да қатысады.

**Қорытындылар.** Ойық жаралы колиттегі иммундық жүйенің факторларын жан-жақты зерттеу созылмалы қабыну патогенезіне қатысатын иммунологиялық механизмдерді түсінуге мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** *ішектің қабыну аурулары, ойық жаралы колит, иммунопатогенез, кіші лимфоциттер.*

### Библиографическая ссылка:

Жетписбаева Х.С., Адрисова К.С., Жетписбаев Б.А., Иманбаева Н.Д., Аскарлова К.М. Иммунологические аспекты патогенеза язвенного колита // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 118-126. doi 10.34689/SH.2023.25.4.014

Zhetpisbayeva Kh.S., Adrisova K.S., Zhetpisbaev B.A., Imanbayeva N.D., Askarova K.M. Immunological aspects of the pathogenesis of ulcerant colitis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 118-126. doi 10.34689/SH.2023.25.4.014

Жетписбаева Х.С., Адрисова К.С., Жетписбаев Б.А., Иманбаева Н.Д., Аскарлова К.М. Ойық жаралы колит патогенезінің иммунологиялық аспектілері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б.118-126. doi 10.34689/SH.2023.25.4.014

### Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (ЯК), представляют хронические рецидивирующие прогрессирующие иммуноопосредованные заболевания. Деструктивное иммунное воспаление стенки кишки, обусловлено дисрегуляцией врожденного и адаптивного иммунного ответа по отношению к компонентам нормальной микрофлоры на фоне генетической предрасположенности и воздействия факторов внешней среды [2,12].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) были и остаются одной из одной из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии по распространенности заболевания среди лиц трудоспособного возраста, склонности к хронизации, тяжести течения и частоте осложнений, инвалидизации и летальности [11, 4].

Несмотря на многочисленные исследования, этиологический фактор в развитии ЯК и БК, остается не выявленным [29]. Большинство исследователей называют в качестве значимых причин в развитии ВЗК сложное взаимодействие генетических, микробных, экологических и других факторов, вовлеченных в процесс регуляции иммунной системы [9,15,16].

Обсуждается роль кишечной микробиоты в индукции патологического иммунного ответа [30, 24, 18] вследствие срыва иммунологической толерантности и активации иммунных реакций на уровне слизистой оболочки [27].

Установлена важная патогенетическая роль IL-17 в индукции, поддержании и прогрессировании хронического кишечного воспаления у пациентов с ВЗК [23]. Это проявляется массивной инфильтрацией Th17 клеток в воспаленной слизистой оболочке кишечника у пациентов с ВЗК. Рост и дифференцировка Th17 лимфоцитов, а также секреция IL-17 стимулируется цитокином ИЛ-23, который помимо Th17 оказывает действие на  $\gamma\delta$ T-лимфоциты, T-NK-клетки, а также моноциты и макрофаги, в свою очередь также секретирующие IL-17 [8,20]. Увеличение уровней цитокинов IL-4, IL-17A у больных ЯК указывает на участие Th2-, Th17- субпопуляций лимфоцитов в патогенезе хронического воспаления [3].

Обновленная информация о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника свидетельствует, что врожденный иммунный ответ не менее важен для индукции воспаления кишечника у пациентов, чем адаптивный [21]. Главными клеточными эффекторами врожденного иммунитета при этом выступают макрофаги и NK-клетки [17]. Активация макрофагов, которые, в свою очередь, продуцируют широкий спектр цитокинов, часть из которых в виде провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6), обуславливает признаки воспаления и манифестации заболевания, происходит в результате Th1 иммунного ответа у пациентов с ЯК с высвобождением соответствующих цитокинов [7].

Остаются открытыми вопросы вовлечения минорных популяций лимфоцитов, в том числе NKT лимфоцитов при ЯК и БК. В исследовании иммунологического профиля лимфоцитов

периферической крови пациентов с ВЗК изменения минорных популяций лимфоидных клеток с увеличением количества NK-клеток и T-NK-клеток наблюдались только при БК [5]. Это позволяет авторам предположить различный иммунологический профиль в патогенезе БК и ЯК. Рассматривается двойственная роль NKT-клеток: участие в поддержании кишечного гомеостаза и индукция воспаления в слизистой при ВЗК [19]. Естественные Т-киллеры (Т-NK) могут быть ответственны за aberrантную продукцию провоспалительного IL-13.

Полученные данные показывают роль минорных клеточных популяций с провоспалительной / регуляторной свойствами в патогенезе БК, дополняют информацию о вовлечении клеток адаптивного и врожденного иммунного ответа в патогенез болезни.

Таким образом, принимая к сведению успехи в диагностике и лечении ВЗК, напрямую связанные с изучением иммунопатогенеза, целью работы явилось получение новых научных данных и уточнение представления об иммунопатогенетических механизмах, задействованных в развитии хронического воспаления путем дальнейшего исследования компонентов иммунной системы, в том числе отдельных минорных популяций при язвенном колите.

### Материалы и методы исследования

Тип исследования: «случай контроль». В комплексное обследование включены больные воспалительными заболеваниями толстой кишки на базе отделения проктологии и абдоминальной хирургии Восточно-Казахстанского областного медицинского объединения (ВК ОМО) г. Усть-Каменогорска в период 2015- 2018 гг. *Критерии включения* - пациенты с установленным диагнозом язвенного колита на основании комплекса клинических данных и результатов лабораторных, эндоскопических и гистологических исследований. Отбор участников исследования производился среди больных в отделении с заболеваниями желудочно-кишечного-тракта. В выборку вошли пациенты с диагнозом «язвенный колит», который относится к орфанным заболеваниям. То есть к моменту начала исследования уже имеется информация об исходе (заболевании), поэтому сформированы две группы: группа «случаев», то есть тех, у кого есть интересующий исход (язвенный колит), и группа «контроля», то есть лиц, у которых нет изучаемого исхода. Включение участников в группу «случаев» проводили сплошным методом в связи с изучением такого редкого заболевания, как язвенный колит, когда все пациенты состоят на учете.

Основную аналитическую группу составили 42 пациента с ЯК в возрасте от 20 до 65 лет (20 женщин и 22 мужчин). Средний возраст обследованных пациентов составил - 36,1 года. Контрольная группа состояла из 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Все пациенты подписали информированное согласие.

При отборе основной группы исследования *исключали пациентов* с острыми инфекционными заболеваниями, острой коронарной патологией, онкологическими заболеваниями любой локализации, хронической патологией органов дыхания, печени, мочевыделительной системы.

По протяженности воспалительного процесса при ЯК эндоскопически определялись: дистальный у 11 человек (26,2%), левосторонний у 8 (19%), субтотальный и тотальный колит – у 10 и 13 человек (23,8% и 31% соответственно); периоды обострения воспалительного процесса с определением степени активности: минимальная, умеренная, резко выраженная (максимальная).

#### **Иммунологические показатели оценивали по состоянию клеточного, гуморального и фагоцитарного компонентов иммунной системы.**

Мононуклеары (МПК) периферической крови пациентов выделяли путем наслаивания разведенной равным объемом физиологического раствора периферической крови на градиент плотности фикоколл-верографина, равный 1,077 г/см<sup>3</sup> с последующим центрифугированием в течение 30 мин при 1500 об/мин. Клеточный осадок дважды отмывали в физиологическом растворе (10 мин при 1500 об/мин).

Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили на проточном цитофлуориметре «BECKMAN COULTER с помощью моноклональных антител против следующих молекул: CD3, CD4, CD8, CD25, CD16, CD3CD16/CD56 с регистрацией результатов».

Концентрацию IgA, IgM, IgG определяли методом ИФА.

Функциональные резервы Т-лимфоцитов исследовали в реакции торможения миграции лейкоцитов на фитогемагглютинин (ФГА). После инкубации в термостате в течение 18 часов при 37°С оценивали уровень миграции лейкоцитов в капилляре под микроскопом с помощью окуляр-микрометра. Учитывали отношение зоны миграции в опыте с ФГА к миграции в контроле (физиологический раствор). Результаты отражали в индексах миграции (ИМ), переводя их затем в проценты. Чем больше ИМ в процентах, тем более высоким был уровень фактора, ингибирующего миграцию лейкоцитов (соответственно высокое значение функциональной активности по данным РТМЛ с ФГА).

НСТ-тест спонтанный и стимулированный. Состояние фагоцитарной системы оценивали по функциональной активности нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза. Постановку НСТ-теста осуществляли в тесте восстановления нитросинего тетразолия [14]. Результаты оценивали путем подсчета процента формазан-положительных полиморфноядерных лейкоцитов под микроскопом с иммерсией.

#### *Статистический анализ*

Полученные результаты исследования были обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с использованием компьютерной обработки с помощью программных пакетов версии Statistica 5.0 и Microsoft Excel. Определялось М-среднее арифметическое. При расчете стандартной ошибки среднего арифметического -  $m$  измерялось среднее квадратическое отклонение -  $\sigma$ . Вычислялся 95% доверительный интервал для среднего выборки. Оценка достоверности различий между группами производилась параметрическим методом по критерию  $t$  Стьюдента, основанная на нормальности выборки данных. Статистически значимые различия

определяли путем сравнения критического  $t$ -критерия Стьюдента для требуемого уровня значимости при  $p=0,05$ , указанным в таблице, с рассчитанным значением критерия.

Также проводился автоматизированный анализ данных в режиме онлайн с помощью новой статистической программы StatTech (Статтех) h v. 1.2.0 (разработчик - ООО. "Статтех", Россия). Проводились расчеты шансов найти фактор риска в основной и контрольной группе, их отношения, представленных количественными показателями с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ) по формуле.

#### **Результаты исследования**

При иммунофенотипировании Т-клеток у больных дистальным язвенным колитом (ЯК) выявлялось статистически значимое снижение относительного содержания CD4+клеток и подавление МИФ-продуцирующей активности лимфоцитов. Напротив, количество естественных Т-NK и, особенно, натуральных киллеров (NK) повышалось (таблица 1). Шанс относительного риска заболевания в группе пациентов с дистальным колитом и отношение шансов (OR) по показателям Т-NK клеток составили - 1,300. По NK-клеткам при дистальном колите шанс относительного риска развития заболевания, и отношение шансов составили 1.686. Это означает, что у группы «случаев» выше шансы быть подверженным в прошлом воздействию указанных факторов риска на изучаемый исход.

Экспрессия CD25 рецептора для ИЛ-2 не отличалась от контроля.

Гуморальный иммунитет проявлялся повышением уровня иммуноглобулина IgG до 11,2г/л, статистически значимо превышающим этот показатель у доноров ( $P<0,05$ ). Неспецифическая резистентность по показателям НСТ-теста спонтанного и стимулированного не отличалась от показателей доноров.

Прогрессирование дистального колита в левосторонний колит с умеренной (66%) и минимальной степенью активности (34%) сопровождалось статистически значимым умеренным повышением содержания CD8+клеток, максимальным повышением числа Т-NK клеток (таблица 1), активацией гуморального иммунитета с повышением среднего уровня иммуноглобулинов всех основных классов: IgA, IgM, IgG до 2,6г/л, 1,3 г/л, и 10,9 г/л соответственно относительно контрольной группы ( $P<0,05$ ), активацией факторов неспецифической защиты по результатам спонтанного и стимулированного НСТ-теста (рисунок 1,  $P<0,05$ ).

Кроме того, отмечено статистически значимое снижение относительного содержания CD25+клеток, NK-клеток, угнетение МИФ-продуцирующей активности CD4Th1+клеток по результатам реакции торможения миграции лейкоцитов на ФГА (таблица 1).

Таким образом, результаты проведенных иммунологических исследований показывают, что левосторонний ЯК характеризуется активацией гуморального иммунитета, а также оксидазных систем фагоцитирующих клеток и повышением количественного содержания цитотоксических CD8+ и Т-NK клеток. Расчет



относительного риска и шансов, их соотношения (OR) по показателям Т-НК клеток был максимальный и составил 2,333. Шанс фактора риска по НСТ-спонтанному и стимулированному и отношение шансов составили 1,205 и 1,586 соответственно. Шанс найти фактор риска по СД8+ и НК-клеткам в данной подгруппе отсутствовал.

Иммунофенотипирование лимфоцитов в группе больных субтотальным язвенным колитом с различной

степенью активности в стадии обострения выявило статистически незначимое повышение относительного числа СД8+клеток в среднем до 29,5%, тогда как абсолютное содержание СД8+клеток у 40% больных превышало уровень контроля в 1,8 раза ( $0,862 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $P < 0,05$ , (таблица 1). Функциональная активность Тh1-клеток, показатели Т-НК и НК-клеток не отличались от контроля.

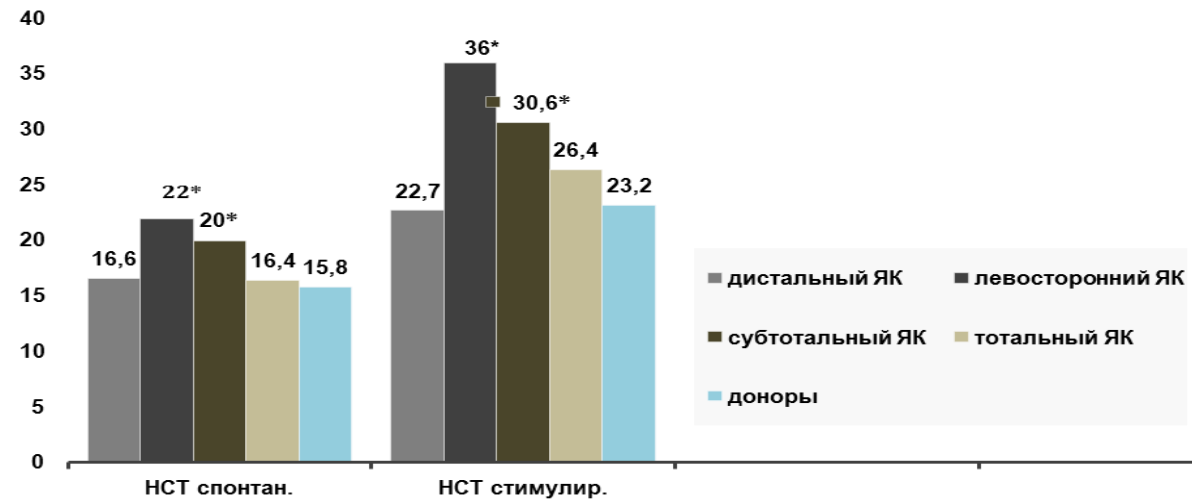
Таблица 1.

**Показатели клеточного иммунитета у больных язвенным колитом (M ± доверительный интервал).**

Table 1. Indicators of cellular immunity in patients with ulcerative colitis (M ± confidence interval).

Показатель	Воспалительные заболевания кишечника (ЯК)				Доноры, n=25
	дистальный ЯК, n=11	левосторонний ЯК, n=8	субтотальный ЯК, n=10	тотальный ЯК, n=13	
Лейкоциты·10 <sup>9</sup> /л	8,7*(7,5-9,9)	7,1(5,3-8,8)	6,6(5,2-7,9)	6,7(5,7-7,7)	5,4(4,8-5,9)
Лимфоциты, %	31,6(25,1-38,1)	30,0*(25,9-34,1)	26,9*(22,4-31,4)	27,7*(24,2-31,3)	35,7(31,8-39,6)
СД3+, %	68,9(60,1-77,7)	79,8(66,7-92,9)	74,4(62,3-86,6)	79,5(66,8-92,2)	73,0(62,2-83,8)
СД4+, %	33,2*(31,2-35,2)	44,1(41,4-46,8)	38,3(35,6-41,0)	36,8(34,6-38,9)	41,3(35,5-46,8)
СД8+, %	26,2(23,8-28,6)	32,0*(29,6-34,4)	29,5(27,0-32,0)	41,5*(38,75-44,2)	25,2(22,4-28,1)
СД25+, %	3,0(2,65-5,35)	2,2*(2,0-2,41)	2,9(2,5-3,3)2	2,8(2,5-3,1)	2,8(2,41-3,2)
ИТМЛ, %	17,5*(15,2-19,9)	15,7*(11,6-19,8)	21,4(17,9-24,9)	19,7*(16,4-23,0)	25,7(21-30,4)
Т-НК, %	3,9*(3,7-4,1)	7,0*(5,5-8,5)	3,0(2,2-3,8)	5,3*(3,9-6,7)	2,4(2,2-2,6)
НК, %	17,2*(15,4-18,9)	7,1*(5,9-8,3)	10,2(8,8-11,9)	10,6(8,6-12,6)	12,7(10,9-14,5)

Примечание: \* - достоверность различий у больных в сравнении с донорами,  $p < 0,05$



Примечание: \* - достоверность различий у больных в сравнении с донорами.

**Рисунок 1. Показатели неспецифических факторов защиты у больных ЯК**

(Figure 1 Indicators of nonspecific protection factors in UC patients).

Также наблюдалось статистически значимое повышение показателей функциональной активности фагоцитирующих клеток по результатам спонтанного и стимулированного НСТ-теста (рисунок 1, ( $P < 0,05$ ). Расчет относительного риска и шансов, их соотношения (OR) при субтотальном язвенном колите по показателю НСТ-спонтанного составил 1,205, стандартная ошибка отношения шансов (S) составила 0,487. Расчет этих показателей по НСТ-стимулированному был 1,348, стандартная ошибка отношения шансов (S)- 0,404.

Реакция гуморального иммунитета в группе больных субтотальным ЯК проявлялась повышением среднего уровня IgG до  $11,7 \pm 0,8$  г/л и снижением IgM до  $0,83 \pm 0,07$  г/л в сравнении с показателями доноров, различия статистически значимы ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, иммунный ответ у больных субтотальным язвенным колитом характеризовался

тенденцией к повышению числа СД8+ клеток, активацией гуморальных реакций иммунитета, функциональной активности фагоцитирующих клеток, выявлением относительного риска и шансов, их соотношения по показателям НСТ-теста.

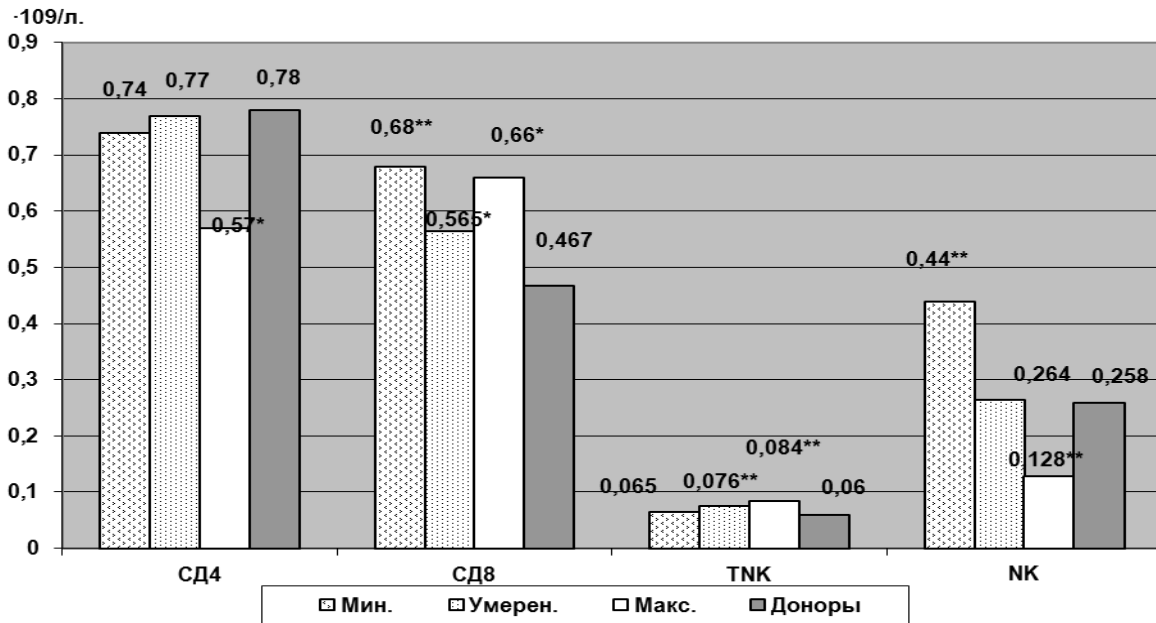
Тотальный ЯК максимальной степени активности наблюдался в 95% случаев. В исследовании установлено статистически значимое, выраженное повышение числа СД8+ клеток, умеренное повышение содержания Т-НК клеток в периферической крови пациентов данной группы (таблица 1). Расчет относительного риска и шансов, и их соотношения по показателям ТНК-клеток составил 1,767. Шанс фактора риска и отношение шансов в данной группе по показателям СД8+клеток составил 1,584.

МИФ-продуцирующая активность Т-лимфоцитов умеренно снижалась. Напряженность гуморального

иммунитета характеризовалась статистически значимым повышением концентрации IgG и IgM, тогда как метаболическая активность фагоцитов уже не отличалась от показателей доноров.

Анализ результатов исследования у больных ЯК в зависимости от степени активности показал, что общими закономерностями изменений иммунитета по мере повышения степени активности заболевания являются прогрессирующее повышение числа ТНК и снижение содержания НК-клеток, повышение

количества CD8+ клеток независимо от степени активности (рисунок 2), активация гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты при умеренной и максимальной активности. Угнетение функционального потенциала Т-лимфоцитов (МИФ-продуцирующей активности) при умеренной и максимальной степени активности может быть связано с необходимостью включения механизмов иммуорегуляции в связи с одновременной активизацией гуморальных реакций иммунитета.



Примечание: \*, \*\*-достоверность различий у больных в сравнении с донорами  $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$

Рисунок 2. Показатели иммунитета в зависимости от степени активности ЯК.

(Figure 2. Immunity indicators depending on the degree of UC activity).

Так, повышение спонтанного НСТ-теста при умеренной степени активности ЯК ( $20,3 \pm 1,2\%$ ) показывает состояние метаболической активности неактивированных *in vitro* гранулоцитов крови на антигенное раздражение с повышением активности и интенсивности фагоцитоза. Повышение НСТ-теста стимулированного при максимальной степени активности ЯК в среднем по группе ( $28,1 \pm 1,5\%$ ) позволяет оценить функциональный резерв нейтрофильных гранулоцитов и готовность к осуществлению завершённого фагоцитоза.

**Обсуждение**

Характерным для ЯК считается Th2 тип иммунного ответа, при котором увеличивается продукция ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, последний из которых (ИЛ-13), в свою очередь, повышает цитотоксический эффект Т-НК-клеток на эпителиальные клетки кишечника, способствуя развитию иммунопатологического процесса с последующим цитолизом и формированием язвенных поражений [25]. Th2 тип иммунного ответа при ЯК подтверждается повышением синтеза иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG).

Т-НК клетки кроме CD3 рецептора несут свойственные НК клеткам CD16,56 рецепторы и сочетают в себе черты как НК-, так и Т-лимфоцитов, занимают промежуточное положение между клетками врождённого и адаптивного иммунитета, [26, 28]. Являясь минорной субпопуляцией Т-НК-клетки играют важную

роль в регуляции направленности действия иммунного ответа в поддержании местного иммунологического гомеостаза слизистой кишечника [1]. Для Т-НК клеток характерен «активированный» фенотип, т.е. на них представлены маркеры, свойственные активированным Т-лимфоцитам: CD69, CD95, CD44. Активированные Т-НК-клетки продуцируют большие количества цитокинов: IFN- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-22, TNF- $\alpha$ , которые модулируют активность CD4+ Т-лимфоцитов, NK и В-клеток [22]. Установлена их способность активировать созревание моноцитов в ответ на воздействие антигена. С помощью своего Т-клеточного рецептора Т-НК-клетки прямо распознают необычные гликолипиды, которые присутствуют на поверхности ряда бактерий.

В процессе развития Т-НК-лимфоцитов в тимусе происходит инвариантная перегруппировка генов TCR [10]. Они имеют много общих черт с инвариантными Т-клетками, ассоциированными со слизистой (mucosal-associated invariant T-cells, MAIT). Эти клетки тропны к кишечному эпителию, активируются антигенами многих бактерий и выделяют ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , запуская Th1-путь иммунного ответа, способствуя привлечению нейтрофилов в очаг воспаления. Это указывает на наличие общих механизмов патогенеза язвенного колита и болезни Крона [7]. Продуцируемые провоспалительные цитокины участвуют в индукции и поддержании



воспаления, включая экспансию Т-клеток с цитотоксической активностью, активацию и дифференцировку В-клеток с переключением их на продукцию антибактериальных антител IgG.

Полученные нами результаты при дистальном, левостороннем и тотальном язвенном колите позволяют предполагать, что повышение числа Т-клеток с фенотипом CD8+, Т-NK клеток у пациентов данных групп и NK клеток только у пациентов с дистальным ЯК обуславливает значительный цитотоксический потенциал и, вероятно, их участие в механизмах повреждения и поддержания хронического воспаления при язвенном колите. При этом следует отметить наибольшее увеличение числа NK клеток при дистальном язвенном колите, Т-NK клеток при левостороннем колите, CD8+ клеток - при тотальном язвенном колите, хотя в аналогичных исследованиях других авторов [5] изменения минорных популяций лимфоидных клеток с увеличением количества NK-клеток и Т-NK-клеток, наблюдались только при болезни Крона. Это еще раз указывает на наличие общности механизмов патогенеза язвенного колита и болезни Крона.

Расчеты относительного риска и шансов, и отношения шансов в исследуемых группах показывают в численном выражении то, насколько отсутствие или наличие определённого исхода связано с присутствием или отсутствием определённого фактора в конкретной статистической группе, т.е. наличие связи между клинической формой язвенного колита и факторами риска, представленными показателями Т-NK, CD8+, NK клеток.

Отмеченное уменьшение числа CD4+ клеток при максимальной степени активности язвенного колита может быть вызвано их экстравазацией и накоплением этих клеток в очаге воспаления с последующей реализацией провоспалительного потенциала [28]. Слизистая оболочка толстой кишки при ВЗК инфильтрируется активированными CD4+ Т-клетками. По мнению авторов, CD4+Т-лимфоциты являются ключевым звеном адаптивного иммунитета, реагирующим на патогенное влияние микрофлоры, и доминирующей субпопуляцией клеток иммунного воспалительного процесса, ведущего к развитию ВЗК.

Выявленная активация неспецифических факторов защиты по результатам спонтанного и стимулированного НСТ-теста при левостороннем и субтотальном язвенном колите, а также повышение НСТ-теста спонтанного при умеренной степени активности ЯК и НСТ-теста стимулированного при максимальной степени активности ЯК дает свидетельство о состоянии функциональных резервов оксидантного механизма бактерицидности фагоцитирующих клеток, их участии в патогенезе заболевания, поддержании хронического воспаления за счет повышенной продукции и высвобождения в очаге медиаторов воспаления, активных форм кислорода и оксида азота. Напротив, по мнению других авторов [6, 13], рецидив язвенного колита сопряжен с нарушениями фагоцитарного звена иммунной системы, снижением активности и интенсивности фагоцитоза, отсутствием возрастания метаболической активности нейтрофилов. Шансы найти фактор риска в исследуемых группах, их соотношения показали связь между определенным исходом (активность язвенного колита) и факторами

риска, представленными показателями спонтанного и стимулированного НСТ-теста.

### **Заключение**

Анализ результатов иммунологического обследования больных язвенным колитом в рамках данного исследования свидетельствует о вовлечении в патогенез заболевания, наряду с CD4+Т-лимфоцитами, лимфоидных клеток с цитотоксической активностью, в том числе, минорных (CD8+Т-лимфоциты, Т-NK), имеющих провоспалительную направленность.

Активация неспецифических факторов защиты при ЯК, отражающих оксидантные системы фагоцитирующих клеток с высвобождением активных форм кислорода (АФК) и медиаторов воспаления/цитокинов макрофагального происхождения (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), указывает на их важную патогенетическую роль в механизмах повреждения и поддержания хронического воспаления при язвенном колите.

Состояние гуморального иммунитета при ЯК с повышением синтеза иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG) свидетельствует об их участии в патогенезе заболевания.

Таким образом, иммунопатогенез ЯК представляет собой нарушение во всех звеньях иммунной системы с вовлечением минорных лимфоидных клеток, которое, при наличии генетической предрасположенности, дефектов эпителиального барьера, микробного дисбиоза и воздействия факторов окружающей среды, играет важную роль в развитии ВЗК. Результаты исследования показали, что иммунологические показатели, для которых шанс найти фактор риска и отношение шансов выше 1, дают основание предполагать вероятность существования связи определенного фактора в конкретной статистической группе (CD8+Т-лимфоциты, Т-NK, NK-клетки, спонтанный и стимулированный НСТ-тест) с развитием определённого исхода (язвенного колита).

Полученные данные будут способствовать уточнению представлений о механизмах развития ЯК, вносящих вклад в накопление научных знаний. Установленные факторы риска, с которыми есть вероятность связи с развитием хронического воспалительного процесса в кишечнике, также могут быть рекомендованы в качестве дополнительных диагностических критериев активности язвенного колита.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют об отсутствии конфликта интересов.

### **Вклад авторов:**

*Жетписбаева Х.С.* – разработка концепции и дизайна исследования, обзор литературы, написание 1 варианта статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

*Адрисова К.С.* – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

*Жетписбаев Б.А.* – обзор литературы, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

*Иманбаева Н.Д.* – корректировка выводов, утверждение окончательного варианта статьи.

*Аскарлова К.М.* - проверка статистических результатов, утверждение окончательного варианта статьи.

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

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

#### Литература:

1. Акинфиева О.В., Бубнова Л.Н., Бесмельцев С.С. NKT-клетки: характерные свойства и функциональная значимость для регуляции иммунного ответа // Онкогематология. 2010. Т. 5. № 4. С. 39–47.
2. Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Лозинская М.Ю. Факторы патогенеза язвенного колита: мейнстрим-2020 // Бюллетень сибирской медицины. 2021. 20(2). С.130–138
3. Валеева А.Р., Скороходкина О.В. Роль Th 17 лимфоцитов в индукции аутоиммунного воспаления при язвенном колите // Российский Аллергологический журнал. 2017.- №1.- С.22-23
4. Главнов П.В., Лебедев Н.Н., Кащенко В.А., Варзин С.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (Обзор литературы) // Вестник СПбГУ. Сер.11. -2015. -Вып.4. -С. 48-68.
5. Зафранская А.Ю., Адамович А.В., Воробей А.М. Старостин Д.Б. Фенотипический профиль лимфоидных клеток периферической крови пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22. №6. С.1131-1140.
6. Ильяшенко М.Г., Тарасова Г.Н., Федотова Е.Н., Чумакова Е.А. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от клинических характеристик заболевания // Практическая медицина. 2012. Т.62. N7. С.170-173
7. Конович Е.А., Широких К.Е., Халиф И.Л., Шапина М.В. Цитокины толстой кишки при тяжелой форме язвенного колита // РЖГК. 2016. №1.С.93-98.
8. Костарева О.С., Габдулхаков А.Г., Коляденко И.А., Гарбер М.Б., Тищенко С.В. Интерлейкин -17: функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени // Успехи биологической химии. 2019. Т. 59. С. 393–418.
9. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Великанов Е.В. Болезнь Крона: этиопатогенез, диагностика и консервативное лечение. Пособие для врачей. – Москва, 2016. – 67с
10. Образцов И.В., Широких К.Е., Шапина М.А., Сухина М.А., Халиф И.Л. Иммунофенотипирование Т-лимфоцитов для дифференциальной диагностики свищей прямой кишки при болезни Крона. Пилотное исследование // Колопроктология. 2016. № 4 (58). С.32-41.
11. Першко А.М., Гриневич В.Б., Соловьев И.А., Шотик А.В., Курило Д.П. Частные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. №5. С.140-149.
12. Сизякина Л.П., Тарасова Г.Н., Добаева Н.В. Эволюция взглядов на иммунопатогенез воспалительных заболеваний // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, выпуск 132. 2017. № 8. С.57-61.
13. Ткачев А.В., Мкртыян Л.С., Беловолова Р.А., Девликамова Т.А. Диагностическая значимость иммунологических параметров при различных формах язвенного колита // Междисциплинарный вестник Северного Кавказа. 2019. №14(2). С.334-338.
14. Шубич М.Г., Медникова В.Г. Значение теста

восстановления нитросинового тетразолия для изучения функциональной активности нейтрофилов // Лабораторное дело. 1978. №5. С.195-198.

15. Ahluwalia B., Moraes L., Magnusson M.K., Ohman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases and mechanisms of biological therapy // Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2018. V.53. pp. 379-389.
16. Ananthakrishnan A.N., Bernstein C.N., Iliopoulos D., Macpherson A., Neurath M.F., Ali R.A.R., Vavricka S.R., Fiocchi C. Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2018. 15, PP.39–49.
17. Bennett M.S., Round J.L., Leung D.T. Innate-like lymphocytes in intestinal infections // Curr. Opin. Infect. Dis., 2015. Vol. 28- no. 5. PP. 457-463.
18. Cohen L.J., Cho J.H., Gevers D., Chu H. Genetic Factors and the Intestinal Microbiome Guide Development of Microbe-Based Therapies for Inflammatory Bowel Diseases // Gastroenterology. 2019. 156(8),pp.2174–2189.
19. van Dieren J.M., van der Woude C.J. et al. Roles of CD1d-restricted NKT cells in the intestine // Inflamm. Bowel Dis., 2007. V.13. №9. 1146-1152.
20. Gaffen S.L., Jain R., Garg A.V., Cua D.J. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing // Nat Rev Immunol. 2014 Sep;14(9):585-600. doi: 10.1038/nri3707. PMID: 25145755; PMCID: PMC4281037.
21. Guan Q.A. Comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease // J. Immunol. Res., 2019. 7247238. doi: 10.1155/2019/7247238. PMID: 3188630.
22. Hegde S., Chen X., Keaton J.M., Reddington F., Besra G.S., Gumperz J.E. NKT cells direct monocytes into a DC differentiation pathway // J. Leukoc. Biol., 2007. Vol. 81. №. 5. pp. 1224–1235.
23. Lee S.H., Kwon J.E., Cho M.L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease // Intest Res. 2018 Jan;16(1):26-42. doi: 10.5217/ir.2018.16.1.26. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29422795; PMCID: PMC5797268.
24. Nigar S., Yamamoto Y., Okajima T., Sato T., Ogita T., Shimosato T. Immune synergistic oligodeoxynucleotide from *Lactobacillus rhamnosus* GG enhances the immune response upon co-stimulation by bacterial and fungal cell wall components // Anim. Sci. J. 2018. 89. pp. 1504–1511.
25. la Scaleia R., Stoppacciaro A., Oliva S., Morrone S., di Nardo G., Santoni A., Cucchiara S., Palmieri G. NKG2D/ligand dysregulation and functional alteration of innate immunity cell populations in pediatric IBD // Inflamm. Bowel Dis, 2012. - Vol. 18.- PP. 1910-1922.
26. Schönrich G., Raftery M.J. CD1-restricted T cells during persistent virus infections: “sympathy for the devil” // Front Immunol. 2018. vol. 9. PP. 1–16. doi: 10.3389/fimmu.2018.00545.
27. Souza H.S.P. de Immunopathogenesis of IBD: current state of the art / H. S. P. de Souza, C. Fiocchi // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015. V. 13 № 1 PP.13–27.
28. Torina A., Guggino G., Pio M., Manna L., Sireci G. The Janus face of NKT cell function in autoimmunity and infectious diseases // Int. J. Mol. Sci. 2018.- Vol. 19.- no. 440. -PP. 1–10. doi: 10.3390/ijms19020440.
29. Wallace K.L., Zheng L.B., Kanazawa Y., Shih D.Q. Immunopathology of inflammatory bowel disease //

World J Gastroenterol. 2014 Jan 7;20(1):6-21. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.6. PMID: 24415853; PMCID: PMC3886033.

30. Xu X.R., Liu C.Q., Feng B.S., Liu Z.J. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease // World J Gastroenterol. 2014 Mar 28;20(12):3255-64. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3255. PMID: 24695798; PMCID: PMC3964397.

#### References: [1-14]

1. Akinfiyeva O.V., Bubnova L.N., Bessmel'cev S.S. NKT-kletki: kharakternyye svoystva i funktsional'naya znachimost' dlya regulyatsii immunnogo otveta [NKT cells: characteristic properties and functional significance for the regulation of the immune response]. *Onkogematologiya* [Oncohematology]. 2010. Vol. 5. No.4. pp. 39-47. [in Russian]

2. Bikbavova G.R., Livzan M.A., Lozinskaja M.Ju. Faktory patogeneza yazvennogo kolita: meinstrim-2020. [Factors of pathogenesis of ulcerative colitis: mainstream-2020]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2021. 20 (2).pp.130–138. [in Russian] [ ]

3. Valeeva A.R., Skorohodkina O.V. Rol' Th 17 limfotsitov v induksii autoimmunnogo vospaleniya pri yazvennom kolite [The role of Th 17 lymphocytes in the induction of autoimmune inflammation in ulcerative colitis]. *Rossiiskii Allergologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Allergology]. 2017. No. 1. p.22-23. [in Russian]

4. Glavnov P.V., Lebedev N.N., Kashhenko V.A., Varzin S.A. Yazvennyi kolit i bolezn' Krona. Sovremennoe sostoyanie problemy etiologii, rannei diagnostiki i lecheniya (Obzor literatury) [Ulcerative colitis and Crohn's disease. The current state of the problem of etiology, early diagnosis and treatment (Literature review)] // *Vestnik SPB GU* [Vestnik SPB GU]. Ser.11. 2015. V.4. pp. 48-68. [in Russian]

5. Zafranskaya A.Ju., Adamovich A.V., Vorobej A.M., Starostin D.B., Fenotipicheskii profil' limfoidnykh kletok perifericheskoi krovi patyentov s vospalitel'nymi zabolovaniyami kishechnika [Phenotypic profile of peripheral blood lymphoid cells of patients with inflammatory bowel diseases]. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology]. 2020. Vol. 22. No. 6. pp.1131-1140. [in Russian]

6. Il'jashenko M.G., Tarasova G.N., Fedotova E.N., Chumakova E.A. Fagotsitarnaya aktivnost' neutrofil'nykh granulotsitov u bol'nykh s vospalitel'nymi zabolovaniyami kishechnika v zavisimosti ot klinicheskikh kharakteristik zabolovaniya. [Phagocytic activity of neutrophil granulocytes in patients with inflammatory bowel diseases depending on the clinical characteristics of the disease]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine]. 2012. Vol.62. N7. pp.170-173. [in Russian]

7. Konovich E.A., Shirokih K.E., Halif I.L., Shapina M.V. Tsitokiny tolstoi kishki pri tyazheloi forme yazvennogo kolita [Cytokines of the colon in severe ulcerative colitis] // *RZhGGK* [RZHGGK]. 2016. No.1.p.93-98. [in Russian]

8. Kostareva O.S., Gabdulhakov A.G., Koljadenko I.A., Garber M.B., Tishhenko S.V. Interleukin-17: funktsional'nye i strukturnye osobennosti; ispol'zovanie v kachestve terapevticheskoi misheni [Interleukin-17: functional and structural features; use as a therapeutic target]. *Uspekhi biologicheskoi khimii* [Advances in biological chemistry]. 2019. Vol. 59. pp. 393-418. [in Russian]

9. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Velikanov E.V. Bolezn' Krona: etiopatogenez, diagnostika i konservativnoe lechenie [Crohn's disease: etiopathogenesis, diagnosis and conservative treatment]. *Posobie dlya vrachei* [A manual for doctors]. Moscow, 2016. p. 67. [in Russian]

10. Obrazcov I.V., Shirokih K.E., Shapina M.A., Suhina M.A., Halif I.L. Immunofenotipirovanie T-limfocitov dlja differencial'noj diagnostiki svishhej prjamoj kishki pri bolezn' Krona. Pilotnoe issledovanie [Immunophenotyping of T-lymphocytes for differential diagnosis of rectal fistulas in Crohn's disease. Pilot study.] // *Koloproktologija*. [Coloproctology] - 2016.- № 4 (58). - Pp.32-41. [in Russian]

11. Pershko A.M., Grinevich V.B., Solov'ev I.A., Shotik A.V., Kurilo D.P. Chastnye voprosy patogeneza vospalitel'nykh zabolovaniy kishechnika [Particular issues of pathogenesis of inflammatory bowel diseases]. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology]. 2018. No.5. pp.140-149. [in Russian]

12. Sizjakina L. P., Tarasova G. N., Dobaeva N. V. Evolyutsiya vzglyadov na immunopatogenez vospalitel'nykh zabolovaniy [Evolution of views on the immunopathogenesis of inflammatory diseases]. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology], Issue 132. 2017. №8. C.57-61. [in Russian]

13. Tkachev A.V., Mkrtyan L.S., be Belovolova R. A., Devlikamova T.A. Diagnosticheskaya znachimost' immunologicheskikh parametrov pri razlichnykh formakh yazvennogo kolita [Diagnostic significance of immunological parameters in various forms of ulcerative colitis.]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza* [Inter-Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2019 №14(2). pp.334-338. [in Russian]

14. Shubich M.G., Mednikova V.G. Znachenie testa vosstanovleniya nitrosinogo tetrazoliya dlya izucheniya funktsional'noi aktivnosti neutrofilov [The significance of the nitrosine tetrazolium recovery test for studying the functional activity of neutrophils]. *Laboratornoe delo* [Laboratory business]. 1978. No.5. pp.195-198. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Жетписбаева Хафиза Салимовна** - профессор кафедры внутренних болезней №4 НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Казахстан, Астана, Z05T3K5 (010000), ул. Алихана Бокейхана, 27/2, кв. 169.

**E-mail:** Hafiza-j@yandex.kz.

**Телефон:** +7 705 250 25 68

Received: 06 June 2023 / Accepted: 10 August 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.015

UDC 616.71-007.61+591.463.4

## THE INFLUENCE OF IMPORTANT RISK FACTORS ON THE INCIDENCE OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA. IN THE POPULATION OF KAZAKHSTAN

**Asset M. Kussainov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8816-5357>

**Ainash B. Salmenbaeva**<sup>1</sup>, **Malika E. Musulmanbek**<sup>1</sup>,

**Tolkyn A. Bulegenov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-00016145-9649>

**Nazarbek B. Omarov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Kuat D. Akimzhanov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8608-0771>

**Muratkan T. Kuderbayev**<sup>1</sup>, **Vladimir B. Kolyado**<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup> City Hospital №1, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NCJSC «Semey Medical University», Department of neurology, ophthalmology and otorhinolaryngology, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> NCJSC «Semey Medical University», Department of Hospital and Pediatric Surgery, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup> University Hospital NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>6</sup> «Altai State Medical University» Ministry of health of the Russian Federation, Barnaul city, Russian Federation.

### Abstract

**Relevance.** Over the past decades, increasingly used tools to measure the life quality of BPH patients.

**Aim.** This study evaluated some risk factors of the Kazakh population for the analysis of benign prostatic hyperplasia in Semey, East-Kazakhstan region. Three types of risk factors such as prostate volume, glomerular filtration rate, age have been studied.

**Materials and methods.** 812 benign prostatic hyperplasia patients were carried out. These patients were recruited from clinical Kidney Centre. The study subjects were divided on the basis of Age groups, PV groups and GFR groups. To determine the normal distribution of statistical data, we used the Shapiro-Wilk Test. The confidence interval was calculated using the Wald method.

**Results.** The average age of patients with BPH was  $68.4 \pm 15.7$  years. Also in our study, we found that the mean PV for all patients was 45.4 ml. This was in accordance with that of Kazakh population. Mean prostate volume of BPH patients in Glomerular filtration rate groups was found to be  $45.4 \pm 9.38$  ml/min ( $p=0.003$ ). PV was found to be higher in group with reduced glomerular filtration rate.

**Conclusion.** Prostate gland volume of patients increased significantly with increasing age. Lower Glomerular Filtration Rate is dependent risk factor for prostatic growth.

**Keywords:** *benign prostatic hyperplasia, Kazakhstan, mortality, epidemiology.*

### Резюме

## ВЛИЯНИЕ ВАЖНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НАСЕЛЕНИЯ КАЗАХСТАНА

**Асет М. Кусаинов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8816-5357>

**Айнаш Б. Сальменбаева**<sup>1</sup>, **Малика Е. Мусулманбек**<sup>1</sup>,

**Толкын А. Булегенов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-00016145-9649>

**Назарбек Б. Омаров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Кuat Д. Акимжанов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8608-0771>

**Мураткан Т. Кудербаев**<sup>1</sup>, **Владимир Б. Колядо**<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup> Городская больница №1, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра неврологии, офтальмологии и оториноларингологии, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра госпитальной и детской хирургии, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> Университетский госпиталь НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>6</sup> «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул, Российская Федерация.

**Актуальность.** За последние десятилетия все чаще используются научные методы для изучения качества жизни больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

**Цель.** В данном исследовании оценивались факторы риска развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин, проживающих в г. Семей Восточно-Казахстанской области. Изучались три типа факторов риска: объем предстательной железы, скорость клубочковой фильтрации и возраст.

**Материалы и методы.** Обследовано 812 больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Исследование проводилось в медицинском учреждении «Почечный центр» г. Семей. Объекты исследования были разделены на группы на основе возраста, объема предстательной железы и скорости клубочковой фильтрации. Для определения нормального распределения статистических данных мы использовали Критерий Шапиро-Уилка. Доверительный интервал рассчитывался с использованием метода Вальда.

**Результаты.** Средний возраст больных ДГПЖ составил  $68,4 \pm 15,7$  года. Также в нашем исследовании мы обнаружили, что средний объем предстательной железы для всех пациентов составил  $45,4 \text{ см}^3$ . Это соответствовало казахскому населению. Средний объем предстательной железы у больных ДГПЖ в группах со скоростью клубочковой фильтрации составил  $45,4 \pm 9,38$  мл/мин ( $p=0,003$ ). Установлено, что объем предстательной железы выше в группе со сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

**Заключение.** Объем предстательной железы больных значительно коррелирует с возрастом. Низкая скорость клубочковой фильтрации является зависимым фактором риска роста объема предстательной железы.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, Казахстан, смертность, эпидемиология.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАН ХАЛҚЫНЫҢ ҚУЫҚ АСТЫ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРСІЗ ГИПЕРПЛАЗИЯСЫ АУРУШАҢДЫҒЫНА ӘСЕР ЕТЕТІН ҚАУІП ҚАТЕР ФАКТОРЛАРЫ

Әсет М. Кусаинов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8816-5357>

Айнаш Б. Сальменбаева<sup>1</sup>, Малика Е. Мусулманбек<sup>1</sup>,

Толқын А. Булегенов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-00016145-9649>

Назарбек Б. Омаров<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

Қуат Д. Акимжанов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8608-0771>

Мураткан Т. Кудербаев<sup>1</sup>, Владимир Б. Колядо<sup>6</sup>

<sup>1</sup> «Семей медицина университеті» ҚеАҚ, Хирургиялық пәндер кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Қалалық аурухана №1, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Семей медицина университеті» ҚеАҚ, Неврология, офтальмология және оториноларингология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> «Семей медицина университеті» ҚеАҚ, Госпитальды және балалар хирургия кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> Университеттік госпиталь «Семей медицина университеті» ҚеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>6</sup> Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің «Алтай мемлекеттік медицина университеті», Барнаул қ., Ресей Федерациясы.

**Өзектілігі.** Соңғы онжылдықтарда қуық асты безінің қатерсіз гиперплазиясы бар науқастардың өмір сүру сапасын зерттеу үшін ғылыми әдістер көбірек қолданыла бастады.

**Мақсат.** Бұл зерттеуде Шығыс Қазақстан облысының Семей қаласында тұратын ер адамдарда қуық асты безінің қатерсіз гиперплазиясының даму қаупі факторлары бағаланды. Қауіп факторларының үш түрі зерттелді: жасы, қуықасты безінің көлемі, шумақтық фильтрация жылдамдығы.

**Материалдар мен әдістері.** Қуық асты безінің қатерсіз гиперплазиясы бар 812 науқас тексерілді. Зерттеу Семей қаласындағы «Бүйрек орталығы» емдеу мекемесінде жүргізілді. Зерттеу субъектілері жасына, қуық асты безі көлеміне және шумақтық фильтрация жылдамдығына байланысты топтарға бөлінді. Статистикалық мәліметтердің қалыпты таралуын анықтау үшін біз Шапиро-Вилк тестін қолдандық. Сенімділік интервалы Валд әдісімен есептелді.

**Нәтижелер.** ВРН бар науқастардың орташа жасы  $68,4 \pm 15,7$  жасты құрады. Сондай-ақ біздің зерттеуімізде біз барлық пациенттер үшін қуық асты безінің орташа көлемі  $45,4 \text{ см}^3$  екенін анықтадық. Бұл қазақ халқына сәйкес келді. Гломерулярлық фильтрация жылдамдығы бар топтарда ВРН бар науқастарда қуық асты безінің орташа



көлемі 45,4±9,38 мл/мин ( $p=0,003$ ) құрады. Гломерулярлық фильтрация жылдамдығы төмендеген топта қуық асты безінің көлемі жоғары екені анықталды.

**Қорытынды.** Науқастардың қуық асты безінің көлемі жасына байланысты айтарлықтай корреляцияланады. Төмен гломерулярлық фильтрация жылдамдығы қуық асты безі көлемінің өсуіне тәуелді факторы болып табылады.

**Негізгі сөздер:** қуық асты безінің қатерсіз гиперплазиясы, Қазақстан, өлім-жітім, эпидемиология.

#### **Bibliographic citation:**

Kussainov A.M., Salmenbaeva A.B., Musulmanbek M.E., Bulegenov T.A., Omarov N.B., Akimzhanov K.D., Kuderbayev M.T., Kolyado V.B. The influence of important risk factors on the incidence of benign prostatic hyperplasia in the population of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 127-132. doi 10.34689/SH.2023.25.4.015

Қусаинов А.М., Сальменбаева А.Б., Мусулманбек М.Е., Булегенов Т.А., Омаров Н.Б., Акимжанов К.Д., Кудербаев М.Т., Колядо В.Б. Влияние важных факторов риска на заболеваемость доброкачественной гиперплазией предстательной железы у населения Казахстана // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 4 (Т.25). С. 127-132. doi 10.34689/SH.2023.25.4.015

Қусаинов Ә.М., Сальменбаева А.Б., Мусулманбек М.Е., Булегенов Т.А., Омаров Н.Б., Акимжанов К.Д., Кудербаев М.Т., Колядо В.Б. Қазақстан халқының Қуық асты безінің қатерсіз гиперплазиясы аурушандығына әсер ететін қауіп қатер факторлары // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б. 127-132. doi 10.34689/SH.2023.25.4.015

#### **Introduction**

Benign prostatic hyperplasia – common, socially significant disease associated with age and common cause of urinary disorders[14]. At the same time, not all patients with clinical BPH have the same problems. The clinical course of prostatic hyperplasia largely depends not only on the epidemiology, but also on the patients themselves: malnutrition, smoking, alcohol consumption, neglect of health.

Recently, there has been a trend towards innovative clinical research aimed at developing new methods for treatment and rehabilitation of BPH. At the same time, studies devoted to the epidemiology of various types BPH were less frequent.

However, without understanding the sickness rate of BPH, it is impossible to build a quality program aimed to rehabilitation of BPH patients and reducing mortality in the population. In addition, creation of such programs is closely related with patient's satisfaction.

More than 40.0% of all diseases in men over 50 years fall at the share of the benign prostatic hyperplasia (BPH) that brings this disease into line of primary medical and social problems. Moreover, according to WHO's demographic researches the population of the planet grows old, thus rate of incidence of this pathology is predicted [2, 25]. White and African-American men have a similar tendency towards the prevalence of prostate diseases. In fact, several factors contribute to the progression of BPH in African-American people: higher testosterone in the blood, enhanced growth factor, high sensitivity of androgen receptors [7,19]. The Urological communities of different countries have conducted epidemiological studies and have shown that the prevalence of BPH in hospitals is higher (from 30 to 50%) [11,20]. According to the results of the correlation analysis of scientists data from Europe, the USA and Asia have been published showing that older age remains a major risk factor for BPH [11,13,20]. In the United States, a multicenter study was conducted to study tumors of various organs and systems, including prostate cancer, and it was shown that belonging to a particular race is not

statistically significant. However, other studies have shown that this factor is lower in people of Asian descent than in whites[18,24].

The genetic component of BPH has a strong influence. Observational studies of patients under the age of 64 who have undergone surgery to remove prostatic adenoma have shown that their relatives have a 4-6 times higher risk of this disease[4,10,16]. The researchers also estimate that 50% of men under the age of 60 had a hereditary form of BPH. The natural history of BPH depends on the lifestyle factors.

Worldwide, the incidence of BPH increases among men less than 60 years.

The main goal of this study is to analyze the influence of risk factors on the incidence of BPH among the male population in Semey, East-Kazakhstan region.

#### **Materials and Methods**

This was a study of retrospective analysis, conducted from January 2015 to December 2019, which enrolled all BPH patients registered at the health-care facilities of Semey. All patients were treated at the Semey Kidney Center. Generally, the clinical Kidney Centre is located in Medical Organizations with the educational aim, where the faculty members work together with staff of Medical Organization.

From the case history, we extracted information on all BPH patients aged 40 years and older: age, PV, BMI.

**Target population.** BPH patients aged 40 years and above. Subjects were grouped into 4, age starting from 40 years with a difference of 10 years. Subjects were grouped into 3 according to BMI (>18 to 25) as normal weight, overweight (>26 to 29), obesity (>30). The classification of these subgroups was based on WHO Criteria for Asians.

The design of the study is retrospective analysis.

**Inclusion criteria:** BPH patients aged 40 years and above. **Exclusion criteria:** Known case of prostatic carcinoma.

**Statistical analysis:** The data analysis was performed using IBM SPSS Statistics 20 software. Before all statistical tests, we used the Shapiro-Wilk test to define to normal

data distribution. The 95% confidence interval was calculated using Wald method.

The basic descriptive statistics were conducted on sociodemographic characteristics of BPH patients. At the second stage of data analysis, descriptive PV tests were performed in patients with BPH. At the third stage, we performed correlation analysis to identify various risk factors of these patients. For all data analyses conducted,  $p \leq 0,05$  were considered statistically significant.

Approval of the Ethics Committee of Semey Medical University was obtained before the start of the study (Protocol №2, 2018/10/25).

**Results**

In our study, the average age of patients with BPH was  $68.4 \pm 15.7$  years. The minimum and maximum age was 47 years and 86 years respectively. The mean of prostate volume was found to be  $40.8 \pm 14.7$  ml. Main characteristics of subjects in Table 1.

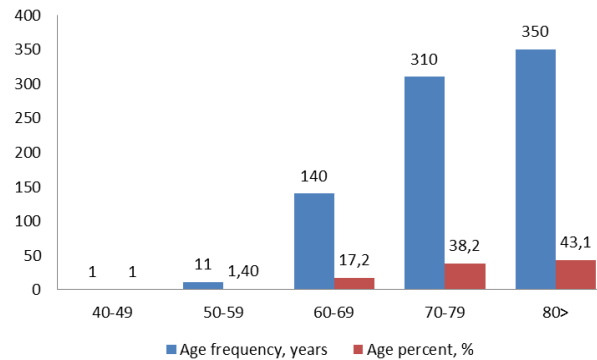
Table 1.

**Anthropometric parameters of patients in Kazakh population.**

Criteria	Mean,SD
Age (years)	$68.4 \pm 15.7$
BMI	$15.6 \pm 8.3$
PV	$40.8 \pm 14.5$

Distribution of BPH patients according to Age. The patient in this part of study was divided into 5 groups, from 40 to 87 years respectively.

Frequency distribution is shown in Figure 1. This diagram shows maximum number of BPH patients in age group 80 years above.



**Figure 1. Distribution of BPH patients according to age groups.**

Prostate volume. At the same time, all patients were divided on the basis of Prostate Volume into 3 grades. Grade 1 had subjects with PV between 25-30 ml, Grade 2 between 31-50 ml, Grade 3 with PV between 51-90 ml. (Table 2).

Table 2.

**Proportion of patients with BPH by PV groups.**

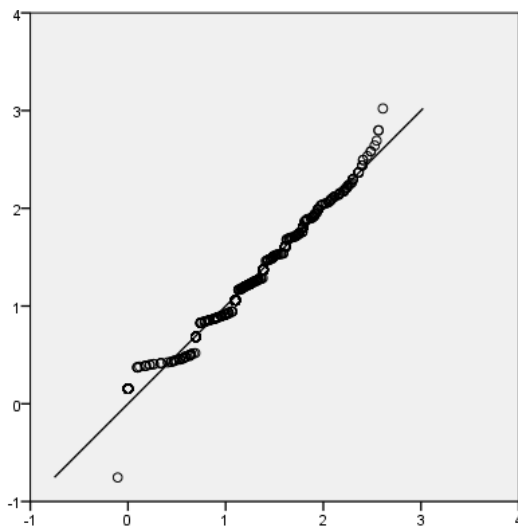
Grading of PV, ml	Frequency, n	Percent, %
G 1 – 25-30	262	32.3
G 2 – 31-50	189	23.3
G3 – 51-90	360	44.3
Total	812	100

Prostate volume increased with a mean age of  $68.4 \pm 15.7$  years ( $p=0.004$ ). Highest volume was observed in age group 80 > years. (Table 3) (Figure 2).

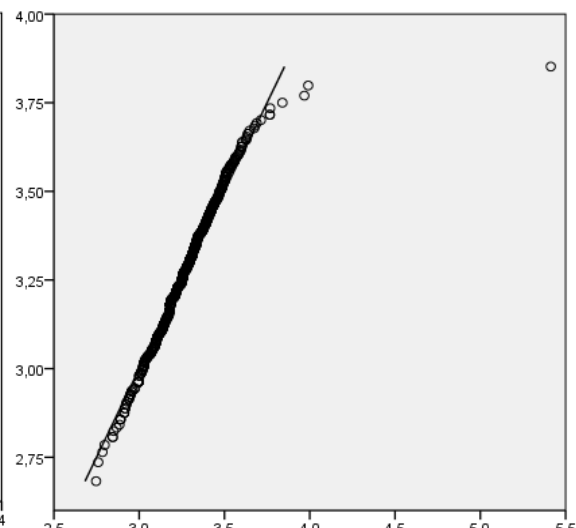
Table 3.

**Association of PV with age of BPH patients.**

Group	1 (40-49)	2 (50-59)	3 (60-69)	4 (70-79)	5 (80 above)	Total
N	1	11	140	310	350	812
PV	$28.7 \pm 1.1$	$39.4 \pm 9.2$	$48.3 \pm 10.7$	$52.5 \pm 12.4$	$58.3 \pm 13.5$	$p=0.004$



**Figure 2. Graphically represents between PV and Age of BPH patients.**



**Figure 3. Graphically represents between BMI and Age of BPH patients.**

We divided BMI into 3 groups: normal, overweight, obesity. There was no correlation found between prostate volume of BPH patients and BMI. (Table 4)

Mean prostate volume of BPH patients in Glomerular filtration rate groups was found to be  $45.4 \pm 9.38$  ml/min ( $p=0.003$ ). PV was found to be higher in group with reduced glomerular filtration rate (Table 4).



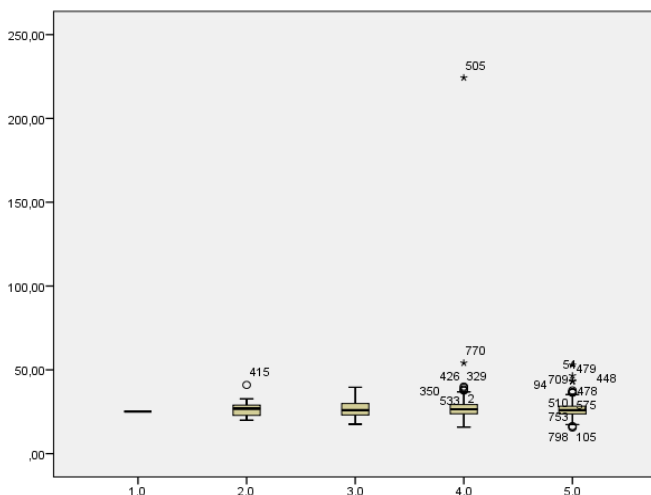


Figure 4. Graphically represents between BMI and Age of BPH patients.

**Discussion.** All patients in our study were between 40-87 years of age (Table 1). In their fifth decade was the maximum number of BPH patients (43.1%). Interesting study done on Europeans focusing with age ranging between 40-80 years and a mean age of 63.5 years were comparable to mean age in our study of BPH patients ( $68.4 \pm 15.7$ ) [5,8].

In our study, the mean PV of all patients was 45.4 ml. This was in accordance with that of Kazakh population. But mean PV in Africans, Americans was higher than in our population [21]. There are number of causes such as smoking, alcohol and aging, and at the same time metabolic syndrome such as obesity and cardiovascular diseases associated with BPH [3]. However, PV is reported to be lower than in big countries like India and China [15].

Table 4.

**Association of PV with GFR of BPH patients.**

PV groups	G1 – 25-30	G2 – 31-50	G3 – 51-90	Total	p
N	=262	=189	=360	=812	
GFR ml/min	$27.04 \pm 1.8$	$27.46 \pm 0.68$	$26.54 \pm 0.40$		0.004

Important reason could be that Chinese and Indians males are basically of a small physical body compared to other population males [23]. We have determined that there is a statistical significance between prostate volume and patient age [1]. Human genotype and environment affect a person's height and reflect their body weight. Genotype and environment reflect mainly due to the ethnicity of the person [9].

In our study was 812 patients, 452 patients had PV less than 50 ml and 360 patients with more than 50 ml. The lowest PV in our study was 25.25 ml and the maximum was 88.9 ml.

Collins H., Parsons J.K. et al. in their study showed that the maximum patients having a PV ranging between 20 to 50 ml. [18] Another Indian study reported over 75% of BPH patients with prostate volume 20-50 ml. Equally important research by Ochiai A., Fritsche H.A., Babaian R.J. et al [17] showed that only 35% of BPH patients had PV more than 50 ml and lower than 65% had between 25-50 ml.

The assessment of prostate hyperplasia varies in different studies. This classification according to M. Vary have a 3 levels: the 1-st grade - <50 ml; the 2-nd – between 50-80 ml, the 3-rd - >80 ml.

Our grading was according to Aguirre et al classification where 3 levels also considering the next factors (body weight, aging), but no similar the M. Vary:

- Grade 1 – less than 30 ml
- Grade 2 – 30-50 ml
- Grade 3 – over 50 ml

The results of PV in our study are similar to those of M. Habes and J.Bahr possibly due to the overlap of several factors that influence PV [6]. Basically, the size of prostate helps urologist decide if a patients needs a prostatectomy. Mostly patients with PV more than 75ml require suprapubic prostatectomy.

Mean PV in our patients was found to be 28.7; 39.4; 48.3; 52.5 in the age groups respectively (Table3). The highest PV 58.3ml was found in the 5-th age group (70 years onwards). The results of the current study have a

positive correlation between PV and Glomerular Filtration Rate ( $p=0.004$ ).

Also in our study we could not find positive association of BMI in hyperplasia patients (Figure 3). There are researches which show positive relationship between BMI and PV, but depends on ethnicity. Thus, we could not find a positive association.

While correlating PV and GFR with BPH patients as shown in Table 4, we found strongest correlation ( $p=0.004$ ). These results were similar to a study conducted in Professionals males (over 25000), in our current study the men with the lowest GFR in the 3-rd PV grade.

Another European study showed that GFR is an independent risk factor for benign prostatic hyperplasia. The NHANES II study concluded that obese men with decreased GFR were more associated with BPH surgery.

Rohrmann et al concluded that men with lower GFR (<26.4) are more likely to have larger glands [22].

This is the demographic study done on Kazakh population that showed evidence that PV is strongly correlated with GFR of BPH patients. Obesity and alcohol more than other factors are associated with increased PV in a number of research studies. The main reason that obesity contributes to the development of BPH is still not understood. One of the possible variants of pathogenesis may be an increase conversion of testosterone to the hormone estrogen, leading to prostate adenoma.

Other studies suggest that insulin promotes prostatic growth also. Therefore, all patients with obesity and diabetes have a predisposition of higher PV [12].

**Conclusion.** Prostate gland volume of patients increased significantly with increasing age. Lower Glomerular Filtration Rate is dependent risk factor for prostatic growth. Obesity is the most important factor influencing prostate gland volume in BPH patients.

**Contribution of the authors:** All authors equally participated in the search, analysis of literary sources and writing sections of the article.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

**Funding:** No funding provided by third parties.

**Publication Information:** This material has not been published elsewhere and is not under review by other publishers.

**Literature:**

1. Agrawal C., Chalise P., Bhandari B. Correlation of prostate volume with international prostate symptom score and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia // Nepal Medical College journal: NMCJ. 2008. 10:2:104-7.

2. Albin Simone, Fouad Aoun, Thierry Roumequere, Francesco Porpiglia, Andrea Tubaro. New treatment strategies for benign prostatic hyperplasia in the frail elderly population: a systematic review // Minerva Urologica e Nefrologica.2017. April.69(2).pp.19-32

3. Burke J.P., Rhodes T., Jacobson D.J., McGree M., et al. Association of anthropometric measures with the presence and progression of benign prostatic hyperplasia // American Journal of Epidemiology, 2006. 164:1:41-6.

4. Chokkalingam A.P., Gao Y.T., Deng J., Stanczyk F.Z., Sesterhenn I.A., Mostofi F. et al. Insulin-like growth factors and risk of benign prostatic hyperplasia // The Prostate. 2002.52:2:98-105.

5. Giovannucci E., Rimm E.B., Chute C.G., Kawachi I., et al. Obesity and benign prostatic hyperplasia // American journal of epidemiology. 1994. 140:11:989-1002.

6. Habes M., Bahr J., Schiller T., Kühn J.P., Hoppe L., et al. New technique for prostate volume assessment // World Journal of Urology. 2014. 32(6):1559-69.

7. Han X.F., Ren J.L., Hu L.M., Chen F.R., Xu K.X. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Pingliang. Gansu: investigation and clinical analysis Zhonghua Nan Ke Xue. 2013. 19:4:324-327.

8. Hoo N.K., Ayob M.A., et al. Prostate Volume Ultrasonography: The Relationship of Body Weight, Height, Body Mass Index and Ethnicity in Transabdominal Measurement // International Journal of Biology and Biomedical Engineering. 2012. 4:6:187-95.

9. Jayadevappa R., Chhatre S., Johnson J.C., Malkowicz S.B. Association between ethnicity and prostate cancer outcomes across hospital and surgeon volume groups // Health policy. 2011.99:2:97-106.

10. Kim J., Shim S., Lee W., Kim H., Kwon S.S., Bae J. Sociodemographic and lifestyle factors affecting the self-perception period of lower urinary tract symptoms of international prostate symptom score items // International journal of clinical practice. 2012.66:12:1216-23.

11. Kok E.T., Schouten B.W., Bohnen A.M., Groeneveld F.P., Thomas S., Bosch J.L. Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: the Krimpen study // Journal Urology. 2009. 181:710-6.

12. Lee S., Min H.G., Choi S.H., Kim Y.J., Oh S.W., Kim Y.J., et al. Central obesity as a risk factor for prostatic hyperplasia // Obesity. 2006. 14:1:172- 11.

13. Lee S.W.H., Chan E.M.C., Lai Y.K. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. 2017 Aug 11. 7(1):7984. doi: 10.1038/s41598-017-06628-8.

14. McVary K.T. Benign prostatic hyperplasia 1-st ed. Humana Press Inc: Totowa NJ, 2004. P.21-33.

15. McVary K.T., Roehrborn C.G., Avins A.L., Barry M.J., Bruskewitz R.C., Donnell R.F. et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia // The Journal of urology. 2011. 185:5:1793-803.

16. Mosli H., Abdel-Meguid T.A. The relationship between prostate volume, prostate-specific antigen and age in Saudi men with benign prostatic conditions // African Journal of Urology. 2010.16:4:117-23.

17. Ochiai A., Fritsche H.A., Babaian R.J. Influence of anthropometric measurements, age, and prostate volume on prostate-specific antigen levels in men with a low risk of prostate cancer // Urology. 2005. 66 (4):819-23.

18. Parsons J.K., Carter H.B., Partin A.W., Windham B.G., Metter E.J., Ferrucci L. et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006;91;7:2562-8.

19. Placets E.A., Kavachi I., Rimm E.B., Willett V.K., Giovannucci E. Race, ethnicity and benign prostatic hyperplasia in a subsequent study of health workers // J Urol.2000. 163. Pp. 490–495.

20. Platz E.A., Kawachi I., Rimm E.B., Willett W.C., Giovannucci E. Race, ethnicity and benign prostatic hyperplasia in the health professionals follow up study // Journal Urology. 2000.163:490-5.

21. Rohrmann S., Smit E., Giovannucci E., Platz E.A. Associations of obesity with lower urinary tract symptoms and noncancer prostate surgery in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // American Journal of Epidemiology. 2004.159:4:390-7.

22. Seim A., Hoyo C., Ostbye T., Vatten L. The prevalence and correlates of urinary tract symptoms in Norwegian men: the HUNT study // BJU international. 2005. 96:1:88-96.

23. Sorkin J.D., Muller D.C., Andres R. Longitudinal change in height of men and women: implications for interpretation of the body mass index: the Baltimore Longitudinal Study of Aging // American Journal of Epidemiology. 1999. 150:9:969-77.

24. Standring S., Healy J., Johnson D., Williams A., Standring S. Gray's Clinical Anatomy ed 40th.. London Elsevier: Churchill Livingstone 2008;

25. Vuichoud C., Loughlin K.R. Benign Prostatic Hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation // Can J Urol. 2015. 22 (Suppl 1). pp:1-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26497338>

**Contact information:**

**Kussainov Asset M.** - Department of Surgical Disciplines, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan

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

**E-mail:** aсетkusainov76@gmail.com

**Phone:** +7 777 154 40 7

Received: 19 June 2023 / Accepted: 26 August 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.016

UDC 616.89-008/376:303.42(574)

## UNDERSTANDING AUTISM SPECTRUM DISORDERS AMONG THE POPULATION OF KAZAKHSTAN

**Lyazzat Kosherbayeva**<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Sandugash Kurmanalina**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0659-1940>

**Nazgul Akhtaeva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

**Aizhan Samambayeva**<sup>3,1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8600-7980>

**Kuanysh Altynbekov**<sup>2,4</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3755-0914>

<sup>1</sup> Suleyman Demirel University, Almaty region, Kazakhstan;

<sup>2</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan;

<sup>3</sup> ALimRE (Advancing learning through the innovation methods in research and education), Almaty, Kazakhstan;

<sup>4</sup> Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Almaty, Kazakhstan.

### Abstract

**Background:** Autism spectrum disorders (ASD) associated with neurodevelopmental condition characterized with repetitive behaviors, lack of social communication. The annual increase in ASD indicates the need to increase awareness of ASD among the population in order to reduce stigma, as well as among parents of early recognition of the first symptoms of ASD. The aim of our study to identify the perception of population about ASD.

**Methods:** We developed a questionnaire in both Kazakh and Russian languages based on a comprehensive literature review. The survey was conducted across all regions of Kazakhstan using a Google Form, which was distributed through specialists in primary health care and parent groups with children diagnosed with ASD. A total of 410 respondents aged 18 years and above voluntarily participated in the survey. The collected data underwent statistical analyses using MS Excel and SPSS13.

**Results:** The survey primarily attracted participants aged 25 to 54 years. This may indicate that information about the prevalence of autism and organizations dealing with this issue is not widely disseminated among other age groups. The overwhelming majority of respondents were unaware of the prevalence of autism in Kazakhstan. This suggests that awareness about this issue remains low and requires additional education and information dissemination efforts. Despite limited awareness of the prevalence, respondents observed a growth in autism cases. This might be a sign of increasing awareness about the issue, but the lack of specific information about its scale could be a concern. Respondents also demonstrated limited knowledge about the nature of autism and organizations working in this field.

**Conclusion:** There is a pressing need to carry out awareness-raising initiatives among the general population regarding autism and its characteristics, as well as providing essential support to parents and caregivers of children with ASD.

**Keywords:** autism spectrum disorders, population, perception, Kazakhstan.

### Аннотация

## ПОНИМАНИЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ КАЗАХСТАНА

**Кошербаева Ляззат**<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Курманалина Сандугаш**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0659-1940>

**Ахтаева Назгуль**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

**Самамбаева Айжан**<sup>3,1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8600-7980>

**Алтынбеков Куаныш**<sup>2,4</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3755-0914>

<sup>1</sup> Университет Сулеймана Демиреля, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Каззахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> ALimRE (Advancing learning through the innovation methods in research and education), г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Республиканский научно – практический центр психического здоровья, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение.** Расстройства аутистического спектра (РАС), связаны с нарушением развития нервной системы и характеризуются повторяющимся поведением, недостатком социального общения. Ежегодный рост

распространения аутизма (РАС) свидетельствует о необходимости повышения информированности населения об этом расстройстве с целью снижения стигматизации и обеспечения раннего выявления первых симптомов у детей. Наше исследование направлено на выявление отношения общества к аутизму, а также на оценку уровня информированности населения о данном расстройстве.

**Методы.** На основе обзора литературы была разработана анкета на казахском и русском языках. Опрос проводился во всех регионах Казахстана с использованием google-формы, которая рассылалась по почте через специалистов первичного звена здравоохранения, группы родителей с детьми с РАС. В опросе добровольно приняли участие 410 респондентов в возрасте от 18 лет и старше. Статистический анализ проводился с использованием MS Excel и SPSS13.

**Результаты.** Опрос привлек в основном респондентов возрастом от 25 до 54 лет. Это может указывать на то, что информация о распространенности аутизма и организациях, занимающихся этой проблемой, недостаточно распространена среди других возрастных групп. Подавляющее большинство респондентов не имели представления о распространенности аутизма в Казахстане. Это может указывать на то, что осведомленность о данной проблеме остается низкой и требует дополнительного просвещения и информационной работы. Несмотря на низкую осведомленность о распространенности, респонденты отмечают рост аутизма. Респонденты также проявили недостаточную осведомленность о том, как проявляется аутизм, и об организациях, которые работают в этой области.

**Вывод.** Необходима реализация мероприятий по повышению осведомленности населения об аутизме и его течении, а также о том, как оказать поддержку родителям и опекунам детей с РАС.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра, население, восприятие, Казахстан.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАН ХАЛҚЫ АРАСЫНДАҒЫ АУТИЗМ СПЕКТРІНІҢ БҰЗЫЛУЫН ТҮСІНУ

**Кошербаева Ляззат**<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Курманалина Сандугаш**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0659-1940>

**Ахтаева Назгуль**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

**Самамбаева Айжан**<sup>3,1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8600-7980>

**Алтынбеков Қуаныш**<sup>2,4</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3755-0914>

<sup>1</sup> Сүлейман Демирель университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

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

<sup>3</sup> ALimRE (Advancing learning through the innovation methods in research and education), Алматы қ., Kazakhstan;

<sup>4</sup> Республикалық психикалық денсаулық ғылыми-практикалық орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Аутизм спектрінің бұзылуы (АСБ) жүйке жүйесінің дамуының бұзылуымен байланысты және қайталанатын мінез-құлқпен, әлеуметтік қарым-қатынастың болмауымен сипатталады. Аутизмнің таралуының жыл сайынғы өсуі (рет) стигматизацияны азайту және балалардағы алғашқы белгілерді ерте анықтауды қамтамасыз ету мақсатында халықтың осы бұзылыс туралы хабардарлығын арттыру қажеттілігін көрсетеді. Біздің зерттеуіміз қоғамның аутизмге қатынасын анықтауға, сондай-ақ халықтың осы бұзылыс туралы хабардар болу деңгейін бағалауға бағытталған.

**Әдістері.** Әдебиеттерді шолу негізінде қазақ және орыс тілдерінде сауалнама әзірленді. Сауалнама Қазақстанның барлық өңірлерінде денсаулық сақтаудың бастапқы буынының мамандары, АСБ балалары бар ата-аналар тобы арқылы пошта арқылы жіберілген google-нысанын пайдалана отырып жүргізілді. Сауалнамаға 18 жастан асқан 410 респондент өз еркімен қатысты. Статистикалық талдау MS Excel және SPSS 13 көмегімен жүргізілді.

**Нәтижелер.** Сауалнама негізінен 25 пен 54 жас аралығындағы респонденттерді тартты. Бұл аутизмнің таралуы және осы мәселемен айналысатын ұйымдар туралы ақпарат басқа жас топтары арасында кең таралмағанын көрсетуі мүмкін. Респонденттердің басым көпшілігінде Қазақстанда аутизмнің таралуы туралы түсінік болған жоқ. Бұл берілген мәселе туралы хабардар болу төмен болып қалатынын және қосымша білім мен ақпараттық жұмысты қажет ететінін көрсетуі мүмкін. Таралуы туралы хабардарлықтың төмендігіне қарамастан, респонденттер аутизмнің өсуін атап өтеді. Респонденттер аутизмнің қалай көрінетіні және осы салада жұмыс істейтін ұйымдар туралы хабардарлықтың жеткіліксіздігін көрсетті.

**Қорытынды.** Халықтың аутизм және оның барысы туралы хабардарлығын арттыру, сондай-ақ АСБ бар балалардың ата-аналары мен қамқоршыларына қалай қолдау көрсету жөніндегі іс-шараларды іске асыру қажет.

**Түйінді сөздер:** аутизм спектрінің бұзылуы, халық, қабылдау, Қазақстан.

**Bibliographic citation:**

Kosherbayeva L., Kurmanalina S., Akhtaeva N., Samambayeva A., Altynbekov K. Understanding autism spectrum disorders among the population of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 133-139. doi 10.34689/SH.2023.25.4.016

Кошербаева Л., Курманалина С., Ахтаева Н., Самамбаева А., Алтынбеков Қ. Понимание расстройств аутистического спектра среди населения Казахстана // *Наука и Здоровоохранение*. 2023. 4(Т.25). С. 133-139. doi 10.34689/SH.2023.25.4.016

Кошербаева Л., Курманалина С., Ахтаева Н., Самамбаева А., Алтынбеков Қ. Қазақстан халқы арасындағы аутизм спектрінің бұзылуын түсіну // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б.133-139. doi 10.34689/SH.2023.25.4.016

**Introduction**

Autism spectrum disorders (ASD) associated with neurodevelopmental condition characterized with repetitive behaviors, lack of social communication. Global prevalence of ASD was 65 per 10,000[11], other research identifies pooled prevalence 0.72% [10].

Care for people with ASD is provided by a multidisciplinary team from different sectors such as health, education and social services. The lack of a single standard of care leads to the difficulty of early detection and care of patients with ASD. Given the different manifestations of the disorder and its characteristics, an individual selection and development of a treatment program together with a multidisciplinary team is required. In addition, studies show that caregivers or parents of patients with ASD are often prone to psychological distress. Therefore, in addition to the ASD patients themselves, the support of family members and caregivers is required.

Another important aspect is the awareness and public perception of patients with ASD. The annual increase in ASD indicates the need to increase awareness of ASD among the population in order to reduce stigma, as well as among parents of early recognition of the first symptoms of ASD. Various studies in this area indicate a lack of awareness of the population about ASD, for example, the public may perceive that people with ASD lack empathy and are prone to violence [6,7]. **The aim of our study** to identify the perception of population about ASD.

**Methods:**

Demographic variables and key questions about the perception of ASD among population were selected based on the available published literature [4]. The questionnaire provided in Kazakh and Russian languages. The survey was conducted online using a google-form. The mailing was carried out through specialists in primary health care, parents' group with ASD children. Participants attended voluntarily. The survey was conducted in all regions of Kazakhstan. Table 1 shows the number of participants by regions. The survey took participants over 18 years of age, voluntarily. The data of the researcher were also presented to provide feedback if questions arise from the survey participant. The identity of participants was not requested to ensure confidentiality. The sample size was calculated from the population with 5% accuracy, 95% confidence interval, and a 20% increase in potential loss. Initially, the sample size was estimated at 460 people, after exclusion of missing data 410 respondents included for analysis.

Statistical analyses were performed using the MS Excel and SPSS13. A descriptive analysis was performed and

variables were tested using a chi-square test. Statistical significance was determined by p-values <0.05. A comparison was made in the perception of ASD between urban and rural residents.

The study design and questionnaire were approved by the Research Ethics Committee of Suleyman Demirel University (Protocol number 6, from 6 March 2023), Almaty oblast, Kazakhstan.

Table 1.

**The number of participants participated in this study by regions.**

Regions	N(%)
Astana city	61(14,88%)
Almaty city	130(31,71%)
Akmola region	12(2,93%)
Aktobe region	28(6,83%)
Alma-Ata's region	35(8,54%)
Atyrau region	14(3,41%)
West-Kazakhstan region	24(5,85%)
Jambyl Region	21(5,12%)
Karaganda region	10(2,44%)
Kostanay region	9(2,20%)
Kyzylorda Region	16(3,90%)
Mangistau region	4(0,98%)
Turkestan region	7(1,71%)
Pavlodar region	7(1,71%)
North-Kazakhstan region	2(0,49%)
East Kazakhstan region	11(2,68%)
Shymkent	9(2,20%)
Abay region	3(0,73%)
Zhetysu region	4(0,98%)
Ulytau region	3(0,73%)
Total	410(100,00%)

**Results:**

The survey involved a larger number of residents of cities compared to rural, aged 25-54 years. Among urban residents, the largest number of respondents had higher education, while among rural residents, the indicator was evenly distributed among those with secondary and secondary specialized education. The largest number of respondents had a job 61.2%, where the rate was higher among urban residents (Table 2).

The largest number of respondents noted uncertainty about the prevalence of autism (autism spectrum disorder and Asperger's syndrome) in Kazakhstan 45.9% (p=0,004), figure 1, however 53.2% respondents indicate the rise of ASD among population of Kazakhstan (p=0,005) table 3.

Table 2.

Characteristics of survey participants.

Characteristics		Urban	Rural	Total
Gender (p<0,001)	Male	64(20,6%)	50(50,0%)	114(27,7%)
	Female	246(79,4%)	50(50,0%)	298(72,3%)
Total		310(100,0%)	100(100,0%)	412(100,0%)
Age (p<0,001)	18-24	44(14,2%)	8(8,0%)	52(12,7%)
	25-34	103(33,2%)	20(20,0%)	123(30,0%)
	35-44	101(32,6%)	25(25,0%)	126(30,7%)
	45-54	41(13,2%)	21(21,0%)	62(15,1%)
	55-64	14(4,5%)	12(12,0%)	26(6,3%)
	65-74	5(1,6%)	11(11,0%)	16(3,9%)
	75 and elder	2(0,6%)	3(3,0%)	5(1,2%)
Total		310(100,0%)	100(100,0%)	410(100,0%)
Level of education (p<0,001)	Higher	217(70,0%)	39(39,0%)	256(62,4%)
	Secondary special (college, etc.)	62(20,0%)	27(27,0%)	89(21,7%)
	Secondary (school)	20(6,5%)	28(28,0%)	48(11,7%)
	Incomplete secondary (school)	11(3,5%)	6(6,0%)	17(4,1%)
Total		310(100,0%)	100(100,0%)	410(100,0%)
Occupation (p<0,001)	Employed	204(65,8%)	47(47,0%)	251(61,2%)
	Unemployed	22(7,1%)	10(10,0%)	32(7,8%)
	Pensioner	12(3,9%)	20(20,0%)	32(7,8%)
	Student	27(8,7%)	12(12,0%)	39(9,5%)
	Housewife	44(14,2%)	10(10,0%)	54(13,2%)
	Other	1(0,3%)	1(1,0%)	2(0,5%)
Total		310(100,0%)	100(100,0%)	410(100,0%)

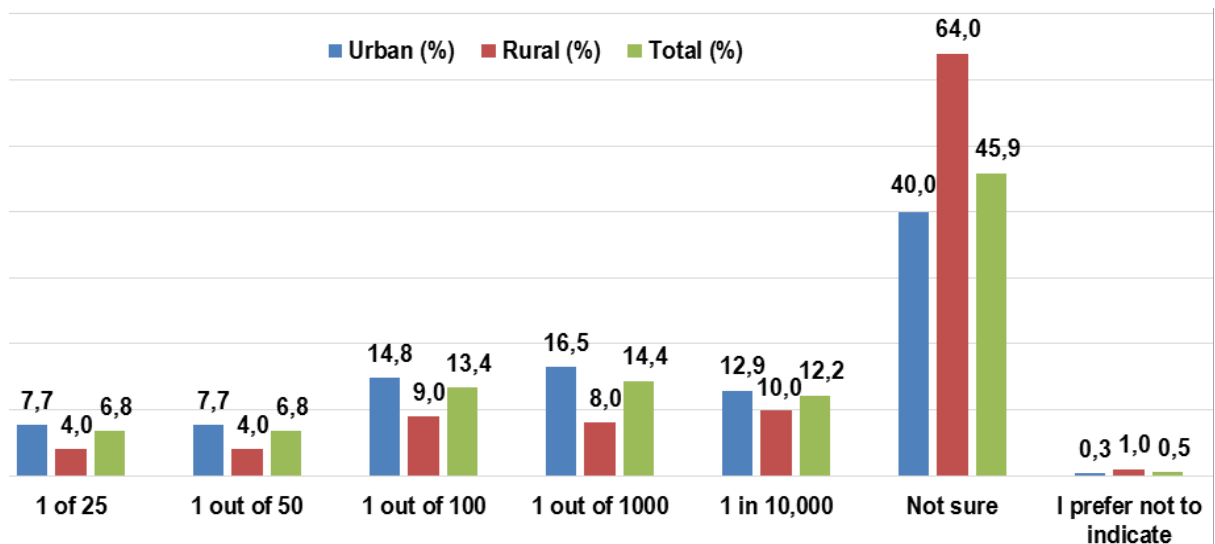


Figure 1. Public awareness of the prevalence of autism in Kazakhstan (Autism spectrum disorder and Asperger's syndrome).

A third of the respondents correctly indicated that a child with autism will not grow out of this condition (32.4%; p=0.029), and also about half of the respondents agree that it is difficult for people with autism to make friends 51.7% (p<0.001) and they can go in for sports 51.0% (p<0.001). In addition, 41.5% (p<0.001) do not agree that autistic

people are often prone to violence (table 3). Autism is a neurodevelopmental disease, however 42.9% consider it a mental illness, while 23.2% are unsure of the answer and 2.7% chose not to answer this question, indicating a lack of awareness among the population about ASD (table 3).



Table 3.

Public awareness of autism.

Questions		Urban	Rural	Total
A child with autism will grow out of this condition (p=0.029)	true	91(29,4%)	40(40,0%)	131(32,0%)
	not true	98(31,6%)	35(35,0%)	<b>133(32,4%)</b>
	not sure	116(37,4%)	22(22,0%)	138(33,7%)
	I prefer not to answer	5(1,6%)	3(3,0%)	8(2,0%)
The number of autistic people is growing in Kazakhstan (p=0.005)	true	167(53,9%)	51(51,0%)	<b>218(53,2%)</b>
	not true	55(17,7%)	32(32,0%)	87(21,2%)
	not sure	82(26,5%)	14(14,0%)	96(23,4%)
	I prefer not to answer	6(1,9%)	3(3,0%)	9(2,2%)
Autism is a mental illness (p=0.389)	true	134(43,2%)	42(42,0%)	<b>176(42,9%)</b>
	not true	91(29,4%)	37(37,0%)	128(31,2%)
	not sure	77(24,8%)	18(18,0%)	<b>95(23,2%)</b>
	I prefer not to answer	8(2,6%)	3(3,0%)	<b>11(2,7%)</b>
People with autism find it difficult to make friends (p<0.001)	true	168(54,2%)	44(44,0%)	<b>212(51,7%)</b>
	not true	59(19,0%)	40(40,0%)	99(24,1%)
	not sure	79(25,5%)	13(13,0%)	92(22,4%)
	I prefer not to answer	4(1,3%)	3(3,0%)	7(1,7%)
Autism affects everyone differently (p=0.165)	true	164(52,9%)	51(51,0%)	215(52,4%)
	not true	65(21,0%)	30(30,0%)	95(23,2%)
	not sure	71(22,9%)	15(15,0%)	86(21,0%)
	I prefer not to answer	10(3,2%)	4(4,0%)	14(3,4%)
Autistic people cannot do sport (p<0.001)	true	50(16,1%)	36(36,0%)	86(21,0%)
	not true	165(53,2%)	44(44,0%)	<b>209(51,0%)</b>
	not sure	84(27,1%)	18(18,0%)	102(24,9%)
	I prefer not to answer	11(3,5%)	2(2,0%)	13(3,2%)
Autistic people are often violent (p<0.001)	true	43(13,9%)	37(37,0%)	80(19,5%)
	not true	132(42,6%)	38(38,0%)	<b>170(41,5%)</b>
	not sure	121(39,0%)	22(22,0%)	143(34,9%)
	I prefer not to answer	14(4,5%)	3(3,0%)	17(4,1%)

Only a third of respondents have heard of organizations related to autism, where 39.7% prevails among urban respondents compared to 20.0% in rural areas (p=0.001)

figure 2. Only 19.8% of the population know where parents of children with ASD can apply, this figure is higher among the rural population of 26.0%(p=0,071) figure 2.

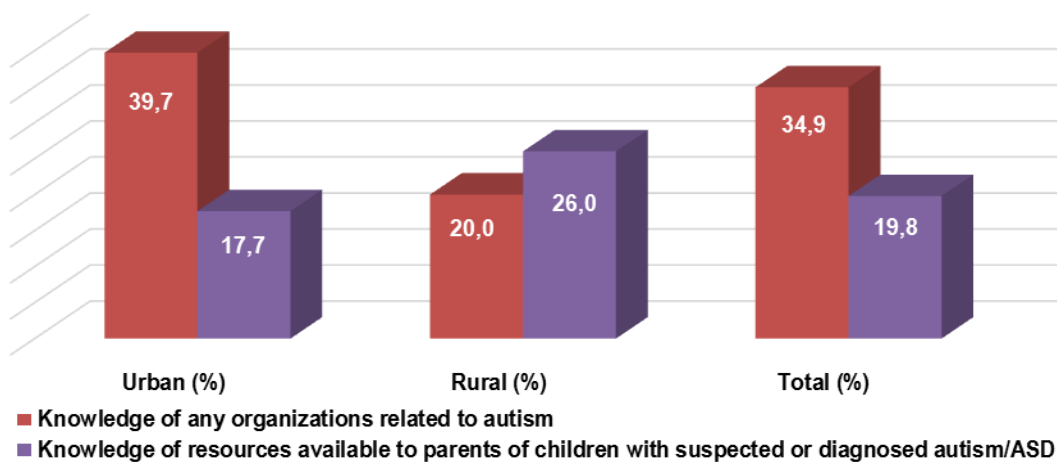


Figure 2. Knowledge of any organizations related to autism and resources available to parents with ASD children.

The largest number of respondents receive information about autism through the Internet 54.5% and TV media 26.6%. Among urban respondents, about a third received information about autism through TV media 29.4%, friends

and colleagues 26.9%, while among rural respondents through Internet resources (45.0%) and medical organizations (28.0%) table 4.



55.4% of respondents agree that parenting education can help children and parents of children with ASD. Among urban residents in comparison to rural, the largest number of respondents agree that children and caregivers of

children with ASD can be helped by educational events 61.0% ( $p < 0.001$ ), events organized among the population 46.9% ( $p < 0.001$ ) and a charitable foundation 40, 3% ( $p = 0.042$ ) table 4.

Table 4.

## Information resource and the support path.

		Urban	Rural	Total
Resources through which people receive information				
Television / media ( $p = 0.025$ )	No	219(70,6%)	82(82,0%)	301(73,4%)
	Yes	<b>91(29,4%)</b>	18(18,0%)	<b>109(26,6%)</b>
Internet ( $p = 0.030$ )	No	131(42,4%)	55(55,0%)	186(45,5%)
	Yes	<b>178(57,6%)</b>	<b>45(45,0%)</b>	<b>223(54,5%)</b>
Newspapers/ books/ magazines ( $p = 0.001$ )	No	282(91,3%)	79(79,0%)	361(88,3%)
	Yes	27(8,7%)	21(21,0%)	48(11,7%)
Community ( $p = 0.809$ )	No	254(81,9%)	83(83,0%)	337(82,2%)
	Yes	56(18,1%)	17(17,0%)	73(17,8%)
Medical organizations ( $p = 0.300$ )	No	238(77,0%)	72(72,0%)	310(75,8%)
	Yes	71(23,0%)	<b>28(28,0%)</b>	99(24,2%)
Schools/ universities ( $p = 0.125$ )	No	282(91,3%)	86(86,0%)	368(90,0%)
	Yes	27(8,7%)	14(14,0%)	41(10,0%)
Friends/colleagues ( $p = 0.016$ )	No	226(73,1%)	85(85,0%)	311(76,0%)
	Yes	<b>83(26,9%)</b>	15(15,0%)	98(24,0%)
Did not receive information ( $p = 0.987$ )	No	278(90,0%)	88(88,0%)	366(89,5%)
	Yes	31(10,0%)	12(12,0%)	43(10,5%)
Activities that can help autistic children and families				
Parent education ( $p < 0.001$ )	No	121(39,0%)	62(62,0%)	183(44,6%)
	Yes	<b>189(61,0%)</b>	38(38,0%)	<b>227(55,4%)</b>
Community outreach training ( $p < 0.001$ )	No	164(53,1%)	73(73,0%)	237(57,9%)
	Yes	<b>145(46,9%)</b>	27(27,0%)	172(42,1%)
Peer support (integrated education) ( $p = 0.198$ )	No	159(51,5%)	59(59,0%)	218(53,3%)
	Yes	150(48,5%)	41(41,0%)	191(46,7%)
Charitable Foundation ( $p = 0.042$ )	No	185(59,7%)	71(71,0%)	256(62,4%)
	Yes	125(40,3%)	29(29,0%)	154(37,6%)

## Discussion

The vast majority of respondents are not aware of the prevalence of autism in the country, despite the fact that in many other countries there is an increase in it [5]. Our data are in line with other studies that found low public awareness of ASD. *Melissa Rouphael et al.* make a priority to increase awareness among parents, teachers and healthcare professionals [1,3,4,9]. *While Alsehemi et al.* indicated that training will help to support and improve quality life of parents and families with ASD children [3]. In our study, more than half of the survey participants are not aware of ASD, and accordingly, there is a need to take measures to improve the knowledge and awareness of the population about ASD. The best tool for informing the population can be Internet resources and TV media, as well as through the nurses of medical organizations. Our data is consistent with other studies that have noted that social media is the most popular tool for disseminating information about

autism [2]. However, sources transmitted through social media must be verified from the standpoint of evidence of information [8].

It is also worth noting that despite the fact that there are various foundations in the country that provide support to parents of children with ASD, only a small number of respondents are aware of these organizations. In addition, the development of educational programs for parents and caregivers of ASDs will improve support for them, particularly in rural area. Our study shows a low need for parent education among rural participants, which may be due to their low level of interest and knowledge as well as lack of information in Kazakh languages. *Ligia Antezana et al.* note that rural residents need a new adaptation of existing measures, greater awareness of ASD and greater access to affordable and accessible specialized services [5]. Therefore, for rural residents, tools are needed to improve their knowledge about autism by providing information in the Kazakh language.

**Conclusion:** There is a need to implement activities to raise awareness among the population about autism and its course, as well as how to provide support to parents and caregivers of children with ASD. Information can be disseminated through Internet resources by developing educational programs for the population.

**Funding:** This research has been funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. BR18574199 «Integrating children with autism spectrum disorder into the social and educational environment based on comprehensive support: challenges and benefits).

**Competing interests:** The authors declare they have no competing interests

#### Literature:

1. Abuhamdah S.M.A., Naser A.Y., Al Awawdeh S. The Jordanian Population's Knowledge, Attitudes, and Willingness to Help People with Autism: A Cross-Sectional Study // *J Multidiscip Healthc.* 2023 May 1;16:1203-1213. doi: 10.2147/JMDH.S407639.

2. Ahmed Y.A., Ahmad M.N., Ahmad N., Zakaria N.H. Social Media for Knowledge-Sharing: A Systematic Literature Review // *Telemat. Inform.* 2019. 37:72–112. doi: 10.1016/j.tele.2018.01.015

3. Alsehemi M.A., Abousaadah M.M., Sairafi R.A., Jan M.M. Public awareness of autism spectrum disorder // *Neurosciences (Riyadh).* 2017 Jul;22(3):213-215. doi: 10.17712/insj.2017.3.20160525.

4. Anwar M.S., Tahir M., Nusrat K., Khan M.R. Knowledge, Awareness, and Perceptions Regarding Autism Among Parents in Karachi, Pakistan // *Cureus.* 2018 Sep 13;10(9):e3299. doi: 10.7759/cureus.3299.

5. Antezana L., Scarpa A., Valdespino A., Albright J., Richey J.A. Rural Trends in Diagnosis and Services for Autism Spectrum Disorder // *Front Psychol.* 2017 Apr 20;8:590. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00590.

6. John R.P.S., Knott F.J., Harvey K.N. Myths about autism: An exploratory study using focus groups // *Autism.* 2018. 22:845–854. doi: 10.1177/1362361317714990.

7. Jones S.C., Akram M., Gordon C.S., Murphy N., Sharkie F. Autism in Australia: Community Knowledge and Autistic People's Experiences // *J Autism Dev Disord.* 2021 Oct. 51(10):3677-3689. doi: 10.1007/s10803-020-04819-3. Epub 2021 Jan 3.

8. Rolls K., Massey D. Social Media Is a Source of Health-Related Misinformation // *Evid. Based Nurs.* 2021;24:46. doi: 10.1136/ebnurs-2019-103222.

9. Rouphael M., Gerges P., Andres C., Sacre Y., Bitar T., Hleihel W. Evaluation of the Lebanese Adults' Knowledge Regarding Autism Spectrum Disorder // *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Mar 6;20(5):4622. doi: 10.3390/ijerph20054622.

10. Talantseva O.I., Romanova R.S., Shurdova E.M., Dolgorukova T.A., Sologub P.S., Titova O.S., Kleeva D.F., Grigorenko E.L. The global prevalence of autism spectrum disorder: A three-level meta-analysis // *Front Psychiatry.* 2023 Feb 9;14:1071181. doi: 10.3389/fpsy.2023.1071181.

11. Zeidan J., Fombonne E., Scolah J., Ibrahim A., Durkin M.S., Saxena S., Yusuf A., Shih A., Elsabbagh M. Global prevalence of autism: A systematic review update // *Autism Res.* 2022 May. 15(5):778-790. doi: 10.1002/aur.2696. Epub 2022 Mar 3.

#### Corresponding author:

**Lyazzat Kosherbayeva**, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>, PhD, Head of the Department of Health Policy and Management of the NAO "Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov", Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Post address:** Republic of Kazakhstan, Almaty, 050000, Buhar-Zhirau Street, 23/36

**E-mail:** [klk.lyazzat@gmail.com](mailto:klk.lyazzat@gmail.com)

**Тел.:** +77051204652

Получена: 22 Апреля 2023 / Принята: 17 Июня 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.017

УДК 616.89-008.441.44/.454-053.9

## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕПРЕССИЙ С СУИЦИДАЛЬНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ В ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ (КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

Гүлнара И. Алтынбекова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6642-4602>

Асылхан Д. Куттыбаев<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7856-2765>

Куаныш С. Алтынбеков<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3755-0914>

<sup>1</sup> Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы, Республика Казахстан;

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

<sup>3</sup> Республиканский научно – практический центр психического здоровья, г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Актуальность.** Депрессивные расстройства в пожилом возрасте часто не распознаются или неадекватно лечатся, утяжеляют течение и прогноз коморбидной патологии, приводят к потере трудоспособности, к еще большему физическому упадку, ухудшают качество жизни не только пациентов, но и их окружения; приводят к суицидальному поведению. При депрессивных расстройствах в пожилом возрасте наблюдается ослабление когнитивных функций, проявляющееся в затруднении при выполнении сложных заданий, замедлении темпа, нарушении концентрации внимания и затруднений в принятии решений. Однако при психометрических исследованиях способности к репродукции, значительных отличий от здоровых пожилых людей часто не выявляются.

**Целью** исследования явилось выделение некоторых клинико-психопатологические особенности депрессий с суицидальным поведением в позднем возрасте.

**Материалы и методы исследования.** Работа проводилась в РГП на ПХВ «Республиканском научно-практическом центре психического здоровья» МЗ РК г. Алматы. Материалом послужили больные депрессией с суицидальным поведением в позднем возрасте, проходившие стационарное лечение в РНПЦ ППН в 2016-2021 гг. Основными методами исследования являлись клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, длительность катамнеза составила от 1 до 6 лет. Были использованы также экспериментально-психологический метод, психометрические шкалы: шкалы личностной и ситуативной тревожности (по Спилбергеру), шкала депрессии (по Цунгу) для определения степени выраженности депрессии и тревоги.

**Результаты.** Наблюдение показало, что течение психоза у больных исследуемой группы характеризовалось развитием повторных приступов (один приступ перенесли только 5 больных, что, возможно, объясняется коротким периодом катамнестического наблюдения). В 8 наблюдениях это были монополярные приступы в рамках рекуррентного депрессивного расстройства. В остальных случаях наряду с депрессивными приступами возникали и гипоманиакальные состояния, чаще всего в виде кратковременных подъёмов настроения. Больные, достаточно критически, относились к своей болезни и при этом опасались повторения приступов. Почти у всех больных сохранялась резидуальная аффективная симптоматика. Стертые гипоманиакальные или субдепрессивные состояния возникали аутохтонно, либо в виде реакций на различные внешние раздражители.

**Выводы.** Депрессивные расстройства в позднем возрасте имеют ряд клинических особенностей, представляющих высокую суицидогенность. Преобладание в картине психоза тревожных депрессий, нередко с ажитацией; ипохондрических расстройств, включающих ипохондрические идеи от тревожных и фобических опасений до ипохондрического бреда с разнообразными алгическими сенсациями, повышают суицидальную опасность больных.

**Ключевые слова:** депрессия, степени выраженности, тревоги, суицидальное поведение, пожилой возраст.

### Abstract

## SOME FEATURES OF DEPRESSION WITH SUICIDAL BEHAVIOR IN LATE LIFE (CLINICAL, PSYCHOPATHOLOGICAL AND PATHOPSYCHOLOGICAL ASPECTS)

Gulnara I. Altynbekova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6642-4602>

Assylkhan D. Kutybaev<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7856-2765>

Kuanyshe S. Altynbekov<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3755-0914>

<sup>1</sup> "Kazakh-Russian Medical University", Almaty c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NAO "Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Almaty c., Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Almaty c., Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Depressive disorders in old age are often not recognized or inadequately treated, aggravate the course and prognosis of comorbid pathology, lead to disability, to even greater physical decline, worsen the quality of life not only of patients, but also of their environment; lead to suicidal behavior. With depressive disorders in old age, there is a weakening of cognitive functions, manifested in difficulty in performing complex tasks, slowing down the pace, impaired concentration and difficulties in making decisions. However, in psychometric studies of the ability to reproduce, significant differences from healthy elderly people are often not revealed.

**The aim** to identify some clinical and psychopathological features of depression with suicidal behavior at a late age.

**Materials and methods of research.** The work was carried out in the Republican Scientific and Practical center of Mental Health of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. The material was used by patients with depression with suicidal behavior at a late age who underwent inpatient treatment at the RSPCMH MH RK in 2016-2021. The main research methods were clinical-psychopathological, clinical-catamnestic, the duration of the catamnesis ranged from 1 to 6 years. An experimental psychological method, psychometric scales were also used: the scales of personal and situational anxiety (according to Spielberger), the scale of depression (according to Tsung) to determine the severity of depression and anxiety.

**Results.** The observation showed that the course of psychosis in the patients of the study group was characterized by the development of repeated seizures (only 5 patients suffered one attack, which may be explained by the short period of catamnestic observation). In 8 cases, these were monopolar seizures within the framework of recurrent depressive disorder. In other cases, along with depressive attacks, hypomanic states also occurred, most often in the form of short-term mood swings. The patients were quite critical of their illness and at the same time were afraid of a recurrence of seizures. Almost all patients retained residual affective symptoms. Erased hypomanic or subdepressive states occurred autochthonously or in the form of reactions to various external stimuli.

**Conclusions.** Depressive disorders in late life have a number of clinical features that represent high suicidogenicity. The predominance of anxiety depressions in the picture of psychosis, often with agitation; hypochondriac disorders, including hypochondriac ideas from anxiety and phobic fears to hypochondriac delirium with various algic sensations, increase the suicidal danger of patients.

**Keywords:** depression, severity, anxiety, suicidal behavior, old age.

Түйіндеме

## ЕГДЕ ЖАСТАҒЫ СУИЦИДТІК МІНЕЗ-ҚҰЛЫҚПЕН ДЕПРЕССИЯНЫҢ КЕЙБІР ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ (КЛИНИКАЛЫҚ-ПСИХОПАТОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ПАТОПСИХОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ)

Гүлнара И. Алтынбекова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6642-4602>

Асылхан Д. Куттыбаев<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7856-2765>

Қуаныш С. Алтынбеков<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3755-0914>

<sup>1</sup> «Қазақстан-Ресей медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

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

<sup>3</sup> Республикалық психикалық денсаулық ғылыми-практикалық орталығы,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Егде жастағы депрессиялық бұзылулар жиі анықталмайды немесе жеткіліксіз емделеді, қатар жүретін патологияның барысы мен болжамын ауырлатады, еңбекке жарамсыздыққа, одан да көп физикалық құлдырауға әкеледі, пациенттердің ғана емес, сонымен қатар олардың қоршаған ортасының өмір сүру сапасын нашарлатады; суицидтік мінез-құлыққа әкеледі. Егде жастағы депрессиялық бұзылуларда когнитивті функциялардың әлсіреуі байқалады, бұл күрделі тапсырмаларды орындаудағы қиындықтарда, қарқынның баяулауында, зейіннің нашарлауында және шешім қабылдаудағы қиындықтарда көрінеді. Алайда, психометриялық зерттеулерде ұрпақ өрбіту қабілетінде, дені сау егде жастағы адамдардан айтарлықтай айырмашылықтар жиі анықталмайды.

**Зерттеудің мақсаты** егде жастағы суицидтік мінез-құлықпен депрессияның клиникалық-психопатологиялық ерекшеліктерінің кейбіреулерін бөліп көрсету болды.

**Зерттеу материалдары мен әдістері.** Жұмыс ҚР ДМ «Республикалық психикалық денсаулық ғылыми-практикалық орталығы» ШЖҚ РМК жүргізілді. Материал 2016-2021 жылдары «РПДФПО» стационарлық емдеуден өткен егде жастағы суицидтік мінез-құлқы бар депрессиямен ауыратын науқастар болды. Зерттеудің негізгі әдістері клиникалық-психопатологиялық, клиникалық-катамнестикалық болды, катамнездің ұзақтығы 1 жылдан 6 жылға дейін болды. Эксперименттік-психологиялық әдіс, психометриялық шкалалар да қолданылды: жеке және ситуациялық мазасыздық шкалалары (Спилбергер бойынша), депрессия мен мазасыздықтың ауырлығын анықтау үшін депрессия шкаласы (Цунг бойынша) қолданылды.

**Нәтижелер.** Бақылау көрсеткендей, зерттеу тобындағы науқастардағы психоздың ағымы қайталанған шабуылдардың дамуымен сипатталды (тек 5 науқас бір шабуылға ұшырады, бұл катамнестикалық бақылаудың қысқа кезеңімен түсіндірілуі мүмкін). 8 бақылауда бұл қайталанатын депрессиялық бұзылыстың бөлігі ретінде монополярлық шабуылдар болды. Басқа жағдайларда, депрессиялық шабуылдармен қатар, гипоманикалық жағдайлар да пайда болды, көбінесе қысқа мерзімді көңіл-күйдің көтерілуі түрінде. Науқастар өздерінің ауруларына өте сын көзбен қарады және сонымен бірге шабуылдардың қайталануынан қорқады. Барлық дерлік

науқастарда резидуальды аффективті белгілер сақталды. Жойылған гипоманикалық немесе субдепрессиялық күйлер аутохтонды немесе әртүрлі сыртқы ынталандыруларға реакциялар түрінде пайда болды.

**Қорытынды:** Егде жастағы депрессиялық бұзылулар жоғары суицидгенділікті білдіретін бірқатар клиникалық белгілерге ие. Зерттеу көрсеткендей егде жастағы мазасыздық депрессиясының, психоздың басым болуы, көбінесе толқумен; гипохондриялық бұзылулар, соның ішінде гипохондриялық идеялар, мазасыздық пен фобиялық қорқыныштан бастап, әртүрлі алгиялық сенсациялары бар гипохондриялық сандыраққа дейін, науқастардың суицидтік қаупін арттыратыны анықталды.

**Түйінді сөздер:** депрессия, ауырлық дәрежесі, мазасыздық, суицидтік мінез-құлық, егде жас.

#### Библиографическая ссылка:

Алтынбекова Г.И., Куттыбаев А.Д., Алтынбеков К.С. Некоторые особенности депрессий с суицидальным поведением в позднем возрасте (клинико-психопатологические и патопсихологические аспекты) // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 140-145. Doi 10.34689/SH.2023.25.4.017

Altynbekova G.I., Kutybaev A.D., Altynbekov K.S. Some features of depression with suicidal behavior in late life (clinical, psychopathological and pathopsychological aspects) // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 140-145. doi 10.34689/SH.2023.25.4.017

Алтынбекова Г.И., Куттыбаев А.Д., Алтынбеков Қ.С. Егде жастағы суицидтік мінез-құлықпен депрессияның кейбір ерекшеліктері (клиникалық-психопатологиялық және патопсихологиялық аспектілері) // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б. 140-145. doi 10.34689/SH.2023.25.4.017

#### Введение

Депрессивные расстройства в пожилом возрасте часто не распознаются или неадекватно лечатся, утяжеляют течение и прогноз коморбидной патологии, приводят к потере трудоспособности, к еще большему физическому упадку, ухудшают качество жизни не только пациентов, но и их окружения; приводят к суицидальному поведению.

Для диагностики депрессивных расстройств в МКБ-10 выделены три основных (снижение настроения; снижение способности находить удовольствие в чем-либо; потеря энергии, активности и повышение утомляемости) симптома, что составляет «ядро» депрессивного синдрома. Кроме того имеют диагностическую ценность ряд дополнительных симптомов (сниженная способность к сосредоточению и вниманию; сниженные самооценка и чувство уверенности в себе; идеи виновности и унижения; мрачное и пессимистическое видение будущего; постоянные (почти) мысли о смерти, неотвязные, суицидальные мысли или поведение; нарушения сна; изменения аппетита с соответствующим изменением веса). Если больной обнаруживает, по крайней мере, 5 симптомов (включая 2 основных, перечисленных выше), тогда по определению у него имеет место большой депрессивный эпизод, дальнейшая дифференциация которого по трем степеням тяжести основывается «на клинической оценке числа, типа и тяжести присутствующих симптомов». [11]

В позднем возрасте клиническая картина депрессии может не отличаться от депрессий более раннего возраста. Но вместе с тем возрастной фактор привносит в клинику депрессивных нарушений своеобразие. В меньшей степени представлена заторможенность, больные испытывают внутреннее беспокойство, даже тогда, когда жалуются на заторможенность. Депрессивные идеи чаще «приземленные», носят конкретно-ситуационный характер, касаются материального и физического благополучия. [4]

При депрессивных расстройствах в пожилом возрасте наблюдается ослабление когнитивных функций, проявляющееся в затруднении при выполнении сложных заданий, замедлении темпа, нарушении концентрации

внимания и затруднений в принятии решений. Однако при психометрических исследованиях способности к репродукции, значительных отличий от здоровых пожилых людей часто не выявляются. [6]

Частое сочетание депрессии и соматических болезней хорошо известно. Многие исследователи отмечают значительно большую, чем в общей популяции, представленность физических заболеваний с функциональными ограничениями при депрессиях в возрасте обратного развития. [1,2,3,5,7,14]

**Целью исследования** явилось выделение некоторых клинико-психопатологических особенностей депрессии с суицидальным поведением в позднем возрасте.

#### Материалы и методы исследования.

Дизайн исследования - поперечное исследование. Работа проводилась в РГП на ПХВ «Республиканском научно-практическом центре психического здоровья» МЗ РК г.Алматы. Тема исследования утверждена на заседании Этического комитета НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова». Материалом послужили больные депрессией с суицидальным поведением в позднем возрасте, проходившие стационарное лечение в РНПЦ ППН в 2016-2021 гг. Информированное согласие имеется.

Основными методами исследования являлись клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, длительность катамнеза составила от 1 до 6 лет. Были использованы также экспериментально-психологический метод, психометрические шкалы: шкалы личностной и ситуативной тревожности (по Спилбергеру), шкала депрессии (по Цунгу) для определения степени выраженности депрессии и тревоги; «Базисная карта клинико-психопатологического изучения суицидального поведения больных с психическими расстройствами РГП на ПХВ «РНПЦПЗ» МЗ РК». Методики были использованы дважды: при поступлении больных в стационар до начала терапии и по завершении активного курса лечения. При диагностике психических расстройств использовались критерии МКБ-10.

#### Общая характеристика пациентов

Было обследовано 27 больных аффективными расстройствами настроения (F31.3, F31.4, F32.1, F32.2,

F32.0, F33.1, F32 по МКБ-10), Возраст пациентов составил от 54 до 75 лет с давностью заболевания на момент обследования от 1 до 5 лет - 19 больных, от 5 до 10 лет - 8 больных. В исследованной группе преобладали женщины - 25, мужчин - 2.

*Статистические методики и расчеты.* При анализе результатов шкалы личностной и ситуативной тревожности (по Спилбергеру надо иметь в виду, что общий итоговый показатель по каждой из подшкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом, чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (ситуативной или личностной). При интерпретации показателей можно использовать следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов – низкая, 31 – 44 балла – умеренная; 45 и более - высокая.

Интерпретация полученных результатов по шкале депрессии (по Цунгу) для определения степени выраженности депрессии и тревоги: менее 50 баллов – депрессия отсутствует; от 50 до 59 баллов – легкая (слабая) депрессия; от 60 до 69 баллов – средняя (умеренная) депрессия, в этом случаях говорят о субдепрессивном состоянии или «маскированной» депрессии; 70 баллов и более – тяжелая депрессия.

#### **Результаты исследования**

Образовательный уровень исследуемой группы представляется достаточно высоким: высшее образование имели 9 больных, среднее специальное образование - 15 больных и среднее образование - 3 больных. По семейному положению в исследованной группе 4 больных состояли в браке, в разводе - 7 больных, овдовевших - 16 больных. На момент обследования 16 больных проживали с родственниками, отдельную квартиру имели - 7, собственный дом - 4.

У всех 27 пациентов имела место хроническая соматическая патология (ишемическая болезнь сердца (ИБС), хронический гепатит, хронический пиелонефрит, эндемический зоб, несахарный диабет, хронические заболевания органов дыхания). У 12 пациентов диагностирована энцефалопатия смешанного генеза.

Наследственная отягощенность психическими расстройствами отмечена у 15 больных. В структуре психопатологической отягощенности отмечены психические расстройства невротического уровня - у 6 больных, алкоголизм - у 9. Отсутствовали сведения о наследственном фоне у 12 больных.

Суицидальные попытки и завершённые суициды среди родственников наших пациентов выявлены - у 9 больных, отсутствовали сведения о наследственной суицидальной отягощенности - у 15 больных и у 3 больных не выявлено наследственной отягощенности суицидами. В преморбиде у основной части больных не отмечалось суицидального поведения - 22 больных.

При анализе преморбидного личностного склада выявлено преобладание больных с выраженным чувством долга, ответственности. Большинство больных отличались до болезни высокой активностью в работе, добросовестностью, достаточной энергией. Им были свойственны черты повышенной принципиальности и правдолюбия. Они, при внешней скупости эмоциональных проявлений, были заботливыми родителями, успешно сочетали работу на производстве с исполнением домашних обязанностей. Многие проявляли повышенное внимание к своему

здоровью; при малейшем недомогании обращались за помощью к врачам и педантично выполняли все их назначения. Следует отметить, что эти черты были, не столь выражены, не всегда выступали на первый план, а присутствовали, лишь наряду, с другими особенностями характера (20 больных). У 7 больных не отмечалось никаких особенностей преморбидных черт. В ряде случаев (18 больных) поздней манифестации болезни предшествовали кратковременные аффективные расстройства, чаще в виде состояний, внешне напоминающих астенические.

Диагностика поздно манифестирующего аффективного расстройства настроения (маниакально-депрессивного психоза) основывалась на фазном, моно- или биполярном характере течения, на достаточной типичной клинической картине фаз, на качестве ремиссий и отсутствии шизофренических изменений. Признаки органического (астенического) снижения личности, некоторые когнитивные расстройства коррелировали с депрессивной симптоматикой, что позволяло отдавать предпочтение аффективным расстройствам, а не органическим аффективным, тревожным расстройствам (F06.3, F06.4). Хотя трудно не согласиться с тем, что «в отдельных случаях такого рода эндоморфные депрессивные синдромы могут представлять этап развития органического процесса».

У 14 больных отмечались доманифестные кратковременные аутохтонно возникающие периоды сниженного настроения с ощущением тоски, тревожными опасениями за свое благополучие, о возможном развитии соматической болезни или «тяжелых» осложнений. У 10 больных они были психогенно спровоцированы, носили характер неглубоких тревожных состояний. Больные жаловались на упадок сил, на ухудшение ночного сна. В некоторых случаях, кроме тревоги, наблюдалась дисфорическая окраска настроения с брзужанием.

В 3 случаях легкие доманифестные аффективные расстройства напоминали астенические состояния, сопровождались жалобами на слабость, упадок сил, головокружение. Таким образом, в доманифестной стадии психоза обнаруживался достаточно длительный этап (до 5-6 лет) субклинических аффективных расстройств. Эти больные не попадали в поле зрения специалистов и не госпитализировались.

Манифестные приступы у большинства больных этой группы, (19 наблюдений), возникали аутохтонно, без внешних провоцирующих моментов. Обращало на себя внимание то, что у описываемых больных сравнительно редко наблюдалась так называемая внешняя провокация.

Психотические приступы относились по своей структуре к тревожной депрессии с преобладанием чувства внутреннего беспокойства и ощущением собственной несостоятельности, нарушением сна и утратой трудоспособности. У 15 больных тревожно-депрессивные состояния отличались выраженными колебаниями, усиливаясь при малейшем изменении обстановки, и достигали степени тревожной ажитации. Больные не находили себе места, «метались» в безотчетном страхе надвигающейся угрозы; идеи самообвинения, собственной несостоятельности достигали иногда степени депрессивного бреда. «Не видя выхода» в таком состоянии больные совершали суицидальные попытки (19 наблюдений). Ведущим психопатологическим механизмом суицидального

поведения являлись аффективные нарушения, нарастающая тревога и депрессивный бред.

У 7 больных в рамках тревожно-депрессивного синдрома возникали различного рода сенестопихондрические расстройства (тягостное ощущение «горения» в пояснице, неприятные ощущения «жжения» в голове и т.п.). Ипохондрические идеи колебались от тревожных и фобических опасений до ипохондрического бреда, который носил сверхценный характер. Возникали мысли о какой-то «тяжелой, неизлечимой болезни вообще». Тревога и агитация, усиливались при самых незначительных изменениях физического состояния. Больные предпринимали суицидальные попытки.

Ведущим психопатологическим механизмом суицидального поведения в этих случаях также являлись аффективные нарушения, нарастающая тревога (4 наблюдения). Ипохондрический бред в некоторых случаях (3 наблюдения), определял мотивацию суицидальной попытки, «лучше утопиться, чем так мучиться», «мучить родных», по механизму бредового избегания страданий от мнимой болезни. Экспериментально-психологическое исследование выявило: повышенную утомляемость, нарушение концентрации внимания, снижение продуктивности мыслительной деятельности.

В эмоционально-личностной сфере отмечаются фиксированность, и озабоченность своим состоянием здоровья, пассивная или пассивно-страдательная позиция, снижение активности и оптимизма, неуверенность в себе, сомнения, колебания при принятии решения, впечатлительность, мнительность, ранимость, педантичность, склонность к тревожным опасениям, самообвинению и самоуничтожению, ригидность, умеренный или высокий уровень депрессии (табл.1) и высокий уровень ситуативной тревожности (табл.2). У 22 пациентов отмечались такие эмоциональные состояния как ощущение незащищенности, сниженное настроение, сниженная самооценка, чувствительность к критическим замечаниям, сензитивность, умеренный уровень личностной тревожности, чувство вины, ослабленная раздражительность, обидчивость.

**Таблица 1. Уровень депрессии по тесту Цунга.**

(Table 1. Level of depression according to the Zung test).

Шкалы	Уровень депрессии по Цунгу	
	До лечения	После лечения
Без депрессии	0	6
Низкий	1	20
Умеренный	2	1
Высокий	24	0

**Таблица 2. Уровень тревожности по тесту Спилберга.**

(Table 2. Level of anxiety according to the Spielberg test).

Шкалы	Тревожность по Спилбергу			
	Ситуативная		Личностная	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Низкий	0	24	3	20
Умеренный	12	3	22	7
Высокий	15	0	2	0

Мнестико-интеллектуальные изменения проявлялись в снижении концентрации внимания и затруднении в принятии решений. Однако при проведении психометрических исследований и тестов, направленных на

изучение способности к репродукции, значительных отличий от здоровых пожилых людей не выявлено.

Следует отметить, что в 18 случаях из 27 на фоне острого психоза отмечалась декомпенсация хронических соматических расстройств, что в свою очередь требовало не только вмешательства интернистов, но и применения психофармакотерапии в щадящем режиме.

По прошествии приступа депрессии и проведенного психотерапевтического вмешательства проводилось повторное экспериментально - психологическое исследование, которое выявило следующие изменения. В эмоционально-личностной сфере отмечаются уменьшение фиксированности, и озабоченности своим состоянием здоровья, повышение активности и оптимизма, уверенности в себе, ослабление впечатлительности, ранимости, склонности к тревожным опасениям, самообвинению и самоуничтожению, ригидности. Уровень ситуативной тревожности снизился (табл. 2), уровень депрессии значительно уменьшился до низких или до уровня без депрессии (табл. 1).

Дальнейшее наблюдение показало, что течение психоза у больных исследуемой группы характеризовалось развитием повторных приступов (один приступ перенесли только 5 больных, что, возможно, объясняется коротким периодом катamnестического наблюдения). В 8 наблюдениях это были монополярные приступы в рамках рекуррентного депрессивного расстройства. В остальных случаях наряду с депрессивными приступами возникали и гипоманиакальные состояния, чаще всего в виде кратковременных подъёмов настроения.

**Обсуждение.** Исследования показали, что депрессия и суицидальное поведение остаются серьезной проблемой в пожилом возрасте. Хотя пожилые люди реже совершают попытки самоубийства по сравнению с более молодыми возрастными группами, у них более высокий процент завершения из-за использования более смертоносных средств [10]. Выделяются факторы риска: депрессия является значительным фактором риска суицидального поведения в пожилом возрасте; проблемы со здоровьем: хроническая боль, инвалидность и хронические заболевания могут способствовать депрессии и увеличивать риск самоубийства; социальная изоляция: одиночество и отсутствие социальной поддержки могут усугубить чувство безнадежности; переживание смерти близких людей, особенно супруга/супруги или близких друзей, может спровоцировать или усугубить депрессию; снижение когнитивных способностей: деменция и когнитивные нарушения могут способствовать депрессии и повышать уязвимость к суицидальным мыслям [9]. У пожилых мужчин более высокий уровень завершённых самоубийств, в то время как пожилые женщины чаще совершают попытки самоубийства. Выявление депрессии у пожилых людей может быть сложной задачей из-за совпадения симптомов с другими заболеваниями [8]. Важны проверенные инструменты оценки и тщательное клиническое обследование. Инициативы, способствующие социальной вовлеченности, физической активности и психическому благополучию пожилых людей, могут быть эффективными [13]. Важно повышать осведомленность о проблемах психического здоровья в пожилом возрасте среди медицинских работников, лиц, осуществляющих уход, и самих пожилых людей [12].



**Выводы.** Больные достаточно критически относились к своей болезни и при этом опасались повторения приступов. Почти у всех больных сохранялась резидуальная аффективная симптоматика. Стертые гипоманиакальные или субдепрессивные состояния возникали аутохтонно либо в виде реакций на различные внешние раздражители.

Таким образом, депрессивные расстройства в позднем возрасте имеют ряд клинических особенностей, представляющих высокую суицидогенность. Преобладание в картине психоза тревожных депрессий, нередко с ажитацией; ипохондрических расстройств, включающих ипохондрические идеи от тревожных и фобических опасений до ипохондрического бреда с разнообразными алгическими сенсациями, повышают суицидальную опасность больных.

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

Все авторы прочитали, рассмотрели и одобрили окончательную переработанную версию.

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

**Финансирование** – при проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

#### Литература:

1. Борисов И.В., Любов Е.Б. Диагностика и экзистенциальная терапия суицидального поведения // Медицинская психология в России. 2013. №2 (19). С. 27-31.
2. Васильев В.В., Ковалев Ю.В., Имашева Э.Р. Суицидальные мысли при депрессивном синдроме // Суицидология. 2014. №1(14). С. 30-35.
3. Зотов П.Б. Суицидальное поведение: роль «внешнего ключа» как элемента суицидальной динамики и объекта психотерапии // Российский медикобиологический вестник им. И.П. Павлова. 2015. №4. С. 133-137.
4. Криворучко Ю.Д. Суицидальное поведение в позднем возрасте. М., 2017. С. 30-37.
5. Любов Е.Б. и др. Диагностика суицидального поведения и оценка степени суицидального риска. Сообщение 1 // Суицидология. 2018. №1 (30). С. 23-35.
6. Магурдумова Л.Г. Некоторые факторы, влияющие на формирование суицидального поведения у лиц позднего возраста // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ»: Тезисы. Казань, 2015. С.899.
7. Регуш Л.А. Проблемы психического развития и их предупреждение (от рождения до пожилого возраста). – СПб., 2016. С. 271-293.
8. Bennett S., Thomas A.J. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? // Maturitas. 2014 Oct. 79(2):184-90. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.009.
9. Bingham K.S. et al. Management of Late-Life Depression in the Context of Cognitive Impairment: a Review of the Recent Literature // Curr Psychiatry Rep. 2019 Jul 5;21(8):74. doi: 10.1007/s11920-019-1047-7.

#### Контактная информация:

**Куттыбаев Асылхан Дуйсенханович** – докторант по специальности ОЗ НАО «КазНМУ им С.Д.Асфендиярова» г.Алматы, Республика Казахстан.

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

**E-mail:** asul\_han@bk.ru

**Телефон:** +7 702 980 33 61

10. Blazer D.G. Depression in late life: review and commentary // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2003 Mar. 58(3):249-65. doi: 10.1093/gerona/58.3.m249.

11. ICD-10. WHO. 2019. <https://icd.who.int/browse-10/2019/en> (Дата обращения: 17.04.2022)

12. Lavretsky H. Does Late-Life Depression Accelerate Aging? // Am J Geriatr Psychiatry. 2023 Jan;31(1):10-13. doi: 10.1016/j.jagp.2022.09.003. Epub 2022 Sep 19.

13. Oberlin L.E. et al. Late-life depression accentuates cognitive weaknesses in older adults with small vessel disease // Neuropsychopharmacology. 2022 Jan. 47(2):580-587. doi: 10.1038/s41386-021-00973-z. Epub 2021 Feb 9.

14. McIntyre R.S., Lee Y. et al. The Efficacy of Psychostimulants in Major Depressive Episodes: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Clin Psychopharmacol. 2017 Aug. 37(4):412-418. doi: 10.1097/JCP.0000000000000723.

#### References: [1-7]

1. Borisov I.V., Lyubov E.B. Diagnostika i ekzistsentsial'naya terapiya suitsidal'nogo povedeniya [Diagnostics and existential therapy of suicidal behavior]. *Medical psychology in Russia* [Meditsinskaya psikhologiya v Rossii]. 2013. No.2(19). pp.27-31. [in Russian]
2. Vasiliev V.V., Kovalev Yu.V., Imasheva E.R. Suitsidal'nye mysli pri depressivnom sindrome [Suicidal thoughts in depressive syndrome]. *Suitsidologiya* [Suicidology]. 2014. No. 1 (14). pp. 30-35. [in Russian]
3. Zotov P.B. Suitsidal'noe povedenie: rol' «vneshnego klyucha» kak elementa suitsidal'noi dinamiki i ob"ekta psikhoterapii [Suicidal behavior: the role of the "foreign key" as an element of suicidal dynamics and the object of psychotherapy]. *Rossiiskii medikobiologicheskii vestnik im. I.P. Pavlova* [Russian Medical and Biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov]. 2015. No.4, pp. 133-137. [in Russian]
4. Krivoruchko Yu.D. *Suitsidal'noe povedenie v pozdnem vozraste* [Suicidal behavior at a late age]. М., 2017. pp. 30-37. [in Russian]
5. Lyubov E.B. et al. Diagnostika suitsidal'nogo povedeniya i otsenka stepeni suitsidal'nogo riska. Soobshchenie 1 [Diagnosis of suicidal behavior and assessment of the degree of suicidal risk. Message 1]. *Suitsidologiya*. [Suicidology]. 2018. №1(30). pp.23-35. [in Russian]
6. Magurdumova L.G. Nekotorye faktory, vliyayushchie na formirovanie suitsidal'nogo povedeniya u lits pozdnego vozrasta [Some factors influencing the formation of suicidal behavior in late-aged people]. *Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem «Psikhatriya na etapakh reform»*. [All-Russian scientific and practical conference with international participation "Psychiatry at the stages of reforms. Problems and prospects"]. Tezisy. Kazan, 2015. p. 899. [in Russian]
8. Regush L.A. Problemy psikhicheskogo razvitiya i ikh preduprezhdenie (ot rozhdeniya do pozhilogo vozrasta). [Problems of mental development and their prevention (from birth to old age)]. – SPb, 2016. pp. 271-293. [in Russian]

Received: 29 April 2023 / Accepted: 13 August 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.018

UDC 616-001:611.137.9

## TREATMENT OUTCOMES OF INTRA-ARTICULAR PILON FRACTURES. RETROSPECTIVE CROSS SECTIONAL STUDY

**Sabina K. Aubakirova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1730-4230>

**Marat A. Zhanaspayev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0610-0112>

**Ayan O. Myssayev**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

**Alexandr A. Prokazyuk**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6030-4749>

**Arman C. Mussabekov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8618-0345>

**Aidos S. Tlemisov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4239-6627>

**Meirkhan Zh. Atudinov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9995-8814>

<sup>1</sup> NJSC "Semey Medical University", Department of Traumatology and Pediatric Surgery, Semey c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Department of Science and Human Resources of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Astana c., Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Background.** Intra-articular tibia pilon fractures are quite seldom but they present a challenging issue for orthopedic and trauma surgeons as their management is difficult and comminuted pilon fractures are associated with high rate of complications. This research is aimed at elucidation of epidemiology of intra-articular pilon fractures and treatment outcomes in our practice.

**Methods.** Our study was based in all hospitals of East Kazakhstan region providing care to the patients with intra-articular tibia pilon fractures. We included all adult patients who were hospitalized within the period of 2014-2019. Overall, we enrolled 151 patients and three of them had injuries of both limbs (154 legs).

**Results.** Intra-articular tibia pilon fractures were more common among men (64.9%) and the prevailed mechanism of injury was the effect of rotational forces (53.2%). Ilizarov external fixation was the most common treatment used (22.1%), followed by the locking plate fixation (18.9%). However, almost half of the patients were undergone delayed surgical treatment in preoperative period. Approximately 20% of fractures in our study were treated conservatively with the use of cast. Such complication as postoperative wound infection was observed with locking plate fixation, while secondary displacement was more common in Ilizarov external fixation.

**Conclusion.** There is a room for improvement of management of intra-articular tibia pilon fractures at the hospital level of Kazakhstan.

**Keywords:** *pilon fracture, epidemiology, Intra-articular fracture, complications of pilon fracture, treatment of pilon fracture.*

### Аннотация

## ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПИЛОНА. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

**Сабина К. Аубакирова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1730-4230>

**Марат А. Жанаспаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0610-0112>

**Аян О. Мысаев**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

**Александр А. Проказюк**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6030-4749>

**Арман С. Мусабеков**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8618-0345>

**Айдос С. Тлемисов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4239-6627>

**Мейрхан Ж. Атудинов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9995-8814>

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

<sup>2</sup> Департамент науки и человеческих ресурсов Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан.

**Введение.** Внутрисуставные переломы пилон (дистального метаэпифиза большеберцовой кости) голени встречаются достаточно редко, но представляют серьезную проблему для травматологов, так как их лечение затруднено, а многофрагментарные переломы пилон связаны с высокой частотой осложнений. Настоящее исследование направлено на выяснение эпидемиологии внутрисуставных переломов пилон и результатов лечения в нашей практике.

**Методы.** Наше исследование проводилось в 3 больницах Восточно-Казахстанской области, оказывающих помощь больным с внутрисуставными переломами пилон большеберцовой кости. Включены все взрослые

пациенты, находившиеся на стационарном лечении в период с 2014-2019 гг. Всего было госпитализировано 151 пациент, из них трое с травмами обеих конечностей (154 конечности).

**Результаты.** Внутрисуставные переломы пилон большеберцовой кости чаще встречались у мужчин (64,9%), преобладающим механизмом повреждения был подвывих в голеностопном суставе (53,2%). Аппарат Илизарова был наиболее распространенным методом лечения (22,1%), на втором месте накостный остеосинтез пластиной (18,9%). Однако почти половине пациентов производилось отсроченное оперативное лечение. Примерно 20 % переломов в нашем исследовании лечили консервативно с иммобилизацией гипсовой повязки. Такие осложнения, как нагноение послеоперационной раны, наблюдалось при открытом вправлении и накостном остеосинтезе пластиной, а вторичное смещение отломков чаще наблюдалось при лечении на аппарате по Илизарову.

**Выводы.** На основании результатов исследования пролеченных больных есть необходимость модернизация методов лечения внутрисуставных переломов пилон большеберцовой кости на госпитальном уровне Казахстана.

**Ключевые слова:** переломы пилон, эпидемиология, внутрисуставные переломы, осложнения переломов, лечение перелом пилон.

Түйіндеме

## БУЫНІШІЛІК ПИЛОН СЫНЫҚТАРЫ ЕМІНІҢ НӘТИЖЕЛЕРІ. РЕТРОСПЕКТИВТІ КӨЛДЕНЕІ ЗЕРТТЕУ.

**Сабина К. Аубакирова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1730-4230>

**Марат А. Жанаспаев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0610-0112>

**Аян О. Мысаев<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

**Александр А. Проказюк<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6030-4749>

**Арман С. Мусабеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8618-0345>

**Айдос С. Тлемисов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4239-6627>

**Мейрхан Ж. Атудинов<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-9995-8814>

<sup>1</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Ғылым және адам ресурстары департаменті, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Сирақтың буынішілік пилон сынықтары (үлкен жіліктің дистальды метаэпифизінің) өте сирек кездеседі, сонда да травматологтар үшін үлкен қиындық туғызады, себебі олардың емі оңай емес және көпфрагментарлы сынық түрлерінің асқынуларының жиілігі жоғары болып келеді. Бұл зерттеу буынішілік пилон сынықтарының эпидемиологиясы мен біздің тәжірибеміздегі емдеу нәтижелерін анықтауға арналған.

**Әдістері.** Біздің зерттеу үлкен жілік сүйегінің буынішілік сынықтары бар науқастарға көмек көрсетілетін Шығыс Қазақстан облысының 3 ауруханасында жүргізілді. 2013-2019 жж. аралығында стационарлық ем алған барлық ересек науқастар зерттеуге кірістірілді. Барлығы 151 науқас ауруханаға жатқызылған, олардың ішінде үшеуі екі аяқтың жарақатымен болды (154 аяқ).

**Нәтижелері.** Үлкен жілік сүйегінің буынішілік пилон сынықтары жиі ер адамдарда кездескен (64,9%), жарақаттын басым механизмы тобық буынындағы жартылай шығу болды (53,2%). Ең көп таралған емдеу әдісі Илизаров аппараты болды (22,1%), екінші орында пластинамен сүйекүстілік остеосинтез болды (18,9%). Бірақ науқастардың жартысына ота кешіктіріліп жасалған. Біздің зерттеудегі сынықтардың 20%-ы гипстық таңғышпен консервативті емделген. Операциядан кейінгі жараның іріңдеуі сияқты асқынулар ашық орнына келтіру мен пластинамен сүйекүстілік остеосинтезінде байқалды, ал Илизаров аппаратымен емдеу кезінде сынық бөліктерінің екіншілік ығысуы жиі байқалды.

**Тұжырым.** Емделіп шыққан науқастарды зерттеу нәтижелері негізінде Қазақстанда үлкен жілік сүйегінің буынішілік пилон сынықтары емінің госпитальдық деңгейде жаңғыртылуы қажет екені анықталды.

**Түйінді сөздер:** пилон сынықтары, эпидемиология, буын ішілік сынықтар, сынықтың асқынуы, пилон сынықтарын емдеу.

### **Bibliographic citation:**

Aubakirova S.K., Zhanaspaev M.A., Myssaev A.O., Prokazyuk A.A., Mussabekov A.S., Tlemisov A.S., Atudinov M.Zh. Treatment outcomes of intra-articular pilon fractures. Retrospective cross-sectional study // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2023, (Vol.25) 4, pp. 146-152. doi 10.34689/SH.2023.25.4.018

Аубакирова С.К., Жанаспаев М.А., Мысаев А.О., Проказюк А.А., Мусабеков А.С., Тлемисов А.С., Атудинов М.Ж. Исходы лечения внутрисуставных переломов пилон. Ретроспективное поперечное исследование // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 4(Т.25). С. 146-152. doi 10.34689/SH.2023.25.4.018

Аубакирова С.К., Жанаспаев М.А., Мысаев А.О., Проказюк А.А., Мусабеков А.С., Тлемисов А.С., Атудинов М.Ж. Буынішілік пилон сынықтары емінің нәтижелері. Ретроспективті көлденеі зерттеу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б.146-152. doi 10.34689/SH.2023.25.4.018

### Introduction

Management of pilon fractures remains one of the unresolved issues for orthopedic and trauma surgeons. Distal tibial fractures involving extra-articular fractures of metaphysis and intra-articular tibial fractures tend to be more severe in nature. All these fractures are termed as plafond or pilon fractures. Most often these fractures happen as a result of high-velocity injuries, such as a fall from height or crush injury and depend on foot position at the time of event. These injuries often require complex reconstruction with advanced soft tissue management to achieve wound and fracture healing. [4] Comminuted intra-articular pilon fractures are associated with high rate of infectious complications and non-union rates, and may result in limb loss in an otherwise fit and healthy adult. [3]

There are several classification systems used for pilon fractures. Ruedi-Allgower and AO classification systems rely on X-rays, while Leonetti and Tigani classification system is based on CT scan. In particular, Ruedi-Allgower classification considers only intrarticular fractures and distinguishes three types of them: type 1 – non displaced fracture, type 2 – fracture with large articular fragments, type 3 – fracture with comminution + impaction. [12] At the same time, AO classification system is designed to deal with distal tibial fractures (Müller AO Classification of Fractures-Long Bones) and is divided on 43-A extra-articular, 43-B partial articular, 43-C complete articular fractures, and each category is further subdivided based on amount and degree of comminution. New classification scheme developed by Leonetti and Tigani suggests 4 fracture groups: type I are all non-displaced fractures (type Ia), and all extra-articular fractures (type Ib). Type II presents in two subtypes: IIS – the fracture's line lies on the

sagittal plane and separates the pilon in a medial and a lateral fragment, and IIF – the fracture's line lies on the frontal plane and separates the pilon in an anterior and a posterior fragment. In type III fractures the bone's fragments are displaced in three parts. This group is further divided in two subtypes: IIIS – the main fracture line lies on the sagittal plane, IIIF – the main fracture line lies on the frontal plane. Type IV fractures are presented by highly comminuted articular fractures or displaced 4 parts. [7]

According to the epidemiological studies, the rate of distal metaepiphysis fractures ranges from 3 % to 10 % of all tibia fractures and composes less than 1 % of lower extremity fractures. [16] Although the epidemiology of distal metaepiphysis fractures is relatively well-studied, there is a lack of publications related to the management of these complicated injuries in world setting. Thus, the aim of this study was to evaluate treatment outcomes of intra-articular pilon fractures, as well as early and late complications in three hospital units of East Kazakhstan region over the period of six years (2014 – 2019).

### Materials and methods

#### Study setting

Our study was based in East Kazakhstan region (EKR) of the Republic of Kazakhstan. The total population of Kazakhstan as of November 1, 2019 is 18,592,730 people. It occupies 74<sup>th</sup> place in the global list of countries in terms of population with the average density just over 6.82 people per km<sup>2</sup>. The population of East Kazakhstan region is 1 369 597 people, and the population of Ust-Kamenogorsk –region's administrative center – is 331,597 people, while that of Semey – the second biggest city of the region – is 323,199 people [17] (Figure 1).

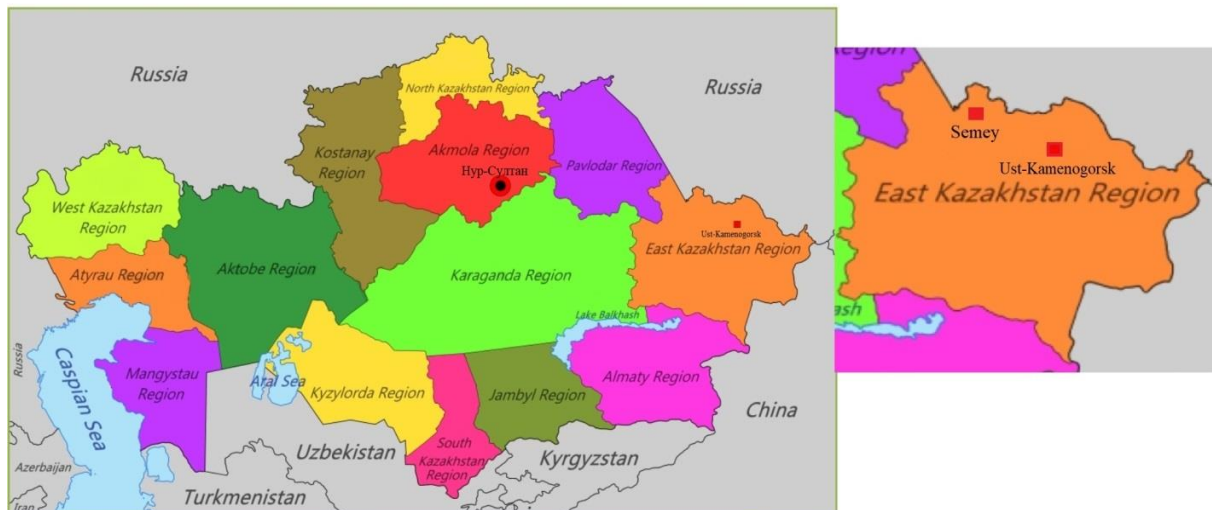


Figure 1. Map of Kazakhstan showing East Kazakhstan region and location of two largest cities (Ust-Kamenogorsk and Semey)

#### Study design and procedures

Three hospitals of EKR located in two largest cities provide specialized in-patient orthopedic and trauma care. Of these, Emergency hospital (Hospital 1 in our study) is located in Semey city, while two hospitals – City hospital No. 1 (Hospital 2 in our study) and Regional hospital (Hospital 3 in our study) are located in Ust-Kamenogorsk. By its design, this was a retrospective study based on the

data obtained from the electronic database of these hospitals.

After receiving written permission from the hospitals' administration, we obtained the personal files of all patients who were hospitalized with distal tibial metaepiphysis fractures within the period of six consecutive years (2014 – 2019). Out of all distal tibial metaepiphysis injuries, we manually extracted all patient files on pilon 43C multiple

comminuted fractures. From these, we retrieved information related to patient age, personal history, circumstances of the injury, X-ray descriptions, details of treatment applied, including surgical intervention, as well as treatment outcomes and complications. Due to the lack of a single Picture Archiving and Communication System (PACS), radiograms of patients were unavailable. For this reason, we used the Ruedi and Allgower classification system, and grounded our judgment on the basis of clinical diagnosis, description of surgical intervention and description of radiograms presented in the patients' files.

At the beginning of the study we obtained approval from the local Ethical Committee (Semey Medical University, protocol 2 dated 18 October, 2019). Since only anonymous patient data were used, no informed consent was needed.

Table 1 presents the basic demographics of the study population. In total, we identified 151 patients with intra-articular pilon 43C fractures. As three patients had injuries of both limbs, this study included 154 legs. The median age of all patients constituted 43 years, there were more men (64.9%) than women (35.1%). The proportion of urban population was 57.8% and rural population accounted 42.2%. Overall, 55.2 % patients were enrolled from Hospital 1, 19.5 % patients were enrolled from Hospital 2, and 25.3% patients were enrolled from Hospital 3. The most common type of fracture was type III (64.3%), following by type II (32.5%) and non-displacement type I fractures (3.2%).

Table 1.

**Demographic data of study participants (n = 154 legs).**

Demographic characteristics		No.	%
Gender	Male	100	64.9
	Female	54	35.1
Age	18-27	14	9.1
	28-37	25	16.2
	38-47	44	28.6
	48-57	38	24.7
	58-67	20	13
	68 and older	13	8.4
Locality	Town	89	57.8
	Village	65	42.2
Facilities	Hospital 1	85	55.2
	Hospital 2	30	19.5
	Hospital 3	39	25.3
Year of hospitalization	2014	30	19.5
	2015	20	13
	2016	29	18.8
	2017	34	22.1
	2018	17	11
	2019	24	15.6
Type of the fractures (Ruedi and Allgower classification)	Type 1	5	3.2
	Type 2	50	32.5
	Type 3	99	64.3
Type of injury	Multiple injury	23	14.9
	Isolated trauma	131	85.1
Type of fracture	Closed	132	85.7
	Open	22	14.3

Complex fractures with multiple injuries constituted 14.9%, while isolated trauma of the tibia composed 85.1%. A closed fracture without skin penetration was predominant (85.7%) as compared with open fractures (14.3%).

*Inclusion criteria:* All patients aged 18 years and older with traumatic intra-articular pilon fractures.

*Exclusion criteria:* we excluded patients with acute compartment syndrome, those who were younger than 18 years, patients who present with pathological fracture due to generalized bone or joint disease.

*Definitions*

We evaluated treatment outcomes on the basis of primary patient files and grounded our judgment on the fracture reduction, postoperative wound infection, and early treatment complications that were defined as the presence of hardware failure, secondary displacement of fragments, and soft tissue infection. Late complications were presented by osteomyelitis, bone defects, soft tissue defects, deformity requiring correction, and problems resulted in arthrodesis.

We studied the validity of the Foot and Ankle Outcome Score (FAOS) when used to evaluate the outcome of 51 patients (34%) out of total 151 patients (mean age 46 years), who agreed and were able to pass the questionnaire, treated from 2013 to 2019 with pilon fracture. The FAOS is a 42-item questionnaire assessing patient relevant outcomes in five separate subscales (Pain, other Symptoms, Activities of daily living, Sport and recreation function, foot and ankle-related Quality of life). The FAOS met set criteria of validity and reliability. Each question is scored on a 5-point Likert scale from 0–4 (none, mild, moderate, severe, and extreme problems). Scores are calculated for each subscale by summing the total score of each subscale and dividing it by the possible maximum score of the subscale. The normalized score is transformed to a scale of 0–100 (100 = no problems, 0 = extreme problems). [11,18] Of the 151 patients, 78 patients (52%) died or are in places inaccessible for communication with them. The rest refused to take the questionnaire.

*Statistical analysis*

At the first stage of statistical analyses we checked for the normality of data distribution with the help of Shapiro-Wilk test. As the data distribution has proven to be normal, the means with standard deviation (standard error) were computed. To enable comparisons between the study groups, Fisher's exact test was used. We preset the significance level of statistical tests at  $p < 0.05$ . All statistical tests were performed with the help of SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software, version 23.0 for Windows.

**Results**

In this study the prevailed mechanism of injury was the impact of rotational forces on leg (53.2%). This included twisting/pivoting on foot, and a fall from the stairs. The second most common mechanism of injury was fall from a height of more than 1 meter (30.5%), which included a fall from a horse (9 cases). Road traffic accidents occupy the third position (9.1%). Direct trauma implied to a drop of something heavy on a foot and was seen in 4.5% cases. Workplace accident was observed in a single case (0.6%) and in 3 cases (1.9%) the patients did not remember the circumstances of their injury (Table 2).

Table 2.

**Mechanisms of injury (n = 154 legs).**

Mechanism of injury	No.	%
Road traffic accident	14	9.1
Workplace accidents	1	0.6
Fall from a height (1m.)	47	30.5
Rotational forces (of the foot)	82	53.2
Direct trauma	7	4.5
Others	3	1.9

Table 3 gives an overview of treatment methods utilized for pilon fractures in three study hospitals. The most common treatment used was Ilizarov external fixation (22.1%) that was mostly applied in patients with type III fractures, which followed by locking plate fixation (18.9%). Plate fixation (7.8%) was the most frequent in type II pilon fractures. However, in preoperative period almost half of the patients underwent to skeletal traction (48.1% in type III fractures and 17.5% in type II fractures). Also, closed fracture reduction with casting was used in 100% of type I fractures, in 24% of type II fractures, and in 22.2% of type III fractures.

Table 3.

**Type of treatment used (n=154 legs).**

Method of treatment		Type I		Type II		Type III	
		No.	%	No.	%	No.	%
Surgical	Locking Plate fixation	0	0	11	7.1	29	18.8
	External fixation	0	0	6	4.6	33	22.1
	Pin fixation	0	0	3	2.2	2	1.4
	Screw fixation	0	0	7	4.5	4	2.6
	Plate fixation	0	0	12	7.8	10	6.5
	Intramedullary Nailing	0	0	1	0.7	2	1.3
	Primary arthrodesis	0	0	0	0	1	1.7
Conservative	Skeletal traction	0	0	27	17.5	74	48.1
	Closed reduction + Cast	5	100	12	24	22	22.2
	pinning + Cast	1	0.6	3	1.9	12	7.8
	Temporary external fixation	0		0		3	2

Table 4 presents data on treatment outcomes at the time of hospital discharge. We did not specify such treatment outcome as fracture reduction because it was observed in nearly all patients, except for those patients who had non-displaced fractures. Also we did not identify

even a single case of hardware migration in early postoperative period. Postoperative wound healing was seen almost in all cases. However, the patients didn't stay long at the hospital, so we might not trace all cases of wound infection.

Table 4.

**Treatment complications at discharge (n=138 legs).**

	Cast with trans articular fixation	Locking Plate fixation	External fixation	Plate fixation	p-value
Surgery wound infection	2 (5.4%)	4 (10%)	2 (5.1%)	1 (4.5%)	0.823
Secondary displacement	3(8.1%)	3(7.5%)	4(10.3%)	1(4.5%)	0.841
Skin and soft tissue infection	1(2.7%)	2(5%)	3(7.7%)	0	0.701

Table 5 presents late treatment complications requiring re-hospitalization. The need in repeated surgery means that the method of treatment was changed. Some patients were underwent skin grafting, and the correction of deformation as a secondary procedure. When patients had deep infection after pilon fractures, surgical debridement of infected bone tissue was done. Arthrodesis of ankle joint was performed only in a single case when the patient had multi-fragmented fracture with joint destruction. Such complications as arthritis and joint stiffness were excluded from the analysis as we could not trace these patients.

Table 5.

**Late treatment complications (n = 31 legs).**

Complications	No.	%
Osteomyelitis	3	1.9
Repeated surgery	9	5.8
Bone defect	4	2.6
Soft tissue defect (skin graft)	4	2.6
Deformation correction	7	4.5
Surgical removal of infected bone tissue	3	1.9
Arthrodesis	1	0.6

Table 6 presents the results of a questionnaire survey of patients after treatment of pilon fractures. The survey showed that the average value of the indicators of all subscales is 70.32. Whereas the largest value is 98% and, accordingly, the smallest value is 21%, also calculated the average value for each subscale of the questionnaire. Lowest scores were reported in the FAOS-QoL subscale.

Table 6.

**Results of questioning on a FAOS scale.**

	mean
FAOS - Sympt	67,19
FAOS - Pain	73,75
FAOS - Function	76,07
FAOS - Sport	60,38
FAOS - QoL	56

**Discussion**

The main purpose of the present research was to study the epidemiology of intra-articular pilon fractures and treatment outcomes in a real world practice. In overall, the frequency of occurrence of pilon fractures per 100,000 population for 2014 is 2.19, for 2015 - 1.46, for 2016 - 2.11, for 2017 - 2.48, for 2018 - 1.24, for 2019 - 1.75. The



average incidence over 6 years was 1.87 per 100,000 populations in year. It was more common for men to have pilon fractures than for women. The commonest surgical intervention was Ilizarov external fixation. Still, a significant number (around 20 %) of fractures in our study were treated conservatively since hospitals were not equipped with the necessary equipment and the doctors were not qualified enough to carry out such surgical interventions as locked plate fixation. Another common problem for Kazakhstan in medical practice is disintegration of in-patient and out-patient care and those doctors who perform surgeries do not monitor their patients after hospital discharge. A common complication of locking plate fixation was postoperative wound infection, while secondary displacement of bone fragments was frequently associated with external fixation. Such late complication as repeated surgery was the most predominant. Nevertheless, none of these differences reached the level of statistical significance as this is a seldom type of fracture. A small amount of complication was observed in our study because it was impossible to follow all the patients as they had a chance to seek for medical help at any hospital of the country.

The population in this region is mainly rural, and prevails over the urban. The mechanism of low-energy torsional injuries results in lesser articular comminution and larger fracture fragments that remain in continuity with subchondral bone structures. This type of injuries was the most common in our study (53.2 %). It has to be noted that East Kazakhstan region has long winters and icy pavements are seen almost for 6 months of the year, which predisposes to falls. The second commonest type of injury was axial compression that drives the articular surface proximally into the metaphysis, with associated metaphyseal comminution. This mechanism occurs in high-energy trauma that might be present in falls from a height and was seen in 25.3 % cases in our study. Alternatively, the same mechanism is present in road traffic accidents, which were identified in 9.1 % cases.

Globally, low-velocity traumas are less predominant among tibialpilon fractures and are typically seen in sports injuries secondary to rotational forces. In contrast with our findings, high-stress trauma is more common and produces axial transmission of the load when talus is pushed onto distal tibia that leads to multifragmentary implosion of bones and associated injury of cartilaginous structures. Such traumas are seen in road transport accidents, falls from a height, workplace accidents. [14,1,8] Also, it is important to consider the position of foot at the time of trauma. [12,1,8] [6] With the foot dorsiflexed, compressive forces are placed on the anterior part of the plafond, whereas with the foot plantar flexed the forces are directed posteriorly. If the foot is in neutral position, the axial force can also compromise the integrity of articular surface. [12,1,15] Osteoporotic changes of the bones may influence the fracture type. The soft tissue envelope in these cases may be affected by the presence of concomitant pathology due to such comorbidities as diabetes mellitus, vascular disorders, chronic intake of corticosteroids, etc. [12,2,5,13]

The search of clinical guidelines on management of intra-articular pilon fractures in open data sources helped us to identify the only guideline from the National Institute for Health and Care Excellence (UK) dated February, 2016. This

publication emphasizes the need for early intervention within the first 24 hours from a moment of trauma. Otherwise, the surgery has to be postponed until a later time due to the risk of infectious complications. According to this guideline, external fixation could be used as a method of an early intervention, while plate fixation is used at the later stages and both methods provide comparable outcomes in terms of a complication rate. If a definitive management and initial surgery cannot be performed at the receiving hospital within the first 24 hours after injury, skeletally mature adults with displaced pilon fractures need to be transferred to an orthoplastic centre. Ideally, this transfer should be performed between the emergency departments of two hospitals to avoid delay. Another indication for a transfer to orthoplastic centre is the presence of displaced pilon fractures or/and wound complications. However, it has to be noted that this guideline mostly refers to very low quality of evidence in the majority of included studies. [9]

In this study the date of hospitalization and the date of injury are different because almost half of the patients (42.2 %) came from rural settings and need to make a long trip to get specialized medical care. Some of the patients feared medical interventions and refused a surgery for this reason.

Management of intra-articular pilon fractures in East-Kazakhstan region is a complex task. Due to the lack of plates and plate-related consumables, the doctors have to make their choice in limited conditions. Still, globally external fixation and locking plates are two methods of choice used for this category of trauma. However, in three study hospitals the locking plates were introduced only in 2015 and before this most cases were treated with casting and/or external fixation and plate. Thus, there were certain problems of pilon fractures' management associated with inertia of trauma professionals and learning curve needed to master new surgical technique. Besides, the region faced periodic shortage in consumables even during the recent years. An interesting finding of this study is that temporary measures like skeletal traction were applied in 17.5% of patients with type II fractures and in 48.1% of patients with type III fractures. A definitive treatment was used after skeletal traction or casting in the majority of cases. Quite seldom, definitive fixation was used within the first 24 hours after injury (7.9%).

We were unable to track all patients with late complications as it is a common practice for Kazakhstan to enable a patient choice of healthcare establishment and some patients being dissatisfied with treatment outcomes select other hospital for complication management. Thus, the real rate of late surgical complications is likely to be even higher. Also, some patients presented with complications too late due to the fear of re-operation or treatment disappointment. Still, due to the Government's efforts, there was a significant improvement in terms of overall supply and many opportunities for qualification upgrade of medical professionals were created over recent years.

When repeated surgical intervention is needed for complication management, the method of treatment needs to be revised. The sample of such complications could be made of bone defects that resulted from multi-fragmented fracture, fractures with soft tissue injury, which required skin grafting, and correction of deformation caused by the failure of previous surgery. Also, in those patients who have osteomyelitis secondary to pilon fractures, surgical debridement of infected bone tissue is mandatory. [10, 19]



As a result of the survey and questioning, many patients are dissatisfied with the results of their treatment. Many people experience pain symptoms during physical activity, some even at rest. And it greatly influenced the quality of life of patients and their ability to work.

This study has certain strengths and limitations. First, we covered the period of six consecutive years and traced all patients with intra-articular tibia pilon fractures hospitalized to specialized medical facilities of East Kazakhstan region. However, the study limitations originate from its retrospective design and unavailability of patients' radiograms, which made us rely on Ruedi and Allgower classification system. Also, we could not accurately evaluate the late treatment complications as not all patients presented for their management at the same hospitals. Finally, the sample size was relatively small as this is a seldom type of trauma, that is why the level of significance of all statistical tests exceeded 5%.

**Acknowledgments.** The authors would like to express their gratitude to the administration of all study hospitals for their assistance and provision of information.

**Conflict of interests.** The authors declare that they have no conflicts.

**Funding:** The study was carried out within the framework of the grant funding project of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan: Individual registration number AP13067824 "Development and optimization of diagnostic methods and surgical traumatology using artificial intelligence and robotics".

#### References:

1. Bocchi L., Maniscalco P., Bertone C., Rivera F., Crainz E. Fractures of the tibial plafond: a comparison of treatment methods // J Orthop Traumatol. 2000.1:51–6. <https://doi.org/10.1007/s101950070029>
2. Calori G.M., Tagliabue L., Mazza E., de Bellis U., Pierannunzi L., Marelli B.M. et al. Tibialpilon fractures: which method of treatment? // Int. J. Care Injured. 2010. 41. 1183–1190. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.08.041>
3. Duckworth A.D., Jefferies J.G., Clement N.D., White T.O. Type C tibial pilon fractures: short- and long-term outcome following operative intervention // The bone & joint journal 2016), 98-B(8) 1106–11. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B8.36400>
4. Dujardin F., Abdulmutalib H., Tobenas A.C. Total fractures of the tibialpilon // Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research. 2014. 100. S65–S74. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2013.06.016>
5. Heim U., Näser M. Operative treatment of distal tibial fractures. Technique of osteosynthesis and results in 128 patients (author's transl) // Archiv für Orthopädie, Mechanotherapie und Unfallchirurgie. 1976. 86:341–56. <https://doi.org/10.1007/BF00418910>
6. Helfet D.L., Koval K., Pappas J., Sanders R.W., DiPasquale T. Intraarticularpilon fracture of the tibia // Clinical Orthopaedics and Related Research. 1994. 298:221–8. <https://doi.org/10.1097/00003086-199401000-00029>
7. Leonetti D, Tigani D. Pilon fractures: A new classification system based on CT scan // Injury, 2017, 48(10). <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.07.026>
8. Lovisetti G., Agus M.A., Pace F., Capitani D., Sala F. Management of distal tibial intra-articular fractures with circular external fixation // Strategies in Trauma and Limb Reconstruction. 2009. 4:1–6. <https://doi.org/10.1007/s11751-009-0050-7>
9. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Feb. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. (accessed 15 February 2020).
10. Quinnan S. Definitive management of distal tibia and simple plafond fractures with circular external fixation // Journal of Orthopaedic Trauma, 2016, 30(11). <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000694>
11. Roos E.M., Brandsson S., Karlsson J. Validation of the Foot and Ankle Outcome Score for Ankle Ligament Reconstruction // Foot and Ankle International, 2001, 22(10). <https://doi.org/10.1177/107110070102201004>
12. Rüedi T.P., Allgöwer M. The operative treatment of intra-articular fractures of the lower end of the tibia // Clinical Orthopaedics and Related Research, (1979), NO. 138, 105–110. Scopus 2-s2.0-0018776466
13. Rüedi T.P. Fractures of the lower end of the tibia into the ankle joint: results 9 years after open reduction and internal fixation // Injury. 1973, 5(2):30–4. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(73\)80089-0](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(73)80089-0)
14. Saad B., Yingling J., Liporace F., Yoon R. Pilon fractures: Challenges and solutions // Orthopedic Research and Reviews, 2019, 11. <https://doi.org/10.2147/ORR.S170956>
15. Scoolaro J., Ahn J. Pilon fractures // Clinical Orthopaedics and Related Research, 2011, 469:621–3. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1509-z>
16. Sharma Jeevan K., Chaudhary P., Rijal R., Pokharel B. Randomized controlled trial comparing outcome of hybrid ilizarov versus distal tibialmetaphyseallocking plate for treatment of distal tibial fractures in adults // Orthopaedic world congress. 2018.
17. Statistics Department of East Kazakhstan Region Government (2013-2019). Available from: <http://www.shygys.stat.kz/>. (accessed 15 February 2020).
18. Viscarra MoUinedo H., Assessment of Quality of Life and Functional Status in Patients with Ankle Fracture Using Self-reported Outcome Instruments. Dissertation, Moscow 2011. 240 c.
19. Wyrsh B., McFerran M.A., McAndrew M., Limbird T.J., Harper M.C., Johnson K.D. et al. Operative treatment of fractures of the tibial plafond: A randomized, prospective study // Journal of Bone and Joint Surgery - Series A, 1996. 78(11). <https://doi.org/10.2106/00004623-199611000-00003>

#### Corresponding author:

**Аубакирова Сабина Кайратовна** – Ассистент кафедры травматологии и детской хирургии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Postal address:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Мичурина 140А.

**E-mail:** sabina\_ak@mail.ru

**Phone:** 8 702 8529560

Received: 05 July 2023 / Accepted: 17 August 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.019

UDC 614.8.067.3

## EVALUATION OF FORENSIC CASES PRESENTED TO THE EMERGENCY MEDICINE CLINIC BETWEEN FEBRUARY 1, 2023, AND MARCH 30, 2023

**Murat Muratoğlu**, <http://orcid.org/0000-0002-9586-7509>

Başkent University Faculty of Medicine, Department of Emergency, Ankara, Turkey.

### Summary

**Introduction:** Emergency Medicine is a specialized field dedicated to providing immediate care to patients with acute, undifferentiated, and undiagnosed illnesses or injuries. Its focus lies in resuscitating and stabilizing patients, making them suitable for general care or identifying those who require more advanced treatment within an undifferentiated patient pool. This study centers on forensic cases, which encompass incidents resulting from human actions, such as assault, traffic accidents, firearm injuries, and other similar situations. Medical professionals in the emergency department not only have the responsibility to diagnose and provide medical interventions but also to assess whether the incident qualifies as a forensic case and report it to legal authorities.

**Method:** The study was conducted at Başkent University's Emergency Medicine Clinic, Ankara, Türkiye, with ethical approval. Data were collected from February 1, 2023, to March 30, 2023, and included demographic information, comorbidities, laboratory results, imaging studies, hospitalization details, consultation records, morbidity, and mortality statistics. Statistical analyses were performed using SPSS version 25.0.

**Results:** A total of 221 patients were included in the study, with an average age of 46.32 years, of which 55.2% were female. The most common reason for seeking emergency care was earthquake-related injuries (45.25%), followed by occupational accidents (13.12%), falls (11.76%), assault (8.6%), and burns (7.69%). Most patients (74.66%) sought medical attention during daytime hours. Consultations were obtained in 43.44% of cases, primarily in orthopedics (17.64%). A total of 7.69% of patients were hospitalized, with an average length of stay of 17.13 days. Mortality rates were higher among earthquake-related cases (76.47%) compared to other reasons.

The study highlighted the prevalence of forensic cases during daytime hours, with more severe injuries presenting at night. Notably, earthquake-related incidents constituted a significant portion of cases, likely influenced by a recent major earthquake. The study also revealed that orthopedic and general surgery consultations were most common, possibly reflecting the industrial nature of the city. Mortality rates were highest among earthquake-related cases, emphasizing the importance of preparedness for disaster-related medical needs.

**Conclusion:** This study sheds light on the patterns of forensic cases in an emergency department, with daytime hours seeing a higher volume of cases but nighttime admissions often indicating more severe injuries. The findings emphasize the need for readiness in responding to disaster-related incidents, as evidenced by the earthquake-related cases' higher mortality rates.

**Keywords:** Forensic cases, earthquake victims.

### Резюме

## ОЦЕНКА СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ СЛУЧАЕВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ В ОТДЕЛЕНИЕ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНЫ В ПЕРИОД С 1 ФЕВРАЛЯ 2023 ГОДА ПО 30 МАРТА 2023 ГОДА

**Мурат Мурат-оглы**, <http://orcid.org/0000-0002-9586-7509>

Медицинский факультет Башкентского университета, отделение неотложной помощи, Анкара, Турция

**Введение:** Неотложная медицина — это специализированная область, посвященная оказанию неотложной помощи пациентам с острыми, недифференцированными и недиагностированными заболеваниями или травмами. Основное внимание уделяется реанимации и стабилизации пациентов, обеспечению общего ухода или выявлению тех, кто нуждается в более квалифицированном лечении среди всех пациентов. Это исследование сосредоточено на судебно-медицинских случаях, которые относятся к инцидентам, возникшим в результате действий человека, таких как нападения, дорожно-транспортные происшествия, травмы от огнестрельного оружия и другие подобные ситуации. Медицинские работники отделения неотложной помощи не только обязаны поставить диагноз и оказать медицинское вмешательство, но также оценить, квалифицируется ли инцидент как судебно-медицинское дело, и сообщить об этом в юридические органы.

**Материалы и методы:** Исследование проводилось в Клинике неотложной медицинской помощи Университета Башкент, Анкара, Турция, с этическим одобрением. Данные были собраны с 1 февраля 2023 г. по 30 марта 2023 г. и

включали демографическую информацию, сопутствующие заболевания, результаты лабораторных исследований, визуализационные исследования, подробности госпитализации, записи консультаций, статистику заболеваемости и смертности. Статистический анализ проводился с использованием SPSS версии 25.0.

**Результаты:** В исследование был включен 221 пациент со средним возрастом 46,32 года, из которых 55,2% составляли женщины. Самой распространенной причиной обращения за неотложной помощью были травмы, связанные с землетрясением (45,25%), за ними следовали несчастные случаи на производстве (13,12%), падения (11,76%), нападения (8,6%) и ожоги (7,69%). Большинство пациентов (74,66%) обращались за медицинской помощью в дневное время. Консультации были получены в 43,44% случаев, преимущественно по ортопедии (17,64%). Госпитализировано 7,69% пациентов со средней продолжительностью пребывания 17,13 дня. Уровень смертности был выше среди случаев, связанных с землетрясением (76,47%), по сравнению с другими причинами.

Исследование выявило преобладание судебно-медицинских экспертиз в дневное время, при этом более серьезные травмы наблюдаются в ночное время. Примечательно, что значительную часть случаев составляли инциденты, связанные с землетрясениями, вероятно, под влиянием недавнего крупного землетрясения. Исследование также показало, что консультации ортопедов и хирургов были наиболее распространены, что, возможно, отражает промышленный характер города. Уровень смертности был самым высоким среди случаев, связанных с землетрясением, что подчеркивает важность готовности к оказанию медицинской помощи в связи со стихийным бедствием.

**Заключение:** Это исследование проливает свет на закономерности судебно-медицинской экспертизы в отделениях неотложной помощи: в дневные часы наблюдается большее количество случаев, а ночные госпитализации часто указывают на более серьезные травмы. Результаты подчеркивают необходимость готовности реагировать на инциденты, связанные со стихийными бедствиями, о чем свидетельствует более высокий уровень смертности от землетрясений.

**Ключевые слова:** судебно-медицинские дела, жертвы землетрясения.

Түйіндеме

## 2023 ЖЫЛДЫҢ 1 АҚПАНЫ МЕН 2023 ЖЫЛДЫҢ 30 НАУРЫЗЫ АРАЛЫҒЫНДА ЖЕДЕЛ ЖӘРДЕМ БӨЛІМІНЕ ҰСЫНЫЛҒАН СОТ-МЕДИЦИНАЛЫҚ ІСТЕРДІ БАҒАЛАУ

Мұрат Мұрат-оглы, <http://orcid.org/0000-0002-9586-7509>

Башкент университетінің медицина факультеті, төтенше жағдайлар бөлімі, Анкара, Түркия.

**Кіріспе:** Жедел медициналық көмек – жедел, сараланбаған және диагнозы қойылмаған ауруы немесе жарақаты бар науқастарға шұғыл көмек көрсетуге арналған мамандандырылған сала. Пациенттерді реанимациялауға және тұрақтандыруға, жалпы көмек көрсетуге немесе барлық науқастардың арасында неғұрлым жетілдірілген көмекті қажет ететіндерді анықтауға назар аударылады. Бұл зерттеу шабуылдар, кәлік апаттары, оқ жарақаттары және басқа да осыған ұқсас жағдайлар сияқты адам әрекеттерінен туындаған оқиғаларға қатысты сот-медициналық істерге бағытталған. Төтенше жағдайлар бөлімінің медицина мамандары диагноз қоюға және медициналық араласуды қамтамасыз етуге ғана емес, сонымен бірге оқиғаның сот-медициналық іс ретінде жарамдылығын бағалауға және бұл туралы заңды органдарға хабарлауға міндетті.

**Материалдар мен әдістер:** Зерттеу Башкент университетінің жедел медициналық көмек клиникасында, Анкара, Түркия, этикалық мақұлдаумен жүргізілді. Деректер 2023 жылдың 1 ақпанынан 2023 жылдың 30 наурызына дейін жиналды және демографиялық ақпаратты, қатар жүретін ауруларды, зертханалық нәтижелерді, визуалды зерттеулерді, ауруханаға жатқызу мәліметтерін, кеңес жазбаларын, сырқаттанушылық пен өлім статистикасын қамтиды. Статистикалық талдаулар SPSS 25.0 нұсқасының көмегімен орындалды.

**Нәтижелер:** Зерттеуге орташа жасы 46,32 жас 221 пациент қатысты, оның 55,2% әйелдер. Жедел жәрдемге жүгінудің ең көп тараған себебі – жер сілкінісі кезіндегі жарақаттар (45,25%), одан кейін өндірістегі жазатайым оқиғалар (13,12%), құлау (11,76%), жарақаттану (8,6%) және күйік (7,69%) болды. Пациенттердің көпшілігі (74,66%) күндізгі уақытта медициналық көмекке жүгінген. Консультация 43,44% жағдайда, негізінен ортопедия бойынша (17,64%) алынды. Науқастардың 7,69%-ы ауруханаға жатқызылды, орташа болу ұзақтығы 17,13 күн. Басқа себептермен салыстырғанда жер сілкінісімен байланысты жағдайлар (76,47%) арасында өлім көрсеткіші жоғары болды.

Зерттеу күндізгі уақытта сот-медициналық жарақаттардың басымдылығын анықтады, ал ауыр жарақаттар түнде болады. Айта кету керек, жағдайлардың айтарлықтай бөлігі жер сілкінісімен байланысты оқиғалар болды, мүмкін жақында болған ірі жер сілкінісі әсер етті. Зерттеу сонымен қатар ортопедиялық және хирургиялық консультациялардың жиі кездеседі, мүмкін, бұл қаланың өнеркәсіптік сипатына байланысты. Өлім деңгейі жер сілкінісімен байланысты оқиғалар арасында ең жоғары болды, бұл апатқа дайындықтың маңыздылығын көрсетеді.

**Қорытынды:** Бұл зерттеу жедел жәрдем бөлімшелеріндегі сот-медициналық заңдылықтарды аша түседі, күндізгі уақытта және түнде қабылдау кезінде жиі кездесетін жағдайлар жиі ауыр жарақаттарды көрсетеді. Жер сілкінісінен болатын өлім-жітім деңгейінің жоғары болуы, зілзаладан болатын оқиғаларға дайын болу қажеттілігін көрсетеді.

**Түйін сөздер:** сот-медициналық істер, жер сілкінісінен зардап шеккендер.

**Bibliographic citation:**

Muratoglu M. Evaluation of forensic cases presented to the emergency medicine clinic between February 1, 2023, and March 30, 2023 // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 153-157. doi 10.34689/SH.2023.25.4.019

Мурат-оглы М. Оценка судебно-медицинских случаев, представленных в отделение неотложной медицины в период с 1 февраля 2023 года по 30 марта 2023 года // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 4(Т.25). С. 153-157. doi 10.34689/SH.2023.25.4.019

Мурат-оглы М. 2023 жылдың 1 ақпаны мен 2023 жылдың 30 наурызы аралығында жедел жәрдем бөліміне ұсынылған сот-медициналық істерді бағалау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б.153-157. doi 10.34689/SH.2023.25.4.019

**Introduction**

Assault, traffic accidents, injuries caused by firearms and explosive materials, all cases arising from human actions or the nature of one's job responsibilities are considered forensic cases [5, 7]. In the emergency department, some cases may raise suspicions of personal responsibility due to the nature of the factor causing harm to the patient or others [5]. Physicians working in the emergency department not only have the responsibility to examine and provide necessary medical interventions to patients but also have the obligation to assess whether the case has forensic implications and, if so, report it to the relevant authorities [8]. Forensic cases, by definition, are victims of violence that require intervention from both the justice and healthcare systems. Therefore, trauma cases presenting to the emergency department should be treated with consideration of the potential for forensic implications until proven otherwise [9]. Crime victims entering the emergency department may have evidence on their bodies and clothing that could be used in investigations [6]. Failure to take these findings into account during treatment can hinder forensic investigations and restrict the patient's access to justice [2]. Reporting of forensic cases to the relevant authorities for investigation purposes is mandatory. Failure to report or delays in reporting can disrupt the legal process, and responsible healthcare personnel may be penalized [1]. In the chaotic environment of the emergency department, saving lives, providing treatment, and quickly discharging new patients tend to take precedence over identifying forensic cases and collecting evidence [4]. Furthermore, McBrearty points out that patients may be so focused on their injuries that they may not be aware of the victimization; in such cases, it is the responsibility of the physician [3]. Forensic cases require a multi-disciplinary approach with significant depth.

**Methods**

In our study, after obtaining approval from the Ethics Committee of our faculty, cases referred to the Emergency Department of Baškent University Emergency Medicine Clinic as forensic cases between February 1, 2023, and March 30, 2023, were evaluated. The demographic characteristics of the patients at the time of admission, comorbidities, laboratory results, imaging methods, length of hospitalization if admitted, epicrises of the department of admission, need for noninvasive/invasive mechanical ventilation, morbidity and mortality data, and file notes kept in the emergency department were retrospectively examined through the hospital information management system. Statistical Analysis Statistical analyses were performed using SPSS version 25.0. The normal distribution of variables was examined using the Shapiro-Wilk test. Descriptive analyses included mean, standard deviation, median, minimum, and maximum values. Non-normally distributed (nonparametric) variables

were evaluated using the Mann-Whitney U Test for comparisons between two groups and the Kruskal-Wallis Test for comparisons between more than two groups. Categorical variables were presented using frequency and percentage values. Relationships between categorical variables were examined using the Fisher-Freeman-Halton Exact Test. Cases where the p-value was less than 0.05 were considered statistically significant.

**Results**

A total of 221 patients were included in the study. The mean age of the patients was 46.32±18.70 years, with 55.2% being female (Table 1).

**Table 1. Reason and time of application of patients.**

		n	%
Age		46,32±18,70	43 (18-88)
Gender	Female	122	(55,20)
	Male	99	(44,80)
Cause of Complaints	Work Accident	29	(13,12)
	Burns	17	(7,69)
	Injury with a Piercing Cutting Tools	3	(1,36)
	Vehicle Accidents	19	(8,60)
	Fall- Syncope	26	(11,76)
	Sexual Assault	-	-
	Assault	11	(4,98)
	Suicide	1	(,45)
	Poisonings	7	(3,17)
	Earthquake victims	100	(45,25)
	Other	8	(3,62)
Admission time	08:00-20:00	165	(74,66)
	20:00-08:00	56	(25,34)
GCS		14,9±1,05	15 (4-15)
Consultation	Yes	96	(43,44)
	No	125	(56,56)
Hospitalization	Yes	17	(7,69)
	No	204	(92,31)
Number of days if there is hospitalization		17,13±18,24	8,5 (1-63)
Exitus	Yes	4	(1,81)
	No	217	(98,19)

The most common reason for patient admission was being earthquake victims (45.25%). The next most common reasons for admission were work-related accidents (13.12%), falls (11.76%), assault (8.6%), and burns (7.69%) (Table 1). Most patients (74.66%) sought medical attention during daytime hours (Table 1). The average Glasgow Coma Scale (GCS) score was 14.9±1.05, with 43.44% of patients requiring consultation. The majority of patients who received consultations were from the orthopedic department (17.64%) (Table 3). Other common consultation departments included general surgery (2.26%), plastic surgery (2.26%), thoracic

surgery (1.8%), and neurosurgery (1.8%). Among the patients, 7.69% were admitted to the hospital, with an average length of stay of 17.13±18.24 days (Table 2).

Table 2. Distribution of hospitalization departments.

Department if there is hospitalization	n	%
No	204	(92,31)
Infectious Diseases	2	(0,90)
General Surgery	2	(0,90)
Thoracic Surgery	1	(0,45)
Pulmonary Diseases	1	(0,45)
Pulmonary Diseases, Cardiology	1	(0,45)
Nephrology	1	(0,45)
Neurosurgery	1	(0,45)
Orthopedics	5	(2,26)
Plastic Surgery	1	(0,45)
Psychiatry	1	(0,45)
Wound Unity	1	(0,45)

Table 3. Distribution of consulted departments.

Consultation Department	n	%
No	125	(56,11)
Forensics	2	(0,90)
Anesthesia	2	(0,90)
Anesthesia, Thoracic Surgery, Pulmonary Diseases	1	(0,45)
Internal medicine	1	(0,45)
Infectious Diseases	3	(1,36)
Infection, Orthopedics, Plastic Surgery	1	(0,45)
General Surgery	5	(2,26)
General Surgery, Orthopedics	1	(,45)
Internal Medicine	2	(0,90)
Thoracic Surgery	4	(1,80)
Thoracic Surgery, Anesthesia	1	(0,45)
Pulmonary Diseases, Cardiology	1	(0,45)
Eye Diseases	2	(0,90)
Obstetrics and Gynecology	1	(0,45)
Cardiology	2	(0,90)
ENT	2	(0,90)
Nephrology	3	(1,36)
Neurology	3	(1,36)
Neurosurgery	4	(1,80)
Neurosurgery, Internal Medicine	1	(0,45)
Neurosurgery, ENT, General Surgery	1	(0,45)
Orthopedics	38	(17,64)
Orthopedics, Internal Medicine	1	(0,45)
Orthopedics, Cardiology	1	(0,45)
Ortopedi, ENT	1	(0,45)
Orthopedics, Plastic Surgery	3	(1,36)
Plastic Surgery	5	(2,26)
Psychiatry	2	(0,90)
Psychiatry, Plastic Surgery	1	(0,45)
Wound Unity	1	(0,45)

Of the admitted patients, 5 were in the orthopedic department, 2 in the infectious diseases department, and 2 in the general surgery department. There was no significant difference in the presenting complaints of patients based on gender ( $p>0.05$ ) (Table 4). The rates of admissions due to assault (2.42%) and poisoning (1.82%) were significantly lower among patients admitted during the night hours (20:00-08:00) compared to those admitted during the daytime (08:00-20:00) ( $p<0.05$ ) (Table 5). However, earthquake victims had a significantly higher admission rate during daytime hours compared to nighttime ( $p<0.05$ ).

Table 4. Distribution of Complaints by Gender.

		Gender				P
		Female		Male		
		n	%	n	%	
Cause of Complaints	Work accident	14	(11,48)	15	(15,15)	0,293
	Burns	7	(5,74)	10	(10,10)	
	Injury with a Piercing Cutting Tools	1	(,82)	2	(2,02)	
	Vehicle Accidents	11	(9,02)	8	(8,08)	
	fall-syncope	17	(13,93)	9	(9,09)	
	Sexual Assault	-	-	-	-	
	Assault	7	(5,74)	4	(4,04)	
	Suicide	1	(,82)	-	-	
	Poisonings	2	(1,64)	5	(5,05)	
	Earthquake Victims	60	(49,18)	40	(40,40)	
	Other	2	(1,64)	6	(6,06)	

Exact Chi-Square Test.

Table 5. Distribution of Complaints by Time.

		Admission time				p		
		08:00-20:00		20:00-08:00				
		n	%	n	%			
Cause of Complaints	Work accident	23	(13,94)	6	(10,71)	0,028		
	Burns	13	(7,88)	4	(7,14)			
	Injury with a Piercing Cutting Tools	2	(1,21)	1	(1,79)			
	Vehicle Accidents	12	(7,27)	7	(12,50)			
	fall-syncope	20	(12,12)	6	(10,71)			
	Sexual Assault	-	-	-	-			
	Assault	4	(2,42)	7	(12,50)			
	Suicide	1	(,61)	-	-			
	Poisonings	3	(1,82)	4	(7,14)			
	Earthquake Victims	82	(49,70)	18	(32,14)			
	Other	5	(3,03)	3	(5,36)			
	Hospitalization	Yes	8	(4,85)	9		(16,07)	0,016
		No	157	(95,15)	47		(83,93)	

Exact Chi-Square Test.

Patients who were admitted had a higher proportion of admissions during the nighttime (20:00-08:00) ( $p=0.016$ ). While there was no significant difference in the reasons for admission between patients who were admitted and those who were not, earthquake victims had a higher rate of admission (76.47%) (Table 6).

Patients who received consultations had a higher rate of hospitalization (16.67%) compared to those who did not receive consultations (0.80%) ( $p<0.001$ ). There was no significant relationship between the reason for consultation and the reasons for admission (Table 7).

Although there was no significant relationship between mortality and the reason for admission, falls or syncope and other admission reasons were more frequent among deceased patients (Table 8). Patients with work-related accidents had a higher proportion of males, but this difference did not create a significant correlation ( $p>0.05$ ).

Table 6. Distribution of Complaints by Hospitalization.

		Hospitalization				p
		Yes		No		
		n	%	n	%	
Cause of Complaints	Work accident	-	-	29	(14,22)	0,355
	Burns	2	(11,76)	15	(7,35)	
	Injury with a Piercing Cutting Tools	-	-	3	(1,47)	
	Vehicle Accidents	-	-	19	(9,31)	
	fall-syncope	2	(11,76)	24	(11,76)	
	Sexual Assault	-	-	-	-	
	Assault	-	-	11	(5,39)	
	Suicide	-	-	1	(,49)	
	Poisonings	-	-	7	(3,43)	
	Earthquake Victims	13	(76,47)	87	(42,65)	
	Other	-	-	8	(3,92)	

Exact Chi-Square Test

Table 7. Distribution of Complaints by Consultation.

		Consultation				p
		Yes		No		
		n	%	n	%	
Hospitalization	Yes	16	(16,67)	1	(,80)	< 0,001
	No	80	(83,33)	124	(99,20)	
Cause of Complaints	Work accident	9	(9,38)	20	(16,00)	0,090
	Burns	5	(5,21)	12	(9,60)	
	Injury with a Piercing Cutting Tools	2	(2,08)	1	(,80)	
	Vehicle Accidents	12	(12,50)	7	(5,60)	
	fall-syncope	16	(16,67)	10	(8,00)	
	Sexual Assault	-	-	-	-	
	Assault	3	(3,13)	8	(6,40)	
	Suicide	1	(1,04)	-	-	
	Poisonings	3	(3,13)	4	(3,20)	
	Earthquake Victims	40	(41,67)	60	(48,00)	
	Other	5	(5,21)	3	(2,40)	

Exact Chi-Square Test

Patients who sought medical attention during daytime hours had similar reasons for work-related accidents as those who sought attention during nighttime hours. The number of consultations had a significant relationship with mortality; those with consultations had a significantly higher mortality rate ( $p < 0.001$ ) (Table 9).

**Discussion**

In our study, most forensic cases admitted to the emergency department were earthquake victims. The second most common cause of admission was work-related accidents. There was a significant relationship between the

reason for admission and the time of admission, with earthquake victims more frequently admitted during daytime hours, and assault and poisoning cases more frequently admitted during nighttime hours. The majority of patients requiring consultation were referred to the orthopedic department. Patients who received consultations had a significantly higher rate of hospitalization. Mortality was significantly higher among patients who received consultations

Conclusion Forensic cases, who are also victims of violence, require a multidisciplinary approach and comprehensive evaluation. Emergency physicians should be aware of the potential forensic implications of trauma cases and take appropriate steps to preserve evidence and report cases to the relevant authorities. This study highlights the importance of considering forensic aspects in emergency medicine and emphasizes the need for collaboration between healthcare and legal systems in managing forensic cases.

**Funding:** There was no grant funding.

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

**References:**

1. Kocak A. What mistakes do we make in the emergency department in terms of forensic aspects // Ege Univ.,2007,1-55.
2. Butchart A. Global status report on violence prevention 2014. 2015. P. 213-213.
3. Campbell R., Adams A.E. Why Do Rape Survivors Volunteer for Face-to-Face Interviews?: A Meta-Study of Victims' Reasons For and Concerns About Research Participation // Journal of Interpersonal Violence. Vol. 24(3). P. 395-405.
4. Filmalter C.J., Heyns T., Ferreira R. Forensic patients in the emergency department: Who are they and how should we care for them? // Int Emerg Nurs. 2018. Vol.40. P.33-36.
5. Fincancı S.K. Adli Olguya Yaklaşım. Yeni Yasalar Çerçevesinde Hekimlerin Hukuki ve Cezai Sorumluluğu // Tıbbi Malpraktis ve Adli Raporların Düzenlenmesi Sempozyum Dizisi Şubat. 2006. Vol. 48. P. 92-103.
6. Joyner K., Duma S. Introducing forensic healthcare in contemporary South Africa. Aspects of forensic medicine: An introduction for healthcare professionals, Cape Town: Juta, 2010, P. XIV-XX.
7. Sever M., Ulaş E.S., Koşargelir M. Bir üçüncü basamak hastane acil servisine başvuran adli nitelikli çocuk hastaların değerlendirilmesi // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2010. Vol.16. P.260-267.
8. Uluçay T., Ziver A., Zeyfeoğlu Y., Yavuz S., Aşirdizer M. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Polikliniği'ne başvuran olguların değerlendirilmesi // Adli Tıp Dergisi. 2006. Vol.20. P.22-29.
9. Wyatt Jonathan P. Oxford handbook of forensic medicine. Oxford University Press, 2011.

**Corresponding author:**

**Murat Muratoglu**, Başkent University Faculty of Medicine, Department of Emergency, Ankara, Turkey.

Bağlıca Kampüsü Fatih Sultan Mahallesi Eskişehir Yolu 18.km TR 06790 Etimesgut Ankara

**E-mail:** muradov2000@mail.ru

**Phone:** + 90 507 279 59 54

Received: 04 April 2023 / Accepted: 01 August 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.020

UDC 614.2+615.47(574)

## QUALITY OF HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT REPORTS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**Lyazzat A. Kulembekova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0237-1975>

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

**Aziza M. Imamatinova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>

**Adilet B. Tabarov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5156-8489>

**Anuar D. Akhmetzhan**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-7451-9706>

<sup>1</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Salidat Kairbekova National research center for health development, Astana, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** Health technology assessment (HTA) is carried out to inform decision makers about the effectiveness and the need to cover it within the state budget. As a result, the quality of the prepared HTA reports is an important issue.

The aim of our study is to examine the quality of HTA reports prepared in Kazakhstan.

**Methods.** To study the quality of the HTA reports, we used an international checklist prepared by the International Network of Agencies for Health Technology Assessment. This checklist consists of 14 questions, the answers of which should be reflected in the HTA report. Two independent researchers analyzed reports for the period from 2017 to 2021.

**Results.** It can be seen that the quality of HTA reports was improved over the period given. Reports which prepared from 2017 to 2019, did not fully include information on conflicts of interest, as well as the HTA report preparation process. However, from 2020, more detailed information in the HTA reports included. In addition, HTA reports most often focused on cost-effectiveness issues, while ethical, legal and social aspects were very rarely studied.

**Conclusion.** Our analysis shows a positive trend in improving the quality of HTA reports. In the future the preparation of HTA reports need to take into account information relate to legal issues, as well as organizational, ethical and social aspects.

**Keywords:** quality of HTA report; INAHTA checklist; health technology assessment; health policy

### Аннотация

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОТЧЕТОВ ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

**Ляззат А. Кулембекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0237-1975>

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

**Азиза М. Имаматдинова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>

**Әділет Б. Табаров**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5156-8489>

**Ануар Д. Ахметжан**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-7451-9706>

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

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

**Введение.** Оценка технологий здравоохранения (ОТЗ) проводится для информирования лиц, принимающих решения, об эффективности и необходимости ее покрытия в рамках государственного бюджета. В результате качество подготовленных отчетов ОТЗ является важным вопросом.

**Целью** нашего исследования является изучение качества отчетов ОТЗ, подготовленных в Казахстане.

**Методы.** С целью изучения качества отчетов ОТЗ, мы использовали международный контрольный лист, подготовленный Международной сетью агентств по оценке технологий здравоохранения. Данный контрольный лист состоит из 14 вопросов, ответы на которые должны быть отражены в отчете ОТЗ. Два независимых исследователя проанализировали отчеты за период с 2017 по 2021 год.

**Результаты.** Можно заметить, что качество отчетов ОТЗ за указанный период улучшилось. Отчеты, которые готовились с 2017 по 2019 год, не полностью включали информацию о конфликтах интересов, а также о процессе подготовки отчета ОТЗ. Однако с 2020 года в отчеты ОТЗ включена более подробная информация. Кроме того, отчеты ОТЗ чаще всего фокусировались на вопросах экономической эффективности, в то время как этические, юридические и социальные аспекты изучались очень редко.



**Выводы.** Наш анализ показывает положительную тенденцию в улучшении качества отчетов ОТЗ. В будущем при подготовке отчетов ОТЗ необходимо учитывать информацию, касающуюся юридических вопросов, а также организационных, этических и социальных аспектов.

**Ключевые слова:** качество отчета ОТЗ; контрольный список INАНТА; оценка технологий здравоохранения; политика в области здравоохранения.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ДЕНСАУЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯЛАРЫН ЕСЕПТЕРІН САПАСЫН БАҒАЛАУ

**Ляззат А. Кулембекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0237-1975>

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

**Азиза М. Имаматдинова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>

**Әділет Б. Табаров<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5156-8489>

**Ануар Д. Ахметжан<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0009-7451-9706>

<sup>1</sup> «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ,

Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

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

**Кіріспе.** Денсаулық сақтау технологияларын бағалау (ДСТБ) шешім қабылдаушыларды мемлекеттік бюджет шеңберінде оны жабудың тиімділігі мен қажеттілігі туралы хабардар ету үшін жүргізіледі. Нәтижесінде, ДСТБ-ның дайындалған есептерінің сапасы маңызды мәселе болып табылады.

**Біздің зерттеуіміздің мақсаты** Қазақстанда дайындалған ДСТБ есептерінің сапасын зерттеу болып табылады.

**Әдістер.** ДСТБ есептерінің сапасын зерттеу үшін біз денсаулық сақтау технологияларын бағалау агенттіктерінің халықаралық желісі дайындаған халықаралық бақылау тізімін қолдандық. Бұл бақылау тізімі 14 сұрақтан тұрады, олардың жауаптары ДСТБ есебінде көрсетілуі керек. Екі тәуелсіз зерттеуші 2017-2021 жылдар аралығындағы есептерді талдады.

**Нәтижелер.** Көрсетілген кезеңдегі есептердің сапасы жақсарғанын байқауға болады. 2017 жылдан 2019 жылға дейін дайындалған есептер мүдделер қақтығысы туралы ақпаратты, сондай-ақ ДСТБ есебін дайындау процесін толық қамтымады. Алайда, 2020 жылдан бастап ДСТБ есептеріне толығырақ ақпарат енгізілді. Сонымен қатар, ДСТБ есептері көбінесе экономикалық тиімділік мәселелеріне назар аударды, ал этикалық, құқықтық және әлеуметтік аспектілер өте сирек зерттелді.

**Қорытындылар.** Біздің талдауымыз ДСТБ есептерінің сапасын жақсартудағы оң үрдісті көрсетеді. Болашақта ДСТБ есептерін дайындау кезінде құқықтық мәселелерге, сондай-ақ ұйымдастырушылық, этикалық және әлеуметтік аспектілерге қатысты ақпаратты ескеру қажет.

**Түйін сөздер:** ДСТБ есебінің сапасы; INАНТА бақылау тізімі; денсаулық сақтау технологияларын бағалау; денсаулық сақтау саясаты.

### **Bibliographic citation:**

Kulembekova L.A., Kosherbaeva L.K., Imamatinova A.M., Tabarov A.B., Akhmetzhan A.D. Quality of health technology assessment reports in the Republic of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 158-122. doi 10.34689/SH.2023.25.4.020

Кулембекова Л.А., Кошербаева Л.К., Имаматдинова А.М., Табаров Ә.Б., Ахметжан А.Д. Оценка качества отчетов технологий здравоохранения в Республике Казахстан // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 4(Т.25). С. 158-122. doi 10.34689/SH.2023.25.4.020

Кулембекова Л.А., Кошербаева Л.К., Имаматдинова А.М., Табаров Ә.Б., Ахметжан А.Д. Қазақстан Республикасындағы денсаулық технологияларын есептерін сапасын бағалау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б.158-122. doi 10.34689/SH.2023.25.4.020

### **Introduction**

Health technology assessment includes the study of safety, clinical and cost-effectiveness, as well as ethical, social and organizational aspects of health technology [6,8]. This process involves a multidisciplinary team, where the main goal is to provide decision makers to make a decision based on proven information [5]. Last definition presented by O'Rourke et.al was "HTA is a multidisciplinary process

that uses explicit methods to determine the value of a health technology at different points in its lifecycle. The purpose is to inform decision-making in order to promote an equitable, efficient, and high-quality health system" [12].

In Kazakhstan, the process of preparing HTA reports is regulated by the National Center for Health Development (NCHD) on the basis of an Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated November 30, 2020 No.

ҚР ДСМ-215/2020 «On Approval of the Rules for the Assessment of Health Technologies and Their Application».

The first HTA reports were prepared jointly with the consultants of the Canadian Society International Health [11] in 2013. Since then, more than 30 health technologies have been reported annually. The main applicants for services are medical organizations and pharmaceutical companies. HTA department of the NCHD is coordinates the process from the accepting an application, submitting reports to the Joint commission on the quality of medical services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan.

The importance of the quality of HTA reports is noted by a number of studies, as the results of the reports form a decision on the accessibility of technology to a wide range of society [13,3].

**Aim** of the study: to examine the quality of HTA reports for the period from 2017 to 2021

**Methods:** We analyzed all prepared reports for the period from 2017 to 2021. The reports were available on the website of the NCHD. To evaluate the quality of HTA reports we used checklist for health technology assessment reports prepared by the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) [7,1]. The purpose of the checklist is to promote a consistent and transparent approach to HTA, and to improve the usefulness and generalizability of HTA reports. The

checklist consists of 14 questions, providing only brief information on a number of important points, the answers of which should be included in all HTA reports. Two independent researchers analyzed reports. During the analysis, the percentage of answers as included information was calculated for each section of the checklist. Calculation provide with using excel.

### Results

169 HTA reports were prepared from 2017 to 2021. The number of HTA reports was decreased from 42 in 2017 to 18 in 2021 (table 1).

Table 1.

### Number of HTA reports.

Year	2017	2018	2019	2020	2021
Number of reports	42	39	40	30	18

The Preliminary part of HTA reports did not include full information. From 2017 and 2019 it can be seen that from five question four was included information partly, while no information was related to information about conflict of interests. However, in 2020 and 2021 we can see positive dynamics where information for all questions usually included (table 2).

In the second part regarding the research and policy issue and other aspects, it can be seen that most often the information was presented partially in all the years studied (table 2).

Table 2.

### The summary of results.

Preliminary	2017			2018			2019			2020			2021		
	Yes	Partly	No	Yes	Partly	No	Yes	Partly	No	Yes	Partly	No	Yes	Partly	No
1. Appropriate contact details for further information?	0,0%	100,0%	0,0%	5,1%	94,9%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%
2. Authors identified?	0,0%	100,0%	0,0%	5,1%	94,9%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
3. Statement regarding conflict of interest?	64,3%	0,0%	35,7%	51,3%	0,0%	48,7%	60,0%	0,0%	45,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
4. Statement on whether report externally reviewed?	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%
5. Short summary in non-technical language?	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	10,0%	90,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	94,4%	5,6%	0,0%
Why?															
6. Reference to the policy question that is addressed?	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	10,0%	90,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
7. Reference to the research question(s) that is/are addressed?	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	20,0%	80,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
8. Scope of the assessment specified?	19,0%	81,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	78,6%	21,4%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%
9. Description of the assessed health technology?	81,0%	0,0%	19,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	94,4%	5,6%	0,0%

Table 2.

The summary of results (continue).

Context	2017			2018			2019			2020			2021		
	Yes	Partly	No	Yes	Partly	No	Yes	Partly	No	Yes	Partly	No	Yes	Partly	
11.5 (Medico-) legal implications considered?	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	2,5%	0,0%	97,5%	20,0%	0,0%	80,0%	38,9%	16,7%	44,4%
11.6 Economic analysis provided?	100,0%	0,0%	0,0%	87,2%	0,0%	12,8%	60,0%	0,0%	40,0%	100,0%	0,0%	0,0%	94,4%	0,0%	5,6%
11.7 Ethical implications considered?	11,9%	0,0%	88,1%	61,5%	0,0%	38,5%	35,0%	0,0%	65,0%	93,3%	0,0%	6,7%	0,0%	0,0%	100,0%
11.8 Social implications considered?	11,9%	0,0%	88,1%	61,5%	0,0%	38,5%	35,0%	0,0%	65,0%	93,3%	0,0%	6,7%	0,0%	0,0%	100,0%
11.9 Other perspectives (stakeholders, patients, consumers) considered?	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
<b>What then?</b>															
12. Findings of the assessment discussed?	0,0%	78,6%	21,4%	0,0%	78,6%	21,4%	12,5%	0,0%	87,5%	100,0%	0,0%	0,0%	94,4%	5,6%	0,0%
13. Conclusions from assessment clearly stated?	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	87,5%	0,0%	12,5%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
14. Suggestions for further action?	4,8%	0,0%	95,2%	0,0%	0,0%	100,0%	2,5%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%

The next part concerned the evaluation of the detailed information provided on sources and literature search strategies.

Most often, more detailed information was provided regarding questions on the search strategy, the database where the literature was searched, the range of years, as well as language restrictions, and primary data. Not all reports provided additional technology information for discussion, and there was virtually no list of studies that were not included in the analysis whereas the list of included studies can be identified in the report. In addition, in HTA reports the inclusion and exclusion criteria were not always found, or how data was extracted, and how the quality of included articles was critically evaluated.

When examining the context of the HTA reports, it can be seen that cost-benefit evaluation was a priority. Whereas information about ethical, social, legal consequences was rarely included or absent.

While evaluation results were rarely discussed between 2017 and 2019, in subsequent years it can be seen that this part was included in the HTA reports.

The conclusions of the HTA reports were clearly formulated in all years and in all reports, while proposals or recommendations for further actions were not always included.

**Discussion**

Our analysis showed that over time the quality of HTA reports improved, including more detailed information on conflicts of interest, contact details etc. The HTA is carried out to provide information that will be accepted for the

introduction of this technology into the healthcare system. Therefore, it is important when conducting HTA to clearly articulate the policy and research question in order to summarize data and demonstrate results [9]. Future HTA reports should be improved by adding missing information. In particular, a more detailed policy and research issue by discussing with the applicants of the HTA report and conduct of protocol with the scoping review. The quality of the reports can be directly related to the release of the orders of the Ministry of Health, which specified the structure and requirements for the report, as well as the change of management and the experts of the HTA and other factors.

The HTA report should be conducted by two independent experts [2], and include in the report studies that, in the opinion of two experts, were not relevant. The inclusion of a list of excluded studies will allow future evaluation of which data were excluded and why.

Also one strategy to improve the quality of HTA reports should be to include information on ethical, social, organizational and legal aspects. Pasquale Cacciatore et.al. indicated the importance of Organizational aspects in HTA and suggested a new methodology which include the crucial aspects of organizational evaluation in line with the new areas [4]. Daniel Widrig and Brigitte Tag pointed out the importance of conducting a legal analysis of the HTA reports, as its results are related to the coverage of health technology [14]. In international practice, insufficient inclusion of issues related to ethical aspects in HTA reports is often discussed. For example, a systematic review found

that out of 188 reports with a section on ethics that were produced by seventeen HTA agencies in eleven countries, 136 reports did not conduct an ethical analysis, 31 included general information on ethical issues, 17 conducted a norms-based ethical evaluation. Authors concluded that usually HTA reports include ethical data without any analysis [10].

#### Conclusion

Our analysis shows a positive trend in improving the quality of HTA reports. However, important aspects that should be taken into account when preparing HTA reports should be included, such as the study of legal issues, as well as organizational, ethical and social aspects associated with the introduction of health technology.

**Competing interests:** *The authors declare they have no competing interests*

#### Literature:

1. A checklist for health technology assessment reports. INAHTA HTA Checklist, 2007. [https://www.inahta.org/wp-content/uploads/2014/04/INAHTA\\_HTA\\_Checklist\\_English.pdf](https://www.inahta.org/wp-content/uploads/2014/04/INAHTA_HTA_Checklist_English.pdf) (accessed March 31, 2023)
2. Baghbanian A., Merlin T., Carter D., Wang S. Methods for the health technology assessment of complex interventions: a protocol for a scoping review // *BMJ Open*. 2020 Nov 30;10(11):e039263. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039263.
3. Bossi E., Tringali M., Colombo P., Mazzali C., Puleo G., Caruggi M., Branchi M., Odone A. Quality Assessment of HTA reports: a Critical Appraisal Toolkit within an institutional HTA program // *European Journal of Public Health*, Volume 30, Issue Supplement\_5, September 2020, ckaa166.585, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa166.585> (accessed March 31, 2023)
4. Cacciatore P., Specchia M.L., Solinas M.G., Ricciardi W., Damiani G. The organizational domain in HTA reports: towards a technology-oriented assessment // *Eur J Public Health*. 2020 Apr 1;30(2):219-223. doi: 10.1093/eurpub/ckz173.
5. Drummond M.F., Schwartz J.S., Jönsson B., Luce B.R., Neumann P.J., Siebert U. et al. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions // *Int J Technol Assess Health Care*. 2008. 24(3):244–58. doi:10.1017/S0266462308080343
6. Fattore G., Maniadakis N., Mantovani L.G., Boriani G. Health technology assessment: what is it? Current status and perspectives in the field of electrophysiology // *Europace*. 2011 May; 13 Suppl 2:ii49-53. doi: 10.1093/europace/eur083.
7. Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports // *Int J Technol Assess Health Care*. 2003 Winter, 19(1):1-7. doi: 10.1017/s0266462303000011.
8. International Network of Agencies for Health Technology Assessment. The International Network of Agencies for Health Technology Assessment. [Online]; 2013 <http://www.inahta.net/hta> (accessed March 31, 2023)
9. Kristensen F.B., Nielsen C.P., Panteli D. Regulating the input – Health Technology Assessment. In: Busse R, Klazinga N, Panteli D, et al., editors. Improving healthcare quality in Europe: Characteristics, effectiveness and implementation of different strategies [Internet]. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; 2019. (Health Policy Series, No. 53.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549272/> (accessed March 31, 2023)
10. Legault G.A., Gagnon H., Parent M., Bellemare C.A., Béland J.P., Kocsis-Bédard S., Bernier L., Dagenais P., Daniel C.É., Patenaude J. Integration of ethical considerations into HTA reports: an analysis of integration levels using a systematic review // *Int J Technol Assess Health Care*. 2021 Apr 26;37(1):e61. doi: 10.1017/S0266462321000325
11. Muratov S., Hailey D., Foerster V., Brady B., Juzwishin D., la Fleur P., McGowan J. Mentoring a health technology assessment initiative in Kazakhstan // *Int J Technol Assess Health Care*. 2014 Apr;30(2):147-52. doi: 10.1017/S0266462314000087.
12. O'Rourke B., Oortwijn W., Schuller T. International Joint Task Group. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration // *Int J Technol Assess Health Care*. 2020 Jun;36(3):187-190. doi: 10.1017/S0266462320000215.
13. Tanvejsilp P., Ngorsuraches S. Defining the scope of health technology assessment and types of health economic evaluation // *J Med Assoc Thai*. 2014 May;97 Suppl 5:S10-6.
14. Widrig D., Tag B. HTA and its legal issues: a framework for identifying legal issues in health technology assessment // *Int J Technol Assess Health Care*. 2014 Dec;30(6):587-94. doi: 10.1017/S0266462314000683.

#### Контактная информация:

Кулембекова Ляззат Алгазиевна, <https://orcid.org/0000-0003-0237-1975>, докторант по специальности «Общественное здравоохранение» НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Адрес: Республика Казахстан, город Алматы, улица Толе би 94, 050000

E-mail: [alkphd2020@gmail.com](mailto:alkphd2020@gmail.com)

Тел.: +7 775 340 5500

Received: 28 February 2023 / Accepted: 28 May 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.021

UDC 616.1: 616.125.2: 616-71

## THE ROLE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND COMPUTED TOMOGRAPHY IN STUDYING THE MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE LEFT ATRIAL APPENDAGE IN THROMBUS FORMATION: A LITERATURE REVIEW

**Bauyrzhan B. Kaliyev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4825-749X>

**Raushan I. Rakhimzhanova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>

**Tairkhan B. Dautov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>

**Kaisar S. Alimbayev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0364-5512>

**Omirbek M. Nuralinov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5163-7760>

**Almas Zh. Bimakhan**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3100-3389>

<sup>1</sup> JSC “National Research Cardiac Surgery Center,” Department of Interventional Cardiology and Radiology, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NCJSC “Astana medical university,” Department of Radiology, Astana, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Background.** Atrial fibrillation has a marked impact on quality of life, heart failure, risk of thromboembolic stroke and increased mortality from these causes. Understanding the anatomy, arrhythmogenic and thrombogenic components of the left atrial appendage according to magnetic resonance and computed tomography is an important aspect for the choice of specific methods of treatment for many potentially dangerous consequences of this disease.

**Aim.** The purpose of the study was to analyze sources on the morphological features of the left atrial appendage according to magnetic resonance and computed tomography in thrombus formation.

**Search strategy.** To analyze and evaluate the morphological features of the left atrial appendage PubMed, Google Scholar, Web of Science and MEDLINE Complete were used before 2022. Scientific articles published more than 10 years ago were included in the work since they contained conceptual information. Studies conducted on patients diagnosed with atrial fibrillation; cross-sectional studies, cohort studies, and case-control studies published in the English language were included in this study. Key terms used for this review include “atrial fibrillation”, “left atrial appendage”, “left atrial size”, “morphology of left atrial appendage”, “computed tomography”, “magnetic resonance tomography” and “left atrial appendage thrombosis”. *Exclusion criteria:* studies conducted with patients diagnosed with atrial fibrillation, evidence-based medicine articles with clear conclusions, articles published in other languages. As a result, 75 articles were selected for this review.

**Conclusions.** Analysis and further development of risk criteria based on computed tomography and magnetic resonance imaging data are assumed to be effective in the prevention of thromboembolic complications.

**Keywords:** left atrial appendage, morphologic features, arrhythmia, cardiogenic thrombosis, review.

### Резюме

## РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ИЗУЧЕНИИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ В ТРОМБООБРАЗОВАНИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Бауыржан Б. Калиев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4825-749X>

**Раушан И. Рахимжанова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>

**Тайрхан Б. Даутов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>

**Кайсар С. Алимбаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0364-5512>

**Омирбек М. Нуралинов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5163-7760>

**Алмас Ж. Бимахан**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3100-3389>

<sup>1</sup> АО «Национальный научный кардиохирургический центр», Отделение интервенционной кардиологии и радиологии, г. Астана, Республика Казахстан;

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

**Актуальность:** Фибрилляция предсердий оказывает заметное влияние на качество жизни, сердечную недостаточность, риск тромбоемболического инсульта и повышает смертность от этих причин. Понимание анатомии,

аритмогенных и тромбогенных компонентов придатка левого предсердия по данным магнитно-резонансной и компьютерной томографии является важным аспектом для выбора специфических методов лечения многих потенциально опасных для здоровья последствий данного заболевания.

**Цель:** Провести анализ источников по вопросу морфологических особенностей ушка левого предсердия по данным магнитно-резонансной и компьютерной томографии в тромбообразовании.

**Стратегия поиска:** Для поиска информации по анализу морфологических особенностей ушка левого предсердия были использованы базы данных PubMed, Google Scholar, Web of Science, MEDLINE Complete до 2022 года. Для анализа в работу были включены научные статьи, опубликованные более чем 10 лет назад, так как они содержали концептуальную информацию. *Критерии включения в обзор:* исследования, проведенные с участием пациентов с диагнозом фибрилляция предсердий, опубликованные на английском языке. Ключевые термины: “фибрилляция предсердий”, “ушко левого предсердия”, “морфология ушка левого предсердия”, “размеры левого предсердия”, “компьютерная томография”, “магнитно-резонансная томография”, “тромб ушка левого предсердия”. *Критерии исключения:* исследования, проведенные с участием пациентов с диагнозом фибрилляция предсердий, с четкими выводами, статьи, опубликованные на других языках. В результате, для этого обзора было отобрано 75 статей.

**Выводы:** Анализ и дальнейшая разработка критериев риска на основании данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии предполагаются эффективными в профилактике тромбоэмболических осложнений.

**Ключевые слова:** ушко левого предсердия, морфологические особенности, аритмия, кардиогенный тромбоз, обзор.

Түйіндеме

## **ТРОМБ ТҮЗІЛУДЕГІ СОЛ ЖАҚ ЖҮРЕКШЕ ҚОСАЛҚЫСЫНЫҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІН ЗЕРТТЕУДЕГІ МАГНИТТЫҚ- РЕЗОНАНС ЖӘНЕ КОМПЬЮТЕРЛІК ТОМОГРАФИЯНЫҢ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТ ШОЛУ**

**Бауыржан Б. Калиев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4825-749X>

**Раушан И. Рахимжанова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>

**Тайрхан Б. Даутов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>

**Кайсар С. Алимбаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0364-5512>

**Омірбек М. Нуралинов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5163-7760>

**Алмас Ж. Бимахан**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3100-3389>

<sup>1</sup> “Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы” АҚ, Интервенциялық кардиология және радиология бөлімшесі, Астана, қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> “Астана медицина университеті” КеАҚ, Радиология бөлімшесі, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Жүрекшелердің фибрилляциясы өмір сапасына, жүрек жеткіліксіздігіне, тромбоэмболиялық инсульт қаупіне және осы себептерден болатын өлім-жітімнің артуына айтарлықтай әсер етеді. Магниттік резонансты бейнелеу және компьютерлік томография арқылы өлшенетін сол жақ жүрекше қосалқысының анатомиясын, аритмогендік және тромбогендік компоненттерін түсіну осы аурудың денсаулыққа қауіп төндіретін көптеген ықтимал салдарлары үшін арнайы емдеу әдістерін таңдаудың маңызды аспектісі болып табылады.

**Мақсаты.** Магниттік резонанс және тромб түзілу кезіндегі компьютерлік томографияға сәйкес сол жақ жүрекше қосалқыларының морфологиялық ерекшеліктері бойынша дереккөздерді талдау.

**Іздеу стратегиясы.** Сол жақ жүрекше қосымшасының морфологиялық ерекшеліктерін талдау туралы ақпаратты іздеу үшін PubMed, Google Scholar, Web of Science, MEDLINE Complete 2022 жылға дейін мәліметтер базасы пайдаланылды. Талдау үшін 10 жылдан астам уақыт бұрын жарияланған ғылыми мақалалар концептуалды ақпараттан тұратындықтан еңбекке енгізілді. *Шолуға қосу критерийлері:* сол жүрекше фибрилляциясы бар науқастарда жүргізілген зерттеулер, ағылшын тілінде жарияланған. Негізгі терминдер: «жүрекшенің фибрилляциясы», «сол жақ жүрекше қосалқысы», «сол жақ жүрекше қосалқысының морфологиясы», «сол жүрекшенің өлшемдері», «компьютерлік томография», «магниттік-резонанстық томография», «сол жақ жүрекше қосалқысының тромбы». *Алып тастау критерийлері:* жүрекшелердің фибрилляциясы диагнозы бар науқастарда жүргізілген зерттеулер, нақты қорытындылары бар, басқа тілдерде жарияланған мақалалар. Нәтижесінде осы шолуға 75 мақала таңдалды.

**Қорытынды.** Тромбоэмболиялық асқынулардың алдын алуда компьютерлік томография және магнитті-резонанстық томография деректеріне негізделген тәуекел критерийлерін талдау және одан әрі дамыту тиімді деп болжанады.

**Түйінді сөздер:** сол жақ жүрекше қосалқысы, морфологиялық белгілері, аритмия, кардиогенді тромбоз, шолу.

**Bibliographic citation:**

Kaliyev B.B., Rakhimzhanova R.I., Dautov T.B., Alimbayev K.S., Nuralinov O.M., Bimakhan A.Zh. The role of magnetic resonance imaging and computed tomography in studying the morphological features of the left atrial appendage in thrombus formation: a literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 163-171. doi 10.34689/SH.2023.25.4.021

Калиев Б.Б., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Алимбаев К.С., Нуралинов О.М., Бимахан А.Ж. Роль магнитно-резонансной и компьютерной томографии в изучении морфологических особенностей ушка левого предсердия в тромбообразовании: обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 4 (Т.25). С. 163-171. doi 10.34689/SH.2023.25.4.021

Калиев Б.Б., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Алимбаев К.С., Нуралинов О.М., Бимахан А.Ж. Тромб түзілудегі сол жақ жүрекке қосалқысының морфологиялық ерекшеліктерін зерттеудегі магниттік-резонанс және компьютерлік томографияның рөлі: әдебиет шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б. 163-171. doi 10.34689/SH.2023.25.4.021

**Introduction**

Atrial fibrillation (AF) is the most common form of cardiac arrhythmias and is one of the causes of the increasing disability and mortality among populations [18, 72,11,65,46]. Cardiac arrhythmias result in sudden cardiac death, which is estimated as a cause of 15%–20% of all deaths [24]. According to the European Society of Cardiology, more than 6 million Europeans currently suffer from AF. The incidence of AF is predicted to increase as the population ages. It is believed that in the next 50 years, the prevalence of this disease will double. Half of the strokes caused by AF occur before the age of 75 [13]. According to the information, the prevalence of AF was 20.9 and 12.6 million worldwide for men and women, respectively, in 2010. It has been proven that every fourth inhabitant of Europe and the United States has a high risk of AF in middle age [31]. AF accounts for 60% of all cardioembolic strokes [9,5]. Cardioembolic sources, mainly represented by thrombi in the left atrial appendage (LAA), are the most common sources of cardioembolic events [2,22, 67].

AF treatment is a real challenge for cardiologists and electrophysiologists. It has a significant effect on patients' quality of life, heart failure, and risk of thromboembolic stroke and increases mortality from the aforementioned causes [10,37,47,67,73]. Understanding the anatomy as well as the arrhythmogenic and thrombogenic components of the LAA is important for the development of specific treatments for AF [38]. The percentage of strokes associated with AF significantly increases from 1.5% at the age of 50–59 years to 23.5% at the age of 80–89 years [7]. Furthermore, the prevalence of AF and the associated risk of thromboembolic events may be significantly underestimated because AF is often asymptomatic and undiagnosed [71]. This finding is supported by a study in which subclinical atrial tachyarrhythmias without clinical AF frequently occurred in patients with pacemakers and were associated with a significantly increased risk of thromboembolic complications [25].

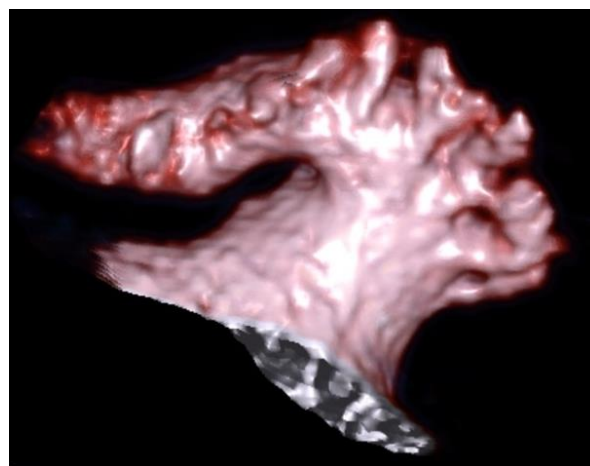
**Left atrial appendage morphology.**

LAA has a complex anatomical structure different from that of the left atrium (LA). It has different embryological, anatomical, and pathophysiological characteristics. It is characterized by a blindly ending formation of an elongated shape with constrictions and a narrow mouth, which connects with the atrium. This appendage originates from the left wall of the primary LA, which is formed mainly by the adsorption of primary pulmonary veins and their branches. Furthermore, it forms in the fourth week of embryonic development. LAA is located in the atrioventricular sulcus,

close to the left circumflex artery, left phrenic nerve, and left pulmonary veins. The junction with the LA is quite well-defined due to the narrowing at the opening of the appendix. There are significant differences in its size, shape, and relationship with adjacent cardiac and extracardiac structures, which can be of great importance in the implementation of interventional procedures [18].

Veinot J.P. et al. reviewed more than 500 cases and found that in more than two-thirds of the cases, LAA consisted of two or more lobes located in different planes. Usually, the lobes of the LAA are directed to the atrioventricular sulcus and basal surface of the left ventricle. This must be borne in mind during imaging studies to exclude an intracavitary thrombus: the inability to view all lobes or incomplete visualization of the lobe may be the reason for insufficient diagnosis of LAA thrombosis [65].

A recent computed tomography (CT) study classified LAA morphology based on the presence of curvature, which exhibits a “chicken wing-like” appearance (48%) or “cactus” shape (30%) with a dominant central lobe and secondary lobes extending from the central lobe in both the upper and lower directions; “windsock” shape (19%) with one dominant lobe; and “cauliflower” shape (3%) with limited overall length and complex internal characteristics [19]. Figure 1 presents the morphological forms of LAA (A - “chicken wing” shape; B - “windsock”; C - “cauliflower” shape; D - “cactus” shape).



**Figure 1 A. «Chicken wing» shape.**

Histologically, LAA has a single endothelial layer and contains muscles of varying thickness [61]. The anterolateral wall adjacent to the mitral valve has a minimum thickness of 0.5 mm; therefore, special care must be taken to avoid perforation when performing invasive procedures [59].



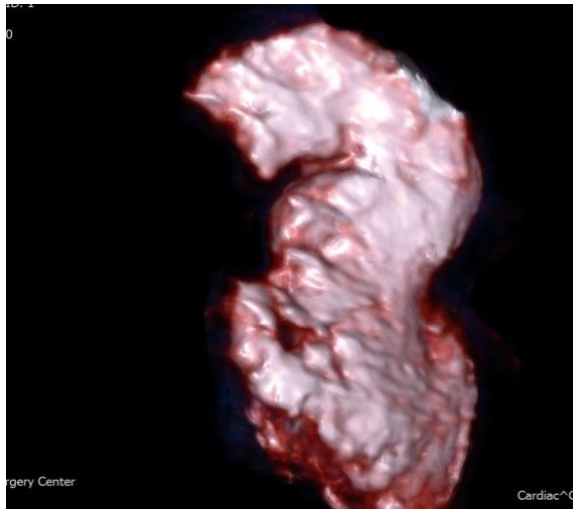


Figure 1 B. «Windsock» shape.

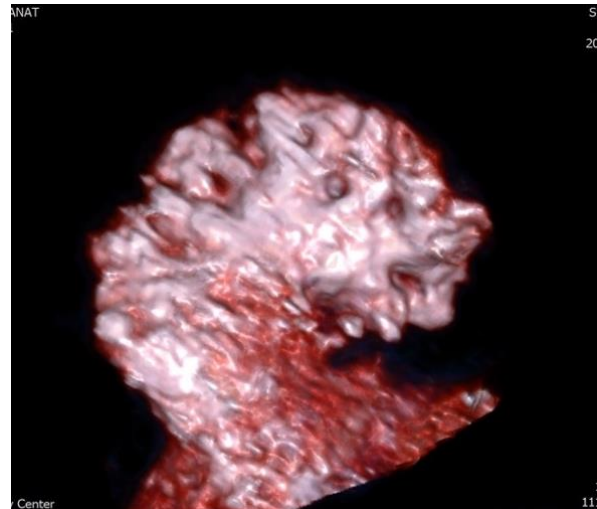


Figure 1 C. «Cauliflower» shape.

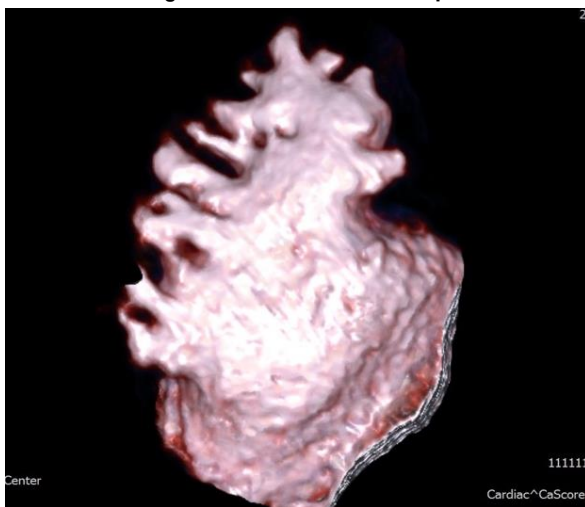


Figure 1 D. «Cactus» shape.

Recently, the risk of stroke in patients with AF has been assessed using the CHA2DS2-VASc score. At least one point is given for each of the following conditions: history of hypertension, diabetes, congestive heart failure, cardiovascular disease, stroke or transient ischemic attack, or female gender. The CHA2 DS2-VASc scale is widely used in clinical practice to initiate anticoagulant therapy. It mainly focuses on well-known risk factors for ischemic stroke, and none of these factors assess LAA, where most of the thrombi in AF are formed. Only in the mid-1950s was LAA, previously considered a trivial and nonfunctional anatomical structure of the heart, identified as the main site of thrombus formation in AF. Numerous studies have demonstrated that 91% to 100% of all blood clots in nonvalvular AF are formed in the LAA [41,63].

The LAA is a remnant of the primary embryonic LA, which explains its trabecular appearance. It is a long-angle structure that differs markedly in shape and size (volume, length, width, and size of the hole) on TEE and magnetic resonance imaging (MRI) of the heart [20,26].

Veinot J.P. *et al.* (1997) demonstrated that LAA consists of two lobes in half of the population and three lobes in one-third of the people. Although the LAA has a very thin wall, the orifice has a significant myocardial thickness. Panikker S. *et al.* demonstrated on a cadaveric heart that the anterior ( $2.5 \pm 0.8$  mm; range 1.4–4.0 mm) and superior ( $2.4 \pm 1.2$

mm; range 1.1–4.8 mm) edges of the LAA orifice have the thickest part of the wall diameter [54].

In 2011, Beinart R. *et al.* attempted to correlate the anatomical parameters of the LAA, including LAA volume, depth, the short and long axes of the LAA neck, and the number of lobes. They used MRI as an additional tool to stratify thromboembolic risk in patients with AF. LAA neck dimensions (short and long axes) were the only independent predictor of stroke ( $p < 0.001$ ). Doctors should be careful when using LAA dimensions, including short and long axes and volumes, as predictors of thrombus formation because they may significantly fluctuate over time as a result of LAA remodeling [6].

The morphology of LAA is extremely complex and heterogeneous, and unlike the size of the LAA, it does not change over time in patients with AF. In 2010, a new morphological classification of LAA was proposed, which was based mainly on the presence or absence of “bending” [70]. As aforementioned, there are four morphological types of LAA: “chicken wing,” “cactus,” “windsock,” and “cauliflower.”

In 2012, Luigi Di Biase *et al.* conducted a large multicenter study to correlate the morphological characteristics of LAA obtained *via* CT or MRI with an assessment of the risks of preexisting thromboembolic complications in patients with AF. This study demonstrated that patients with “chicken wing” LAA morphology had a statistically significantly lower risk of stroke than patients with all other described LAA morphologies. More importantly, this study demonstrated that the morphology of LAA in the other three forms (“non-chicken wing”) increased the risk of thromboembolic complications by a factor of 6 compared with the morphology of the “chicken wing” (95% confidence interval (CI): 1.25–79.7,  $P = 0.019$ ) in patients with a CHADS2 score of 0 to 1 [19]. A CHADS2 scale is a clinical tool for predicting and assessing the risk of ischemic stroke in patients with non-rheumatic AF, which is a common and serious heart rhythm disorder associated with cardioembolic stroke.

The same concept was subsequently proven in AF patients with asymptomatic LAA thrombi [3]. Although several studies have reaffirmed results indicating that the LAA plays an important role in predicting thromboembolic complications in patients with AF [39, 36, 56], other studies have reported that LAA morphology is not associated with the risk of stroke in a population with AF [21,32,35,52].

Kimura T. et al. [32] also investigated the association between the morphology of LAA and the risk of stroke. In this study, 26.7% of patients with thromboembolic complications had a CHA2DS2-VASc score of 0. The "cauliflower" morphology of LAA was significantly predominant in these patients. It was demonstrated that this morphology, defined as a main lobe < 4 cm long without split lobes, was significantly more common in patients with thromboembolic complications (odds ratio (OR) = 3.9;  $P = 0.005$ ) [32]. Logistic regression analysis of CHA2DS2-VASc revealed that "cauliflower" LAA was an independent predictor of stroke (OR 3.3;  $P = 0.017$ ). In "low-risk" patients, the presence of LAA morphology other than "chicken wing" dramatically increases the risk of thromboembolism, which may indicate the need for oral anticoagulant therapy. Khurram I.M. et al. [35] investigated the relationship between the morphology and characteristics of LAA, including trabecular length, orifice diameter, and length, with the prevalence of thromboembolic complications in patients with AF. The LAA morphology did not exhibit statistical significance in predicting embolic stroke. However, multivariate analysis revealed that significant trabecularity of the LAA is an independent risk factor for the development of thromboembolic complications (27.7% versus 14.4%;  $P = 0.019$ ) [35].

A recent meta-analysis assessed the clinical significance of LAA morphology as a predictor of thromboembolic complications in patients with low to moderate risk of stroke. This study included a total of eight studies involving 2596 patients with AF (84% of the patients had a CHADS2 score < 2). The risk of stroke was 54% lower in patients with "chicken wing" LAA morphology than in those with "non-chicken wing" morphology (OR = 0.46; 95% CI: 0.36–0.58). Similarly, the chicken wing morphology had a lower risk of thromboembolic complications than other morphological types of LAA ("chicken wing" vs. "cauliflower": OR = 0.38; 95% CI: 0.26–0.56; "chicken wing" vs. "windsock": OR = 0.48; 95% CI: 0.31–0.73; "chicken wing" vs. "cactus": OR = 0.49; 95% CI: 0.36–0.66) [42].

#### Diagnosis of thrombosis of the left atrial appendage.

The gold standard for diagnosing LAA thrombosis is TEE. TEE is a method of ultrasound diagnostics of the heart using a special sensor inserted through the esophagus. This method improves the "ultrasound window" and permits a much clearer visualization of the heart's structures using a transesophageal approach. One of the first to perform TEE was Side in 1971. After 5 years, Frazin L. et al. reported M-mode on TEE. They created an oval transducer device that was inserted into the esophagus of 38 awake patients with chronic obstructive pulmonary disease and used transthoracic echocardiography to evaluate the aortic wall and left atrium. In the 1980s, the evaluation of hemodynamics in patients undergoing invasive procedures drove the development of non-invasive color Doppler sonography [62].

In recent years, the technique of three-dimensional TEE, which is of interest primarily in cardiac surgery, has been increasingly introduced into clinical practice. It is used in all cases when the resolution of transthoracic echocardiography does not allow making an accurate diagnosis, studying in detail the anatomy of various intracardiac structures, and assessing intracardiac hemodynamics. Compared to 2D echo, 3D imaging can improve diagnosis and provide a more complete

assessment of complex morphologies, particularly in identifying sources of cardiogenic thrombosis [29]. The use of contrast agents improves visualization by eliminating artifacts, obscuring the LAA, and revealing filling defects [69]. TEE also allows functional assessment of LAA flow using the Doppler method [55]. In particular, recent studies have shown that the data of blood cell tracking techniques, which can be quantitatively and qualitatively assessed, provide information on tissue deformation and movement that can correlate with the risk of LAA thrombosis [4]. TEE can identify other predictors of thromboembolism, such as "unstable" plaques on the aorta, echo-spontaneous contrast effect, and decreased blood flow in the LAA.

A decrease in blood flow velocity and LAA contractility are independent factors of thromboembolic complications [75]. Compared with intraoperative data, the sensitivity and specificity of TEE in the diagnosis of LAA thrombosis in patients with AF are 92% and 98%, respectively, with a negative and positive predictive value of 100% and 86% [1, 45].

However, this method is semi-invasive and cannot be performed in some patients due to intolerance to this procedure and several other contraindications, such as malignant neoplasms, esophageal diverticulum, fistulas, strictures, esophageal varices, inflammatory diseases of the esophagus, bleeding from the upper part of the gastrointestinal tract [17, 27, 57, 40]. In addition, the procedure requires skilled physicians and support staff, is time-consuming, may cause patient distress, and is expensive. TEE also cannot provide complete information about the anatomy of the pulmonary veins before performing pulmonary vein isolation, which is another disadvantage of this type of study.

A prerequisite for this procedure is a 4-6 hour fast before the study, removable dentures must be removed before the study.

TEE can be replaced by CT angiocardiography of the left heart, which allows non-invasively and on an outpatient basis to assess the presence and absence of a left atrial appendage thrombus. According to the literature, CT angiography is effective in excluding thrombosis of the heart cavities, but its capabilities have not been fully studied. CT angiography is not inferior to TEE for detecting stasis and thrombosis in the left atrial cavity; however, the technique's efficacy requires further investigation.

The technical development of equipment has developed rapidly with the advent of new generations of tomographs – from the first 4-slice to modern 640-slice tomographs. CT of the latest generation, after technical improvement, is characterized by a decrease in the number of detectors, an increase in the speed of rotation of the X-ray tube, as well as high spatial and temporal resolution, which made it possible to examine the left parts of the heart, not only to exclude thrombosis but also to evaluate coronary blood flow.

The use of synchronization with electrocardiogram in CT eliminates artifacts from heart movements at high heart rates, which made it possible to increase diagnostic accuracy. With the use of multislice CT, the time required to retain one's breath, the dosage of the injected contrast agent, and the patient's radiation exposure have been significantly reduced.

Unlike TEE, the method is non-invasive. However, CT is an absolute contraindication when the patient is allergic to an iodinated contrast agent. There are also relative

contraindications: severe diseases of the kidneys and thyroid gland, pregnancy, and high patient weight.

The sensitivity of CT and the negative predictive value of the study is improved by a two-stage scanning technique that includes delayed visualization of the LAA. CT of the heart, especially when delayed scanning of the left atrial appendage is used, is an alternative to TEE for diagnosing left/left atrial thrombi/clots, avoiding the inconvenience and complications of TEE. A non-invasive approach equivalent to TEE for the diagnosis of intracardiac thrombi with high diagnostic accuracy is eligible for clinical use as an alternative and screening method. For cardiac thrombi, CT is a well-established but underutilized imaging modality. CT is highly accurate in detecting intracardiac thrombi [28,33, 64]. A recent meta-analysis showed that the high diagnostic accuracy of cardiac CT compared with TEE can be used to detect left atrial thrombi in patients with AF. The authors included 19 studies involving 2955 patients and determined that the sensitivity and specificity of CT were 96% (95% CI: 92–100%) and 92% (95% CI: 91–93%), respectively, while positive and negative predictive values were 41% (95% CI: 37–44%) and 99% (95% CI: 99–100%), respectively [60]. The results of studies presented by *Romero J. et al.* showed that biphasic delayed scanning significantly improved the specificity and diagnostic accuracy of imaging by up to 91% compared with conventional angiography, which is 41% [60]. This is since a pseudo-filling defect with severe blood stasis can mimic an intracardiac thrombus.

In a recent publication by *Lazoura O. et al.*, cardiac CT performed on 122 patients undergoing surgery for arrhythmias showed 100% predictive value using delayed scanning [43].

*Pietro Spagnolo et al.* demonstrated an additional delayed LAA scan at 6 minutes in patients with drug-resistant persistent atrial fibrillation, which can be considered as an alternative to TEE [66]. Other studies have demonstrated that an additional delayed scan of the LAA in the prone position of patients enhances the diagnostic accuracy of left atrial appendage thrombosis. CT in the prone position using repeated delayed phase LAA scanning has been illustrated by *Rena Nakamura et al.* [51]. In patients with persistent and long-standing AF before catheter ablation, late-phase CT imaging is an important tool for assessing intracardiac thrombi and LAA dysfunction. However, for some patients, the prone position is not physiological and causes inconvenience.

When scanning in the supine position, the LAA lies in a horizontal plane, and in some cases, a second scan of the LAA is required, which increases the dose of radiation exposure to the patient. In one clinical case of cryoballoon ablation, the left lateral prone position in AF was used, in which the left atrium was compressed by a dilated aorta and vertebrae, the use of a CT scan of the heart lying on the left side showed that the heart could move forward and left atrial compression could be eliminated [50].

The advantages of CT demonstrate the potential of this technology for evaluating the morphological characteristics of the left atrium and the presence or absence of a thrombus in the heart cavities, which will unquestionably improve the risk stratification for developing embolic complications. Due to the insufficiency of work on this topic and the absence of scientific advancements in our country, it is necessary to conduct additional research on this issue, taking into consideration

comorbidities, which will help in the future to assess and predict the complications of the disease.

MRI can be used to detect left atrial thrombi with or without contrast media. The usefulness of double or triple inversion turbo spin echo sequences for assessing thrombus in LAA was investigated by *Ohyama H. et al.* in 50 patients diagnosed with AF and a history of cardioembolic stroke. MRI was found to have high intra- and inter-observer reproducibility, with high agreement in thrombus detection in the LAA compared to TEE ( $\kappa = 0.876$ ,  $SE = 0.068$ ). The authors also noted that thrombus sizes detected on MRI were consistently  $\approx 20\%$  larger than on TEE [53]. Another early study showed that the diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI for excluding LAA thrombus was low due to insufficient spatial resolution [49, 14]. Compared to TEE, the sensitivity of the 2D steady-state free precession sequence with saturation-recovery and 3D low-angle turbo-fast imaging for LAA thrombus detection was 47% and 35%, respectively, and the specificity was 50% and 67%, respectively. Both 2D and 3D methods overestimated the size of the thrombus compared to TEE measurements by 66% and 25%, respectively.

With recent advances in sequence development and the capabilities of paramagnetic contrast agents, an increasing number of studies have demonstrated that MRI's diagnostic accuracy has improved. *Rathi V.K.* [58] compared the effectiveness of 2D non-contrast cine images, contrast-enhanced 2D/3D sequences, and TEE data in diagnosing LAA thrombosis in 97 patients diagnosed with AF. Both 2D and 3D contrast-enhanced MRI detected LAA thrombi in 2 of 97 patients with 100% agreement with TEE, while 2D cine-MRI was indeterminate in 6 patients. *Kitkungvan D. et al.* [34] used TEE as a reference standard to study the diagnostic performance of various MRI techniques in detecting LAA thrombus in 261 patients followed by pulmonary vein mapping. Using TEE, LAA thrombus was diagnosed in 9 patients. Delayed enhancement MRI with inversion time (DE-CMR) had the highest diagnostic accuracy (99.2%), sensitivity (100%), and specificity (99.2%), followed by magnetic resonance angiography (MRA) with contrast (accuracy, 94.3%, sensitivity 66.7% and specificity 95.2%) and cine mode (accuracy 91.6%, sensitivity 66.7% and specificity 92.5%) with an excellent correlation between observers on all three methods.

DE-CMR has the highest sensitivity, specificity, and predictive diagnostic performance among other MR sequences.

Recent improvements in MRI as a new non-invasive method of cardiac imaging tool allow to study of the morphological and functional features of the heart without sedation, radiation, or nephrotoxicity. Cine mode can evaluate the phase functions of the right and left parts of the heart. A study with a contrast agent is excellent for assessing the number, size, and shape of the pulmonary veins. Moreover, it accurately characterizes the highly variable anatomy of the pulmonary veins and identifies pulmonary vein stenosis as one of the common complications after radiofrequency catheter ablation [23, 30,48]. DE-CMR can evaluate LA fibrosis, with the degree of delayed enhancement significantly correlated with procedural outcomes [8,12,44]. Obtaining three-dimensional anatomy of the LA and pulmonary veins before ablation improves safety, reduces the radiation dose, and increases the accuracy of the procedure.

The main advantage of MRI over echocardiography and CT is its ability to characterize tissue, including tissue and

thrombus differentiation, and identification of myocardial tissue scarring using delayed enhancement imaging. Several studies have shown the possibility of using DE-CMR to localize and quantify LA fibrosis, which is associated with an increased risk of cerebrocardiovascular disease and is a useful indicator of AF severity and prognosis [15, 16].

**Conclusion.** The morphology of the LAA may be a significant parameter in the prediction of thrombosis and may have an impact on the stratification and anticoagulation therapy of individuals with low to moderate risk of thromboembolism. The investigation of the anatomical characteristics of the LA remains pertinent because additional stratification of thrombus formation hazards is still required. The morphological characteristics and diagnosis of left atrial appendage thrombosis can be studied using a variety of techniques.

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

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

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

#### Literature:

1. Acar J., Cormier B., Grimberg D., Kawthekar G., et al. Diagnosis of left atrial thrombi in mitral stenosis – usefulness of ultrasound techniques compared with other methods // *Eur Heart J.* 1991. 12 Suppl B:70–76.
2. Agmon Y., Khandheria B.K., Gentile F., Seward J.B. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage // *J Am Coll Cardiol.* 1999. 34(7):1867-1877. doi:10.1016/s0735-1097(99)00472-6
3. Anselmino M., Scaglione M., Di Biase L. et al. Left atrial appendage morphology and silent cerebral ischemia in patients with atrial fibrillation // *Heart Rhythm.* 2014. 11(1):2-7. doi:10.1016/j.hrthm.2013.10.020
4. Al-Saady N.M., Obel O., Camm A.J. Left atrial appendage: structure, function and role in thromboembolism // *Heart.* 1999. 82:547–554.
5. Ali AN, Abdelhafiz A. Clinical and Economic Implications of AF Related Stroke // *J Atr Fibrillation.* 2016. 8(5):1279. Published 2016 Feb 29. doi:10.4022/jafib.1279
6. Beinart R., Heist E.K., Newell J.B., Holmvang G., Ruskin J.N., Mansour M. Left atrial appendage dimensions predict the risk of stroke/TIA in patients with atrial fibrillation // *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011. 22(1):10-15. doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01854.x
7. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W. et al. Heart disease and stroke Statistics-2018 update: A report from the American Heart Association // *Circulation.* 2018. 137(12):e67-e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558
8. Benito EM, Carlosena-Remirez A, Guasch E, et al. Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium-enhanced magnetic resonance: a new method to standardize the thresholds for reproducibility // *Europace.* 2017;19(8):1272-1279. doi:10.1093/europace/euw219
9. Bonita R. Epidemiology of stroke // *Lancet.* 1992. 339(8789):342-344. doi:10.1016/0140-6736(92)91658-U
10. Brandes A, Crijns HJGM, Rienstra M, et al. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited:

current evidence and practical guidance for a common procedure // *Europace.* 2020;22(8):1149–1161.

11. Brundel BJM, Ai X, Hills MT, Kuipers MF, Lip GYH, de Groot NMS. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers.* 2022. 8(1):21. Published 2022 Apr 7.

12. Caixal G., Alarcón F., Althoff T.F. et al. Accuracy of left atrial fibrosis detection with cardiac magnetic resonance: correlation of late gadolinium enhancement with endocardial voltage and conduction velocity // *Europace.* 2021. 23(3):380-388. doi:10.1093/europace/euaa313

13. Camm A.J. et al. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J.* 2010. 31(19):2369-2429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278

14. Chang P, Xiao J, Hu Z, Kwan AC, Fan Z. Imaging of left heart intracardiac thrombus: clinical needs, current imaging, and emerging cardiac magnetic resonance techniques // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2022. 16: doi:10.1177/17539447221107737.

15. Daccarett M., McGann C.J., Akoum N.W., MacLeod R.S., Marrouche N.F. MRI of the left atrium: predicting clinical outcomes in patients with atrial fibrillation // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011. 9(1):105-111. doi:10.1586/erc.10.177

16. De Sensi F, Penela D, Soto-Iglesias D, Berruezo A, Limbruno U. Imaging Techniques for the Study of Fibrosis in Atrial Fibrillation Ablation: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Perspectives. *J Clin Med.* 2021;10(11):2277. Published 2021 May 24. doi:10.3390/jcm10112277

17. Di Biase L., Natale A., Romero J. Thrombogenic and arrhythmogenic roles of the left atrial appendage in atrial fibrillation // *Circulation.* 2018. 138(18):2036-2050. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034187

18. Di Biase L., Burkhardt J.D., Mohanty P. et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation // *Circulation.* 2010. 122(2):109-118. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928903

19. Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M. et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study // *J Am Coll Cardiol.* 2012. 60(6):531-538. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.032

20. Ernst G., Stöllberger C., Abzieher F. et al. Morphology of the left atrial appendage // *Anat Rec.* 1995. 242(4):553-561. doi:10.1002/ar.1092420411

21. Fukushima K., Fukushima N., Kato K. et al. Correlation between left atrial appendage morphology and flow velocity in patients with paroxysmal atrial fibrillation // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016. 17(1):59-66. doi:10.1093/ehjci/jev117

22. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. Guidelines for the Management of Patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology // *Circulation.* American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. 2006;114(7):e257-e354.

23. Galizia M., Renapurkar R., Prieto L. et al. Radiologic review of acquired pulmonary vein stenosis in adults // *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018. 8(3):387-398. doi:10.21037/cdt.2018.05.05

24. Hayashi M., Shimizu W., Albert C.M. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death // *Circ Res*. 2015. 116(12):1887-1906. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.304521
25. Healey J.S., Connolly S.J., Gold M.R. et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke // *N Engl J Med*. 2012. 366(2):120-129. doi:10.1056/NEJMoa1105575
26. Heist E.K., Refaat M., Danik S.B., Holmvang G., Ruskin J.N., Mansour M. Analysis of the left atrial appendage by magnetic resonance angiography in patients with atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. 2006. 3(11):1313-1318. doi:10.1016/j.hrthm.2006.07.022
27. Hilberath JN, Oakes DA, Sherman SK, Bulwer BE, D'Ambra MN, Eltzhig HK. Safety of transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(11):1115-1221. doi:10.1016/j.echo.2010.08.013
28. Hur J, Kim YJ, Nam JE, et al. Thrombus in the left atrial appendage in stroke patients: detection with cardiac CT angiography--a preliminary report // *Radiology*. 2008. 249(1):81-87. <https://doi.org/10.1148/radiol.2491071544>
29. Karakus G., Kodali V., Inamdar V., Nanda N.C., Suwanjutha T., Pothineni K.R. Comparative assessment of left atrial appendage by transesophageal and combined two- and three-dimensional transthoracic echocardiography // *Echocardiography*. 2008. 25: 918-924.
30. Kato R, Lickfett L, Meiningner G, et al. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging // *Circulation*. 2003;107(15):2004-2010. doi:10.1161/01.CIR.0000061951.81767.4E
31. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur Heart J*. 2016. 37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
32. Kimura T., Takatsuki S., Inagawa K. et al. Anatomical characteristics of the left atrial appendage in cardiogenic stroke with low CHADS2 scores // *Heart Rhythm*. 2013. 10(6):921-925. doi:10.1016/j.hrthm.2013.01.036
33. Kim Y.Y., Klein A.L., Halliburton S.S. et al. Left atrial appendage filling defects identified by multidetector computed tomography in patients undergoing radiofrequency pulmonary vein antral isolation: a comparison with transesophageal echocardiography // *Am Heart*. 2007. 154(6):1199-1205. doi:10.1016/j.ahj.2007.08.004
34. Kitkungvan D., Nabi F., Ghosn M.G. et al. Detection of LA and LAA thrombus by CMR in patients referred for pulmonary vein isolation // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016. 9: 809-818.
35. Khurram I.M., Dewire J., Mager M. et al. Relationship between left atrial appendage morphology and stroke in patients with atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. 2013. 10(12):1843-1849. doi:10.1016/j.hrthm.2013.09.065
36. Kong B., Liu Y., Hu H. et al. Left atrial appendage morphology in patients with atrial fibrillation in China: implications for stroke risk assessment from a single center study // *Chin Med J (Engl)*. 2014. 127(24):4210-4214
37. Kojodjojo P, O'Neill MD, Lim PB, et al. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart*. 2010;96(17):1379-1384.
38. Lakkireddy D., Turagam M., Afzal M.R. et al. Left atrial appendage closure and systemic homeostasis: the LAA HOMEOSTASIS study // *J Am Coll Cardiol*. 2018. 71(2):135-144. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.092 [published correction appears 2018 Feb 6;71(5):590
39. Lee J.M., Seo J., Uhm J.S. et al. Why is left atrial appendage morphology related to strokes? An analysis of the flow velocity and orifice size of the left atrial appendage // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015. 26(9):922-927. doi:10.1111/jce.12710
40. Lennon M.J., Gibbs N.M., Weightman W.M. et al. Transesophageal echocardiography - related gastrointestinal complications in cardiac surgical patients // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005;19(2):141-145.
41. Leung D.Y., Black I.W., Cranney G.B., Hopkins A.P., Walsh W.F. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(3):755-762. doi:10.1016/0735-1097(94)90025-6
42. Lupercio F., Carlos Ruiz J., Briceno D.F. et al. Left atrial appendage morphology assessment for risk stratification of embolic stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis // *Heart Rhythm*. 2016. 3(7):1402-1409. doi:10.1016/j.hrthm.2016.03.042
43. Lazoura O., Ismail T.F., Pavitt C. et al. A low-dose, dual-phase cardiovascular CT protocol to assess left atrial appendage anatomy and exclude thrombus prior to left atrial intervention // *Int J Cardiovasc Imaging* 2016. 32(2):347-354.
44. Lee D.K., Shim J., Choi J.I., Kim Y.H., Oh Y.W., Hwang S.H. Left Atrial Fibrosis Assessed with Cardiac MRI in Patients with Paroxysmal and Those with Persistent Atrial Fibrillation // *Radiology*. 2019. 292(3):575-582. doi:10.1148/radiol.2019182629
45. Manning W.J., Weintraub R.M., Waksmonski C.A., Haering J.M., et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study // *Ann Intern Med*. 1995. 123:817-822.
46. McDivitt J.D., Barstow C. Cardiovascular Disease Update: Atrial Fibrillation // *FP Essent*. 2017. 454:11-17
47. Melillo E., Palmiero G., Ferro A., Mocavero P.E., Monda V., Ascione L. Diagnosis and management of left atrium appendage thrombosis in atrial fibrillation patients undergoing cardioversion // *Medicina (Kaunas)*. 2019. 55(9):511.
48. Merchant F.M., Levy M.R., Iravanian S. et al. Pulmonary vein anatomy assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients undergoing initial atrial fibrillation ablation: implications for novel ablation technologies // *J Interv Card Electrophysiol*. 201. 46(2):89-96. doi:10.1007/s10840-016-0106-9
49. Mohrs O.K., Nowak B., Petersen S.E. et al. Thrombus detection in the left atrial appendage using contrast-enhanced MRI: a pilot study // *AJR Am J Roentgenol*. 2006. 186: 198-205.
50. Nakatani Y., Yamaguchi Y., Sakamoto T., Kinugawa K. Cryoballoon ablation with left lateral decubitus position in atrial fibrillation patient where the left atrium was compressed by the vertebra // *Clin Case Rep*. 2017. 5(8):1381-1384.
51. Nakamura R., Oda A., Tachibana S. et al. Prone-position computed tomography in the late phase for detecting intracardiac thrombi in the left atrial appendage

before catheter ablation for atrial fibrillation // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021. 32(7):1803–1811.

52. *Nedios S., Kornej J., Koutalas E. et al.* Left atrial appendage morphology and thromboembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. 2014. 11(12):2239–2246. doi:10.1016/j.hrthm.2014.08.016

53. *Ohyama H., Hosomi N., Takahashi T. et al.* Comparison of magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography in detection of thrombus in the left atrial appendage // *Stroke*. 2003. 34: 2436–2439.

54. *Panikker S., Jarman J.W. et al.* Left atrial appendage electrical isolation and concomitant device occlusion to treat persistent atrial fibrillation: A first-in-human safety, feasibility, and efficacy study // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016. 9(7):e003710. doi:10.1161/CIRCEP.115.003710

55. *Parvathaneni L., Mahenthiran J., Jacob S., Foltz J., Gill W.J., Ghumman W., et al.* Comparison of tissue Doppler dynamics to Doppler flow in evaluating left atrial appendage function by transesophageal echocardiography // *Am J Cardiol*. 2005. 95:1011–1014.

56. *Petersen M., Roehrich A., Balzer J. et al.* Left atrial appendage morphology is closely associated with specific echocardiographic flow pattern in patients with atrial fibrillation // *Europace*. 2015. 17(4):539–545. doi:10.1093/europace/euu347

57. *Purza R., Ghosh S., Walker C., et al.* Transesophageal echocardiography complications in adult cardiac surgery: a retrospective cohort study // *Ann Thorac Surg*. 2017;103(3):795–802.

58. *Rathi V.K., Reddy S.T., Anreddy S. et al.* Contrast-enhanced CMR is equally effective as TEE in the evaluation of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation undergoing pulmonary vein isolation procedure // *Heart Rhythm* 2013; 10: 1021–1027.

59. *Regazzoli D., Ancona F., Trevisi N. et al.* Left atrial appendage: physiology, pathology, and role as a therapeutic target // *Bio Med Res Int*. 2015. 2015:205013. doi:10.1155/2015/205013

60. *Romero J., Husain S.A., Kelesidis I., Sanz J., Medina H.M., Garcia M.J.* Detection of left atrial appendage thrombus by cardiac computed tomography in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013. 6(2):185–194. https://doi.org/10.1161/Circimaging.112.000153

61. *Santangeli P., Biase L.D., Horton R., et al.* CT imaging to assess the left atrial appendage anatomy: clinical implications. In (Ed.), *Computed Tomography – Clinical Applications* // *Intech Open*. 2012. doi:10.5772/25008

62. *Sengupta P.P., Khandheria B.K.* Transoesophageal echocardiography // *Heart*. 2005. 91(4):541–547. doi:10.1136/hrt.2003.031757

63. *Stoddard M.F., Dawkins P.R., Prince C.R., Ammash N.M.* Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic

event: a transesophageal echocardiographic study // *J Am Coll Cardiol*. 1995. 25(2):452–459. doi:10.1016/0735-1097(94)00396-8

64. *Shapiro M.D., Neilan T.G., Jassal D.S. et al.* Multidetector computed tomography for the detection of left atrial appendage thrombus: a comparative study with transesophageal echocardiography // *J Comput Assist Tomogr*. 2007. 31(6):905–909. https://doi.org/10.1097/rct.0b013e31803c55e3

65. *Schmidt C, Kisselbach J, Schweizer PA, Katus HA, Thomas D.* The pathology and treatment of cardiac arrhythmias: focus on atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag*. 2011. 7:193–202. doi:10.2147/VHRM.S10758

66. *Spagnolo P., Giglio M., Di Marco D. et al.* Diagnosis of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation: delayed contrast-enhanced cardiac CT // *Eur Radiol*. 2021. 31(3):1236–1244.

67. *Squara F, Bres M, Scarlatti D, Mocerì P, Ferrari E.* Clinical outcomes after AF cardioversion in patients presenting left atrial sludge in trans-esophageal echocardiography // *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;57(1):149–156.

68. *Veinot J.P., Harrity P.J., Gentile F. et al.* Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination // *Circulation*. 1997. 96(9):3112–3115. doi:10.1161/01.cir.96.9.3112

69. *von der Recke G., Schmidt H., Illien S., Luderitz B., Omran H.* Use of transesophageal contrast echocardiography for excluding left atrial appendage thrombi in patients with atrial fibrillation before cardioversion // *J Am Soc Echocardiogr*. 2002. 15: 1256–1261.

70. *Wang Y., Di Biase L., Horton R.P., Nguyen T., Morhanty P., Natale A.* Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010. 21(9):973–982. doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01814.x

71. *Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B.* Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke*. 1991. 22(8):983–988. doi:10.1161/01.str.22.8.983

72. *Wyndham C.R.* Atrial fibrillation: the most common arrhythmia. *Tex Heart Inst J*. 2000;27(3):257–267.

73. *Xu J., Luc J.G.Y., Phan K.* Atrial fibrillation: review of current treatment strategies // *J Thorac Dis*. 2016. 8(9):E886–E900.

74. *Yaghi S., Song C., Gray W.A., Furie K.L., Kamel H.* Left Atrial Appendage Function and Stroke Risk // *Stroke*. 2015. 46(12):3554–3559. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011273

75. *Zabalgaitia M. et al.* Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke prevention in atrial fibrillation III investigators // *J Am Coll Cardiol*. 1998. 31(7):1622–1626. doi:10.1016/s0735-1097(98)00146-6.

#### Corresponding Author:

**Kaliyev Bauyrzhan Bakhytovich** - Ph.D. candidate at the non-commercial joint-stock company “Astana medical university,” Department of Radiology, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Postal address:** Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Beibitshilik Street, 49a.

**E-mail:** baur233113@mail.ru

**Phone:** +77014011358



Received: 27 April 2023 / Accepted: 28 July 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.022

UDC 616.8-053.32(048)

## DIAGNOSIS OF HEMODYNAMIC DISORDERS IN PREMATURE NEWBORNS. LITERATURE REVIEW.

**Botagoz S. Omargazina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7157-5782>

**Tamara K. Chuvakova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>

**Zaituna G. Khamidullina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Bekturgan T. Karin**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>

**Kulyash K. Jaxalykova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University",  
Astana, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** The article presents a review of the current literature on studies of hemodynamic disorders in preterm infants. In the pathogenesis of the development and progression of critical conditions in the specified contingent of newborns, the leading place is occupied by arterial hypotension (AH), which usually occurs in the first 24 hours after birth in 40% of infants. At the same time, hypertension plays a significant role in the implementation of perfusion disorders in vital organs, as well as in an increase in the frequency of deaths and severe neurological consequences.

The possibility of early diagnosis of perfusion disorders by using echocardiography, which is a rational and non-invasive method aimed at a comprehensive assessment of hemodynamic disorders in newborns and determining the tactics of their management, has been substantiated.

**Aim.** To study current data on studies of hemodynamic disorders in preterm infants by conducting a literature review.

**Search strategy.** Public access articles were studied using the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus, Cochrane Library. A number of original publications and reviews in the field of research for the period 2012-2022 were analyzed, but also works published earlier than 2012 were included, since they have information on the pathology under study in the neonatal period and classical routine approaches in the treatment and diagnosis of hemodynamic disorders in newborns. The selection of publications was carried out in accordance with the purpose of the review.

**Results.** Functional echocardiography is a rational and non-invasive method that can play an important role in a comprehensive assessment of hemodynamic disorders in a newborn and tactics of its management.

In a newborn with a normal heart rhythm without significant fetal shunting, left ventricular CO (cardiac output) and superior vena cava (CVVC) blood flow are used to assess systemic blood flow. In the presence of significant shunting, data on the CO of the right ventricle and blood flow in the SVC are used.

The flow in the superior vena cava is one of the valuable parameters for informing clinicians about perfusion and cerebral blood flow. The association of significantly and persistently low blood flow with increased risk of morbidity, mortality, and dynamic measurement of superior vena cava flow beginning early after birth may help detect risk in these infants. The diagnostic accuracy of SVC flow for predicting poor perfusion will improve with the addition of other clinical and diagnostic parameters for comprehensive hemodynamic monitoring. SVC flow and cardiac output are considered key in neonatal shock and can be used for targeted treatment. SVC flow is an excellent monitoring method for assessing heart-lung interactions, ductus arteriosus shunt volume.

**Conclusions.** The main limitation of measuring SVC flow and cardiac output is that they are not a true measure of myocardial function. Blood flow is the interaction between the heart and blood vessels. The ventricular arterial junction is an excellent parameter of cardiovascular efficiency and pathways to heart failure, but it provides limited insight into intrinsic myocardial function.

In order to progress in research on diagnosing neonatal CVD, we must use well-understood parameters such as SVC flow, recognizing its limitations, and expanding our capabilities. Research and search for new methods of diagnosing the hemodynamic state of newborns can help identify and treat infants at risk of impaired perfusion in the neonatal period.

**Key words:** *hemodynamics, superior vena cava, premature newborns.*



Резюме

## **ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

**Ботагоз С. Омаргазина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7157-5782>****Тамара К. Чувакова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>****Зайтуна Г. Хамидуллина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>****Бектурган Т. Карин<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>****Куляш К. Джаксалыкова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>****НАО «Медицинский университет Астана»,  
г. Астана, Республика Казахстан.**

**Введение.** В статье представлен обзор современной литературы по исследованиям гемодинамических нарушений у недоношенных младенцев. В патогенезе развития и прогрессирования критических состояний у указанного контингента новорожденных, ведущее место занимает артериальная гипотензия (АГ), возникающая как правило в первые 24 часа после рождения у 40% младенцев. При этом АГ играет значительную роль в реализации перфузионных нарушений в жизненно важных органах, а также в увеличении частоты смертельных исходов и тяжелых неврологических последствий.

Обоснована возможность ранней диагностики перфузионных нарушений путем использования эхокардиографии, являющейся рациональным и неинвазивным методом, направленным на всестороннюю оценку гемодинамических нарушений у новорожденных и определение тактики их ведения.

**Цель исследования.** Изучить данные современной литературы об исследованиях гемодинамических нарушений у недоношенных новорожденных

**Стратегия поиска.** Изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus, Cochrane Library. Проанализирован ряд оригинальных публикаций и обзоров по направлению исследования за период 2012-2022 года, но также были включены работы, опубликованные ранее 2012 года, так как они имеют информацию по исследуемой патологии в неонатальном периоде и классические рутинные подходы в лечении и диагностике гемодинамических нарушений у новорожденных. Отбор публикаций осуществлялся в соответствии с целью обзора.

**Результаты.** Функциональная эхокардиография — рациональный и неинвазивный метод, который может играть важную роль во всесторонней оценке гемодинамических нарушений у новорожденного и тактике его ведения.

У новорожденного с нормальным сердечным ритмом без значимого шунтирования крови через фетальные коммуникации для оценки уровня системного кровотока используется СВ (сердечный выброс) левого желудочка и кровотока в верхней полой вене (КВПВ). При наличии значимого шунтирования — используют данные о СВ правого желудочка и кровотока в ВПВ.

Поток в верхней полой вене является одним из ценных параметров для информирования клиницистов о перфузии и церебральном кровотоке. Связь значительно и постоянно низкого кровотока с повышенным риском заболеваемости, смертности и динамическое измерение потока верхней полой вены, начинающиеся рано после рождения, могут помочь обнаружить у этих младенцев риск. Диагностическая точность потока ВПВ для прогнозирования плохой перфузии будет улучшаться при добавлении других клинических и диагностических параметров для всестороннего гемодинамического мониторинга. Поток ВПВ и сердечный выброс считаются ключевыми, при неонатальном шоке и могут использоваться для целевого лечения. Кровоток в ВПВ - отличный метод мониторинга для оценки взаимодействий сердце-легкие, объем шунта через открытый артериальный проток.

**Выводы.** Основное ограничение измерения потока ВПВ и сердечного выброса заключается в том, что они не являются истинным показателем функции миокарда. Кровоток представляет собой взаимодействие между сердцем и сосудами. Желудочково-артериальное соединение является отличным параметром сердечно-сосудистой эффективности и путей к сердечной недостаточности, но оно обеспечивает ограниченное понимание внутренней функции миокарда.

Чтобы прогрессировать в исследованиях о диагностике состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных, мы должны использовать хорошо изученные параметры, такие как поток ВПВ, признавая его ограничения, и расширять наши возможности. Исследование и поиск все новых методов диагностики перфузии гемодинамики у новорожденных может помочь выявлять и лечить младенцев с риском нарушения перфузии в неонатальном периоде.

**Ключевые слова:** гемодинамика, верхняя полая вена, недоношенные новорожденные.

Түйіндеме

**ШАЛА ТУЫЛҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДІҢ ГЕМОДИНАМИКАЛЫҚ  
БҰЗЫЛЫСТАРДЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫ. ӘДЕБИТТІК ШОЛУ.****Ботагоз С. Омаргазина<sup>1</sup>, <https://orchid.org/0000-0001-7157-5782>****Тамара К. Чувакова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>****Зайтуна Г. Хамидуллина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>****Бектурган Т. Карин<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>****Куляш К. Джаксалыкова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>**<sup>1</sup> «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Мақалада шала туылған нәрестелердегі гемодинамикалық бұзылуларды зерттеуге арналған заманауи әдебиеттерге шолу берілген. Жаңа туылған нәрестелердің осы контингентіндегі ауыр жағдайлардың дамуы мен өршінің патогенезінде артериялық гипотензия жетекші орын алады, ол нәрестелердің 40%-ы туылғаннан кейінгі алғашқы 24 сағатта тіркеледі және өмірлік маңызды органдарда перфузиялық бұзылуларды жүзеге асыруда, өлім-жітім мен ауыр неврологиялық салдардың жоғарылауында маңызды рөл атқарады.

Жаңа туған нәрестелердегі гемодинамикалық бұзылуларды жан-жақты бағалауға және оларды басқару тактикасын анықтауға бағытталған ұтымды және инвазивті емес әдіс болып табылатын эхокардиографияны қолдану арқылы перфузиялық бұзылуларды ерте диагностикалау мүмкіндігі негізделген.

**Зерттеудің мақсаты.** Әдеби шолу жүргізу арқылы шала туылған нәрестелердегі гемодинамикалық бұзылуларды зерттеу деректерін зерттеу.

**Ізденіс стратегиясы.** Ашық қолжетімді мақалалар келесі ғылыми басылымдар мен мамандандырылған іздеу жүйелерінің дерекқорлары арқылы зерттелді: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus, Cochrane Library. 2012-2022 жылдар аралығындағы зерттеу саласындағы бірқатар түпнұсқа жарияланымдар мен шолулар талданды, бірақ 2012 жылдан бұрын жарияланған жұмыстар да қамтылды, өйткені оларда неонаталдық кезеңдегі зерттелетін патология және классикалық күнделікті тәсілдер туралы ақпарат бар. жаңа туған нәрестелердегі гемодинамикалық бұзылыстарды емдеуде және диагностикалауда. Басылымдарды іріктеу шолу мақсатына сәйкес жүргізілді.

**Нәтижелер.** Функционалды эхокардиография - бұл жаңа туған нәрестедегі гемодинамикалық бұзылуларды жан-жақты бағалауда және оны басқару тактикасында маңызды рөл атқаратын ұтымды және инвазивті емес әдіс. Ұрық байланысы арқылы қанды мағыналы айналып өтпейтін қалыпты жүрек ырғағы бар жаңа туған нәрестеде жүйелік қан ағымының деңгейін бағалау үшін сол жақ қарыншаның жүрек шығысы және жоғарғы қуыс венадағы қан ағымы қолданылады. Егер маңызды айналма жол болса-оң жақ қарыншаның жүрек шығысы деректері мен жоғарғы қуыс венадағы қан ағымы қолданылады. Жоғарғы қуыс венадағы ағын клиниктерге перфузия және церебральды қан ағымы туралы хабарлаудың құнды параметрлерінің бірі болып табылады. Ауру, өлім қауіпінің жоғарылауымен айтарлықтай және тұрақты төмен қан ағымының байланысы және туылғаннан кейін ерте басталатын жоғарғы қуыс вена ағынын динамикалық өлшеу бұл нәрестелердегі қауіпті анықтауға көмектеседі. Нашар перфузияны болжау үшін жоғарғы қуыс венадағы ағынының диагностикалық дәлдігі жан-жақты гемодинамикалық бақылау үшін басқа клиникалық параметрлерді қосқанда жақсартады. Жоғарғы қуыс венадағы ағын және жүректің шығуы неонатальды шок үшін маңызды болып саналады және оны мақсатты емдеу үшін қолдануға болады. Жоғарғы қуыс венадағы қан ағымы-бұл жүрек-өкпе өзара әрекеттесуін, ашық артериялық канал арқылы шунт көлемін бағалаудың тамаша бақылау әдісі.

**Қорытындылар.** Жоғарғы қуыс венадағы ағыны мен жүректің шығуын өлшеудің негізгі шектеуі-бұл миокард функциясының шынайы көрсеткіші емес. Қан ағымы-бұл жүрек пен қан тамырларының өзара әрекеттесуі. Қарыншалық-артериялық қосылыс жүрек-қан тамырлары тиімділігі мен жүрек жеткіліксіздігінің тамаша параметрі болып табылады, бірақ ол миокардтың ішкі қызметі туралы шектеулі түсінік береді.

Жаңа туылған нәрестелердегі жүректің ультрадыбыстық зерттеуінде ілгерілеу үшін біз оның шектеулерін мойындай отырып, жоғарғы қуыс венадағы ағыны сияқты жақсы зерттелген параметрлерді қолдануымыз керек және мүмкіндіктерімізді кеңейтуіміз керек. Перинаталдық перфузияның бұзылу қаупі бар нәрестелерді анықтауға және емдеуге көмектесетін жүректің ультрадыбыстық диагностикасының жаңа әдістерін зерттеу.

**Түйінді сөздер:** гемодинамика, жоғарғы вена қысы, шала туылған нәрестелер.

**Bibliographic citation:**

Omargazina B.S., Chuvakova T.K., Khamidullina Z.G., Karin B.T., Jaxalykova K.K. Diagnosis of hemodynamic disorders in premature newborns. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 172-181. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.022

Омаргазина Б.С., Чувакова Т.К., Хамидуллина З.Г., Карин Б.Т., Джаксалыкова К.К. Диагностика нарушений гемодинамики у недоношенных новорожденных детей. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 4(Т.25). С. 172-181. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.022

Омаргазина Б.С., Чувакова Т.К., Хамидуллина З.Г., Карин Б.Т., Джаксалыкова К.К. Шала туылған нәрестелердің гемодинамикалық бұзылыстардың диагностикасы. Әдебиеттік шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б. 172-181. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.022

### Introduction

Since 2008, in the statistical reporting of Kazakhstan, in connection with the introduction of the International Criteria for Live Births and Stillbirths, fetuses and newborns born at a gestational age of 22 weeks or more, with a birth weight of 500 g or more and a length of 25 cm or more are taken into account. In the general structure of the population of newborns, children with extremely low (500-999 g) and very low (1000-1499 g) birth weight make up no more than 1%, which corresponds to the indicator of developed countries, for example, Great Britain. However, in the structure of early neonatal mortality (RNM) by weight categories, they occupy a leading position, accounting for 53% [3,71].

The most serious and acute problems of the early neonatal period in premature newborns are hemodynamic disorders, which is due to the continued functioning of fetal communications in the postnatal period, determined by the peculiarities of the transition of the fetal circulation to the blood circulation of the newborn in extrauterine conditions.

In the foundation of the development and progression of critical conditions in newborns, one of the main roles is occupied by arterial hypotension (AH) and, accordingly, against the background of circulatory disorders, insufficiency of perfusion and oxygenation of organs and tissues develops. It is known, for example, that 40% of preterm infants with a gestational age of less than 30 weeks who use mechanical ventilation (ALV) have arterial hypotension (AH), which develops in the first 24 hours of life [27,58,44]. Clinical manifestations of arterial hypotension are extremely ambiguous: from an asymptomatic course to a shock clinic.

Violation of cerebral blood flow, which developed against the background of arterial hypotension, leads to cerebral ischemia, damage to the brain substance and the implementation of periventricular leukomalacia (PVL). In addition, many researchers associate the development of severe intraventricular hemorrhages (IVH) with arterial hypotension. In turn, these brain lesions are the most common cause of severe disability in the described group of children and lead to a violation of their quality of life [5,31,48].

Reduced perfusion and ischemia of organs and tissues leads not only to severe neurological lesions, but also to such severe complications and pathologies as necrotizing enterocolitis, impaired renal function up to ischemic nephropathy and the development of renal failure, which can often cause death. Thus, arterial hypotension underlies multiple organ failure [5,17,31,34].

The process of implementation and further progression of hemodynamic disorders in newborns, especially in preterm infants, is diverse. Most often there is a combination of various factors, often difficult to detect in clinical practice. Early and timely diagnosis of hemodynamic disorders in newborns is a serious problem for clinicians around the world. Modern intensive care in neonatology requires improving the quality of diagnosis and treatment of hemodynamic disorders.

Therefore, the main goal of intensive care in children with very low and extremely low body weight is the timely and early detection of hemodynamic disorders and, first of all, the prevention and prevention of cerebral perfusion disorders immediately after birth by maintaining normal hemodynamic parameters.

**Aim.** To study data on modern and current studies of hemodynamic disorders in preterm infants by conducting a literature review.

**Search strategy.** Public access articles were studied using the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Scopus, Web of Science. A number of original publications and reviews in the field of research for the period 2012-2022 were analyzed, but also works published earlier than 2012 were included, since they have information on the studied pathology in the neonatal period and classical routine approaches in the treatment and diagnosis of hemodynamic disorders in preterm infants newborns.

*Key words were used:* hemodynamics, superior vena cava, premature newborns. *Inclusion criteria:* Publications for a period of 10 years (2012-2022), as well as some publications earlier than 2012 in English and Russian, patient category - premature newborns, type of articles - randomized clinical trials, meta-analysis, systematic review, review articles. *Exclusion criteria:* expert opinions in the form of short messages, repeated publications, publications with unclear conclusions. As a result of the search, we studied 100 publications, this review included 80 publications.

### Results

**Autoregulation of cerebral blood flow.** The leading goal of critical care in very low and extremely low birth weight neonates is to avoid impaired cerebral perfusion by providing adequate tissue oxygenation. Cerebral blood flow is primarily a complex interaction between cerebral blood flow, systemic blood flow and cerebral vascular resistance. The process of autoregulation ensures the maintenance of constancy of cerebral blood flow with various fluctuations in blood pressure, systemic blood flow and resistance. It is known that the body of sick premature babies is not capable of maintaining autoregulation of cerebral blood flow. For this reason, cerebral blood flow, which is passively dependent on systemic blood flow and blood pressure, becomes vulnerable with any of its fluctuations, and in the presence of systemic hypotension, cerebral perfusion also decreases [2,30,39,47,55].

At the same time, it should be remembered that the degree of maturity of vascular autoregulation is directly related to the gestational age of the child, respectively, the shorter the gestational age of the infant, the higher the risk of cerebrovascular accident under the influence of various factors. Also, a clear definition of the blood pressure threshold to justify the need to start treatment is especially important in the category of patients with extremely low and very low gestational age of less than 32 weeks [69].

### Blood pressure in newborns

Systemic arterial hypotension occurs in the practice of a doctor in about 50% of cases, and these are patients with a birth weight of less than 1500 grams. Also, about 50% of very preterm infants in intensive care units receive treatment for cardiovascular support through the use of fluid loading, pressor/inotropic drugs, or both, with low blood pressure being the main indication for therapy [6,69]. However, one should not forget that the absolute threshold values of the mean BP are not clearly defined, and it is not advisable to rely on this hemodynamic indicator as the only marker that determines the treatment tactics [26,54].

Mean arterial pressure remains a routinely used marker of hemodynamic disorders, and the gestational age of the child in weeks is considered the threshold value as the equivalent of the norm [12]. In the first 3 days of life, even if the gestational age of the newborn is less than 30 weeks, the mean BP should not be lower than 30 mm Hg, and in preterm infants less than 600 grams, the lower threshold value of the mean BP is 28 mm Hg [1]. At the same time, it should be remembered that the complex processes of adaptation to new conditions of extrauterine life, the immaturity of the cardiovascular system limit the ability to determine the exact boundaries of normal blood pressure values, and, accordingly, focusing only on blood pressure to assess the state of the circulatory system is of very low value and accuracy. This is true for both full-term and preterm infants [20,53].

It would be more correct and expedient to diagnose the adequacy of organ perfusion before starting this or that intervention. However, many diagnostic methods are difficult to access, unsafe for the newborn organism, or costly [6,16]. Currently, the most accurate method for determining blood pressure is to measure it using a central or peripheral arterial catheter. Taking into account the possibility of realization of various complications due to invasiveness, the inexpediency of its permanent and routine use is substantiated. Some studies demonstrate the relationship between BP measured by non-invasive oscillometric method and invasive [19,70].

Currently, there is controversy regarding the relationship between cerebral blood flow and mean arterial pressure in preterm infants. Tysczuk L. in his study found that cerebral blood flow does not depend on mean arterial pressure in children born between 24 and 34 weeks of gestation, and suggested that autoregulation is preserved in some children with arterial hypotension [77]. In contrast, other researchers have found a significant relationship between mean arterial pressure and cerebral perfusion. The researchers also suggested that with an average arterial pressure of less than 30 mm Hg. in very low birth weight neonates, cerebral blood flow begins to decrease [51,76].

However, more and more studies show that assessing the state of the circulatory system only on the given values of mean arterial pressure is a very simplistic approach to solving a more complex problem, since normal blood pressure does not yet guarantee normal blood flow in target organs. Normal neonatal mean arterial pressure does not always mean normal left ventricular output or adequate cerebral blood flow in preterm infants, even in the subgroup of infants with occluded ductus arteriosus. Problems also arise in assessing systemic blood flow as a result of failure or delay in the normal closure of fetal ducts. Increased blood flow through the ductus arteriosus often causes increased output from the left ventricle by about 2 times, shunting through the atrium through the foramen ovale from left to right causes an increase in output from the right ventricle. In many premature infants with extremely low body weight, systemic blood flow deteriorates sharply in the first hours of life, which is often combined with an increase in peripheral vascular resistance [16,23,37,39,41].

Most children will have normal blood pressure at the start (i.e. are in the compensated shock phase). However, approximately 80% of newborns with initially low systemic

blood flow result in systemic arterial hypotension. However, the use of only arterial hypotension as a starting indication for therapy leads to the fact that children with significantly low blood flow are detected late or not detected at all. Hypotension may mask normal or even high systemic blood flow, as is often the case in preterm infants with persistent pulmonary hypertension or in infants with sepsis. These neonates tend to have low systemic vascular resistance and peripheral vasodilation.

As a result of the wide variation in blood pressure levels in children of different gestational and postnatal ages, many authors argue that it is not necessary to focus solely on low blood pressure, it is necessary to use other indirect indicators of hypoperfusion, such as slow capillary filling, oliguria and metabolic acidosis, which are necessary for more or less complete, but non-exhaustive assessment of the hemodynamic status of a premature newborn. In clinical practice around the world, a comprehensive assessment of the adequacy of the functioning of the cardiovascular system in newborns with very low and extremely low body weight is a huge problem than in older children and adults [2]. Features are associated with the small size of the body of the newborn organism, their vulnerability and the frequent presence of blood shunting in the heart. Basically, the assessment of hemodynamic status consists in the clinical assessment of perfusion by assessing capillary refill time, urine output, heart rate and blood pressure. Determination of acid-base balance, the presence of lactic acidosis will provide additional information about hemodynamic disorders, but constant monitoring is also needed [2,23,39,43,62].

In addition, the use of all these parameters in newborns, especially in premature infants, has its limitations and also depends on the capabilities of the clinic and equipment.

Normal and adequate perfusion of organs and tissues is characterized by cardiac output (CO) and total peripheral vascular resistance (TPVR), which determine the level of blood pressure. A decrease in CO and a change in peripheral vascular resistance lead to a decrease in peripheral circulation and impaired organ perfusion. Insufficient tissue perfusion, which is a decrease in volumetric blood flow, can also be observed with normal blood pressure against the background of vasospasm and increased resistance of the vascular bed [64,66,73,78]. In the absence of the ability to measure CO and systemic vascular resistance, clinicians began to use BP as the only indicator of circulatory disturbance. At the same time, many studies confirm that in a premature newborn in the first 48 hours after birth, there is a weak relationship between mean BP and CO. Relying only on the value of the average blood pressure, the doctor can give an erroneous conclusion about the state of the cardiovascular system, interpret the state of shock in the patient, especially in the early neonatal period, when fetal communications are still functioning. The explanation for this may be that fluctuations in peripheral vascular resistance can affect cardiac output, but not affect blood pressure, and the presence of an arterial duct causes an increase in cardiac output from the left ventricle. As a result of this paradox, two children with the same blood pressure may have different cardiac output. Those. the relationship between arterial pressure and left ventricular cardiac output is weak, for example, some children have

mean arterial pressure above 30 mm Hg, while cardiac output is low, less than 150 ml / kg / min, and conversely, some children have low arterial pressure, but while cardiac output is within the normal range [4,46,53,62,67].

Accordingly, hemodynamic evaluation based only on mean BP leads to the fact that circulatory failure or shock may go unnoticed [56,62].

**Systemic blood flow (SC)**, supplying the entire systemic vascular bed of the body, and hence providing blood to all tissues and organs, would be the most informative indicator for assessing the state of hemodynamics. However, in the presence of fetal communications in newborns, especially preterm infants, cardiac output measurements will not reflect MC and will not allow the clinician to adequately assess the patient's hemodynamic status. Left-to-right (L-R) shunting through the ductus arteriosus will increase left ventricular (LV) output, and thus the amount of blood actually reaching the systemic circulation will be overestimated, as  $LV = SC + \text{ductal L-R- shunt}$ . The shunting of blood through the open oval LR window will increase the right ventricular ejection (RVC), which will lead to an overestimation of the systemic venous return, since  $RVC = SC + \text{interatrial LP shunt}$  [21,25].

**Factors contributing to a decrease in systemic blood flow.** In premature newborns, one of the factors in reducing systemic blood flow is the rapid clamping of the umbilical cord at birth. This contributes to a decrease in venous return, a decrease in ventricular preload and a decrease in CO [10,53].

Extracardiac factors can also cause hemodynamic disturbances. Increased intrathoracic pressure due to high mean airway pressure during mechanical ventilation (ALV), tension pneumothorax, or pericardial tamponade can also interfere with venous return. Also, cardiac myopathies with the formation of a small ventricular cavity, for example, in newborns with hypertrophic cardiomyopathy from mothers with diabetes mellitus, may have diastolic dysfunction and decreased cardiac filling [11].

Cardiac output of the left ventricle of the heart (CO) in newborns, in contrast to older children, under the conditions of functioning of fetal communications, is mostly pulmonary blood flow minus left-right shunt through the foramen ovale and/or PDA. Normally, CO values in term infants ( $236 \pm 47$  ml/kg/min) correlate with those in preterm infants without fetal shunts ( $221 \pm 56$  ml/kg/min). At the same time, in preterm infants with significant ductus arteriosus, left ventricular CO does not reflect systemic blood flow, just as normal CO values do not necessarily prove adequate systemic blood flow. These are different concepts, especially in newborns with fetal shunts, such as open ductus arteriosus, in which cardiac output will change systemic blood flow, as blood ejected from the left ventricle returns to the pulmonary circulation and then to the left ventricle. In such a situation, CO of the right ventricle is used to assess systemic blood flow [11,72].

The right ventricular CO is the volume of blood ejected from the right ventricle per minute. The amount of blood flow is estimated at the level of the bifurcation of the pulmonary artery. Normally, the data correspond to the indicators of the CO of the left ventricle. However, with significant shunting of blood through the foramen ovale, the

RVC will also not characterize the systemic blood flow. In this case, in order to indirectly assess systemic blood flow, venous return of blood to the heart is assessed by measuring blood flow in the superior vena cava (CVVC) performed using echocardiography [14,31,59].

**Cardiac ultrasound in neonatology** provides information about the presence of fetal shunts that cannot be assessed by other methods. Awareness of the presence of such shunts is essential for the correct interpretation of the obtained values of cardiac output [17,47,70,71,75].

Functional echocardiography is the most rational method that can provide not only an objective assessment of cardiac function and cardiac output, identify a hemodynamically significant patent ductus arteriosus, but also allow a reliable assessment of systemic blood flow, the value of which is determined by CO [15,18,55,78]. Due to its non-invasiveness, echocardiography in neonatology is a rational and safe diagnostic method.

The use of echocardiographic diagnostics in a newborn with an extremely low and very low MTR should not be postponed and should preferably be performed on the first day of a child's life, while focusing on four main parameters: cardiac contractility, systemic blood flow, shunting through the ductus arteriosus, and excluding persistent pulmonary hypertension [13,22,27,49,70]. Currently, the problem is that echocardiography may not always be available, depending on the capabilities of the center where the patient is located, and almost always the study can only be carried out by ultrasound diagnostics specialists or cardiologists, but not by neonatologists, which sometimes causes a delay in heart diagnosis and becomes an obstacle for the early diagnosis of hemodynamic disorders.

**Blood flow in the superior vena cava.** Management of hypotensive neonates based on superior vena cava (SVC) flow data is currently widely discussed, since intracardiac shunting does not need to be considered. SVC blood flow correlates with left ventricular CO values and represents the volume of blood passing through the superior vena cava at the level of its confluence with the right atrium, 70-80% of which is the blood flow in the brain. The blood flow in the superior vena cava increases in the first 48 hours after birth, ranging from 70 ml/kg/min at 5 hours of age to 90 ml/kg/min at 48 hours of age. Given the data on a significant increase in the first 48 hours, the normal values of CVV are 40-120 ml / kg / min [11,31]. A recent study in Italy demonstrates SVC blood flow values ranging from 83-153 ml/kg/min in the first 48 hours in infants less than 31 weeks' gestation [60]. Studies show that impaired blood flow in the SVC is correlated with an increase in mortality and disorders of neuropsychic development in children aged 3 years [7,14,36,63]. Some studies suggest the flow in the superior vena cava as a marker of systemic and cerebral perfusion, realizing the possible errors in the accuracy of measurements, searches are also being made for various methods for studying the flow [28,50].

Early clinical studies have shown that low SVC flow, especially if it lasts for a long time, was associated with the risk of intraventricular hemorrhage, morbidity, mortality, and worse neurodevelopmental outcomes. Studies have also shown that low SVC blood flow is a stronger indicator of poor outcome than blood pressure [45,78]. The most

commonly defined low blood flow is  $<41$  ml/kg/min, based on the lowest value found in 25 stable preterm infants at 24 hours of age [6,40,41].

There are limited data on the treatment of low superior vena cava blood flow and low cardiac output in neonates. In a randomized study by *Osborn D.A.* 42 preterm infants with low superior vena cava flow were studied. In preterm infants with low systemic blood flow (measured by SVC blood flow) on the first day of life, dobutamine at a dose of 10–20 mcg/kg/min is more effective than dopamine at the same doses. However, 40% of infants failed to increase or maintain superior vena cava blood flow in response to any inotrope, and no significant difference in mortality or morbidity was found [52,56,57].

There are also isolated data on the presence of a relationship and correlation of flow in the SVC and other echocardiographic indicators, which requires further research [8,35,68].

#### **The discussion of the results.**

Thus, the use of indicators of blood flow in the superior vena cava can help develop evidence-based clinical approaches to the diagnosis and treatment of organ hypoperfusion in preterm infants with functioning fetal communications.

Arterial pressure, determined by cardiac output and systemic vascular resistance, may be normal in the shock compensation phase. However, with insufficient redistribution of blood flow, blood supply and oxygenation of vital organs are disturbed, as a result of which multiple organ failure develops. And only in the phase of uncompensated shock can systemic arterial hypotension be observed [71]. The boundaries of normative blood pressure values for newborns of different gestational ages have not yet been determined, therefore, when assessing the state of the cardiovascular system, one must be extremely careful, taking into account all possible diagnostic and clinical parameters.

As is known, all over the world there are difficulties in early diagnosis and detection of hemodynamic disorders in newborns, especially in premature infants, there are no unified therapeutic approaches in the treatment of hemodynamic disorders, arterial hypotension in newborns, including the appointment of a volume load, the use of corticosteroids in relative adrenal insufficiency in premature newborns. Despite the widespread practice of treating arterial hypotension with volume loading in preterm infants in the first hours after birth, there are more and more doubts about the appropriateness of this approach in relation to children with functioning fetal communications (ductus arteriosus and foramen ovale). Currently, clear indications and contraindications for volume loading, taking into account the gestational age of the child or the specific clinical situation, are still not clearly defined [27,56,59,80].

Summing up, it should be said that complex monitoring and control of hemodynamic parameters with the correct and competent interpretation of the data obtained with a mandatory individual approach to a newborn child has a crucial role in reducing the incidence of various complications and reducing the percentage of deaths in neonatology [37].

The above aspects justify the importance of further research aimed at early assessment and detection of

hemodynamic disorders in preterm infants based on blood flow data in the superior vena cava, which can help the selection of therapeutic approaches in the treatment of arterial hypotension in neonatology, taking into account an individual approach to each infant. Such an orientation of the study can undoubtedly help improve the quality of diagnosing hemodynamic disorders, improve the effectiveness of targeted treatment, reduce the percentage of complications and the cost of using expensive drugs.

Thus, functional echocardiography is a non-invasive method, using which one can obtain indicators of a wide range of hemodynamic parameters, and the research method can also play an important role in determining the tactics of patient management. Mastering this method by specialized specialists - neonatologists will improve the quality of diagnosis and treatment of newborn babies in intensive care units, will contribute to the timely and early diagnosis of hemodynamic disorders. It should also be borne in mind that the main task of any monitoring is the analysis of each indicator in dynamics in the process of monitoring the patient and conducting intensive care.

The flow in the superior vena cava is one of the valuable parameters for informing clinicians about perfusion and cerebral blood flow. The association of significantly and persistently low blood flow with increased risk of morbidity, mortality, and dynamic measurement of superior vena cava flow beginning early after birth may help detect risk in these infants. The diagnostic accuracy of SVC flow for predicting poor perfusion will improve with the addition of other clinical parameters such as blood pressure and other measurement methods for comprehensive hemodynamic monitoring. SVC flow and cardiac output are considered key in neonatal shock and can be used for targeted treatment. SVC flow is a monitoring method for assessing heart-lung interactions, ductus arteriosus shunt volume, and diagnosing autonomic dysfunction in hypoxic-ischemic encephalopathy [9,35,68].

The main limitation of measuring SVC flow and cardiac output is that they are not a true measure of myocardial function. Blood flow is the interaction between the heart and blood vessels. The ventricular arterial junction is an excellent parameter of cardiovascular efficiency and pathways to heart failure, but it provides limited insight into intrinsic myocardial function. The addition of an additional assessment of preload parameters, ejection fraction, and measurements of ventricular shape and size are needed to better understand myocardial function and dysfunction.

#### **Conclusions**

In order to progress in knowledge of hemodynamic features in newborns, we must improve the available diagnostic methods, find and develop new methods that are possible in neonatology for rational and safe control of hemodynamics, and also use various parameters in practice, such as SVC blood flow, recognizing its limitations and expand our capabilities more and more [49,74].

The study of new methods to improve the diagnosis of the state of the cardiovascular system in premature newborns will help to timely identify infants at risk of impaired perfusion in the perinatal period, will also have a significant impact on the choice of rational therapy, and, accordingly, improve the quality of life and health of such patients in subsequent years of life.

**Contribution of the authors:** All authors equally participated in the search, analysis of literary sources and writing sections of the article.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

**Funding:** No funding provided by third parties.

**Publication Information:** This material has not been published elsewhere and is not under review by other publishers.

#### Literature:

1. Клейман К., Сери И. Гемодинамика и кардиология. Проблемы и противоречия в неонатологии. Москва. Логосфера. 2015. С. 119-120.
2. Крючко Д.С., Карпова А.Л., Пруткин М.Е., Ионов О.В., Салун О.И., Мостовой А.В., Являнская О.С., Буров А.А., Дегтярев Д.Н. Шок у новорожденных // Неонатология. 2013. С. 67-79.
3. Чувакова Т.К., Карин Б.Т., Джаксалькова К.К., Жумамбаева С.М. Резервы снижения ранней неонатальной смертности в Республике Казахстан по результатам конфиденциального аудита // Наука и здравоохранение. 2021. №5. Т23. С. 49–57.
4. Al-Aweel, Pursley D.M., Rubin L.P. et al. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs// J Perinatol. 2001. 21: 272-278.
5. Barrington K.J. Hypotension and shock in the preterm infant. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine // J.Pediatrics. 2008. 13:16-23.
6. Barrington K. J., Dempsey E.M. Cardiovascular support in the preterm: treatments in search of indications // The Journal of pediatrics. 2006. 148(3): 289-291.
7. Bennett W.F., Altaf F., Deslauriers J. Anatomy of the superior vena cava and brachiocephalic veins // Thorac Surg Clin. 2011. 21(2):197–203.
8. Bischoff A.R., Giesinger R.E., Stanford A.H., Ashwath R., McNamara P.J. Assessment of superior vena cava flow and cardiac output in different patterns of patent ductus arteriosus shunt // Echocardiography. 2021. 38(9):1524-1533.
9. Braunwald E. Regulation of the circulation // N Engl J Med. 1974. 290(20):1124–9.
10. de Boode W.P. Cardiac output monitoring in newborns // Early Hum Dev. 2010. 86: 143–8.
11. de Boode W.P., van der Lee R., Horsberg Eriksen B., Nestaas E., Dempsey E., Singh Y., Austin T., El-Khuffash A. The role of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of neonatal shock // Pediatr. Res. 2018. 84:57-67.
12. Dempsey E.M., Al Hazzani F., Barrington K.J. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion // Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2009. 4:241-244.
13. de Waal K.A. The methodology of Doppler-derived central blood flow measurements in newborn infants // Int. J. Pediatr. 2012. 68-162.
14. De Waal K., Kluckow M. Superior vena cava flow: Role, assessment and controversies in the management of perinatal perfusion // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2020. 25 (5), pp. 101-122.
15. de Waal K., Kluckow M. Functional echocardiography; from physiology to treatment // Early Hum. Dev. 2010. 86:149–154.
16. de Waal K., Kluckow M., Evans N. Weight corrected percentiles for blood vessel diameters used in flow measurements in preterm infants // Early Hum. Dev. 2013. 89: 939–942.
17. Doyle L.W. Cardiopulmonary outcomes of extreme prematurity // Semin Perinatol. 2008. 32(1):28-34.
18. Elsayed Y.N., Amer R., Seshia M.M. The impact of integrated evaluation of hemodynamics using targeted neonatal echocardiography with indices of tissue oxygenation: a new approach // J Perinatol. 2017. 37: 527–35.
19. Emery E.F., Greenough A. Non-invasive blood pressure monitoring in preterm infants receiving intensive care // Europe Journal of Pediatrics. 1992. 151 (02): 136–139.
20. Engle W.D. Definition of normal blood pressure range: the elusive target // Neonatology Questions and Controversies: Hemodynamics and Cardiology. Saunders/Elsevier. 2008. 2:39–68.
21. Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants// Adv Neonatal Care. 2003. 3: 168–77.
22. Evans N. Echocardiography on neonatal intensive care units in Australia and New Zealand // J. Paediatr Child Health. 2000. 36:169-171.
23. Evans N. Assessment and support of the preterm circulation // Early Hum. Dev. 2006. 86: 803–810.
24. Evans N. et al. Point-of-care ultrasound in the neonatal intensive care unit: international perspectives// Semin. Fetal Neonatal Med. 2011. 16:61–68.
25. Evans N., Iyer P. Incompetence of the foramen ovale in preterm infants supported by mechanical ventilation // J Pediatr. 1994. 125 (Pt 1): 786–92.
26. Fanaroff J.M. et al. Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants // Pediatrics. 2006. 117(4):1131-1135.
27. Fanaroff J.M., Fanaroff A.A. Blood pressure disorders in the neonate: Hypotension and hypertension // Semin Fetal Neonatal Med. 2006. P.174-81.
28. Ficial B., Corsini I., Bonafiglia E., Petoello E., Flore A.I., Nogara S., Tsatsaris N., Groves A.M. Echocardiographic Quantification of Superior Vena Cava (SVC) Flow in Neonates: Pilot Study of Modified Technique // Diagnostics (Basel). 2022. 12(9):20-83.
29. Greisen G. Autoregulation of vital and non-vital organ blood flow in the preterm and term neonate // Hemodynamics and cardiology. Neonatal questions and controversies // Saunders Elsevier. 2008. pp.19-38.
30. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies // Early Hum Dev. 2008. 81: 423–428.
31. Groves A.M. Kuschel C.A., Knight D.B., Skinner J.R. Relationship between blood pressure and blood flow in newborn preterm infants // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008. 93: 29-32.
32. Groves A.M., Kuschel C.A., Skinner J.R. International perspectives: the neonatologist as an echocardiographer // NeoReviews. 2006. 8:391-399.
33. Groves A. M., Kuschel C.A., Knight D.B., Skinner, J.R. Echocardiographic assessment of blood flow volume in the superior vena cava and descending aorta in the



- newborn infant // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2008. 93:24–28.
34. Hofstetter A.O., Legnevall L., Herlenius E., Katz-Salamon M. Cardiorespiratory development in extremely preterm infants: vulnerability to infection and persistence of events beyond term-equivalent age // Acta Paediatrica. 2007. 97: 285-92.
35. Holberton J.P. et al. The diagnostic value of a single measurement of superior vena cava flow in the first 24 h of life in very preterm infants // Eur J Pediatr. 2012. 171:1489–1495.
36. Hunt R.W., Evans N., Rieger I., Kluckow M. Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants // J Pediatr. 2004. 145: 588–592.
37. Kissack C.M., Carr R., Wardle S.P. et al. Cerebral fraction oxygen extraction in very low birth weight newborn infants is high when there is low left ventricular output and hypocardia but is unaffected by hypotension // J.Pediatric. 2004. 55: 400-405.
38. Kluckow M., Evans N. Low systemic blood flow in preterm infants // Seminars Neonatal. 2001. 6: 75-84.
39. Kluckow M., Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants // J.Pediatric. 1996. 129: 506-512.
40. Kluckow M., Evans N. Superior vena cava flow. A novel marker of systemic blood flow // Arch Dis Child. 2000. 82: 182-187.
41. Kluckow M., Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular hemorrhage in preterm infants // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000. 82: 188–194.
42. Kluckow M., Evans N., Seri I. Functional echocardiography: an emerging clinical tool for the neonatologist // The Journal of pediatrics. 2007. 150:125-130.
43. Kluckow M., Seri I. Clinical presentations of neonatal shock: the VLBW infant during the first postnatal day // Hemodynamics and Cardiology. Neonatology Questions and Controversies. Philadelphia, Saunders. 2008. 147-177.
44. Lawn J.E., Blencowe H., Oza S., You D., Lee A.C., Waiswa P., Lalli M., Bhutta Z., Barros A.J., Christian P., Mathers C., Cousens S.N. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival // Lancet. 2014. 384(9938):132.
45. Lee A., Liestol K., Nestaas E. et al. Superior vena cava flow: feasibility and reliability of the off-line analyses // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010. 95:121–125.
46. Lopez S.L., Leighton J.O., Walter F.J. Supranormal cardiac output in the dopamine and dobutamine depend preterm infant // Pediatr Cardiol. 1997. 18:292-296.
47. Lou H.C., Lassen N.A. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distress newborn infant // J. Pediatric. 1979. 94:118-121.
48. Lyu Y., Ye X.Y., Isayama T. et al. Admission Systolic Blood Pressure and Outcomes in Preterm Infants of  $\leq 26$  Weeks' Gestation // American Journal of Perinatology. 2017. 1271-1278.
49. Mertens L., Seri I., Marek J., Arlettaz R., Barker P., McNamara P. et al. Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training // Eur J. Echocardiogr. 2011. 12(10):715–36.
50. Miletin J., Stranak Z., O Cathain N., Janota J., Semberova J. Comparison of Two Techniques of Superior Vena Cava Flow Measurement in Preterm Infants With Birth Weight  $<1,250$  g in the Transitional Period-Prospective Observational Cohort Study // Front Pediatr. 2021. 9:661-698.
51. Munro M.J., Walker A.M., Barfield C.P. Hypotensive extremely low birth infants have reduced cerebral blood flow // J.Pediatric. 2004. 114: 1591-1596.
52. Noori S., Seri I. Does targeted neonatal echocardiography affect hemodynamics and cerebral oxygenation in extremely preterm infants? // J Perinatol. 2014. 34(11):847–9.
53. Noori S., Seri I. Etiology, pathophysiology and phases of neonatal shock. In: Kleinman C., Seri I. (eds) Neonatology Questions and Controversies: Hemodynamics and Cardiology // Saunders. Elsevier. 2008. 3–18.
54. Noori S., Seri I. Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period // Early human development. 2005. 81(5):399-404.
55. Noori S., Stavroudis T.A., Seri I. Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after premature birth // Clin Perinatol. 2009. 36: 723–736.
56. Osborn D.A., Evans N., Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants // Pediatrics. 2003. 112(1 Pt 1):33–9.
57. Osborn D., Evans N., Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow // J Pediatr. 2002. 140:183-191.
58. Osborn D.A. Diagnosis and treatment of preterm transitional circulatory compromise // Early human development. 2005. 81(5):413-22.
59. O'Shea J., Dempsey E.M. A Comparison of Blood Pressure Measurements in Newborns // Am J Perinatol. 2009. 26: 113-16.
60. Riccardi R., Barone G., Iannotta R., Prontera G., D'Andrea V., Vento G. Normal values for superior vena cava flow in preterm neonates using a new echocardiographic approach // Echocardiography. 2023. 40(1):45-50.
61. Sehgal A., McNamara P.J. Does point-of-care functional echocardiography enhance cardiovascular care in the NICU? // J. Perinatol. 2008. 28: 729–735.
62. Seri I. Circulatory support of the sick newborn infant. In: Levene M.I., Evans N. and Archer N. // London. WB Saunders. 2001.85-95.
63. Seri I. Hemodynamics during the first two postnatal days and neurodevelopment in preterm neonates// J Pediatr. 2004.145:573-575.
64. Shah D., Paradisis M., Bowen J.R. Relationship between systemic blood flow, blood pressure, inotropes, and aEEG in the first 48 h of life in extremely preterm infants // Pediatr Res. 2013. 74(3):314–20.
65. Singh Y. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in neonates and children // Front Pediatr. 2017. 5:201.
66. Sloat S.C., de Waal K.A., van der Lee J.H., van Kaam A.H. Central blood flow measurements in stable

preterm infants after the transitional period // Arch Dis Child Fetal Neonatal. Ed 2010. 95(5): 369–72.

67. *Soleymani S., Borzage M., Seri I.* Hemodynamic monitoring in neonates: advances and challenges // J Perinatol. 2010.30: 38–45.

68. *Soni J.P., Verma S.K., Goyal V.K., Dhakar M. K., Choudhary S.* Normal superior vena cava flow and its correlation with left ventricular output in late preterm and term neonates at day one of life // Asian Journal of Medical Sciences. 2021. 12(8):114–117.

69. *Synnes A.R., Chien L.Y., Peliowski A., Baboolal R., Lee S.K.* Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units // The Journal of pediatrics. 2001.138(4):525-31.

70. *Takci S., Yigit S., Korkmaz A., et al.* Comparison between oscillometric and invasive blood pressure measurements in critically ill premature infants // Acta Paediatrica. 2012. 101 (02):132–135.

71. *Tamanna Moore, Jonathan Myles e.a.,* Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies // BMJ. 2012. 345: e7961.

72. *Tibby S.M., Murdoch I.A.* Measurement of cardiac output and tissue perfusion // Current Opinion in Pediatrics. 2002. 14(3):303-309.

73. *Tibby S.M., Murdoch I.A.* Monitoring cardiac function in intensive care // Arch. Dis. Child. 2003. 88:46–52.

74. *Tissot C., Muehlethaler V., Sekarski N.* Basics of functional echocardiography in children and neonates // Front Pediatr. 2017. 5:235.

75. *Tsai-Goodman B., Martin R.P., Marlow N., Skinner J.R.* The repeatability of echocardiographic determination of right ventricular output in the newborn // Cardiol. Young. 2001. 11: 188–194.

76. *Tsuji M., Saul J.P., du P.A., et al.* Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial

pressure in critical ill premature infant // J.Pediatric. 2000. 106: 625-632.

77. *Tyszczyk L., Meek, Elwell C., et al.* Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants // J.Pediatric. 1998. 102: 337-341.

78. *West C.R., Groves A.M., Williams C.E., Harding J.E., Skinner J.R., Kuschel C.A., et al.* Early low cardiac output is associated with compromised electroencephalographic activity in very preterm infants // Pediatr Res. 2006. 59:610–5.

79. *Weindling A.M., Kissack C.M.* Blood pressure and tissue oxygenation in the newborn baby at risk of brain damage // Biol Neonate.2001.79:241-245.

80. *Wu T.W., Noori S.* Recognition and management of neonatal hemodynamic compromise // Pediatr Neonatol. 2021. 62:22-29.

#### References: [1-3]

1. *Klejman K., Seri I.* *Gemodinamika i kardiologiya. Problemy i protivorechiya v neonatologii* [Hemodynamics and cardiology. Problems and contradictions in neonatology]. Moskva. Logosfera. 2015. pp. 119-120. [in Russian]

2. *Krjuchko D.S., Karpova A.L., Prutkin M.E., Ionov O.V., Sapun O.I., Mostovoj A.V., Javljanskaja O.S., Burov A.A., Degtjarev D.N.* Shok u novorozhdennykh [Shock in newborns]. *Neonatologiya* [Neonatology]. 2013. pp. 67-79. [in Russian]

3. *Chuvakova T.K., Karin B.T., Dzhaksalykova K.K., Zhumambaeva S.M.* Rezervy snizheniya rannei neonatal'noi smernosti v Respublike Kazakhstan po rezul'tatam konfidentsial'nogo audita [Reserves for reducing early neonatal mortality in the Republic of Kazakhstan based on the results of a confidential audit]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2021. 5(23): pp. 49–57. [in Russian]

#### Корреспондирующий автор:

**Омаргазина Ботагоз Сабыровна** - докторант НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** 010002 Республика Казахстан, г. Астана, пр. Улы Дала дом 80/1 кв 115.

**E-mail:** botaaubakir19@gmail.com

**Телефон:** 8-708 633 15 04

Получена: 27 Апреля 2023 / Принята: 24 Июля 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.023

ЭЖ 616-053.2.345(048)

### БАЛАЛАРДАҒЫ ДИФФУЗДЫ ЖАНҰЯЛЫҚ ПОЛИПОЗ: ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

**Асылжан М. Месова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

**Махмутбай Санбаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8681-6972>

**Қуат Д. Акимжанов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

**Саматбек Т. Абдрахманов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

**Ольга Т. Ван**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3065-2061>

**Жанар М. Уразалина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4494-6565>

<sup>1</sup> «Семей медицина университеті» КЕАҚ,  
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

#### Түйіндеме

**Кіріспе** Диффузды жанұялық полипоз (ДЖП) ауtosомды-доминантты тұқым қуалайтын сирек кездесетін генетикалық ауру, егер ерте анықталмаса және емделмесе, колоректальды карциномаға ауысады.

**Зерттеу мақсаты** балалардағы диффузды жанұялық полипоздың (ДЖП) этиопатогенезі, диагностикасы, емі және асқыну мәселелері бойынша әдебиеттерге шолу жасау.

**Іздеу стратегиясы.** Web of Science, PubMed, e-Library, кіріс деректерін пайдалана отырып екі тілде «отбасылық диффузды полипоз» (орыс және ағылшын), таңдау тереңдігі 10 жыл әдебиеттерге шолу жүргізілді. Нәтижесінде 1175 мақала табылды, одан 97 мақала таңдалды.

**Нәтижелер:** Көптеген авторлардың пікірінше, ауру APC геніндегі мутацияға негізделген. Диагноз фиброколоноскопиямен биопсия және генетикалық тестілеу арқылы қойылады. Ең жиі кездесетін асқынулар қалқанша безіндегі қатерсіз түйіндер (2-12%), қалқанша безінің қатерлі ісігі (38-79%), гепатобластомалар ретінде сипатталады. Асқынулардың дамуының жоғары қаупі толық генетикалық сараптама және 15 жасқа дейін динамикалық бақылау, туыстарында альфа-фетопропротеинді анықтау көрсетіледі. Емдеу тактикасы ДЖП анықталған нозологиялық нысанына байланысты және тиісті мамандардың (педиатр, проктолог, онколог, патолог, генетик, молекулярлық биолог) қатысуымен анықталады. Хирургиялық тактика туралы мәселе әлі де ашық. Дегенмен, авторлардың көпшілігі функционалды аспектілерді жақсартатын илеоанальды анастомоз бен аш ішектің резервуарының қалыптасуымен колопрокэктомианы орындауды ұсынады. Хирургиялық емдеу кез келген жаста мамандандырылған балалар колопроктологиялық орталықтарында жүзеге асырылады.

**Қорытынды** ДЖП анықталған жағдайда қатерлі ісік пайда болу қаупін анықтау керек, науқасқа операциядан кейінгі реабилитациялауды педиатр, гастроэнтеролог, онколог, патоморфолог, генетик және молекулярлы биологтардың мультидисциплинарлы қатысуы арқылы шешу қажет.

**Түйінді сөздер:** тоқ ішек ісігі; отбасылық аденоматозды полипоз; тұқым қуалаушылық.

#### Abstract

### DIFFUSE FAMILIAL POLYPOSIS IN CHILDREN: A LITERATURE REVIEW

**Assylzhan M. Messova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

**Makhmutbay Sanbayev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8681-6972>

**Kuat D. Akimzhanov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

**Samatbek T. Abdrakhmanov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

**Olga T. Van**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3065-2061>

**Zhanar M. Urazalina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4494-6565>

<sup>1</sup> NCJSC “Semey Medical University”,  
Semey, Republic of Kazakhstan.

**Introduction** Diffuse familial polyposis (DFP) is an autosomal dominant hereditary rare genetic disease that, if not diagnosed and treated in time, leads to the development of colorectal carcinoma.

**The aim of the study** is to review the literature on the etiopathogenesis, diagnosis, treatment and complications of diffuse familial polyposis in children.

**Search strategy.** literature search was carried out in the Web of Science, PubMed, e-Library databases, in two languages (Russian and English) using the keywords "familial diffuse polyposis", "familial adenomatous polyposis" research depth 10 years. As a result, 1175 publications were found, of which 97 articles were selected.

**Results:** The article presents a review of the literature on the etiopathogenesis, diagnosis, treatment and complications of diffuse familial polyposis (DSP) in children. According to many authors, the disease is based on a mutation in the APC gene. Diagnosis is based on fibrocolonoscopy with biopsy and genetic testing. The most common complications are benign thyroid nodules (2–12%), thyroid cancer (38–79%), and hepatoblastoma. A high risk of complications is indicated by a complete genetic examination and the detection of alpha-fetoprotein in relatives when detecting DSP and dynamic control at the age of up to 15 years. The tactics of treatment depends on the nosological form of DSP and is determined with the participation of specialized specialists (pediatrician, proctologist, oncologist, pathologist, geneticist, molecular biologist). The question of options for surgical tactics remains open. However, most authors suggest performing coproctectomy with the formation of a small bowel reservoir with ileoanal anastomosis, which improves functional aspects. Surgical treatment is carried out in specialized children's centers of coloproctology at any age.

**Conclusions** When diagnosing DAP in children, it is necessary to assess the likelihood of developing a malignant tumor. In the postoperative period, rehabilitation is required with the participation of a multidisciplinary team consisting of pediatricians, gastroenterologists, oncologists, pathologists, a geneticist and a molecular biologist.

**Keywords:** colorectal cancer; familial adenomatous polyposis; hereditary.

### Резюме

## ДИФфуЗНЫЙ СЕМЕЙНЫЙ ПОЛИПОЗ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Асылжан М. Месова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

**Махмутбай Санбаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8681-6972>

**Қуат Д. Акимжанов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

**Саматбек Т. Абдрахманов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

**Ольга Т. Ван**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3065-2061>

**Жанар М. Уразалина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4494-6565>

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

**Введение** Диффузный семейный полипоз (ДСП) аутосомды-доминантное наследственное редкое генетическое заболевание, которое при несвоевременной диагностике и лечении приводит к развитию колоректальной карциномы.

**Цель исследования** провести обзор литературы по этиопатогенезу, диагностике, лечению и осложнениям диффузного семейного полипоза у детей.

**Стратегия поиска.** Поиск литературы проводился в базах данных Web of Science, PubMed, e-Library, на двух языках (русский и английский) по ключевым словам «семейный диффузный полипоз», «семейный аденоматозный полипоз» глубина исследований 10 лет. В результате найдено 1175 публикаций, из них выбрано 97 статей.

**Результаты:** В статье представлен обзор литературы по этиопатогенезу, диагностике, лечению и осложнениям диффузного семейного полипоза (ДСП) у детей. По мнению многих авторов, в основе заболевания лежит мутация в гене APC. Диагноз ставится на основании данных фиброколоноскопии с биопсией и генетического тестирования. Наиболее частыми осложнениями являются доброкачественные узлы щитовидной железы (2–12%), рак щитовидной железы (38–79%) и гепатобластома. На высокий риск развития осложнений указывает полное генетическое обследование и выявление альфа-фетопротейна у родственников при выявлении ДСП и динамическом контроле в возрасте до 15 лет. Тактика лечения зависит от нозологической формы ДСП и определяется с участием профильных специалистов (педиатра, проктолога, онколога, патологоанатома, генетика, молекулярного биолога). Вопрос о вариантах хирургической тактики остается открытым. Однако большинство авторов предлагают выполнение колпроктоэктомии с формированием тонкокишечного резервуара с илеоанальным анастомозом, улучшающие функциональные аспекты. Хирургическое лечение проводится в специализированных детских центрах колопроктологии в любом возрасте.

**Выводы** При диагностике ДСП у детей необходимо оценить вероятность развития злокачественной опухоли. В послеоперационном периоде требуется реабилитация при участии мультидисциплинарной команды, состоящей из педиатров, гастроэнтерологов, онкологов, патоморфологов, генетика и молекулярного биолога.

**Ключевые слова:** колоректальный рак; семейный аденоматозный полипоз; наследственность.

**Библиографиялық сілтеме:**

Месова А.М., Санбаев М., Акимжанов Қ.Д., Абдрахманов С.Т., Ван О.Т., Уразалина Ж.М. Балалардағы диффузды жанұялық полипоз: әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б. 182-190. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.023

Messova A.M., Sanbayev M., Akimzhanov K.D., Abdrakhmanov S.T., Van O.T., Urazalina Zh.M. Diffuse familial polyposis in children: a literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 182-190. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.023

Месова А.М., Санбаев М., Акимжанов Қ.Д., Абдрахманов С.Т., Ван О.Т., Уразалина Ж.М. Диффузный семейный полипоз у детей: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 182-190. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.023

**Кіріспе**

Диффузды жанұялық полипоз (ДЖП) немесе жанұялық аденоматозды полипоз (ЖАП) балалардағы генетикалық ауытқуларға байланысты дамитын ультисікті синдром қатарына жатады [7,9], сонымен қатар өз алдына жеке аурулар тобы болып та табылады және асқазан-ішек жолдарында (АІЖ) көптеген полиптер байқалуымен сипатталады [2,3,6,54]. Бұл ауру, әсіресе ішектен тыс орналасқан жағдайда ісік даму қаупі өте жоғары болып келеді [11,14,27,28,33].

ДЖП аутосомды-доминантты ауру, жуан ішек (ЖІ) пен тік ішекте (ТІ) жүздеген және мыңдаған аденома пайда болуымен сипатталады, жиі жіңішке ішек пен асқазанда да кездеседі [29-31, 80]. Генеологиялық зерттеулер нәтижесінде ДЖП-дың тұқымқуалаушылық сипаты дәлелденген [42,44]. Егерде отбасылық анамнезінде ауру сипаты анықталмаса да, шынайы диффузды полипоз тұқымқуалаушылық ауру, аутосомды-доминантты қағидамен беріледі, геннің пенетранттылық дәрежесі 80% -ды құрайды [54]. Соңғы уақытта APC гениндегі герминалдық мутация және генетико-фенотиптік корреляцияның анық жоқтығынан деген пікір қалыптасуда [14,88].

ЖАП-потенциалды қатерлі көп фокусты үрдіс [38,48]. Бұл патология аденопапилломатозды кистозды-грануляциялы (ювенильді), гиперпластикалық (милиарлы) және аралас полипоз деп жіктеледі [3,83]. Жасы кіші балаларда ЖАП қатерлі ісікке айналу ықтималдылығы аз, бірақ соған қарамастан ауру үдеуі 1% көрсеткіште малигнизацияланды және мүгедектікке әкеліп соғуы мүмкін [81,82,85,86].

Осы қатардағы науқастарға ерте диагностика жүргізе отырып жоспарлы ем тағайындау үшін ішектен тыс байқалатын қатерлі емес және қатерлі ісіктер арасындағы байланыстарға да жеке көңіл бөлінуде [58,64,72,79]. Сонымен қоса, APC генин мутациялайтын тасымалдаушы генотип-фенотип корреляциясын анықтау керек [61,68,69,80]. Полиптердің қатерлі ісіктерге айналуының жоғарғы қаупіне байланысты (1% дейін колоректалды ісік) клиникасын білу, осылайша осы қатардағы науқастарда әр түрлі жасында қатерлі ісікке айналатын ішектен тыс неоплазия даму қаупі бар [65,67,93]. Сонымен қатар ауру ағымы жиі бала өміріне қауіп төндіретін асқынулармен сипатталады: ішектен қан кету, анемия, энтеропатия, ішек инвагинациясы немесе обструкциясы [73].

Жоғарыда келтірілген деректерге сай ДЖП уақытында диагноз қойып, ем қолдану өзекті мәселе екендігі күмән тудырмайды [53].

**Жұмыс мақсаты:** диффузды отбасылық полипозды этиопатогенезін, клиникасын, диагностикасын және емнің ерекшеліктерін заманауи мәліметтерге сүйене отырып талдау жүргізу.

**Материал және әдістер** халықаралық стандартқа қол жеткізу үшін, PRISMA жариялаған шолулар мен авторларға жүйелі шолу жасау жүйелілік есеп беру критерийлеріне сүйенді.

**Іздеу стратегиясы**

Келесі ресурстарды пайдаланып, жүйелі тексеру жүргізілді: Web of Science, PubMed, e-Library, кіріс деректерін пайдалана отырып екі тілде «отбасылық диффузды полипоз» (орыс және ағылшын), таңдау тереңдігі 10 жыл. Нәтижесінде 1175 мақала табылды, одан 97 мақала таңдалды.

**Қосылу критерийлері:** диффузды отбасылық полипозды диагностикалау және емдеу әдістерін хабарлаған барлық зерттеулер.

**Алып тастау критерийлері:** алып тастаудың негізгі критерийі жарияланған күні болды. 15 жастан асқан, қайталанатын зерттеулер, тезистер мен мақалалар бірдей немесе қайталанатын нәтижелер зерттеуден шығарылды.

**Іздеу нәтижесі****ЖАП этиопатогенезі**

Соңғы жылдардағы деректерге сай аурудың аутосомды-доминантты типті тұқым қуалайтыны толық анықталған, жиілігі 10000 жаңа туған нәрестелердің 1 құрайтыны белгілі болды [54,56,59].

ЖАП-ға бейімділік APC (Adenomatous Polyposis Coli) генинің 1991 жылы идентифицирленген 5q21 хромосомасының герминалды мутациясынан пайда болады. [48,61,65] Ген APC ген-супрессор экзон кодталған секвенс тізбектің ¼ құрайды. APC гени протеинді комплекстің бөлігі болып табылады және β-керотин деградациясы мен фосфорилрлену үрдісінің реттелуіне қатысады. APC-протеин ішек крипт жасушаларының пролиферациясын, осы клеткалардың миграциясын, апоптоз және клетка ішілік белгінің берілуін реттейді [39, 61,86].

APC гениндегі мутация өз кезегінде негізінен қиын анықталатын үлкен делеция. Қазіргі уақытта осындай мутацияның 950-ге жуығы белгілі [50,52,69].

Науқастарда ДЖП-тың әлсіз көрінетін формасында APC немесе MUTYH генинде мутация анықталады, сонымен бірге соңғы өнімі ДНК-ның эксцизионды репарациясына қатысады, осы аймақта биалелді мутация ЖАП-тың дамуына әкеледі [2].

ДЖП кезінде APC гениндегі интервалдың шекарасы толық сипатталған. Сплайсинтті, алтернативті, экспрессиялы, транскриптті мутациясы APC гендерінің құрамында 9 экзон ғана болғандықтан ауру жеңіл түрде өтеді [83].

#### **ЖАП клиникасы**

ДЖП-ының классикалық клиникалық көрінісі аурудың ауыр, орташа, жеңіл көрінетін түрлері деп бөлінеді. Аурудың ауыр түрі 2-5 млн-ға дейін анықталатын полиптерден тұратын диффузды полипоздардан тұратын, олардың ерте пайда болуымен, жуан ішектің сол жақ бөлігінің жиі зақымдануымен, сонымен бірге полиптердің жылдам малинизациялануымен сипатталады [17,40].

ЖАП-тың орташа түрі жуан ішектің дисталді бөлімінде орналасатын жүздеген және одан да көп аденоматозды полиптермен сипатталады.

ЖАП-тың жеңіл өтетін түрі 15 жастан жоғары жастағы балаларда пайда бола бастап, жуан ішектің оң жақ бөлігінде орналасатын шамалы мөлшерлі (20-100) аденомамен сипатталады. Бұл синдромның тасымалдаушылардың 10%-ында алғашқы екі түрінің полипі 10 жасқа дейін анықталады, ал 20 жасқа қарай аномалді тіндердің туындауы 95% науқастарда байқалады. Науқастардың көпшілігінде отбасылық анамнез анықталмайды [93].

Балаларда көбінесе ювенилді диффузды полипоз жиірек байқалады, бірақ бұл түрі 1-3 жасқа дейінгі кезеңде басталып 16-18 жаста толық клиникалық көрінісін береді [23,24]. Бұл түрінде ірі полиптердің ұзын аяқшаларының болуымен қатар, түзілістің және сигма тәрізді ішекте бір-бірден немесе топтап анықталады.

Осындай патологиясы бар науқастар оқтын-оқтын құрсақ қуысында орналасқан белгісіз жайлап, орташа ауырлықта ауырсыну байқалатынына шағым айтады. Сонымен қатар дефекация кезінде үнемі көп мөлшерде қанды нәжіс бөлінуіне, жиі диарея байқалатынын айтады. Тұрақты түрдегі анемия және науқастың физикалық дамуы төмендейді [61]. Баланың жасы өскен сайын бұл симптомдар айқындала түседі. Ауру баланың өмірінің алғашқы жылында пайда болып, аурудың шыңы 10 жастан байқалады [54]. Ювенилді полипті гистологиялық зерттеу кезінде кистозды-кеңейген бездер, дисплазия белгілерінсіз сызылған цилиндрлі эпителий анықталады. Жақсы дамыған стромада жиі қабыну инфильтраты анықталады [54].

ЖАП-тың ең жиі компоненттері қалқанша безіндегі қатерсіз түйіндер (2-12%), қалқанша безінің обыры (38-79%) [36,47], гепатобластомалар [16]. Жуан ішектегі көптеген аденомалардың ми обырымен үйлесуі глиома-полипозды синдром (Туркот синдромы) ретінде белгілі, ЖАП-тың бір нұсқасы ретінде қарастырылады[11].

ЖАП-пен ауратын науқастарда косегрегация да байқалады-екі белгісіз тұқым қуалауы, яғни ми ісігі мен папиллярлы қалқанша безінің обыры [11,57,77].

#### **ЖАП диагностикасы**

ЖАП-ды диагностикалаудың ең маңызды әдісі фиброколоноскопия [42,43,45,57]. Әдіс ақпаратты жуан ішектің барлық бөлімдерін, илеоцекалды бөлім мен мықын ішектің дисталді бөлімдерін көруге мүмкіндік береді. 50% жағдайда анусқа кіру жолынан 25-30 см тік ішек пен сигма орналасады[76,90,96]. Егер науқастың отбасы мүшелеріне ФКС жасаған кезде оларда да полиптер анықталса, ЖАП-ға диагноз қою қиындық тудырмайды[21]. Генетикалық тестілеуге синдромды тасымалдаушы отбасы мүшесінен бастайды, тасымалдаушының APC генинде мутация болған жайдайда басқа да туысқандарына тестілеу жүргізіледі [27,34]. Басқа да аутосомды-доминантты аурулар кезіндегідей, герминалды мутацияның тұқым қуалау қауіпі 50% құрайды. ДЖП бар науқастардың 30-80% герминалды мутация анықталды, егер ол de novo немесе мозаицизм нәтижесінде пайда болған жағдайда 30% анықталады [36,38,41].

Полип бар науқастарда мутация (APC гені, MUTYH гені) болмағанда 1-ретті туыстарын зерттейді. Мутация анықталғанда ЖАП-ға күдікті барлық туыстарына ДНК-ға тікелей тестілеу жүргізіледі [41]. Бұл науқастарға жыл сайын полиптерге биопсия, ФКС мониторингі 10-12 жастан 35 жас аралығында жүргізіледі [55,60].

ЖАП ауратын науқастардың туысқандарына ФКС пубертатты жастан бастап, немесе мынадай белгілер: диарея, іштегі ауырсыну, нәжісте қан болу, метаболикалық бұзылыстар (ақуыз, холестерин мөлшерінің төмендеуі, гипокалиемия), дисбактериоз белгілері болған жағдайда міндетті түрде жүргізіледі [3,62].

ЖАП-бен ауратын науқастарда гепатобластоманың даму қауіпі жоғары болып келетіндіктен қандағы  $\alpha$ -фетопротейн мөлшерін анықтау және құрсақ қуысы ағзаларын ультрадыбыстық зерттеу қажеттілігі міндетті түрде туындайды. Аурудың қатерлілігі 15 жасқа толғанға дейін жоғары болатындықтан, бұл зерттеулерді 6 ай сайын міндетті түрде жүргізу керек [26].

Ісікке бас миының зерттеулерін 2 жастан бастап жүргізу қажет, бірақ бас миында ісіктер ішекте полиптер пайда болмас бұрын көрініс беруі де мүмкін болып келеді.

Ирригоскопияның клиникалық маңызы (жуан ішекті контрасты затпен тығыз толтырмай – екі ретті контрастылау) көптеген 1 см диаметрдегі полиптерді диагностикалауға, ішектердің тарылуын анықтауға, сонымен бірге операция жасауға асқинулардың алдын алуға мүмкіндік туғызады [4].

Бұл патологияны емдеу әдістеріне тоқталатын болсақ, аурудың емі тек хирургиялық жолмен шешіледі. Барлық эндоскопия кезінде анықталған полиптерді алып тастау керек, тек диаметрі 0,5 см аспаған жағдайда ғана қалдырып, әрбір 6 ай сайын эндоскопиялық бақылау жасау қажет [73,74,78,84].

**ЖАП емі**

Қазіргі уақытта жуан ішек полипоздарын емдеудегі ең негізгісі хирургиялық әдіс болып табылады [32,35,45,49,51]. Бірақ әлі де бұл әдістің қолданылуы, операция көлемі туралы нұсқаулар талқылану үстінде [10,14,20,22]. ДЖП емдеуде колэктомия, анустан жоғары илеоректалды анастомоз салу қолданылады. Бірақ бұл операциядан кейін тік ішектен полиптің өсуі байқала отырып, малигнизация даму қаупі жоғары болады [12,18,21,26]. Сондықтан шетелдік авторлар колопроктоэктомиа жасап, жіңішке ішек резервуарын қалыптастыра отырып, илеоаналды анастомоз салуды ұсынады [70,71,87,89,91,92]. Илеоаналды анастомоздың артықшылығы полиптің өсуі мен малигнизацияның алдын ала отырып, ішек функциясының сақталуын да қамтамасыз етеді [8,6,94,95,97].

Аурудың болжамы нашар – барлық диффузды полипоз бар науқастарда уақыт өте келе қатерлі ісік даму қаупі бар [62,63]. Диффузды полипоздың даму себебі тыңғылықты зерттелгенімен, аурудың алдын алуға нәтижелі ізденістер жасалмаған [18,19]. Негізінен, міндетті түрде науқастың барлық туыстарын, сонымен қоса 10-12 жас аралығындағы балаларды зерттеген. Генетиктер зерттеуді отбасын молекулярлы - генетикалық анализден арнайы геномдағы мутацияны анықтаудан бастайды [17,34,37].

Медициналық әдебиеттерде ДЖП ауру бар балаларды диагностикалау және емдеу жолдары туралы зерттеулер жазылған [15,32,46,49]. S.Cohen авторластармен бірігіп (2014) Израильдегі 3 медициналық орталықта емделген науқастардың 11-жылдық тәжірибесі туралы дерек келтірген. 1990-2010 жылдар аралығында ДЖП-і бар 18 жасқа дейінгі 50 баланың және олардың отбасында полипозы бар мүшелерін зерттеу және емдеу нәтижелерін келтірген. Ең жиі синдром ДЖП 33 (66%) балада, олардың ішінде 25-і (75,7%) сәйкесті мутация анықталған. Зерттелушілердің орта жасы  $10,6 \pm 3,9$  жыл (4 жастан 17 жасқа дейін). Зерттелген балалардың көпшілігі отбасылық полипоз синдромы кезінде зерттелген (42 бала 84%) [29].

ЖАП анықталған 32 науқаста ректалды қан кету (42%) іштегі ауырсыну (22%), инвагинация белгілері (10%) және диарея (4%) көрініс берген. Барлық науқастарға АІЖ жоғары бөлімдерінің эндоскопиясы және колоноскопия жасалған. 13 науқасқа жуан ішек резекциясы жасалған (39%). Ішектің қатерлі обыры 12 жастағы 1 балада байқалған [92].

*Kledy R.D. және авторластарымен бірігіп* (2014) 24 жыл бойы ЖАП-ды диагностикалау және емдеу жөніндегі 20 жасқа дейінгі 163 науқас туралы мәлеметтермен бөліскен. Бұл науқастарға диагноз колоноскопия (69%) – көмегімен, ал 25% жағдайда генетикалық скрининг жүргізу арқылы қойылған. Диагноз қойылған науқастардың орташа жасы 12,5 құрайды. Аурулардың көпшілік бөлігінде (58%) аурудың ешқандай да бір симптомдары көрініс бермеген, бірақ диагноз отбасылық анамнез негізінде қойылған. Тік ішектен қан кету ең жиі байқалған ауру

көрінісі ретінде 37% науқаста анықталған. Полип анықталған науқастардың орташа жасы 13,4 құрады. Сонымен қоса 60% ауруда 50-ден аса полиптер анықталған. Қатерлі ісік бір науқаста колоноскопия мен биопсия, ал 5 науқаста колоноэктомиадан кейін анықталды. ДЖП-ының отбасылық анамнезі 85% жағдайда анықталды [53].

Аурулардың 53% генетикалық тестілеуден өткен, олардың ішінде 88% APC мутациясы анықталған. Бұл науқастарды көздің тор қабық эпителийінің гипертрофиясы (11,3%), дисмоитты (10,6%), остеомалар (6,7%), эпидермалды кисталар (5,5%), попилярлы қалқанша безінің қатерлі обыры (3,1%), генатобластома (2,5%) сияқта ішетен тыс көріністеі байқалған. Авторлар ЖАП-пен ауырған 163 науәастың 6-ының қайтыс болғаны көрсетілген [53].

*Казубская Т.П.* (2016) ДЖП ауырған 28 пациенттің 6-да колоректалды рак, оның ішінде 2 колоректалды және қалқанша бездің ісігі, 1 науқаста жіңішке ішек пен онекіелі ішектің ісігін анықтаған [2].

*Сичинава И.В. авторларымен бірге* (2018) 5 жастағы балада 3 жасынан бастап физикалық дамудың артта қалуы, іші мен бел аймағында ауырсыну, тершеңдік, нәжісінде көп мөлшерде қан, шырыш, қорытылмаған ас анықталған. Колоноскопия кезінде полип, сигмоидит, морфологиялық зерттеу нәтижелері жуан ішектегі тубулярлы аденома, яғни ЖАП-тың алғашқы белгілері анықталғандығын жазады. ДНК-ға зерттеу жүргізгенде APC генінің мутациясы анықталған. Клиникалық диагнозы негізгі: жуан ішектің отбасылық аденоматозды полиптері, геннің генетикалық зақымдалуы C 4127-4128 del AT (p Tuz 1376 Cys ts\*9) қосымша q-3: созылмалы полиптің өршуі, созылмалы гастродуоденит өршуі [3,5].

АІЖ сілемейлі қабығындағы өршулі қабыну процессінің таралуына сай науқасқа Асанол, Нобобисмол тағайындалды. Жүргізілген ем нәтижесінде тәбеті жақсарып іштегі ауырсыну басылып нәжісі тұрақтанғандықтан үйге шығарылды. Педиатр, гастроэнтеролог, онколог дәрігерлердің Д есебіне алынды, туыстарында бұл ауру анықтамады [1,3].

*Ионов А.Л.* (2022) авторластарымен бірге 1 жастан 7 жасқа дейінгі жуан ішектің полипозы және ювенилді полип науқастың емдеу тәжірибесін келтірген. Морфологиялық талдау нәтижелерін және зерттеу деректеріне сүйене отырып, хирургиялық емдеудің оңтайлы мерзімі мен нұсқауларын анықтаған [1].

Бір науқаста сирек кездесетін диффузды полипоздың Гиршпрунг ауруымен қабаттасып келуі туралы сәтті хирургиялық емнің нәтижесі сипатталған [66].

Колэктомия және проктоколэктомия отбасылық аденоматозды полипозбен ауыратын науқастарға көмек көрсетудің бастапқы стандарты болып табылады. Полипоздың дамуын болдырмау үшін фармакотерапия эфлорнитин-сулиндақ біріктірілген емі отбасылық аденоматозды полипозы бар емделушілерде төменгі асқазан-ішек жолдарына



операция жасау қажеттілігін кешіктіру немесе алдын алу бойынша тиімділігін көрсетті [15,25].

**Қорытынды:** ЖАП жөніндегі қолжетімді мәліметтерге сүйене отырып мынандай тұжырым жасадық.

ЖАП балалардағы APC геніндегі мутация әсерінен дамиды генетикалық ауытқуларға байланысты ауру. Қазіргі уақытта аденомотозды полипозбен ауратын науқастар арасында герминалды мутацияның жиілігі байқалады, бірақ нақтылы генетикалық-фенотиптік корреляция анықталмаған. Ауруға дұрыс диагноз қоюда генетикалық тексеру маңызды орын алады, бірақ бұл әдісті кеңірек қолдануға үнемі мүмкіндік бола бермейді. Міндетті түрде полиптерді морфологиялық тексеру кезінде жасуша дисплазиясының дәрежесін анықтау қажет. Ювенильді және гемартомды полиптер ішектің қабырғасының барлық қабаттарын қамтыса да, малигнизация қауіпі төмен болып келеді. Бірақ әрбір 6-12 ай сайын эндоскопиялық бақылау қажет. Ал аденомотозды полипоз малигнизацияға бейім келетіндіктен науқасты толық тексеруден (ФГДС, иррирография, ФКС, видеокапсулды эндоскопия, генетикалық тексерулер) өткізу керек. Әсіресе, науқаста құрсақ қуысында орналасуы белгісіз ауырсыну, дифекция кезінде қанды нәжіс, диарея, физикалық дамуда артта қалса, науқаста ЖАП болу қауіпі жоғарылай түседі.

Диагноз қоюда АІЖ эндоскопиялық және генетикалық тексеру қажет. ДЖП анықталған жағдайда, диагноз қою верификациялау, қатерлі ісік пайда болу қауіпін анықтау, радикалды ем, науқасқа операциядан кейінгі болжам, реабилитациялауды педиатр, гастроэнтеролог, онколог, патоморфолог, генетик және молекулалық биологтардың мультидисциплинарлы қатысуы арқылы шешу қажет. Бұл жағдай ДЖП жайлы білімді кеңейтуге, диагностикалық алгоритмді және емдеу әдістерін жетілдіруге мүмкіндік туғызады.

**Авторлардың үлестері.** Бұл мақаланы зерттеуге және жазуға барлық авторлар бірдей қатысты.

**Мүдделер қақтығысы.** Мүдделер қақтығысы жарияланған жоқ. **Қаржыландыру.** Бұл жұмыстарды жүргізу кезінде сырттан ұйымдар мен медициналық өкілдер тарапынан қаржыландырылмаған.

**Басылым туралы ақпарат.** Бұл мақала бұрын басқа басылымдарда жарияланбаған және басқа баспадарда қарастырылмаған.

#### Әдебиеттер:

1. Ионов А.Л., Пичугина М.В., Мызин А.В., Лука В.А., Костомарова Т.Д., Сулавка Я.П. Опыт лечения полипоза толстой кишки у детей // Колопроктология. 2022. №2. С. 64-71.

2. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Козлова В.М., Тамразов Р.И., Филиппова М.Г., Ермилова В.Д., Трофимов Е.И., Кондратьева Т.Т. Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей // Онкопедиатрия. 2015. 2 (4). 384-395.

3. Лантева Е.А., Козлова И.В., Мялина Ю.Н., Пахомова А.Л. Полипы толстой кишки: эпидемиология, факторы риска, критерии диагностики, тактики ведения (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013.(2). 252-259.

4. Осадчук М.А., Козлова И.В. Болезни тонкой и толстой кишки. Саратов: Изд-во: Сарат. мед. ин-та, 1998.192.

5. Сичинава И.В. [и др.] Диффузный семейный полипоз у детей: обзор и описание собственного наблюдения // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2018. 97 (6): 57-62.

6. Сотников Д.Н. Отдалённые результаты хирургического лечения диффузного полипоза толстой кишки в детском и юношеском возрасте: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001.131 с.

7. Aelvoet AS, Buttitta F, Ricciardiello L, Dekker E. Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2022 Jun-Aug;58-59:101793.

8. Ahmed O., Lefevre J.H., Collard M.K., et al. Is ileostomy mandatory for ileal pouch-anal anastomosis? A propensity matched analysis 388 procedures // Surgery (United States). 2020.168 (1).113-118.

9. Anele C.C., Xiang J., Martin I., et al. Polyp Progression in Paediatric Patients With Familial Adenomatous Polyposis: A Single-centre Experience // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2020.71 (5).612-616.

10. Ateş U., Ergün E., Göllü G., Küçük G., et al. Laparoscopic proctocolectomy with ileal J-pouch anal anastomosis in children // Turkish Journal of Gastroenterology. 2017.28 (5).384-387.

11. Attard T.M., Giglio P., Koppula S., Snyder C., Lynch H.T. Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis: a cancer registry experience and pooled case report analysis // Cancer. 2007. 109 (4).761-766.

12. Augustin T, Moslim MA, Tang A, Walsh RM. Tailored surgical treatment of duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis syndrome // Surgery. 2018 Mar;163(3):594-599.

13. Aust D.E., Baretton G.B. Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps): proposal for diagnostic criteria // VirchowsArchiv 2010.457 (3).291-297.

14. Babaya A., Yamano T., Matsubara T., et al. Long-term clinical outcomes and follow-up status in Japanese patients with familial adenomatous polyposis after radical surgery: a descriptive, retrospective cohort study from a single institute // International Journal of Colorectal Disease. 2020. 35 (4). 675-684.

15. Balaguer F, Stoffel EM, Burke CA, Dekker E, Samadder NJ, et al. Combination of Sulindac and Eflornithine Delays the Need for Lower Gastrointestinal Surgery in Patients With Familial Adenomatous Polyposis: Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial // Dis Colon Rectum. 2022 Apr 1;65(4):536-545.

16. Baretton G.B., Autschbach F., Baldus S., Bläker H., Faller G., Koch H.K., Langner C., Lüttges J., Neid M., Schirmacher P., Tannapfel A., Vieth M., Aust D.E. Histopathological diagnosis and differential diagnosis of

colorectal serrated polyps: findings of a consensus conference of the working group «gastroenterological pathology of the German Society of Pathology» // *Pathologie*. 2011.32 (1).76-82.

17. *Barnard J.* Screening and Surveillance Recommendations for Pediatric Gastrointestinal Polyposis Syndromes // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009. 48 (Suppl. 2). 75-78.

18. *Benzamin Das S.R., Nahid K.L., Rukunuzzaman* Intestinal polyp and polyposis syndrome in children: Evaluation and management // *Pakistan Paediatric Journal*. 2020.44 (4).295-305.

19. *Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, Lopez R, Hasson H, Church JM.* Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Feb;6(2):180-5.

20. *Bismar N., Patel A.S., Schindel D.T.* Does Age Affect Surgical Outcomes After Ileal pouch - Anal Anastomosis in Children? // *Journal of Surgical Research*. 2019. 237.p. 61-66.

21. *Blatter R., Tschupp B., Aretz S., et al.* Disease expression in juvenile polyposis syndrome: a retrospective survey on a cohort of: 21 European patients and comparison with a literature-derived cohort of 473 SMAD4/BMPR1A pathogenic variant carriers // *Genetics in Medicine*. 2020.22 (9). 1524-1532.

22. *Booij KA, Mathus-Vliegen EM, Taminiau JA, Ten Kate FJ, Slors JF, et al.* Evaluation of 28 years of surgical treatment of children and young adults with familial adenomatous polyposis // *J Pediatr Surg*. 2010 Mar;45(3):525-32.

23. *Brosens L.A., van Hattem W.A., Jansen M., de Leng W.W., Giardiello F.M., Offerhaus G.J.* Gastrointestinal polyposis syndromes // *Curr Mol Med*. 2007 Feb;7(1):29-46.

24. *Brosens LA, Wood LD, Offerhaus GJ, Arnold CA, Lam-Himlin D, Giardiello et al.* Pathology and Genetics of Syndromic Gastric Polyp // *Int J Surg Pathol*. 2016 May;24(3):185-99.*Mol. Med*. 2007. 7 (1). 29-46.

25. *Burke CA, Dekker E, Lynch P, Samadder NJ, Balaguer F, et al.* Eflornithine plus Sulindac for Prevention of Progression in Familial Adenomatous Polyposis // *N Engl J Med*. 2020 Sep 10;383(11):1028-1039.

26. *Campos FG, Sulbaran M, Safatle-Ribeiro AV, Martinez CA.* Duodenal adenoma surveillance in patients with familial adenomatous polyposis // *World J Gastrointest Endosc*. 2015 Aug 10;7(10):950-9.

27. *Cetta F., Olschwang S., Petracci M., Montalto G., Baldi C., Zuckermann M., et al.* Genetic alterations in thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis: clinical implications and suggestions for early detection // *World J. Surg*. 1998.22 (12). 1231-1236.

28. *Chintalacheruvu LM, Shaw T, Buddam A, Diab O, Kassim T, Mukherjee S, et al.* Major hereditary gastrointestinal cancer syndromes: a narrative review // *J Gastrointest Liver Dis*. 2017 Jun;26(2):157-163.

29. *Cohen S., Gorodnichenco A., Weiss B., Lerner A., Ben-Tov A., Yaron A., Reif S.* Polyposis syndromes in children and adolescents: a case series data analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2014. 26 (9). 972-977.

30. *Choi WT, Brown I, Ushiku T, Yozu M, Setia N, et al.* Gastric pyloric gland adenoma: a multicentre clinicopathological study of 67 cases // *Histopathology*. 2018 May;72(6):1007-1014.

31. *Curia MC, Catalano T, Aceto GM.* MUTYH: Not just polyposis // *World J Clin Oncol*. 2020 Jul 24;11(7):428-449.

32. *Diederer K., Sahami S.S., Tabbers M.M., et al.* Outcome after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in children and adults // *British Journal of Surgery*. 2017. 104 (12). 1640-1647.

33. *Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, Ising ME, Evans NR., et al.* Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations // *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Nov;143(11):1382-1398.

34. *Dunlop M.G.* Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome // *Gut*. 2002. 51 (Suppl. 5). 21-27.

35. *Ferrantella A., Saberi R.A., Willabee B.A., et al.* Prophylactic colectomy for children with familial adenomatous polyposis: Resource utilization and outcomes for open and laparoscopic surgery // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2021.6, A14. a20b UH Pres Neenero.

36. *Feng X, Milas M, O'Malley M, LaGuardia L, Berber E, et al.* Characteristics of benign and malignant thyroid disease in familial adenomatous polyposis patients and recommendations for disease surveillance // *Thyroid*. 2015 Mar;25(3):325-32.

37. *Ganschow P., Trauth S., Hinz U., et al.* Risk factors associated with pouch adenomas in patients with familial adenomatous polyposis // *Diseases of the Colon and Rectum*. 2018. 61 (9). 1096-1101.

38. *Gatalica Z., Torlakovic E.* Pathology of the hereditary colorectal carcinoma // *Fam. Cancer*. 2008.7 (1).15-26.

39. *Ghorbanoghli Z, Bastiaansen BA, Langers AM, Nagengast FM, Poley JW, et al.* Extracolonic cancer risk in Dutch patients with APC (adenomatous polyposis coli)-associated polyposis // *J Med Genet*. 2018 Jan;55(1):11-14.

40. *Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK.* Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. // *Gut*. 2002 May;50(5):636-41.

41. *Haji A., Ryan S., Bjarnason I., Papagrigroriadis S.* High frequency mini-probe ultrasound as a useful adjunct in the management of patients with malignant colorectal polyps // *Colorectal. Disease*. 2013. 15 (3).304-308.

42. *Half E., Bercovich D., Rozen P.* Familial adenomatous polyposis // *Orphanet. J. Rare Dis*.2009. 12.4-22.

43. *Hüneburg R, Heling D, Kaczmarek DJ, van Heteren P, Olthaus M, et al.* Dye chromoendoscopy leads to a higher adenoma detection in the duodenum and stomach in patients with familial adenomatous polyposis // *Endosc Int Open*. 2020 Oct;8(10):E1308-E1314.

44. *Waller A, Findeis S, Lee MJ.* Familial Adenomatous Polyposis // *J Pediatr Genet*. 2016 Jun;5(2):78-83. doi: 10.1055/s-0036-1579760. Epub 2016 Mar 15.

45. *Huang C.C., Rescorla F.J., Landman M.P.* Clinical Outcomes After Ileal Pouch-Anal Anastomosis in Pediatric Patients // *Journal of Surgical Research*. 2019. 234. 72-76.

46. *Hyer W., Cohen S., Attard T., et al.* Management of familial adenomatous polyposis in children and adolescents: Position paper from the ESPGHAN polyposis

working group // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019. 68 (3). 428-441 .

47. *Jarrar A.M., Milas M., Mitchell J., Laguardia L., O'Malley M., Berber E., Siperstein A., Burke C., Church J.J.M.* Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis // *Ann. Surg.* 2011. 253 (3). 515-551.

48. *Jasperson K.W., Tuohy T.M., Neklason D.W., Burt R.W.* Hereditary and Familial Colon // *Cancer. Gastroenterol.* 2010. 138 (6). 2044-2058.

49. *Jeelani S.M., Saleem A., Dogar S.A. et al.* Laparoscopic total colectomy in an eight-year-old with familial adenomatous polyposis: A case report // *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2020. 70 (4). 740-742.

50. *Kariv R., Caspi M., Fliss-Isakov N., et al.* Resorting the function of the colorectal cancer gatekeeper adenomatous polyposis coli // *International Journal of Cancer*. 2020. 146 (4). 1064-1074.

51. *Kay M., Wyllie R.* Pediatric Colonoscopic Polypectomy Technique // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020. 70 (3). 280-284.

52. *Kennedy RD, Potter DD, Moir CR, El-Youssef M.* The natural history of familial adenomatous polyposis syndrome: a 24 year review of a single center experience in screening, diagnosis, and outcomes // *J Pediatr Surg*. 2014 Jan;49(1):82-6.

53. *Kredy R.D., Potter D.D., Moir C.R., El-Youssef M.* The natural history of familial adenomatous polyposis syndrome: a 24 year review of a single center experience in screening, diagnosis, and outcomes // *J. Pediatr. Surg*, 2014. 49 (1). 82-86.

54. *Latchford A.R., Neale K., Phillips R.K., Clark S.K.* Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome // *Dis. Colon. Rectum*. 2012. 55. 1038-1043.

55. *Lawson CE, Attard TM, Dai H, Septer S.* Genetic Counselor Practices Involving Pediatric Patients with FAP: an Investigation of their Self-Reported Strategies for Genetic Testing and Hepatoblastoma Screening // *J Genet Couns.* 2017 Jun;26(3):586-593.

56. *Latchford AR, Neale KF, Spigelman AD, Phillips RK, Clark SK.* Features of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jun;7(6):659-63.

57. *Lee Y.J., Park J.H.* The most common cause of lower gastrointestinal bleeding without other symptoms in children is colonic poly: Is total colonoscopy needed? // *Clinical Endoscopy*. 2019. 52 (3). 207-208

58. *Leone PJ, Mankaney G, Sarvapelli S, Abushamma S, et al.* Endoscopic and histologic features associated with gastric cancer in familial adenomatous polyposis // *Gastrointest Endosc.* 2019 May;89(5):961-968.

59. *Levine J.S., Ahnen D.J.* Clinical practice. Adenomatous polyps of the colon // *N. Engl. J. Med.* 2006. 355 (24). 2551- 2557.

60. *Lloyd IE, Kohlmann WK, Gligorich K, Hall A, Lyon E, et al.* A Clinicopathologic Evaluation of Incidental Fundic Gland Polyps With Dysplasia: Implications for Clinical Management // *Am J Gastroenterol.* 2017 Jul;112(7):1094-1102.

61. *Lowichik A., Jackson W.D., Coffin C.M.* Gastrointestinal polyposis in childhood: clinicopathologic

and genetic features // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2003. 6 (5).871-391.

62. *Ma H, Brosens LAA, Offerhaus GJA, Giardiello FM, de Leng WWJ, Montgomery EA.* Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer // *Pathology*. 2018 Jan;50(1):49-59.

63. *Maehata Y., Esaki M., Nakamura S., et al.* Risk of cancer in the rectal remnant after ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis: Single center experience // *Digestive Endoscopy*. 2015. 27 (4). 471- 478.

64. *Mankaney G, Leone P, Cruise M, LaGuardia L, O'Malley M, et al.* Gastric cancer in FAP: a concerning rise in incidence // *Fam Cancer*. 2017 Jul;16(3):371-376.

65. *Martin I, Roos VH, Anele C, Walton SJ, et al.* Gastric adenomas and their management in familial adenomatous polyposis // *Endoscopy*. 2021 Aug;53(8):795-801.

66. *Messova A., Sanbayev D., Sanbayev M.* A rare case of Hirschsprung's disease in a patient with diffuse adenomatous polyposis // *European journal of pharmaceutical and medical research*. 2022. 9(6). 26-28.

67. *Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, et al.* Hereditary CRC guidelines eDelphi consensus group. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG) // *Gut*. 2020 Mar;69(3):411-444.

68. *Nieuwenhuis MH, Vasen HF.* Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature // *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 Feb;61(2):153-61.

69. *Nugent K.P., Phillips R.K., Hodgson S.V., Cottrell S., Smith R., et al.* Phenotypic expression in familial adenomatous polyposis: partial prediction by mutation analysis // *Gut*. 1994. 35.1622-1623.

70. *O'Connor E., Sugarman I., Patel Y., et al.* Severity of complications following restorative proctocolectomy in children is related to staging not diagnosis // *Journal of Pediatric Surgery*. 2021.56 (8).1330-1334.

71. *Pasquer A, Benech N, Pioche M, Breton A, Rivory J, et al.* Prophylactic colectomy and rectal preservation in FAP: systematic endoscopic follow-up and adenoma destruction changes natural history of polyposis // *Endosc Int Open*. 2021 Jul;9(7):E1014-E1022.

72. *Patel R, McGinty P, Cuthill V, Hawkins M, Clark SK, Latchford A.* Risk of colorectal adenomas and cancer in monoallelic carriers of MUTYH pathogenic variants: a single-centre experience // *Int J Colorectal Dis*. 2021 Oct;36(10):2199-2204.

73. *Phen C., Rojas I.* Paediatric polyposis syndromes: Burden of disease and current concepts // *Current Opinion in Pediatrics*. 2021.3B (5).509-514.

74. *Ramai D, Facciorusso A, Singh J, Brooks OW, Mirtorabi H, et al.* Endoscopic Management of Ampullary Adenomas in Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: A Systematic Review with Pooled Analysis // *Dig Dis Sci*. 2022 Jul;67(7):3220-3227.

75. *Rintala R.J., Lindahl H.* Restorative proctocolectomy for ulcerative colitis in children - Is the J-pouch better than straight pull-through? // *Journal of pediatric surgery*. April 1996.pp. 530-533 .

76. Roos VH, Bastiaansen BA, Kallenberg FGJ, Aelvoet AS, Bossuyt PMM, et al. Endoscopic management of duodenal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis // *Gastrointest Endosc.* 2021 Feb;93(2):457-466.
77. Sarikir C, Akarlan ZZ, Peker I. Oral and maxillofacial considerations in Gardner's syndrome: a case report // *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(3):e116.
78. Roos VH, Bastiaansen BAJ, Dekker E. Gastric adenomas in familial adenomatous polyposis: you only see them when you know what to look for // *Gastrointest Endosc.* 2018 Aug;88(2):403-405.
79. Shaikat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021 // *Am J Gastroenterol.* 2021 Mar 1;116(3):458-479.
80. Sieber O.M., Tomlinson I.P., Lamlum H. The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor-genetics, function and disease // *Mol. Med. Today.* 2000. 6 (12). 462-469p.
81. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes // *Am J Gastroenterol.* 2015 Feb;110(2):223-62; quiz 263.
82. Sinha A, Tekkis PP, Gibbons DC, Phillips RK, Clark SK. Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis // *Colorectal Dis.* 2011 Nov;13(11):1222-9.
83. Soravia C., Berk T., Madlensky L., Mitri A., Cheng H., Gallinger S., Cohen Z., Bapat B. Genotype - phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli // *Am. J. Hum. Genet.* 1998.62. 1290-301.
84. Soyer T. Polypoid disease of colon in children // *Pediatric Surgery International.* 2020.36 (4). 447-455.
85. Thiruvengadam SS, Lopez R, O'Malley M, LaGuardia L, Church JM, et al. Spigelman stage IV duodenal polyposis does not precede most duodenal cancer cases in patients with familial adenomatous polyposis // *Gastrointest Endosc.* 2019 Feb;89(2):345-354.e2.
86. Thomas LE, Hurley JJ, Meuser E, Jose S, Ashelford KE, et al. Burden and Profile of Somatic Mutation in Duodenal Adenomas from Patients with Familial Adenomatous- and *MUTYH*-associated Polyposis // *Clin Cancer Res.* 2017 Nov 1;23(21):6721-6732.
87. Traynor M. D., McKenna N. P., Potter D. D., et al. The effect of diversion on readmission following ileal pouch-anal anastomosis in children // *Journal of Pediatric Surgery.* 2020.55 (3).549-553.
88. Tsukanov A. S., Pospekhova N. I., Shubin V. P., Kuzminov A. M., et al. Mutations in the APC gene in Russian patients with classic form of familial adenomatous polyposis // *Russian Journal of Genetics.* 201. 53 (3).369-375.
89. Ufuk Ateş, Ergun Ergün, Gülnur Göllü, et al. Laparoscopic proctocolectomy with ileal J-pouch anal anastomosis in children // *Turk J Gastroenterol.* 2017. 28. 384-7.
90. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, Dekker E, Jover R, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline // *Endoscopy.* 2019 Sep;51(9):877-895.
91. Vitellaro M., Piozzi G., Signoroni S., et al. Short-term and long-term outcomes after preventive surgery in adolescent patients with familial adenomatous polyposis // *Pediatric Blood and Cancer.* 2020.-67 (3).e28110.
92. Wenskus J., Burmester G., Staude C., Krebs T., et al. Ileum-Pouch bei Patienten mit Zuelzer-Wilson-Syndrom - Bedeutung für die Patienten? // *Monatsschrift für Kinderheilkunde.* 2019.
93. Wood L.D., Salaria S.N., Cruise M.W. Tract Lesions in Familial Adenomatous Polyposis (FAP) Enrichment of Pyloric Gland Adenomas and Other Gastric and Duodenal Neoplasms // *Am. J. Surg. Pathol.* 2014. 38 (3). 389-393.
94. Worley GHT, Patsouras D, Sahnun K, O Adegbola S, Mahmood H, et al. Ileal Pouch Excision: A Contemporary Observational Cohort. *Dis Colon Rectum.* 2019 Apr;62(4):454-462.
95. Xie M, Chen Y, Wei W, He X, Li X, Lian L, Lan P. Does ileoanal pouch surgery increase the risk of desmoid in patients with familial adenomatous polyposis? // *Int J Colorectal Dis.* 2020 Aug;35(8):1599-1605.
96. Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C, Agrawal D, Buxbaum JL, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes // *Gastrointest Endosc.* 2020 May. 91(5):963-982.e2.
97. Yoon-Jung Sim, Chaeyoun Oh., Joong Kee Youn, Soo- Yong Kim, et al. Long-Term Outcome of Patients Undergoing Total Proctocolectomy with Ileal Pouch- Anal Anastomosis in Childhood // *Adv Pediatr Surg.* 2018 Dec.24 (2). 86-93.

**Корреспондент-автор:**

**Месова Асылжан** - медицина ғылымдарының кандидаты, «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Шұғыл медицина кафедрасының доценті.

**Мекен жайы:** Қазақстан Республикасы, 071400, Семей қ., Абай к., 103.

**E-mail:** assylzhan2006@mail.ru

**Телефон:** +7(777)2138307

Получена: 31 Мая 2023 / Принята: 10 Августа 2023 / Опубликовано online: 31 августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.024

УДК 616-053.2-056.52

## **ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

**Әкімжан М. Бахтыбай<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0008-0439-527X>

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

**Назым С. Искакова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

**Гульзат Ж. Сарсенбаева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>

**Камила М. Ахметова<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

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

<sup>2</sup> АО «Южно-казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан.

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Актуальность.** На сегодняшний день ожирение детского возраста является глобальной пандемией. Профилактические стратегии признаны наиболее эффективным вмешательством общественного здравоохранения в сдерживание этой пандемии. Многокомпонентный подход, включающий модификацию диеты и пропаганду здорового образа жизни, регулярную физическую активность, минимизацию времени проводимого перед экраном, и поведенческие вмешательства, показали эффективность для предотвращения ожирения. Участие семьи, школы и сообщества важно для долгосрочных результатов, равно как и участие правительства в разработке политики, которая помогает создать среду и возможности для здорового питания и физической активности. Борьба с детским ожирением является сложной задачей. Она включает в себя следование структурированной программе снижения веса, разработанной индивидуально для каждого ребенка, наряду со здоровым питанием и здоровым образом жизни. Препараты против ожирения играют ограниченную роль в детском возрасте и не рекомендуются детям младшего возраста. Бариатрическая хирургия предназначена для подростков старшего возраста с морбидным ожирением, но данные о долгосрочной безопасности ее применения в этой возрастной группе ограничены.

**Цель.** Провести анализ данных литературы по профилактике и лечению детского ожирения в условиях первичной медико-санитарной помощи.

**Стратегия поиска.** В исследовании изучены полнотекстовые публикации на английском и русском языках, которые посвящены профилактике и лечению детского ожирения в условиях первичной медико-санитарной помощи. В процессе поиска литературы использованы следующие поисковые системы: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar по ключевым словам. Временной период был обозначен 2013-2023 годами. *Критерии включения* публикаций в обзор были следующими: полнотекстовые публикации на русском и английском языках, находящиеся в открытом доступе и содержащие статистически подтвержденные выводы. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения. По данной теме выявлено 413 публикаций. Из них цели нашего исследования соответствовало 53 публикаций.

**Результаты и выводы.** Профилактика и лечение детского ожирения — сложная задача, требующая неотложного внимания и приверженности общества, специалистов практического здравоохранения и других заинтересованных сторон со смежных дисциплин. Простые подходы, которые можно развернуть для профилактики ожирения включает пропаганду сбалансированного питания, гигиену сна и здоровый образ жизни. Дом, школа и сообщество являются важнейшими платформами, где поведенческие и образовательные вмешательства могут быть назначены. Настоятельно рекомендуется применять подход на протяжении всей жизни, начиная с питания матери и ухода, с постоянным акцентом на здоровое питание и образ жизни через младенчество, детство и юность. Многокомпонентные вмешательства на всех платформах необходимы для устойчивого и значительного снижения ожирения.

**Ключевые слова:** избыточный вес, ожирение детского возраста, первичная медико-санитарная помощь, профилактика

## Abstract

**PREVENTION AND TREATMENT OF CHILDHOOD OBESITY IN  
PRIMARY HEALTH CARE. REVIEW.****Akimzhan M. Bahtybai**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-0439-527X>**Zaituna A. Khismetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>**Nazym S. Iskakova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>**Gulzat Zh. Sarsenbayeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>**Kamila M. Akhmetova**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337><sup>1</sup> NCJSC “Semey medical university”, Semey, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> JSC “South Kazakhstan Medical Academy”, Shymkent, Republic of Kazakhstan;<sup>3</sup> NCJSC «Astana medical university», Astana, Republic of Kazakhstan.

**Relevance.** Today, childhood obesity is a global pandemic. Prevention strategies have proven to be the most effective public health intervention in containing this pandemic. A multicomponent approach, including dietary modification and healthy lifestyle promotion, regular physical activity, minimizing screen time, and behavioral interventions, has been shown to be effective in preventing obesity. Family, school and community involvement is important for long-term outcomes, as is government involvement in policy development that helps create environments and opportunities for healthy eating and physical activity. Combating childhood obesity is challenging. It includes following a structured weight loss program tailored to each child, along with a healthy diet and lifestyle. Anti-obesity drugs play a limited role in childhood and are not recommended for young children. Bariatric surgery is reserved for older adolescents with morbid obesity, but long-term safety data for its use in this age group are limited.

**Objective.** To analyze literature data on the prevention and treatment of childhood obesity in primary health care level.

**Search strategy.** The study examined full-text publications in English and Russian that deal with the prevention and treatment of childhood obesity in primary health care settings. The following search engines were used in the process of literature search: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar by keywords. The time period was designated 2013-2023. The criteria for inclusion of publications in the review were as follows: full-text publications in Russian and English, which are in the public domain and contain statistically confirmed conclusions. Exclusion Criteria: Brief reports, newspaper articles and personal communications. There were 413 publications on this topic. Of these, 53 publications corresponded to the purpose of our study.

**Results and conclusions.** Prevention and treatment of childhood obesity is a complex task that requires urgent attention and commitment from society, healthcare providers and other stakeholders from related disciplines. Simple approaches that can be deployed to prevent obesity include promoting a balanced diet, sleep hygiene, and a healthy lifestyle. The home, school, and community are critical platforms where behavioral and educational interventions can be administered. A lifelong approach is strongly recommended, starting with maternal nutrition and care, with a continued focus on healthy eating and lifestyle through infancy, childhood and adolescence. Multi-component interventions across all platforms are needed for sustained and significant reductions in obesity.

**Keywords:** *overweight, childhood obesity, primary health care, prevention.*

Түйіндеме

**АЛҒАШҚЫ МЕДИКО-САНИТАРЛЫҚ КӨМЕК ДЕҢГЕЙІНДЕ БАЛАЛАР  
СЕМІЗДІГІНІҢ АЛДЫН АЛУ ЖӘНЕ ЕМДЕУ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.****Әкімжан М. Бахтыбай**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-0439-527X>**Зайтуна А. Хисметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>**Назым С. Искакова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>**Гульзат Ж. Сарсенбаева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>**Камила М. Ахметова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337><sup>1</sup> КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;<sup>2</sup> АҚ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы», Шымкент қ., Қазақстан Республикасы;<sup>3</sup> КеАҚ «Астана медицина университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Бүгінгі таңда балалардағы семіздік жаһандық пандемияға айналды. Алдын алу стратегиялары осы пандемиямен күресу үшін денсаулық сақтаудың ең тиімді араласуы болып табылады. Диетаны өзгерту және салауатты өмір салтын насихаттау, тұрақты физикалық белсенділік, экран уақытын азайту және мінез-құлық араласуларын қамтитын көп компонентті тәсіл семіздіктің алдын алуда тиімді екендігі көрсетілді. Отбасы, мектеп және қоғамның қатысуы ұзақ мерзімді нәтижелер үшін маңызды, сонымен қатар дұрыс тамақтану және физикалық белсенділік үшін орталар мен мүмкіндіктерді жасауға көмектесетін саясатты әзірлеуге үкіметтің қатысуы маңызды. Балалардағы семіздікпен күресу өте күрделі мәселе. Ол салауатты диета мен өмір салтын ұстануды қатар әрбір балаға бейімделген салмақ жоғалтудың құрылымдық бағдарламасын ұстануды қамтиды.

Семіздікке қарсы препараттар балалық шақта шектеулі рөл атқарады және жас балаларға ұсынылмайды. Бариатриялық хирургия сырқаттанған семіздігі бар ересек жасөспірімдерге арналған, бірақ оны осы жас тобында қолданудың ұзақ мерзімді қауіпсіздігі туралы деректер шектеулі.

**Мақсаты.** Алғашқы медико-санитарлық көмек көрсету мекемелерінде балалардағы семіздіктің алдын алу және емдеу бойынша әдебиет деректерін талдау.

**Іздеу стратегиясы.** Зерттеу барысында алғашқы медико-санитарлық көмек көрсету мекемелерінде балалардағы семіздіктің алдын алу және емдеу мәселелерімен айналысатын ағылшын және орыс тілдеріндегі толық мәтінді басылымдар зерттелді. Әдебиеттерді іздеу барысында келесі іздеу жүйелері пайдаланылды: Pubmed, Web of Science, Cyberleninka, Google Scholar кілт сөздер бойынша. Іздеу кезеңі 2013-2023 жылдар деп белгіленді. Жарияланымдарды шолуға қосу критерийлері келесідей болды: орыс және ағылшын тілдеріндегі, жалпыға қолжетімді және статистикалық расталған қорытындылары бар толық мәтінді басылымдар. Алып тастау критерийлері: қысқаша есептер, газет мақалалары және жеке хабарламалар. Осы тақырып бойынша 413 жарияланым болды. Оның ішінде 53 жарияланым зерттеу мақсатына сәйкес келді.

**Нәтижелер мен қорытындылар.** Балалардағы семіздіктің алдын алу және емдеу қоғамнан, медицина қызметкерлерінен және басқа саладағы мүдделі тараптардан шұғыл назар аударуды және міндеттемені талап ететін күрделі мәселе болып табылады. Семіздіктің алдын алу үшін қолдануға болатын қарапайым тәсілдер теңгерімді диетаны, ұйқы гигиенасын және салауатты өмір салтын насихаттауды қамтиды. Үй, мектеп және қоғам мінез-құлық және білім беру шараларын басқаруға болатын маңызды платформалар болып табылады. Ананың тамақтануы мен күтімінен бастап, нәрестелік, балалық және жасөспірімдік кезеңге дейін салауатты тамақтану мен өмір салтына үнемі назар аударып отырып, өмір бойы көзқарас қатаң түрде ұсынылады. Семіздіктің тұрақты және айтарлықтай төмендеуі үшін барлық платформалардағы көп компонентті араласулар қажет.

**Түйінді сөздер:** артық салмақ, балалардағы семіздік, алғашқы медициналық-санитарлық көмек, алдын алу.

#### **Библиографическая ссылка:**

Бахтыбай Ә.М., Хисметова З.А., Исакова Н.С., Сарсенбаева Г.Ж., Ахметова К.М. Профилактика и лечение детского ожирения в условиях первичной медико-санитарной помощи. Обзор литературы // Наука и Здоровоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 191-199. doi 10.34689/SH.2023.25.4.024

Bahtybai A.M., Khismetova Z.A., Isakova N.S., Sarsenbayeva G.Zh., Akhmetova K.M. Prevention and treatment of childhood obesity in primary health care. Review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 191-199. doi 10.34689/SH.2023.25.4.024

Бахтыбай Ә.М., Хисметова З.А., Исакова Н.С., Сарсенбаева Г.Ж., Ахметова К.М. Алғашқы медико-санитарлық көмек деңгейінде балалар семіздігінің алдын алу және емдеу. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б.191-199. doi 10.34689/SH.2023.25.4.024

#### **Введение.**

Под влиянием генетики, биологии, психосоциальных факторов и поведения в отношении здоровья избыточный вес и ожирение в детском возрасте представляют собой сложную проблему общественного здравоохранения, затрагивающую большинство развитых стран мира. Кроме того, основные факторы ожирения — неправильное питание и низкая физическая активность — одна из основных причин предотвратимой смертности среди молодежи, хронических заболеваний и экономического бремени для здоровья. Несмотря на острую необходимость профилактики детского ожирения и более раннего вмешательства для предотвращения избыточного набора веса в более поздние периоды развития, немногие вмешательства продемонстрировали долгосрочные эффекты или были реализованы в таком масштабе, чтобы оказать заметное влияние на общественное здравоохранение. Мы уделяем особое внимание сопутствующим психологическим состояниям, переплетающимся с избыточным весом и ожирением у детей, подростков и их семей, поскольку они связаны как с развитием/этиологией, так и с вмешательством. По этой причине наш обзор начинается с вмешательств, направленных на профилактику, и

переходит к вариантам ведения и лечения ожирения и его психологических и медицинских сопутствующих заболеваний. Затем мы обсудим современное состояние науки и рекомендации экспертов по вмешательствам, направленным на профилактику и ведение детей с данным заболеванием и масштабной реализации текущих программ, основанных на фактических данных.

**Цель.** Провести анализ данных литературы по профилактике и лечению детского ожирения в условиях первичной медико-санитарной помощи.

**Стратегия поиска.** В исследовании изучены полнотекстовые публикации на английском и русском языках, которые посвящены профилактике и лечению детского ожирения в условиях первичной медико-санитарной помощи. В процессе поиска литературы использованы следующие поисковые системы: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar по ключевым словам. Временной период был обозначен 2013-2023 годами. Критерии включения публикаций в обзор были следующими: полнотекстовые публикации на русском и английском языках, находящиеся в открытом доступе и содержащие статистически подтвержденные выводы. Критерии исключения: краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения.



По данной теме выявлено 413 публикаций. Из них цели нашего исследования соответствовало 53 публикаций.

### **Результаты и обсуждение.**

#### **Общий подход консультации по контролю веса**

**Поведенческие стратегии.** О питании и физической активности следует думать как о привычном поведении, а консультирование по снижению веса должно быть сосредоточено на долгосрочном изменении поведения, а не на краткосрочной потере веса. Наиболее зарекомендовавшие себя методы лечения детского ожирения используют модель изменения поведения, а не просто обучение пациентов рискам для здоровья, связанным с ожирением, питанию и физической активности. Консультирование по изменению поведения включает следующие элементы [13, 16]:

- *Самоконтроль целевого поведения (журналы / дневники приема пищи, активности или другого поведения, записанные пациентом или семьей).* Этот процесс позволяет пациенту и его семье распознать, какое поведение может способствовать увеличению веса. Обратная связь с врачом на протяжении всего процесса самоконтроля необходима для изменения поведения. Журнал питания пациента может также выявить другие факторы, влияющие на пищевое поведение, такие как обстановка во время приема пищи, скука и уровень голода, все данные которые могут быть полезны при оценке контроля мотивов.

- *Контроль мотивов для уменьшения сигналов окружающей среды, способствующих нездоровому поведению.* Это включает в себя сокращение доступа к нездоровому поведению (например, удаление некоторых категорий продуктов из дома или телевизора из спальни), а также усилия по установлению нового, более здорового режима дня (например, сделать фрукты и овощи более доступными).

- *Цель направленная на ведение здорового образа жизни, а не контроля веса.* Постановка целей широко используется для побуждения к изменению поведения. Однако этот процесс может быть вредным, если цели нереалистичны и не поддерживаются. Соответствующие цели обозначаются аббревиатурой «SMART», где цели должны быть конкретными, измеримыми, достижимыми, реалистичными и своевременными.

- *Заключение контрактов на определенные цели в области питания или активности.* Контракт – это соглашение о вознаграждении за достижение определенной цели. Это помогает детям сосредоточиться на конкретном поведении и обеспечивает структуру и мотивы для процесса постановки целей.

- *Позитивное подкрепление целевого поведения.* Положительное подкрепление может быть в форме похвалы за здоровое поведение или в виде вознаграждения за достижение конкретных целей. Вознаграждение должно согласовываться родителем и ребенком, в идеале при содействии воспитателя, чтобы убедиться, что вознаграждение уместно. Награды должны быть небольшими действиями или привилегиями, в которых ребенок может участвовать, а не денежными поощрениями или игрушками; еда не должна использоваться в качестве награды.

**Коммуникация, ориентированная на пациента и семью.** Эффективные подходы к изменению поведения обычно основаны на сотрудничестве, а не на обязательстве. Например, врачу следует вовлечь семью в беседу, чтобы выбрать конкретные модели поведения для изменения, а не диктовать семье цели [2]. Поскольку семья и пациент помогают в выборе целей, они с большей вероятностью будут более заинтересованы в процессе и будут уверены в своей способности изменить поведение.

Ребенок должен принимать непосредственное участие в принятии решений в соответствии с его возрастом. Этот процесс гарантирует, что семья и пациент будут уверены в том, что они могут изменить свое поведение, и будут вовлечены в процесс, что значительно повышает шансы на успех. В качестве примера нужно учесть и моделировать, чтобы ребенок был включен в планирование питания, но с надлежащими ограничениями. Это может включать предоставление ребенку помощи в выборе блюд или рецептов, но в разумных пределах (например, ребенок может выбрать любимый овощ или фрукт в качестве гарнира, но не конфеты). Этот процесс гарантирует, что ребенок включен в процесс изменения, но с разумными ограничениями и ожиданиями.

Мотивационное интервьюирование — это метод консультирования, ориентированный на пациента, который все чаще используется для лечения ожирения [12, 15]. Этот метод обращается к амбивалентному отношению пациента к изменениям и фокусируется на его ценностях как средстве разрешения этой амбивалентности [26]. Врач использует рефлексивное слушание, чтобы побудить пациентов определить свои собственные причины для изменения поведения, а также свои собственные решения. Тон мотивационного интервью не осуждающий, чуткий и ободряющий [42].

Врачи помогают семье сосредоточиться на конкретных и достижимых поведенческих целях, что обычно означает выбор нескольких конкретных моделей поведения, связанных с контролем веса и общим состоянием здоровья, а не с целями по снижению веса. Обучение мотивационному интервьюированию детского ожирения доступно через «Change Talk», интерактивную программу бесплатного доступа, разработанную в сотрудничестве с Американской академией педиатрии [48].

Эффективность мотивационного интервьюирования при контроле веса была продемонстрирована в рандомизированном исследовании более 600 детей с индексом массы тела (ИМТ) от 85-го до 97-го перцентилля (возраст от 2 до 8 лет) в 42 учреждениях первичной медико-санитарной помощи в США [33]. При двухлетнем наблюдении весовой статус был значительно ниже у детей, получавших комбинированное вмешательство, по сравнению с теми, кто лечился с обычным уходом.

Формальная оценка мотивации и самооценки эффективности пациента и его семьи была успешно применена к разнообразному поведению, связанному со здоровьем. Для оценки готовности пациента к изменениям (или стадии изменения) можно использовать несколько подходов [22], в том числе общую оценку с помощью вопросов интервью или

использования числовой или визуальной аналоговой шкалы (например, «По шкале от 1 до 10, насколько пациенты готовы рассмотреть возможность внесения этого изменения в диету или физические упражнения?»). Эта оценка может помочь пациенту и врачу распознать амбивалентность, что является важным шагом в изменении поведения.

**Обоснование участия семьи.** Если возможно, нужно использовать семейные поведенческие подходы к лечению детского ожирения, включая хотя бы одного из основных родителей или опекунов ребенка [12]. Исследования показали, что ориентация на родителя как на важного агента изменения поведения, с ребенком или без него, более эффективна для долгосрочного контроля веса, чем направленность только на ребенка без участия родителей [4, 9, 30].

Участие родителей или основных опекунов в качестве «агентов изменений» важно при контроле веса в педиатрии и подтверждается существенными клиническими данными [10].

- *Нужно избегать давления и критики* – обсуждение стратегии с родителями, необходимы для избежания ненадлежащего давления на ребенка, особенно на детей школьного возраста. Нужно посоветовать родителям не дразнить ребенка из-за его веса, а также избегать комментариев, посвященных весу или внешнему виду, связанному с весом («разговоры о весе»), даже если комментарии сформулированы как комплименты или сосредоточены на других людях, а не на ребенке. Точно так же нужно поощрять семью на разговоры о еде на здоровом выборе и здоровом пищевом поведении, а не на диете (т. е. на ограничении калорий с целью снижения веса).

«Разговоры о весе» членов семьи связаны с последующим увеличением веса, снижением самооценки и расстройствами пищевого поведения [19]. Напротив, семейный разговор, посвященный здоровому пищевому поведению, а не диете, не связан с расстройствами пищевого поведения [3].

- *Роль стиля воспитания.* Авторитарные стили воспитания и кормления связаны с детским ожирением [36]. При таком стиле кормления родитель или опекун осуществляют высокий уровень контроля над едой ребенка:

- ✓ Оказывать неуместное давление на ребенка, чтобы он ел больше определенной пищи (как правило, продуктов, которые менее желательны для ребенка или которые родители считают «здоровыми»)

- ✓ Попытки ограничить количество или доступ к другим продуктам (как правило, к продуктам, которые больше нравятся ребенку или которые родители считают «нездоровыми»)

- ✓ Настаивать на том, чтобы дети доедали всю еду на своей тарелке, договариваться о потреблении овощей (должны заканчивать на десерт, никаких вторых порций других продуктов, пока не будут съедены овощи) или строгого ограничения размеров порций.

Несколько наводящих вопросов о том, как родители справляются с обычными ситуациями и конфликтами во время приема пищи, могут выявить эти закономерности и предоставить возможности для дальнейшего обсуждения и обучения.

- *Экономические и культурные соображения.* Экономические или культурные факторы могут ограничивать способность или желание семьи вносить изменения в рацион или физическую активность. Эти препятствия можно устранить, позволив семье решать, когда начинать процесс изменения и с какой интенсивностью они готовы добиваться контроля веса [41]. Чтобы начать обсуждение, у выбранных пациентов следует оценить следующие факторы:

- ✓ Экономические проблемы и проблемы с рабочим графиком – Нужно спросить о достаточности финансовых средств (Всегда ли у вас хватает денежных средств на приобретения продуктов питания?); жилищные условия семьи (Есть ли в вашем доме рабочая плита и/или холодильник?); наличие помощи в получении дохода, такой как талоны на питание; и есть ли/какие опекуны для помощи в планировании, приготовлении и контроле за питанием ребенка.

- ✓ Культурные факторы. Следует спросить у родителей и ребенка, что они думают о весе ребенка. Неправильное восприятие статуса веса ребенка, такое как культурное предпочтение избыточного веса у детей, может повлиять на способность семьи эффективно решать проблему. И наоборот, чрезмерная тревога по поводу веса ребенка также может мешать эффективному лечению. Чтобы решить эту проблему, важно изучить причины беспокойства у родителя или ребенка. Причины чрезмерного беспокойства могут включать переоценку риска ожирения у ребенка в будущем или личный анамнез расстройств пищевого поведения у родителя.

**Стратегии обсуждения веса.** Многие семьи, у кого есть ребенок с диагнозом ожирение болезненно относятся к обсуждению этого вопроса, что отражает широко распространенные культурные предубеждения, в том числе в медицинском сообществе [14, 29, 37]. Люди с ожирением часто сами впитывают предвзятость, что приводит к самокритике, низкой самооценке и безнадежности; эти чувства часто являются препятствием для изменения поведения. Чтобы сформировать терапевтический альянс и вовлечь семью в решение проблемы поведения, связанного с лишним весом, врачам следует тщательно избегать обвинений. Это может включать в себя обсуждение веса «по факту», но с упором на здоровье, а не на вес или внешний вид. Использование тактичного общения демонстрирует ребенку и семье, что кабинет врача является местом поддержки, а не осуждения, что необходимо для вовлечения их в изменение поведения [22]. Примеры беседы с ребенком:

- Мы начинаем обсуждение по контролю веса, признавая, что некоторые люди набирают вес легче, чем другие, в связи с генетическими особенностями. А так же стоит учитывать социальные и экологические факторы, которые способствуют увеличению веса, такие как легкодоступные высококалорийные продукты и сидячий образ жизни.

- Использование нейтральных слов, такие как «вес» или «индекс массы тела», потому что эти термины воспринимаются родителями как менее стигматизирующие и более мотивирующие, чем слова «ожирение» или «толстый» [29].

• Нужно выбирать термины, которые касаются здоровья и функционирования, а не внешнего вида. Для детей, у которых уже есть избыточный вес или ожирение, необходимо обсудить цель «дорости до здоровой массы тела» и быть «сильными и здоровыми». Следует избегать обсуждения «идеального веса» для ребенка как потому, что это движущая цель для растущего ребенка, так и потому, что выбор целевого идеального веса часто нереалистичен и приводит к разочарованию.

Подходы будут варьироваться от ребенка к ребенку и должны учитывать возраст ребенка, зрелость и общий статус развития. Врач может сначала обсудить эту тему с родителем без присутствия ребенка. Это особенно важно, если ребенок подвергался насмешкам со стороны сверстников из-за веса или если есть опасения, что ребенок может неверно истолковать обсуждение. В практике общения с детьми в возрасте от 8 до 12 лет нужно часто говорить в общих чертах о весе и здоровье, связывая обсуждение с важностью здоровых привычек. Более откровенные беседы обычно проводятся с родителем наедине, чтобы предотвратить недопонимание со стороны ребенка. Для подростков отдельные беседы аналогичного содержания с пациентом и родителем могут поддержать стремление подростка к автономии, в то же время привлекая семью для поддержки.

#### Доказательства эффективности

Преобладающее количество данных свидетельствует о том, что рутинные обследования и консультирование в некоторой степени эффективны для профилактики и лечения ожирения у детей.

Имеющиеся ограниченные данные свидетельствуют о том, что для эффективности важны следующие факторы [1, 5, 7, 23, 45]:

- Раннее вмешательство
- Оценка ожирения и связанных с ним сопутствующих заболеваний в практике первичной медико-санитарной помощи.

- Интенсивность/частота вмешательства

Консультирование как по диете, так и по физической активности (а не только по одному из них).

Эффективность широко варьируется среди пациентов, вероятно, в зависимости от готовности/мотивации, возраста пациента, социально-культурных и экономических барьеров, а также генетических или других фиксированных факторов, которые способствуют ожирению.

#### Профилактические вмешательства.

Метаанализ *Brown T., Moore T.H., Hooper L., et al.* показал, что профилактические вмешательства привели к умеренному снижению ожирения по сравнению с контрольными группами [5]. Например, вмешательства в области физической активности у детей в возрасте от 6 до 12 лет привели к средней разнице в индексе массы тела (ИМТ)  $-0,1 \text{ кг/м}^2$  (95% ДИ от  $-0,14$  до  $-0,05$ ). Хотя величина эффекта невелика, это представляет собой клинически важную разницу в популяции. Наиболее устойчивыми стратегиями были вмешательства, направленные как на диету, так и на физическую активность для детей дошкольного возраста, а также на физическую активность с диетой или без нее для детей

школьного возраста или подростков. Поскольку стратегии вмешательства и результаты сильно различались среди включенных исследований, эффект каждого компонента вмешательства не ясен.

Соответственно, руководящие принципы и программы призывают к улучшению качества питания детей, в том числе:

- Разнообразная, богатая питательными веществами диета с упором на овощи, фрукты и цельнозерновые продукты.

- Качественные источники белка и нежирное или обезжиренное молоко и молочные продукты

- Ограниченное потребление сахаросодержащих напитков.

- Умеренное содержание жира

- Умеренные размеры порций [49, 50].

Медицинские сообщества в Соединенных Штатах и Европе опубликовали программы, препятствующие доступу к сахаросодержащим напиткам в школах и дома и призывающие клиницистов отстаивать эти цели [11, 24]. Национальные и международные руководства рекомендуют конкретные целевые показатели физической активности от умеренной до высокой (обычно  $> 60$  минут в день для детей и подростков) и ограничение малоподвижного образа жизни. В большинстве стран уровень активности молодежи значительно ниже этих целевых показателей [40, 49, 51].

Во всем мире многие регионы и страны борются с детским ожирением с помощью образовательных мероприятий, местных программ и/или законодательства. План реализации с шестью ключевыми направлениями действий был изложен в отчете Всемирной организации здравоохранения [52]. Вмешательства сильно различаются в зависимости от местных и национальных ресурсов и культурных обычаев, и остается неясным, что может быть связано с тенденциями к улучшению, наблюдаемыми в некоторых группах населения.

Новые данные свидетельствуют о том, что вмешательство в раннем или среднем детстве может быть эффективным, чем вмешательство в подростковом возрасте [21].

Несколько исследований детей в младших возрастных группах (ясельный, дошкольный и школьный возраст) показали улучшение состояния веса [38]. В исследовании, проведенном в Швеции, поведенческое вмешательство, поощряющее выбор здоровой пищи и повышение физической активности, было более успешным для маленьких детей, чем для подростков [31]. Более того, в Соединенных Штатах дети дошкольного возраста из малообеспеченных семей, участвовавшие в комплексном вмешательстве, включавшем в себя дополнительные образовательные мероприятия по вопросам здоровья и питания, поддержку семьи, ресурсы здравоохранения и работу с населением, с меньшей вероятностью возникновения ожирения во взрослом возрасте по сравнению с детьми из аналогичной контрольной группы [34]. Различия между группами были больше для женского пола или подгрупп с дополнительными факторами риска ожирения, включая проживание в районе с высоким уровнем бедности.

Программы, в которых сообщалось об успешных результатах, обычно отличались высокой интенсивностью или включали больше систем поддержки или часов контакта, чем это возможно в условиях первичной медицинской помощи. Другие исследования в этих младших возрастных группах не выявили значительного улучшения веса, но это произошло в других видах поведения, связанных с ожирением (например, при просмотре телевизора) [6]. Имеются некоторые свидетельства того, что использование мотивационного интервьюирования в менее интенсивных вмешательствах может иметь длительные положительные эффекты [8] с последующим наблюдением до двух лет [33].

Доказательная база в этой возрастной группе все еще мала, а оптимальный вид и сроки вмешательства остаются неясными. Тем не менее эти результаты требуют дальнейшего изучения ранних вмешательств для профилактики и лечения ожирения. Исследования не определили оптимальные подходы к вмешательству, основанные на возрастных группах детей, хотя считается, что дети должны все больше вовлекаться в консультативный диалог и им должна быть предоставлена автономия в принятии решений о лечении по мере взросления [43].

Согласно большинству имеющихся данных, для улучшения веса ребенка необходимы длительные часы контакта с врачами. Например, систематические обзоры пришли к выводу, что поведенческие вмешательства средней или высокой интенсивности (определяемые как 26-75 часов или >75 часов контакта с врачом соответственно) эффективны для достижения краткосрочного (до 12 месяцев) снижения веса у детей [25]. Вмешательства такого уровня интенсивности обычно нецелесообразны для использования в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, если не имеется достаточного количества услуг диетологов или других специализированных консультантов, которые легко доступны и финансируются.

Вмешательства низкой интенсивности (менее 25 часов контакта с врачом, обычно в течение трех-шести месяцев) возможны в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, хотя имеется ограниченная доказательная база, подтверждающая их эффективность. Клинические испытания показывают, что эти низкоинтенсивные вмешательства для лечения детского ожирения обычно имеют слабые или непостоянные эффекты [39]. Тем не менее, в одном рандомизированном исследовании управляемого вмешательства по самопомощи сообщалось о скромных, но значительных преимуществах в отношении ожирения через шесть месяцев наблюдения [35]. Программа состояла из одночасового инструктажа, за которым следовали тринадцать 20-минутных последующих сеансов (всего 5,3 часа контакта с врачом) и домашнего использования руководства по самопомощи, которое включало такие темы, как план приема пищи в режиме светофора, контроль мотивов, физическая активность, социальная поддержка и профилактика рецидивов. По сравнению с более интенсивной семейной программой поведенческого

лечения управляемая самопомощь оказала такое же влияние на ожирение.

Вполне вероятно, что низкоинтенсивные вмешательства могут иметь важное влияние на ожирение и поведение в отношении здоровья у отдельных пациентов, даже если они оказывают незначительное влияние или не оказывают никакого измеримого влияния на исследуемую популяцию в целом. Более того, метаанализы показывают, что вмешательства в образ жизни для профилактики и лечения ожирения у детей, как правило, эффективны, даже если некоторые из включенных исследований слишком малы, чтобы показать статистически значимые изменения в весовом статусе [20, 46, 47].

#### **Этапный подход при контроле веса**

Начальный этап лечения ребенка определяется множеством факторов, включая возраст ребенка, процентиль индекса массы тела (ИМТ) и предыдущую историю контроля веса на других этапах лечения. Дополнительное вмешательство для решения проблемы избыточного веса или ожирения разделено на этапы, представляющие возрастающую степень наблюдения, консультирования и вмешательства. Профилактика ожирения у детей должна быть в центре профилактической медицинской помощи. Каждое посещение по уходу за ребенком должно включать рутинный мониторинг, краткое профилактическое консультирование и устранение проблем. Ключевые шаги:

- Регулярный мониторинг
- Универсальное измерение ИМТ и нанесение результатов на график ИМТ для отслеживания изменений во времени [18, 32, 44]. Процентили ИМТ можно определить по стандартной диаграмме роста ИМТ к возрасту и использовать для классификации статуса веса.
- Рутинная оценка всех детей на наличие факторов риска, связанных с ожирением, включая:
  - ✓ Ожирение у родителей или других членов семьи
  - ✓ Диетические привычки, которые способствуют увеличению веса
  - ✓ Привычки к физической и малоподвижной активности (время, проводимое в сидячем положении, активные игры и занятия спортом)
  - ✓ Привычки сна (типичная продолжительность сна и качество сна)
  - ✓ Консультирование — оценка, цели и советы для родителей [17, 28]:
    - Условия питания в семье – нужно установить здоровые отношения при кормлении детей младшего возраста; акцентировать внимание на семейном питании детей старшего возраста.
    - Здоровые пищевые привычки – поощрение разнообразного питания; ограничение продуктов с низкой пищевой ценностью. Определение и устранение распространенных препятствий на пути к здоровому питанию, в том числе частые перекусы, привередливость в еде и плохое моделирование со стороны других членов семьи.
    - Физическая активность. Установка ограничения на время, проводимое перед экраном, и поощрение неструктурированной и структурированной физической активности в соответствии с возрастом ребенка.

• Сон. Целевое рекомендуемое время сна для каждой возрастной группы [27, 53]. Короткая продолжительность сна или нерегулярный режим сна связаны с ожирением у детей и взрослых; причинно-следственная связь была предложена, но не установлена. Доказательства связи недостаточного сна с детским ожирением и стратегии улучшения сна изложены в отдельных тематических обзорах. Усилия по профилактике сосредоточены на модифицируемом поведении, связанном с увеличением веса, хотя другие факторы, включая генетику и гестационные факторы, несомненно, способствуют риску ожирения [17].

**Заключение.** Наблюдается значительный прогресс в борьбе с детским ожирением и доступны основанные на фактических данных вмешательства в процессе развития и для различных контекстов и систем, с которыми регулярно сталкиваются дети с диагнозом ожирение и дети из групп риска. Огромные пробелы остаются в установлении точек соприкосновения между этиологией, развитием и целями вмешательства, а также временем этих вмешательств. Необходим толчок для расширения масштабов эффективных вмешательств, поскольку даже небольшие изменения веса могут оказать существенное влияние на несколько кардиометаболических показателей, что может улучшить качество и продолжительность жизни.

**Конфликт интересов** – отсутствует.

**Вклад авторов в исследование** – равноценный.

**Финансирование.** Работа не получила финансирования.

Авторы заверяют редакцию в том, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы и не подавались в редакции других печатных изданий.

#### **Литература:**

1. Al-Khudairy L. et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years // The Cochrane database of systematic reviews. 2017. № 6 (6), P. 31-51.
2. Ash T. et al. Family-based childhood obesity prevention interventions: a systematic review and quantitative content analysis // The international journal of behavioral nutrition and physical activity. 2017. № 1 (14), P.1-12.
3. Berge J.M. et al. Parent conversations about healthful eating and weight: associations with adolescent disordered eating behaviors // JAMA pediatrics. 2013. № 8 (167). P. 746–753.
4. Boutelle K.N. et al. Effect of Attendance of the Child on Body Weight, Energy Intake, and Physical Activity in Childhood Obesity Treatment: A Randomized Clinical Trial // JAMA pediatrics. 2017. № 7 (171). P. 622–628.
5. Brown T. et al. Interventions for preventing obesity in children // The Cochrane database of systematic reviews. 2019. № 7 (7), P.26-39.
6. Campbell K.J. et al. A parent-focused intervention to reduce infant obesity risk behaviors: a randomized trial // Pediatrics. 2013. № 4 (131). P. 652–660.
7. Colquitt J.L. et al. Diet, physical activity, and behavioural interventions for the treatment of overweight or obesity in preschool children up to the age of 6 years // The Cochrane database of systematic reviews. 2016. № 3 (3), P.12-25.
8. Davoli A.M. et al. Pediatrician-led motivational interviewing to treat overweight children: an RCT // Pediatrics. 2013. № 5 (132), P.1236-1246.
9. Ek A. et al. A Parent Treatment Program for Preschoolers With Obesity: A Randomized Controlled Trial // Pediatrics. 2019. № 2 (144), P.228-251.
10. Elinder L.S. et al. A Healthy School Start Plus for prevention of childhood overweight and obesity in disadvantaged areas through parental support in the school setting - study protocol for a parallel group cluster randomised trial // BMC public health. 2018. № 1 (18), P.1-13.
11. Fidler Mis N. et al. Sugar in Infants, Children and Adolescents: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2017. № 6 (65). P. 681–696.
12. Golden N.H. et al. Preventing Obesity and Eating Disorders in Adolescents // Pediatrics. 2016. № 3 (138), P.1-10.
13. Hassink S.G. et al. The Role of the Pediatrician in Primary Prevention of Obesity // Pediatrics. 2015. № 1 (136). C. e275–e292.
14. Howard J.B. et al. Obesogenic Behavior and Weight-Based Stigma in Popular Children's Movies, 2012 to 2015 // Pediatrics. 2017. № 6 (140), P.1-8.
15. Huang J.S. et al. Childhood obesity for pediatric gastroenterologists // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2013. № 1 (56). P. 99–109.
16. Jeebelle H. et al. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management // The lancet. Diabetes & endocrinology. 2022. № 5 (10). P. 351–365.
17. Klein J.D. et al. Prenatal and Pediatric Primary Care-Based Child Obesity Prevention Program: A Randomized Trial // Pediatrics. 2020. № 4 (146), P.1-11.
18. Lenders C.M. et al. Addressing Pediatric Obesity in Ambulatory Care: Where Are We and Where Are We Going? // Current obesity reports. 2016. № 2 (5). P. 214–240.
19. Lessard L.M. et al. Parental Contributors to the Prevalence and Long-term Health Risks of Family Weight Teasing in Adolescence // The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine. 2021. № 1 (69). P. 74–81.
20. Louise J. et al. The effects of dietary and lifestyle interventions among pregnant women with overweight or obesity on early childhood outcomes: an individual participant data meta-analysis from randomised trials // BMC medicine. 2021. № 1 (19), P.1-15.
21. Mantovani G. et al. Recommendations for Diagnosis and Treatment of Pseudohypoparathyroidism and Related Disorders: An Updated Practical Tool for Physicians and Patients // Hormone research in paediatrics. 2020. № 3 (93). P. 182–196.
22. Martin A. et al. Physical activity, diet and other behavioural interventions for improving cognition and school achievement in children and adolescents with obesity or overweight // The Cochrane database of systematic reviews. 2018. № 3 (3), P.1-21.
23. Mead E. et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese children from the age of 6 to 11 years // The Cochrane

database of systematic reviews. 2017. № 6 (6),P.1-25.

24. Muth N.D. et al. Public Policies to Reduce Sugary Drink Consumption in Children and Adolescents // *Pediatrics*. 2019. № 4 (143),P.1-18.

25. O'Connor E.A. et al. Screening for Obesity and Intervention for Weight Management in Children and Adolescents: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA*. 2017. № 23 (317). P. 2427–2444.

26. Onis M. de, Branca F. Childhood stunting: a global perspective // *Maternal & child nutrition*. 2016. № Suppl 1 (12 Suppl 1). P. 12–26.

27. Paruthi S. et al. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine // *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2016. № 6 (12). P. 785–786.

28. Paul I.M. et al. Effect of a Responsive Parenting Educational Intervention on Childhood Weight Outcomes at 3 Years of Age: The INSIGHT Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2018. № 5 (320). P. 461–468.

29. Pont S.J. et al. Stigma Experienced by Children and Adolescents With Obesity // *Pediatrics*. 2017. № 6 (140), P.1-17.

30. Quattrin T. et al. Cost-effectiveness of Family-Based Obesity Treatment // *Pediatrics*. 2017. № 3 (140),P.1-8.

31. Ray D. et al. Barriers and facilitators to implementing practices for prevention of childhood obesity in primary care: A mixed methods systematic review // *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2022. № 4 (23),P.1-14.

32. Reifsnider E. et al. Randomized Controlled Trial to Prevent Infant Overweight in a High-Risk Population // *Academic pediatrics*. 2018. № 3 (18). P. 324–333.

33. Resnicow K. et al. Motivational interviewing and dietary counseling for obesity in primary care: an RCT // *Pediatrics*. 2015. № 4 (135). P. 649–657.

34. Reynolds A.J. et al. A Comprehensive, Multisystemic Early Childhood Program and Obesity at Age 37 Years // *JAMA pediatrics*. 2021. № 6 (175). P. 637–640.

35. Rhee K.E. et al. Guided Self-Help for Pediatric Obesity in Primary Care: A Randomized Clinical Trial // *Pediatrics*. 2022. № 1 (150),P.1-20.

36. Rollins B.Y. et al. Alternatives to restrictive feeding practices to promote self-regulation in childhood: a developmental perspective // *Pediatric obesity*. 2016. № 5 (11). P. 326–332.

37. Rubino F. et al. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity // *Nature medicine*. 2020. № 4 (26). P. 485–497.

38. Seburg E.M. et al. A Review of Primary Care-Based Childhood Obesity Prevention and Treatment Interventions

// *Current obesity reports*. 2015. № 2 (4). P. 157–173.

39. Sim L.A. et al. Brief Primary Care Obesity Interventions: A Meta-analysis // *Pediatrics*. 2016. № 4 (138),P.1-14.

40. Sluijs E.M. F. van et al. Physical activity behaviours in adolescence: current evidence and opportunities for intervention // *Lancet (London, England)*. 2021. № 10298 (398). P. 429–442.

41. Smith J.D. et al. An individually tailored family-centered intervention for pediatric obesity in primary care: study protocol of a randomized type II hybrid effectiveness-implementation trial (Raising Healthy Children study) // *Implementation science : IS*. 2018. № 1 (13),P.1-15.

42. Styne D.M. et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017. № 3 (102). P. 709–757.

43. Toussaint N. et al. A preschool-based intervention for Early Childhood Education and Care (ECEC) teachers in promoting healthy eating and physical activity in toddlers: study protocol of the cluster randomized controlled trial PreSchool@HealthyWeight // *BMC public health*. 2019. №1 (19), P.1-8.

44. Tucker S. et al. The Most Undertreated Chronic Disease: Addressing Obesity in Primary Care Settings // *Current obesity reports*. 2021. № 3 (10). P. 396–408.

45. Turer C.B. et al. Association of Clinician Behaviors and Weight Change in School-Aged Children // *American journal of preventive medicine*. 2019. № 3 (57). P. 384–393.

46. Wright D.R. et al. The cost of a primary care-based childhood obesity prevention intervention // *BMC health services research*. 2014. (14),P.1-7.

47. Yeager L.J., Karp S.M., Leming-Lee T.S. Barriers to the Implementation of Pediatric Overweight and Obesity Guidelines in a School-Based Health Center // *The Nursing clinics of North America*. 2019. № 1 (54). P. 159–168.

48. Kognito - Practice-based digital learning experiences URL: <https://kognito.com/> (accessed: 17.04.2023).

49. Dietary Guidelines for Americans. URL: <https://www.dietaryguidelines.gov/node?page=1> (accessed: 17.04.2023).

50. Food and Nutrition Service. URL: <https://www.fns.usda.gov/cn/nutritional-standards-school-meals> (accessed: 17.04.2023).

51. Guidelines on physical activity, sedentary behaviour and sleep for children under 5 years of age. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311664> (accessed: 17.04.2023).

52. Ending childhood obesity implementation plan: executive summary report of the commission on.

53. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations // *Pediatrics*. 2016. № 2 (138).

#### Корреспондирующий автор:

**Бахтыбай Әкімжан Мұратұлы** – магистрант по специальности «Общественное здравоохранение», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400, г.Семей, Шакарима 14 кв 83

**E-mail:** akimzhan.bakhtybay@gmail.com

**Телефон:** +7 705 970 47 85

Получена: 31 Мая 2023 / Принята: 10 Августа 2023 / Опубликовано online: 31 августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.025

УДК 616-009.614. - 617-053.2

## **ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК ЭТАПОВ СТАНОВЛЕНИЯ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ, СРЕДСТВ ДОСТАВКИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ И СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ОДНОСТОРОННИХ ОПЕРАЦИЙ НА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЯХ**

**Ернар Д. Мамыров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4070-2165>

**Даулет У. Мамыров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7887-1736>

**Йошихиро Носо**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3477-1260>

**Марат К. Сыздыкбаев**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>

<sup>1</sup> Кафедра неотложной медицины, Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Кафедра Управления службами здравоохранения, Международный Университет г. Хиросима, Япония;

<sup>3</sup> Кафедра госпитальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение.** В настоящее время, несмотря на то, что имеется большое количество литературы и объем данных по показаниям, противопоказаниям, технике проведения, и необходимом оборудовании для правильного выполнения спинальной анестезии (СА) остаются недостаточно изученными проблемы повышения эффективности и безопасного применения СА, а также снижение количества осложнений. С этим связана актуальность предпринятого нами исследования. Для полноты восприятия, а возможно и для оптимизации технических моментов СА, с целью минимизации рисков, связанных с данным видом анестезии, специалистам, рутинно проводящим данный вид анестезии и повсеместно сталкивающимся с различными осложнениями субарахноидальной пункции и введением местного анестетика, полезно знать историю регионарной анестезии, эволюцию оборудования для проведения СА, а также современные тенденции в данном виде обезболивания.

**Цель.** Провести анализ литературы, отражающей актуальные сведения о развитии спинальной анестезии от самых первых свидетельств, вплоть до наиболее продвинутых методик СА, истории развития спинальных игл, возможных осложнениях связанных с техникой спинальной пункции, а также обоснованного выбора наиболее безопасного и эффективного метода анестезиологического пособия.

**Стратегия поиска.** В данное исследование были включены публикации, взятые для анализа из наиболее актуальных баз данных, таких как: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, e-library и cyberleninka. Ключевые запросы включали следующие термины: региональная анестезия, спинальная анестезия, односторонняя спинальная анестезия, игла для спинальной анестезии, электронейростимуляция. Глубина поиска составила преимущественно до 10 лет, однако были рассмотрены работы и более ранних лет, имеющих значительную научную ценность. Первично согласно поисковым запросам было найдено 113 статей, из них для обзора было отобрано 76 работ.

**Результаты и выводы.** В представленном историческом обзоре спинальной анестезии нами был объединен, как ранний, так и более поздний опыт научного и клинического применения спинальной анестезии в историческом контексте. Изложена история появления предпосылок и первых случаев применения спинальной анестезии, этапы изобретения различных типов игл и локальных анестетиков, а также особенности техники СА на различных спинальных уровнях.

Представленные в статье данные, позволяют по-новому взглянуть на известные методы обезболивания, а предложенные авторами пути модернизации спинальной анестезии позволяют в полной мере раскрыть потенциал для, казалось бы, стандартного рутинно применяющегося врачами практиками метода обезболивания и помогают нам в его усовершенствовании, как в научном, так и в клиническом аспекте.

**Ключевые слова:** региональная анестезия, спинальная анестезия, односторонняя спинальная анестезия, игла для спинальной анестезии, электронейростимуляция.



## Summary

**HISTORICAL OUTLINE OF THE STAGES OF DEVELOPMENT OF SPINAL ANESTHESIA, DELIVERY EQUIPMENT FOR LOCAL ANESTHETICS AND CURRENT TRENDS IN PAIN MANAGEMENT OF UNILATERAL OPERATIONS ON THE LOWER EXTREMITIES****Yernar D. Mamyrov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4070-2165>**Daulet U. Mamyrov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7887-1736>**Yoshihiro Noso**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3477-1260>**Marat K. Syzdykbaev**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111><sup>1</sup> Department of Emergency Medicine, Pavlodar Branch of NCJSC "Semey Medical University" Pavlodar, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> Department of Health Services Management, Hiroshima International University, Hiroshima, Japan;<sup>3</sup> Department of Surgery, Anesthesiology and Reanimatology, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** There is a large amount of literature and a wealth of data on indications, contraindications, administration technique, and the necessary equipment for the correct performance of spinal anesthesia (SA). For completeness of perception and possibly also to optimize the technical aspects of SA, in order to minimize the risks associated with this type of anesthesia, it is useful for specialists who routinely perform this type of anesthesia and encounter various complications of subarachnoid puncture and the introduction of a local anesthetic to know the history of regional anesthesia, the evolution of SA equipment, as well as current trends in this type of anesthesia.

**Aim.** To analyze the literature reflecting the current information on the development of spinal anesthesia from the very first evidence, to the most advanced SA techniques, the history of the development of spinal needles, possible complications associated with the spinal puncture technique, as well as an informed choice of the safest and most effective method of anesthesia.

**Search strategy.** This study includes publications taken for analysis from the most relevant databases such as PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, e-library and cyberleninka. Key queries included the following terms: regional anesthesia, spinal anesthesia, unilateral spinal anesthesia, spinal anesthesia needle, electrical nerve stimulation. The depth of the search is mainly up to 10 years, however, there were also works of earlier years that have significant scientific value. Initially, according to search queries, 113 articles were found, of which 76 were selected for review.

**Results and conclusions.** This historical overview of spinal anesthesia combines both early and more recent experience of the scientific and clinical use of spinal anesthesia in a historical context. The history of the appearance of the prerequisites and the first cases of the use of spinal anesthesia, the stages of the invention of various types of needles and local anesthetics, as well as the features of the SA technique at various spinal levels are outlined.

The data presented in the article allow us to take a fresh look at the known methods of anesthesia, and the ways of modernizing spinal anesthesia proposed by the authors allow us to fully unlock the potential for a seemingly standard method of anesthesia and help us to improve it both in scientific and clinical aspects.

**Keywords:** *regional anesthesia, spinal anesthesia, unilateral spinal anesthesia, spinal anesthesia needle, electrical nerve stimulation.*

## Түйіндеме

**ЖҰЛЫН АНЕСТЕЗИЯСЫНЫҢ ДАМУ КЕЗЕҢДЕРІНІҢ, ЖЕРГІЛІКТІ АНЕСТЕТИКТЕРДІ ЖЕТКІЗУ ҚҰРАЛДАРЫНЫҢ ЖӘНЕ АЯҚ-ҚОЛДАРДАҒЫ БІРЖАҚТЫ ОПЕРАЦИЯЛАРДЫҢ АУЫРСЫНУЫН БАСҚАРУДАҒЫ ЗАМАНАУИ ТЕНДЕНЦИЯЛАРДЫҢ ТАРИХИ СХЕМАСЫ****Ернар Д. Мамыров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4070-2165>**Даулет У. Мамыров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7887-1736>**Йошихиро Носо**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3477-1260>**Марат К. Сыздықбаев**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111><sup>1</sup> Шұғыл медицина кафедрасы, "Семей Медицина университеті" КЕАҚ Павлодар филиалы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы;<sup>2</sup> Денсаулық сақтау қызметтерін басқару кафедрасы, Хиросима Халықаралық университеті, Хиросима қ., Жапония;<sup>3</sup> "Семей Медицина университеті" КЕАҚ, Госпитальдық хирургия, анестезиология және реаниматология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Бүгінгі таңда көптеген әдебиеттерде жұлын анестезиясын орындау көрсеткіштері және қарсы көрсеткіштер, жүргізу техникасы, оны дұрыс орындау үшін қажетті құрал-жабдықтар туралы көлемді мәліметтер

бар. Анестезияның осы түрімен байланысты тәуекелдерді азайту мақсатында, анестезияның осы түрін жүйелі түрде жүргізетін және субарахноидальды пункцияның әртүрлі асқынуларымен және жергілікті анестетикті енгізумен барлық жерде кездесетін мамандарға қабылдаудың толықтығы үшін және ЖА-ның техникалық сәттерін оңтайландыру үшін аймақтық анестезияның, ЖА жүргізуге арналған құрал-жабдықтардың даму тарихын білу, сонымен қатар қазіргі заманғы анестезиялардың жаңа түрін білу пайдалы болып табылады.

**Зерттеу мақсаты.** Жұлын анестезиясының дамуы туралы өзекті мәліметтерді алғашқы деректерден бастап, ЖА-ның ең озық әдістеріне дейін, жұлындық инелерінің даму тарихын, жұлын пункциясы техникасымен байланысты ықтимал асқынуларды, сондай-ақ анестезиологиялық құралдың ең қауіпсіз және тиімді әдістеріне негізделген таңдауды көрсететін әдебиеттерге талдау жүргізу.

**Іздеу стратегиясы.** Бұл зерттеуге PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, e-library және cyberleninka сияқты ең өзекті дерекқорлардан алынған жариялымдар қарастырылады. Негізгі терминдерге кірді: аймақтық анестезия, жұлын анестезиясы, бір жақты жұлын анестезиясы, жұлын анестезиясының инесі, электроневростимуляция. Іздестіру барысында негізінен 10 жылға дейінгі, бірақ ғылыми маңызы бар жұмыстар да болды. Бастапқы қарастыру нәтижесіне сәйкес 113 мақала табылды, олардың 76-сы шолу үшін таңдалды.

**Нәтижелер мен қорытындылар.** Жұлын анестезиясының ұсынылған шолу тарихында, жұлын анестезиясын ғылыми және клиникалық қолданудың ерте және кейінгі тәжірибесін біріктіреді. Жұлын анестезиясының алғышарттары мен алғашқы жағдайларының пайда болу тарихы, инелер мен жергілікті анестетиктердің әртүрлі түрлерін ойлап табу кезеңдері, сондай-ақ әртүрлі жұлын деңгейлеріндегі ЖА техникасының ерекшеліктері көрсетілген.

Мақалада келтірілген мәліметтер ауырсынуды басқарудың белгілі әдістеріне жаңа көзқараспен қарауға мүмкіндік береді, ал авторлар ұсынған жұлын анестезиясын модернизациялау жолдары анальгезияның стандартты болып көрінетін әдісінің әлеуетін толық ашуға мүмкіндік береді және оны ғылыми және клиникалық аспектілерде тереңірек жетілдіруге көмектеседі.

**Түйін сөздер:** аймақтық анестезия, жұлын анестезиясы, бір жақты жұлын анестезиясы, жұлын анестезиясының инесі, электроневростимуляция.

#### **Библиографическая ссылка:**

Мамыров Е.Д., Мамыров Д.У., Носо Йо., Сыздықбаев М.К. Исторический очерк этапов становления спинальной анестезии, средств доставки местных анестетиков и современные тенденции обезболивания односторонних операций на нижних конечностях // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 200-212. doi 10.34689/SH.2023.25.4.025

Mamyrov Y.D., Mamyrov D.U., Noso Yo., Syzdykbaev M.K. Historical outline of the stages of development of spinal anesthesia, delivery equipment for local anesthetics and current trends in pain management of unilateral operations on the lower extremities // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 200-212. doi 10.34689/SH.2023.25.4.025

Мамыров Е.Д., Мамыров Д.У., Носо Йо., Сыздықбаев М.К. Жұлын анестезиясының даму кезеңдерінің, жергілікті анестетиктерді жеткізу құралдарының және аяқ-қолдардағы біржақты операциялардың ауырсынуын басқарудағы заманауи тенденциялардың тарихи схемасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б. 200-212. doi 10.34689/SH.2023.25.4.025

#### **Введение**

На сегодняшний день данные литературы показывают, что все еще имеется недостаточное число методик по наиболее эффективному использованию спинальной анестезии (СА). В частности, в большинстве случаев спинальная анестезия используется в вариантах, изложенных в руководствах, опубликованных 30-50 лет назад. Сравнительно редко используются комбинированные и сочетанные методы спинальной анестезии. Вместе с тем, за последние десятилетия появилось много различных аппаратов и разных спинальных игл, применение которых потенциально может расширить пределы применения спинальной анестезии. Также, в литературе появились данные об изобретении новых методик спинальной анестезии, защищенных патентами на изобретение. Отсюда для полноты восприятия, а возможно и для оптимизации технических моментов СА, с целью минимизации рисков и осложнений, связанных с данным видом анестезии, специалистам, рутинно проводящим данный вид анестезии и повсеместно

сталкивающимся с различными осложнениями субарахноидальной пункции, и введением локального анестетика, необходимо знать историю регионарной анестезии, эволюцию по изобретению и внедрению оборудования для проведения СА, а также современные тенденции в данном виде обезболивания.

**Цель исследования.** Провести поиск и анализ литературы относительно способа спинальной анестезии и ее модификаций, позволяющий выделить наиболее безопасные и эффективные техники спинальной анестезии.

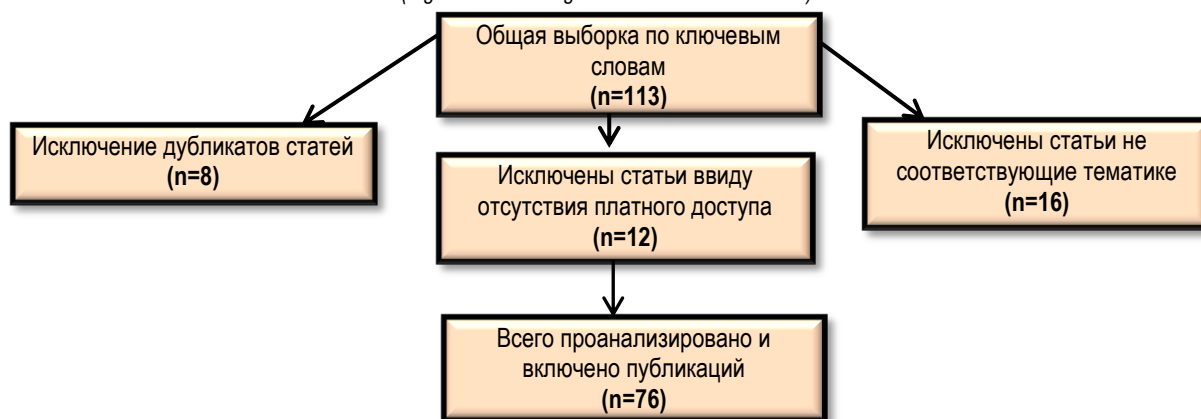
**Стратегия поиска.** В данное исследование включены публикации, взятые для анализа из наиболее актуальных баз данных, таких как PubMed, Embase, Scopus и Web of Science, e-library, cyberleninka. *Критериями включения статей являлись:* полноценные научные труды, такие как мета-анализы, систематические обзоры, статьи, книги, патенты на английском и русском языках. *Критериями исключения являлись:* статьи на других иностранных языках кроме русского и английского, абстракты (резюме), газетные статьи, статьи с

неподтвержденной научной информацией а также исследования с признаками нарушения методологии проведения клинических, обсервационных и любых других исследований. Ключевые запросы включали следующие термины: региональная анестезия, спинальная анестезия, односторонняя спинальная анестезия, игла для спинальной анестезии, электронейростимуляция. Глубина поиска составила преимущественно до 10 лет, однако были и работы более ранних лет (1885г., 1900г., 1914г. и др.), имеющих весомую научную ценность в части хода развития

спинальной анестезии. Первично согласно поисковым запросам и ключевым словам, было найдено 113 статей, далее было исключено 8 дубликатов статей, преимущественно русскоязычных, опубликованных в базах e-library и cyberleninka. Также было исключено 12 работ, опубликованных в зарубежных базах данных, требующих платного доступа к полному тексту. В дополнение было исключено 16 научных трудов не соответствующих тематике обзора. Итого из 113 статей для обзора было отобрано 76 научных трудов.

Алгоритм отбора источников представлен на рис.1.

**Рисунок 1. Схема отбора статей**  
(Figure 1. Flow diagram of materials extraction)



**История спинальной анестезии**

Спинальная анестезия (СА) широко применяется и является весьма популярным методом обезболивания при различных оперативных вмешательствах, а также при состояниях, требующих качественной анальгезии. Спинальная анестезия, как метод, прошла достаточно тернистый путь, до того вида, какой мы знаем ее сейчас и которой мы повсеместно пользуемся. Исторически впервые спинномозговая жидкость была упомянута Гиппократом как «вода в мозге», после попыток лечения гидроцефалии путем пункции желудочков головного мозга еще в V веке до нашей эры. Упоминания о ликворе также встречались и позднее, однако первым исследователем, описавшим в 1825 году ликвороциркуляцию и давшим ему соответствующее название, был Франсуа Маджанди, которого называют «отцом экспериментальной физиологии» [67].

В те времена наука развивалась весьма интенсивно, а единственно действенным методом обезболивания в 19 веке были эфирный и кокаиновый наркоз. Однако в конце 19 века *Walter Wynter* [73] в Англии (февраль 1889 года), а через год после него *Heinrich Quincke* [76] в Германии (декабрь 1890 года), независимо друг от друга внедрили люмбальную пункцию. Господин Wynter сообщил о своих внедрениях только в 1891 году в журнале *The Lancet*, в то время как г-н Quincke, на тот момент детально описав технику ее выполнения, уже прослыл основоположником люмбальной пункции. Оба вышеназванных исследователя выполняли пункцию твердой мозговой оболочки с целью лечения гидроцефалии при туберкулезном менингите.

Введение анестетика субарахноидально, впервые было выполнено в 1885 году *James Leonard Corning* – американским неврологом из Нью-Йорка. Во время

экспериментов над действием кокаина на спинномозговые нервы собак, он случайно повредил твердую мозговую оболочку между двумя поясничными позвонками собаки, тем самым вызвав паралич нижних конечностей в результате проникновения раствора кокаина. Следовательно, *J.L. Corning* непреднамеренно провел первую спинномозговую анестезию. Далее г-н Corning применил данный метод у мужчины, с преждевременным семяизвержением, результатом этого стал временный паралич нижней половины тела после инъекции. Впоследствии он также применил данную технику при различных неврологических расстройствах и назвал результирующее явление – «спинномозговая анестезия». Однако, несмотря на свои успехи, *J.L. Corning* не применял спинальную анестезию при хирургических операциях, но он увидел в этой технике большой потенциал, и по праву признан одним из первооткрывателей спинальной анестезии [31].

Огромный вклад в историю развития анестезиологии внес немецкий исследователь *Carl August Bier* (1861-1949), который известен как «отец спинномозговой анестезии». Вместе со своим ассистентом *August Hildebrandt* (1868-1954) г-н Bier, 16 августа 1898 года предприняли попытку провести спинномозговую анестезию друг другу. Первым испытуемым был сам С.А. Bier. *Hildebrandt* попытался провести пункцию субарахноидального пространства и ввести 0,5 мл 1,0% раствора кокаина, однако данная манипуляция не увенчалась успехом, так как были сложности в подсоединении шприца к игле – они элементарно не подошли друг к другу, как результат – значимая потеря спинномозговой жидкости и самого раствора кокаина. Также упоминается, что во время пункции С.А. Bier почувствовал резкую, однако умеренную по силе боль в ноге. После неудачной попытки проведения

спинальной анестезии, исследователи поменялись местами, после чего спинномозговая анестезия была выполнена удачно. Было введено 0,5 мл 1% р-ра кокаина, и были подробно описаны явления поочередного выключения болевой, тактильной, температурной чувствительности, ставшие сегодня для нас классическими. Между тем, наряду с успешным выполнением спинальной анестезии, исследователи также столкнулись и с осложнениями, нередко встречающимися и в наши дни: неудачный блок, контакт иглы с корешками спинного мозга, а также постпункционная головная боль, с которой исследователи боролись, согласно их описанию, в течении девяти дней. Полученные данные и опыт, связанный с вышеупомянутыми осложнениями, с которым столкнулся С.А. Бьер, как на собственном опыте, так и на шести других пациентах, он подробно описал в своей статье в журнале немецкой хирургии в 1899 году [23].

Примечательно, что Carl August Bier и г-н Quincke работали в одной и той же «Королевской хирургической клинике» в г. Киль (Германия) в одно и то же время. Bier был знаком с г-ном Quincke лично и с его передовыми методиками, и возможно даже одолжил его иглы.

Также, необходимо отметить, что в литературе идут споры касательно первенства изобретения метода спинальной анестезии, так G. Marx сравнил данные, приведенные в подлинниках публикаций исследователей *Coming*, *Bier* из Германии и *Tuffier* из Франции, где на основании приведенных данных дает оценку методу *J.L. Coming* и делает вывод, что пункция Корнинга была проведена вне твердой мозговой оболочки, то есть была достигнута эпидуральная анестезия в современном ее понимании. Таким образом, автор считает, что лавры первенства в изобретении спинальной анестезии заслуживает именно August Bier [52].

Вести касательно нового метода обезболивания распространились с неимоверной скоростью, ибо данный метод позволял в значительной мере расширить границы хирургической службы того времени. Учитывая это, уже через два месяца, в том же 1899 году 10 ноября *Rudolph Matas* один из основоположников сосудистой хирургии из Нового Орлеана (США), вместо раствора кокаина, в качестве рабочего анестетика – применил раствор морфина, и стал первым кто применил субарахноидальную аналгезию наркотическим анальгетиком в США, и возможно первым кто применил раствор морфина интратекально [56].

Звание пионеров спинальной анестезии также по праву принадлежит и Румынским коллегам. Так, 29 декабря 1899 года была проведена первая спинальная анестезия в Румынии профессором *Severeanu*, в частности был введен кокаин спинально на люмбальном уровне [32, 64]. Также важно упомянуть, что по прошествии чуть более недели, 7 января 1900 года румынский хирург *Racoviceanu-Pitești* уже вводит смесь кокаина с морфином и также добивается качественной анестезии у 8-ми пациентов [61]. Эти два события создали благоприятный фон для другого выдающегося хирурга и ученого Румынии – *Thoma Ionescu*, который со своим ассистентом *Amza Jianu* активно продвигали спинальную анестезию.

Долгое время с момента изобретения субарахноидальной анестезии, вплоть до 1908 года, область применения спинальной анестезии была

ограничена нижним этажом брюшной полости, и любые попытки использовать этот вид обезболивания на более высоких уровнях оказывались безуспешными. Профессор *Thoma Ionescu*, благодаря непрерывным разработкам в этом направлении, и богатому опыту, разрушил эту концепцию и заключил, что «в руках одаренного хирурга, спинальная пункция на всем протяжении от атлanto-окципитального и до крестцового уровней выполняема без значительного риска». Ионеску и Хиану нередко использовали цервикальный доступ на уровне С3-С4 позвонков. Они доложили о своих успехах и опыте в спинальной анестезии на международном конгрессе хирургов в Брюсселе в 1901 году [44]. Несмотря на это, метод спинальной анестезии, как описывал сам Ионеску, «был слишком инновационным» и требовал дальнейшего изучения. После чего, в 1919 году он опубликовал первую в истории монографию по спинальной анестезии, под названием «*La Rachianesthésie Générale*» [45].

Стоит отметить, что профессор *Thoma Ionescu* проводил множественные демонстрации и хирургические операции под спинальной анестезией в Лондоне, Нью-Йорке (Mount Sinai Hospital), Филадельфии (Pennsylvania University), в Чикаго, а также в клинике Мейо. В ходе этих демонстраций, он был отмечен по достоинству учеными и практическими врачами этих клиник, особо известными из них были *Уильям и Чарльз Мейо*, а также известный нейрохирург Чарльз Фрейзер. В качестве признания заслуг *Thoma Ionescu* в развитии хирургической отрасли, в 1909 году он был приглашен в Белый Дом президентом США Уильямом Говардом Тафтом, где в ходе встречи поблагодарил профессора за неоценимый вклад в «облегчение страданий пациентов» [16, 59].

С течением времени, исследования в отношении спинальной анестезии не прекращались, поскольку, оставалось множество нерешенных вопросов касательно осложнений, как во время операции, так и послеоперационных. Вопросами распространения вводимого анестетика в субарахноидальном пространстве занимался доктор из Англии *Arthur Barker* (London, UK). Он разработал смесь раствора стоваина 10%, глюкозы 5% и дистиллированной воды 85%, для получения гипербарического раствора для субарахноидального введения с целью контроля его распространения [20]. В своей статье в медицинском журнале Британии от 1907 года, он описал свои эксперименты со стеклянной моделью позвоночного канала. Доработанная и усовершенствованная теория и эксперименты Баркера получили свое развитие в «седельном блоке», который они называли низкой спинальной анестезией, ограниченной перианальной областью, в деталях описанном американскими учеными *J. Adriani u D. Roman-Vega* в 1946 году [13].

Обобщая и анализируя деятельность вышеуказанных врачей-исследователей можно отметить тот факт, что весьма острой на тот момент проблемой являлась плохая управляемость анестезии. Вернемся к труду профессора Тома Ионеску – «общая спинальная анестезия», в нем автор, проделав колоссальную работу по изучению субарахноидальной анестезии, и с учетом имевшихся данных и опыта его коллег, внедривших спинальную анестезию в Румынии

с 1899 года (*C. Severeanu, R. Pitesti*), детально описывают области применения данного вида анестезии в зависимости от уровня пункции. Автор в своей работе выделил основные уровни пункции и введения местного анестетика, в зависимости от объема предстоящей операции:

1) средне-шейный (C3-C4 либо C4-C5) – происходит анестезия области головы и шеи

2) шейно-дорсальный (C7-Th1) – область груди и верхних конечностей

3) дорсально-поясничный (Th11-Th12 либо Th12-L1) – анестезия области живота, нижних конечностей и половых органов

4) пояснично-крестцовый (L5-S1) – анестезия области таза, промежности и перианальной области. Ими проводилась пропаганда этого вида анестезии открывающая возможность выполнения хирургических вмешательств «от макушки головы до стоп». Между тем, оставалось множество нераскрытых нюансов в самой технике анестезии, один из которых, автор выделил отдельно: «не всегда границы анестезии совпадают с ожидаемыми».

Таким образом, не без оснований, можно предположить, что прогрессивные доктора-исследователи того времени потому и были таковыми, что постоянно боролись с неизвестностью, связанной с безопасностью и качеством выполненной анестезии. Ведь многие из них были практикующими хирургами, которые самостоятельно выполняли спинальную анестезию непосредственно перед проводимой ими же операцией. Были изобретены стеклянная модель позвоночного канала для понимания процессов распространения анестетика в нем, различные комбинации анестетиков, как широко известных на то время, и применяемых повсеместно, так и весьма инновационных и открыто рискованных к применению.

#### **Риски и осложнения спинальной анестезии**

Параллельно с распространением спинальной анестезии, проводилась работа по изучению ее осложнений. Так, начиная с описания August Bier в 1899 году осложнений спинальной пункции, до сегодняшнего дня накопились огромные массивы данных, которые можно обобщить следующим образом.

Технически, спинальная анестезия проводится медиально в поясничной области на уровне среднего и нижнего поясничного отдела [63]. Чтобы избежать повреждения спинного мозга, а также для минимизации воздействия интратекально вводимых анестетиков на верхние грудные и шейные отделы, иглу для спинномозговой анестезии обычно вводят в промежутке L3-L4 или L4-L5. Травма спинного мозга наиболее вероятна при выборе более высоких межпозвоночных промежутков, особенно у пациентов с ожирением [24].

При введении иглы, последняя, достигает эпидурального пространства, и, не вынимая стилет, выполняется прокол твердой мозговой оболочки. Известно, что анестезиологи также ориентируются на чувство т.н. «провала» и «щелчка» при проколе ТМО, которое является субъективным критерием, что, по мнению некоторых авторов, может быть различным по силе в зависимости от типа кончика иглы, ее диаметра и анатомических особенностей пациента. Так,

вышеназванные субъективные критерии становятся более размытыми при применении атравматических игл с карандашеобразной заточкой типа Pencil-point [42]. При этом, ощущения при проколе твердой мозговой оболочки иглами, которые проводят через интродьюсер ввиду большой гибкости тонких игл, начиная с 25Gauge могут практически полностью отсутствовать. Основным же объективным критерием, при классической СА, является истечение ликвора из просвета спинальной иглы [23, 53]. В то же время, при применении тонких игл от 27G просвет иглы настолько мал, что для получения ликвора в канюле иглы иногда требуется ждать его появления в павильоне иглы от 20 до 40 секунд [62].

Большое количество работ было посвящено осложнениям, являющимся общими для спинальной и эпидуральной анестезии. Одним из основных является интраоперационная гипотония после наступления симпатической блокады, которая варьирует от 13% до 33% у общехирургических больных [37, 40], и до 70-90% у акушерских пациентов [36]. Даже с учетом проведения предоперационной инфузионной нагрузки, частота развития гипотонии могла достигать по их данным 40% и более [74].

Наряду с гипотонией, необходимо учитывать высокий риск получения постпункционной головной боли (ППГБ), частота которой по данным одних авторов составляет 0,16-1,3% случаев [38], по данным других от 1 до 40% [21] в зависимости от типа, диаметра иглы и ее направления, наличия сопутствующих факторов риска и компетенции врача анестезиолога. Сопутствующим, неприятным осложнением можно назвать послеоперационную острую задержку мочи при СА с частотой от 5% до 70% случаев [18]. Необходимо помнить также и о развитии более выраженных неврологических нарушений со стороны пациента при двухсторонней спинальной блокаде, что повышает частоту таких нарушений, как упомянутые выше расстройства функции мочевого пузыря и слабость в нижних конечностях после анестезии. Субтотальный и тотальный спинальный блок при применении гипобарических растворов местных анестетиков (МА), системная токсичность местных анестетиков (СТМА), эпидуральная гематома и гематома позвоночного канала и другие осложнения, также имеют место в современной практике [15, 68, 72]. Вместе с тем, спинальная анестезия в классическом исполнении продолжает широко применяться при операциях на нижнем этаже брюшной полости, нижних конечностях, в том числе при варикозно-расширенных венах (ВРВ) нижних конечностей.

#### **Односторонняя спинальная анестезия**

Одним из решений для предупреждения и снижения числа осложнений спинальной анестезии стало применение односторонней спинальной анестезии (ОСА), концепция которой была разработана и предложена в 1961 году *Tanasichuk M.A. с соавт.*, где авторы отметили меньшие сдвиги центральной гемодинамики и дыхания за счет симпатической блокады только с одной стороны [69].

Технически, при ОСА, выполняется пункция субарахноидального пространства (СП) с введением местного анестетика, однако в отличие от классической

спинальной анестезии, пункция происходит в положении лежа на боку, доза анестетика, как правило, снижена на 50% от расчетной дозы для билатеральной анестезии. Также обязательна экспозиция пациента в заданном положении до 20 минут, для достижения фиксации анестетика на нервных образованиях СП [26]. В развитии строго односторонней блокады большую роль играли скорость введения МА, его объем, тип и калибр спинальных игл [5–7]. Данный вид анестезии хорошо зарекомендовал себя, как в обычных лечебных учреждениях, так и в клиниках одного дня [75], за счет своих преимуществ, в частности: достижение асимметричного распространения спинальной анестезии между оперируемой и неоперируемой сторонами [30], гемодинамическими преимуществами. Так, частота снижения артериального давления (АД) значительно ниже, в сравнении с двухсторонней СА и варьирует от 5 до 18% [14,33, 43,57], частота развития острой задержки мочи в послеоперационном периоде при применении ОСА, значительно ниже в сравнении с традиционной анестезией [11,12].

Приверженность к ОСА вызвана односторонним распространением спинальной блокады, большим комфортом в послеоперационном периоде за счет сохранения чувствительности и двигательной активности в неоперируемой конечности, высокой скоростью восстановления сенсорной и моторной чувствительности, в сравнении с традиционной СА [2, 3, 70], а также высокая рентабельность, ввиду снижения дозы вводимого анестетика от 25 до 50% [50] и снижение количества койко-дней, что значительно сокращает расходы медицинских учреждений, а также самих пациентов на лечение [25, 47, 60].

#### Недостатки ОСА

Однако, наряду со всеми преимуществами ОСА, у нее существуют и недостатки: высокая вероятность повреждения корешков спинного мозга [46], отклонение иглы от срединной линии, неудачные пункции, отсутствие истечения цереброспинальной жидкости из канюли иглы [16]. Частота удачных моносторонних блоков варьирует от 13% до 94% [22, 27–29, 34, 35], что, несомненно, не является критерием «надежного» метода анестезии и во многом зависит от квалификации анестезиолога. Строгая односторонность распространения анестетика в субарахноидальном пространстве, не всегда является достижимым показателем [55], который варьирует от 68% до 94,5%, поскольку в процессе пункции достоверно неизвестно расположение кончика иглы в субарахноидальном пространстве, поскольку игла вводится «вслепую».

#### Эволюция игл для спинальной анестезии

Усовершенствование методов и подходов спинальной пункции, вводимых растворов анестетиков было бы не столь значительно без параллельной разработки игл для доставки местного анестетика. Так, в 1841 году *Zophar Jane* из Иллинойса разработал шприц, с возможностью прикрепления к небольшому заостренному прототипу иглы, напоминающему клюв. Изнутри он был полым, с отверстием сбоку возле кончика. Впоследствии, в 1853 году, *Daniel Ferguson* разработал шприц и полый платиновый троакар с

наклонным отверстием на одной стороне, заключенным во внешнюю трубку, с аналогичным наклонным отверстием. Повернув внешний корпус, отверстия можно было сопоставить, позволяя таким образом провести инъекцию. Таким образом, *Ferguson* удостоился звания первого, кто применил полую иглу с заточенным кончиком, позволяющим прокалывать кожу.

Далее, *Alexander Wood Эдинбургский*, в 1853 году, в процессе использования иглы Фергюсона, осознал, что она может быть использована для инъекций в глубже лежащие слои кожи, таким образом, Вуд признан первым разработчиком полых иглы для подкожных инъекций [49].

*James Leonard Corning*, после открытия спинальной анестезии разработал первую спинальную иглу с интродьюсером. Основой для нее стала подкожная игла А. Вуда, которую последний изобрел в 1853 году. Материалом, из которого была изготовлена игла, был золото и «платина». Канюля была гибкой, с ограничителем иглы и установочным винтом для фиксации иглы на нужной глубине после пункции субарахноидального пространства. Интродьюсер же был коротким, с прямоугольной рукояткой [31].

В те времена не существовало определенного стандарта относительно размеров и дизайна шприцов и канюли игл, соответственно каждому изобретателю приходилось разрабатывать собственные комплекты, состоящие из шприца и игл. Это подтверждается упоминаниями о неудачной попытке проведения спинальной анестезии *August Bier* и его ассистентом *Hildebrandt*, в частности были сложности в присоединении шприца к канюле иглы [23]. Со временем, *August Bier* изобрел собственный дизайн иглы. Он посчитал неоправданным применение интродьюсеров и бужей для проведения через них более тонких игл, в результате была разработана игла более крупного калибра. Спинальные иглы Бира были размером 15G и 17G, с длинным режущим срезом и острым кончиком. Между тем, как и во всех изобретениях, в новой игле Бира были и недостатки. Она была раскритикована за причинение выраженных болей при ее введении, а также за значительное повреждение твердой мозговой оболочки (далее ТМО), приводившее к значительной потере, как ликвора, так и местного анестетика.

В 1914 году *W. Babcock*, в Нью-Йоркском медицинском журнале описал иглу, близкую по строению к игле Корнинга, однако с более тонкой канюлей для минимизации частоты постпункционных головных болей (ППГБ). В отличие от аналогов, размер иглы составлял 20G, материалом изготовления были платина и золото. Конструкция этой иглы была довольно удачной, и впоследствии, эта игла приобрела название Квинке-Бэбкока [17].

Борьба с ППГБ продолжалась, так, с целью минимизации повреждений твердой мозговой оболочки (ТМО), в 1920-х годах *Гастон Лабат*, разработал спинальную иглу с канюлей среднего калибра с коротким, но острым срезом и стилетом, кончик которого точно повторял форму среза иглы. Г. Лабат говоря о преимуществах своей иглы, сравнивал ее с клином, по его мнению, в процессе продвижения по

тканям игла не режет ткани, а всего лишь раздвигает их, и таким образом достигается снижение травматизации ТМО [48]. Прорывом в производстве медицинского инструментария было изобретение закаленной нержавеющей стали в Англии в 20-х годах прошлого столетия. Основными особенностями этой стали были коррозионная устойчивость, жесткость по отношению к деформациям и она долго сохраняла заточку без потери геометрии острия иглы. Таким образом, в процессе эволюции, с учетом научно-технических и производственных возможностей, менялись диаметры, форма и заточка срезов игл, их конфигурация, а также материалы, из которых они были изготовлены. Обычная сталь и драгоценные металлы сменились высоколегированной нержавеющей сталью, которая и по сей день используется в производстве изделий медицинского назначения.

Изучение проблемы ППГБ сконцентрировало все внимание исследователей на кончике иглы. Следующим разработчиком спинальных игл был Американский хирург *George Pitkin*, который активно продвигал спинальную анестезию как альтернативу общей анестезии, мотивируя ее большей безопасностью. Однако разработанный им кончик иглы был коротким и остро заточенным под  $45^\circ$  со стилетом, повторяющим форму кончика иглы. По мнению автора, данный дизайн иглы имел два преимущества. С одной стороны тупой срез иглы позволял четко ощущать момент прокола ТМО, с другой, комбинация тупого среза и острой заточки, после прокола ТМО формировала, по его мнению, что-то похожее на обратный клапан, который после извлечения иглы закрывался под давлением спинномозговой жидкости (далее-СМЖ), и препятствовал истечению ликвора [58]. Однако впоследствии, почти через 10 лет, *L. Maxson* в 1938 году опроверг теорию *Pitkin*'а в своей публикации касательно обратного клапана, где пояснил, что все без исключения иглы приводят к потере СМЖ [53, 54].

#### **Атравматические иглы для спинальной анестезии**

С момента публикации исследований, говорящих о повреждении ТМО режущими иглами и, напротив, преимуществами не режущих, так называемых «атравматических» игл, появление совершенного дизайна атравматического кончика иглы было вопросом времени. Несмотря на всю критику теории игл с латеральным отверстием, с учетом данных о «раздвижении» продольных волокон ТМО при применении не режущих игл, иглы *M. Kirchner* и *E. Rovenstine* получили свое продолжение в эволюции спинальных игл.

В 1951 году, *S. Haraldson* опубликовал экспериментальную работу по испытанию новых спинальных игл, где основным индикатором служила ППГБ. Игла была похожей конструкции с *E. Rovenstine*, с таким же латеральным отверстием в 2-х мм от кончика иглы, однако вместо среза иглы в  $45^\circ$ , кончик иглы был коническим. *S. Haraldson* опубликовал результаты по частоте ППГБ в 9% при применении новой иглы, в сравнении с режущей иглой в 32%[41]. К сожалению, автор иглы не заслужил должного признания, вероятно ввиду малого количества производимых игл.

Авторы следующей конструкции спинальных иглы на слуху и по сей день, и в наши дни эти иглы пользуются широкой популярностью повсеместно, это так называемые, иглы с «карандашной» заточкой. Их имена *J. Hart* и *R. Whitacre*. Исходно они были вдохновлены работой *H. Greene* от 1923 года о минимизации повреждений ТМО при проведении спинномозговой анестезии [39]. Ими была опубликована статья в октябре 1951 года, всего лишь несколькими месяцами позднее, после публикации *S. Haraldson*. Ими была подробно описана конструкция иглы, она была диаметром 20 G, с твердым конусообразным кончиком, с отверстием, расположенным чуть проксимальнее кончика. По форме игла напоминала остро заточенный карандаш, отсюда и ее название. Авторы поддерживали теорию и *G. Labat*, и *H. Greene*, считая, что конической кончик иглы раздвигает волокна ТМО ровно настолько, насколько требуется для прохождения иглы, и после ее извлечения – волокна возвращаются в положение близкое к исходному, сводя риск утечки ЦСЖ к минимуму. Однако, несмотря на свою теорию, авторы в своей работе признают, что нет веских доказательств их теории, и они заявили о частоте ППГБ в 2% при применении игл с карандашной заточкой, в сравнении с обычными режущими иглами, где частота составила 5-10% [42]. Также авторы отмечают немаловажный нюанс – это более отчетливый «щелчок» при проколе ТМО. К настоящему времени, игла *Whitacre* подверглась некоторым изменениям. К примеру, в оригинальной игле отверстие было очень мало, ввиду чего было достаточно сложно проводить аспирацию ЦСЖ и введение анестетика. Также стилет не перекрывал отверстие в полной мере, что нередко приводило к ее окклюзии тканями.

*Edward Tuohy*, вел разработки одноименной иглы практически параллельно. Он, в 1944 году впервые применил технику продленной спинномозговой анестезии с помощью своей иглы размером 15G и уретрального катетера проведенного через иглу субарахноидально [71]. Игла имела срез средней величины с двумя режущими кромками, срез иглы изменял направление введения как анестетика, так и катетера. Таким образом, эта игла также считается иглой направленного действия. Впоследствии эта игла претерпела некоторые модификации, в первую очередь из-за ее размера, что приводило к множеству постпункционных осложнений. В итоге, в настоящее время используется игла *Туохи* для проведения эпидуральной анестезии, продленной эпидуральной анестезии (путем проведения через иглу катетера), и еще одна модификация иглы *Туохи*-для комбинированной спинально-эпидуральной анестезии. Эти иглы повсеместно используются в анестезиологической практике и по сей день.

К 60-м годам прошлого века уже стало понятно, что частота ППГБ напрямую зависит от размера спинальной иглы. Однако, в тот период времени, минимальный диаметр спинальных игл, который можно было произвести был 25G. Соответственно с уменьшением диаметра иглы терялась и ее жесткость, и степень отклонения иглы от ее траектории увеличивалась. Решили эту проблему путем



использования короткого проводника размером около 20G, который называли интродьюсером и данная схема работает, и в наши дни, для игл 25G, и тоньше.

Уменьшение диаметра игл и снижение их жесткости привело к их деформациям в процессе проведения их по тканям, и соответственно, невозможности их дальнейшего использования. Так, в 1960-х годах начали массовое производство одноразовых спинальных игл, что существенно снизило риск передачи трансмиссивных инфекций. Изначально одноразовые спинальные иглы были режущими, с кончиком «Квинке», однако с течением времени стали доступны и другие дизайны игл.

Тридцать семь лет спустя после разработки иглы карандашного типа *Whitacre*, немецкими учеными во главе с *G. Sprotte* была опубликована статья о модификации иглы *Whitacre* [66]. *Sprotte* в своем дизайне увеличил размер отверстия на кончике иглы, таким образом, были решены проблемы иглы *Whitacre*, а именно слабый ток ликвора при идентификации субарахноидального пространства, сложности при аспирации ликвора, и уменьшено сопротивление введению раствора местного анестетика. По мнению авторов, больший размер отверстия способствовал лучшему смешиванию анестетика с ликвором и его лучшему распространению в спинальном пространстве. Был удлинен сам кончик иглы, для более плавного раздвижения волокон ТМО позволяющее добиться отсутствия утечки ЦСЖ, и соответственно, снижает частоту ППГБ. Однако, не обошлось и без критики. *Aglan & Stansby* в 1992 году провели исследования тока анестетика, и его распространения в субарахноидальном пространстве при использовании иглы *Sprotte*. Было установлено, что увеличенный размер бокового отверстия нередко приводил к потере раствора местного анестетика и как следствие некачественному блоку, а учитывая увеличенный размер дистального отверстия иглы, была высока вероятность повреждения самого кончика иглы в процессе проведения пункции, вплоть до разрушения и потери его в тканях. Авторы исследования внесли ряд предложений, основным из которых было уменьшение размера дистального отверстия [11]. Таким образом, в начале 1990-х годов, конструкция иглы *Sprotte* была изменена согласно рекомендованным замечаниям и остается неизменной до сих пор.

Одной из последних конструкций спинальных игл, пользующихся популярностью, является игла *Atraucan®* - разработка немецкой компании *B.Braun*. В своей публикации 1993 года, авторы, опираясь на недостатки иглы карандашного типа, а именно тупой кончик иглы, который затрудняет проведение самой иглы в тканях, а также дистальное отверстие большого диаметра со своими отрицательными сторонами. Так, игла *Atraucan* представляет собой модификацию игл карандашного типа, а именно кончик иглы имеет две режущие грани небольшой протяженности, которая с одной стороны облегчает продвижение иглы в поверхностных тканях, с другой стороны при пункции ТМО короткий режущий кончик формирует небольшое отверстие, которое далее раздвигается конусом кончика иглы. Таким образом, достигается низкая частота, как ППГБ, так и других осложнений спинальной пункции [65].

Богатая история развития спинальной анестезии, разработок в области дизайна спинальных игл уходит далеко в прошлое. Однако, на сегодняшний день, не существует идеального варианта кончика иглы, при использовании любой из существующих спинальных игл, анестезиолог идет на определенные риски и опасности. Те же самые опасности, что и более века назад, подстерегают нас и сегодня, это постпункционные головные боли, неудачный спинальный блок и неврологические осложнения.

#### **Иглы для электронейростимуляции.**

Иглы для электронейростимуляции появились в результате разработки метода электростимуляции для поиска крупных нервов и сплетений при проведении проводниковой анестезии. Отличием их является наличие изолирующего покрытия на поверхности иглы, позволяющее получить импульс тока на его кончике в момент приближения или касания с нервом или сплетением. В ответ получают двигательный ответ со стороны мышц и раздражение нервов. Используются иглы различной длины от 25мм до 150мм и толщины от 21 до 24Gauge, наиболее распространенные из них представлены компаниями *B.Braun* (Германия), *Rajunk* (Германия) и другими.

#### **Электронейростимуляция в регионарной анестезии.**

##### **Спинальная анестезия с электронейростимуляцией.**

Продолжением развития спинальной анестезии было использование электронейростимуляции при спинальной анестезии (СА+ЭНС) [8]. Целью разработки данной методики было повысить безопасность проводимой СА и снизить число осложнений пункции. Для пункции субарахноидального пространства были использованы иглы для электронейростимуляции размером 22G и 24G длиной 100 мм и аппарат *Stimuplex HNS-12* (*B.Braun*, Германия). Использовались сила тока 4mA, длительность импульса 0,1 мсек., частота импульсов 2 герц. Данная методика была разработана с целью повышения безопасности спинальной пункции и спинальной анестезии, и позволяла определять момент прокола ТМО и расположение кончика иглы. Использование данной методики позволило снизить количество неудачных пункций и уменьшить число осложнений.

**Комбинированная эпидурально-спинальная анестезия с электронейростимуляцией (КЭСА)** была разработана на основе методики идентификации субарахноидального пространства [9]. Суть метода также заключалась в применении изолированных игл для электронейростимуляции размером 22G и 24G длиной 100 мм, которая вначале вводилась в эпидуральное пространство с использованием теста потери сопротивления. Далее вводилась расчетная доза локального анестетика, предназначенная для получения эпидурального компонента анестезии, затем иглу подключали к аппарату для электронейростимуляции с параметрами силы тока 4mA, длительностью импульса 0,1 мсек и частотой 2 герц. Аналогично предыдущему методу, в момент прокола ТМО получали двигательный ответ в виде сокращений мышц, а также получали истечение ликвора из иглы. После этого аппарат отключали и вводили от 7,5 до 10 мг Бупивакаин-спинал для получения спинального компонента комбинированной эпидурально-спинальной

анестезии. Данная методика позволила получить анестезию по продолжительности соответствующую длительности эпидуральной анестезии, а по качеству мышечной релаксации, обезболивания и быстроты наступления соответствующей спинальной анестезии.

**Односторонняя спинальная анестезия с электронейростимуляцией ОСА+ЭНС [10].** Основой данного метода является классическая односторонняя спинальная анестезия, но с дополнительным использованием электронейростимулятора и специальных изолированных игл. Применялись иглы 21G длиной 50mm для электронейростимуляции и аппарат Stimuplex HNS 012 (B-Braun, Germany). Пациента укладывали в положение лежа на боку, на сторону предполагаемой операции. После местной инфильтрационной анестезии (МИА) кожи раствором Новокаина 0,5% 4-5 мл, иглу Stimuplex подключенную к электронейростимулятору с аналогичными параметрами силы тока 4ma, длительности импульса 0,1 msec и частотой 2 герц, вводили до достижения эпидурального пространства и положительного теста потери сопротивления. Далее через вышеупомянутую иглу для электронейростимуляции проводили пункцию ТМО классической спинальной иглой размером 29G, длиной 90 мм со срезом Квинке. Непосредственно после прокола ТМО, ток, передаваясь по внутренней стенке иглы для электронейростимуляции на спинальную иглу, доходил до субарахноидального пространства. Данное явление, пациент ощущал как ощущение раздражения электрическим током и немедленно сообщал анестезиологу вербально. Также действие электрического тока анестезиолог наблюдал визуально, в частности мышечные сокращения заинтересованной конечности в зависимости от силы тока. Далее проверялось свободное истечение ликвора через спинальную иглу. Далее срез иглы поворачивали вниз и медленно, в течение 100-120 сек, вводили расчетную дозу гипербарического раствора локального анестетика Бупивакаин-Спинал®, составявшую 7,5 мг. После инъекции пациенты находились в положении на боку в течение 20 минут для фиксации локального анестетика на нервных структурах.

Таким образом, нами, впервые для выполнения ОСА была применена комбинация игл для электронейростимуляции бренда Stimuplex, фирмы B.Braun (Германия) с классическими по конструкции, в то же время тонкими спинальными иглами типа Квинке, размером 29G длиной 90 мм. Данная комбинация, с одной стороны, позволяет определить момент прокола ТМО, локализовать расположение кончика иглы в СП по отношению к срединной линии, соответственно, более точно ввести локальный анестетик в субарахноидальное пространство, с другой стороны, минимизирует вероятность получения осложнений пункции ТМО в виде ППГБ.

Данная техника позволила исключить повреждение нервных структур СП, исключает множественные попытки пункций, а также за счет применения игл 29G снижать частоту ППГБ с уровнем значимости в  $p=0,028$ . За счет дополнительного объективного критерия прокола ТМО при ОСА+ЭНС, такого как мышечные сокращения нижних конечностей, достигается точная

доставка местного анестетика, что в комплексе с низкой скоростью введения, дает повышение качества анестезии, выраженного в тестах Pin-Prick со статистической значимостью  $p=0.018$ , а также тесте Bromage с достоверностью  $p=0.014$ . Наблюдалась высокая удовлетворенность пациентов, выраженная в показателях ВАШ со статистической значимостью  $p=0.02$  [51].

Дополнительным аспектом значимости проведенного обзора, является изобретение нового прототипа универсальной иглы для регионарной анестезии. Конструкция ее представляет собой полу иглу типа Квинке диаметром 21G, со срезом 45° и хорошо подогнанным стилетом, наружный диаметр которого составляет от 0,6 до 0,75мм и соответствующий наружному диаметру классической спинальной иглы размером 29G. Длина иглы имеет два размера 75мм и 90 мм, наружное покрытие из диэлектрика, т.е. изоляцию, подобно иглам для электронейростимуляции. Описанный прототип универсальной иглы для регионарной анестезии был зарегистрирован в качестве заявки на изобретение в РГП «НИИС» республики Казахстан за № 2022/0441.1.

**Выводы:** Представленные данные хронологического развития спинальной анестезии, показали, что оно было тесно связано с обеспечением потребностей хирургии в целом, и высокой актуальностью данного вида анестезии. Это позволило значительно снизить риски и осложнения, связанные со СА. Использование инновационных подходов по усовершенствованию методики спинальной анестезии позволяют повысить качество анестезиологического пособия и уменьшить количество осложнений, как во время анестезии, так и в раннем послеоперационном периоде. Были разработаны оптимальные в части безопасности и практичности спинальные иглы, а также методики спинальной анестезии. Например, использование электронейростимуляции усилило преимущества спинальной и односторонней спинальной анестезии. К этим преимуществам можно отнести высокую селективность блокады, наличие объективных критериев точности попадания в субарахноидальное пространство, предупреждение повреждений корешков спинного мозга, уменьшение частоты повторных пункций и снижение количества осложнений со стороны центральной гемодинамики, дыхания и частоты периоперационной тошноты и рвоты, а также уменьшение числа постпункционных головных болей.

Таким образом, описанные данные применения электронейростимуляции, в перечисленных методиках, выгодно выделяют ОСА + ЭНС при обезболивании односторонних хирургических вмешательств на нижних конечностях.

*Конфликт интересов – отсутствует.*

*Вклад авторов в исследование – равноценный.*

*Финансирование. Работа не получила финансирования.*

*Авторы заверяют редакцию в том, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы и не подавались в редакции других печатных изданий.*

**Литература:**

1. Гельфанд Б.Р. и др. Унилатеральная субарахноидальная анестезия при операциях на венах

нижних конечностей // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2011. № 3. С. 39–42.

2. Козырев А.С., Ульрих Г.Э., Заболотский Д.В., Кулёв А.Г., Качалова Е.Г., и др. Монолатеральная спинальная анестезия у детей. ФГБУ «Российский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р.Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2010. С.13–17.

3. Константинова Г.Д., Донская Е.Д., Эпштейн С. Л. Хирургическое лечение варикозной болезни нижних конечностей у лиц старше 60 лет в стационаре краткосрочного пребывания // Новости хирургии. 2012. № 4 (16). С. 50–58.

4. Корнеев С.В. Применение односторонней спинальной анестезии при операциях на нижних конечностях в травматологии // Вестник хирургии Казахстана. 2011. № 3 (27). С. 36–37.

5. Лахин Р.Е. и др. Экспериментальное исследование гидродинамики гипербарического раствора, вводимого через спинальные иглы различных типов и калибров // Анестезиологическая и реаниматологическая помощь больным. 2013. № 2 (10). С. 3–8.

6. Лахин Р.Е. и др. Гидродинамика гипербарического раствора на модели «Стеклянная спина», вводимого через спинальные иглы различных типов и калибров // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2013. № 3 (10). С. 33–39.

7. Лахин Р.Е. Селективная спинальная анестезия у больных, раненых и пострадавших. докт. дис. - СПб.: 2016. С. 36.

8. Мамыров Д.У., Мамыров Е.Д. Способ идентификации субарахноидального пространства. Патент РК, рег. №24342, 2011.

9. Мамыров Д.У., Мамыров Е.Д. Способ комбинированной эпидурально-спинальной анестезии (КЭСА). Патент РК, рег. №24504, 2011.

10. Мамыров Е.Д., Създыкбаев М.К., Мамыров Д. У. Способ монолатеральной спинальной анестезии с электронейростимуляцией. Патент РК, рег.. №34398, 2020.

11. Соатов А.Р., Семенихин А.А. Пути снижения операционно-анестезиологического риска при операциях на нижних конечностях у гериатрических больных с недостаточностью кровообращения // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2013. № 1 (7). С. 33–37.

12. Шадурский Н.Н., Кузьмин В.В., Вощинин А.В. Методика односторонней эпидуральной анестезии при эндопротезировании коленного сустава // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2012. № 4 (6). С. 22–28.

13. Adriani J., Roman-Vega D. Saddle block anesthesia // American Journal of Surgery. 1946. (71). С. 12–18.

14. Aglan M.Y., Stansby P.K. Modification to the Sprotte spinal needle // Anaesthesia. 1992. № 6 (47). С. 506–507.

15. Allegri M. et al. Italian Registry of Complications associated with Regional Anesthesia (RICALOR). An incidence analysis from a prospective clinical survey // Minerva Anestesiologica. 2016. № 4 (82). С. 392–402.

16. ACiurea V., Cl. Palade Professor Thoma Ionescu – founder of modern surgical practice in Romania 2010. (XVII 2). С. 137–142.

17. Babcock W.W. The technique of spinal anesthesia. 1914. С. 50: 637–702.

18. Baldini G. et al. Postoperative urinary retention: anesthetic and perioperative considerations // Anesthesiology. 2009. № 5 (110). С. 1139–1157.

19. Barbosa F.T. et al. Neuraxial anaesthesia for lower-limb revascularization ( Review ) // Cochrane Database of systematic reviews. 2013. № 7.

20. Barker A.E. A report on clinical experiences with spinal analgesia in 100 cases, and some reflections on the procedure // British Medical Journal. 1907. № 2412 (1). С. 665–674.

21. Basurto Ona Xavier. et al. Drug therapy for preventing post-dural puncture headache // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013. № 2. С. CD001792.

22. Bergmann I. et al. Selective unilateral spinal anaesthesia for outpatient knee arthroscopy using real-time monitoring of lower limb sympathetic tone // Anaesthesia and Intensive Care. 2015. № 3 (43). С. 351–356.

23. Bier A. Versuche über Cocainisierung des Rückenmarkes 1899. С. 361–369.

24. Broadbent C. R. et al. Ability of anaesthetists to identify a marked lumbar interspace // Anaesthesia. 2000. № 11 (55). С. 1122–1126.

25. Büttner B. et al. Einseitige Spinalanästhesie // Der Anaesthesist. 2016. № 11 (65). С. 847–865.

26. Büttner B. et al. [Unilateral spinal anesthesia : Literature review and recommendations] // Der Anaesthesist. 2016. № 11 (65). С. 847–865.

27. Cappelleri G. et al. Spinal anesthesia with hyperbaric levobupivacaine and ropivacaine for outpatient knee arthroscopy: a prospective, randomized, double-blind study. // Anesthesia and analgesia. 2005. № 1 (101). С. 77–82, table of contents.

28. Casati A. et al. Randomized comparison between sevoflurane anaesthesia and unilateral spinal anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. // European journal of anaesthesiology. 2003. № 8 (20). С. 640–6.

29. Casati A. et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine, ropivacaine, or levobupivacaine for inguinal herniorrhaphy // Anesthesia and Analgesia. 2004. № 5 (99). С. 1387–1392.

30. Cicekci F. et al. Is unilateral spinal anesthesia superior to bilateral spinal anesthesia in unilateral inguinal regional surgery? // Middle East journal of anaesthesiology. 2014. № 6 (22). С. 591–6.

31. Corning J.L. Spinal anesthesia and local medication of the cord. 1885. С. 42: 483–5.

32. Cristea I. Un secol de anestezie spinală în România , 1899. С. 402 p.

33. Ding Y. et al. Combined low dose local anesthetics and opioids versus single use of LA for transurethral urological surgery: A meta-analysis // Nigerian Journal of Clinical Practice. 2015.

34. Enk D. et al. Success rate of unilateral spinal anesthesia is dependent on injection flow // Regional Anesthesia and Pain Medicine. 2001. № 5 (26). С. 420–427.

35. *Esmaoglu A. et al.* Bilateral vs. unilateral spinal anesthesia for outpatient knee arthroscopies. // *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA.* 2004. № 2 (12). С. 155–8.
36. *Fitzgerald J.P. et al.* Prevention of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials // *Anaesthesia.* 2020. № 1 (75). С. 109–121.
37. *Gao L. et al.* Effects of prophylactic ondansetron on spinal anesthesia-induced hypotension: a meta-analysis // *International Journal of Obstetric Anesthesia.* 2015. № 4 (24). С. 335–343.
38. *Ghaleb A., Khorasani A., Mangar D.* Post-dural puncture headache // *International Journal of General Medicine.* 2012. (5). С. 45–51.
39. *Greene H.M.* A technique to reduce the incidence of headache following lumbar puncture in ambulatory patients with a plea for more frequent examination of cerebrospinal fluids. // *Northwest Medicine.* 1923. С. 22: 240–5.
40. *Hajibandeh S. et al.* Meta-Analysis of Spinal Anesthesia Versus General Anesthesia During Laparoscopic Total Extraperitoneal Repair of Inguinal Hernia // *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques.* 2020. № 4 (30). С. 371–380.
41. *Haraldson S.* Headache after spinal anesthesia: experiments with a new spinal needle // *Anesthesiology.* 1951. № 3 (12). С. 321–327.
42. *Hart J.R., Whitacre R.J.* Pencil-point needle in prevention of postspinal headache // *Journal of the American Medical Association.* 1951. № 7 (147). С. 657–658.
43. *Imbelloni L.* Spinal hemianesthesia: Unilateral and posterior // *Anesthesia: Essays and Researches.* 2014. № 3 (8). С. 270.
44. *Jonnesco T.* Quatre cas d' analgésie par injection de cocaine dans le sac lombaire 1900. (II).
45. *Jonnesco T.* La rachianesthésie générale. / Jonnesco T, 12-е изд., Paris, France: Masson, 1919.
46. *Kosem B.* An unusual complication of anesthesia: Unilateral spinal myoclonus // *Ağrı - The Journal of The Turkish Society of Algology.* 2016. № April (29). С. 90–91.
47. *Kumar Singh T. et al.* Unilateral Spinal Anaesthesia for Lower Limb Orthopaedic Surgery Using Low Dose Bupivacaine with Fentanyl or Clonidine: A Randomised Control Study // *Journal of Anesthesia & Clinical Research.* 2014. № 12 (05). С. 5.
48. *Labat G.* Local, Regional and spinal anesthesia // *Annals of Surgery.* 1921. С. 74: 673-83.
49. *Lund P.C.* Principles and Practice of Spinal Anesthesia, Springfield: Charles Thomas-е изд., 1971.
50. *Magar J.S., Bawdane K.D., Patil R.* Comparison of Efficacy and Safety of Unilateral Spinal Anaesthesia with Sequential Combined Spinal Epidural Anaesthesia for Lower Limb Orthopaedic Surgery // 2017 Jul, Vol-11(7): С. 17-20.
51. *Mamyrov Y.D. et al.* Optimized Method of Unilateral Spinal Anesthesia: A Double-blind, Randomized Clinical Study // *Anesthesiology and Pain Medicine.* 2023. № 2 (13). С. 1-8.
52. *Marx G.F.* The first spinal anesthesia. Who deserves the laurels? // *Regional Anesthesia.* 1994. № 6 (19). С. 429–430.
53. *Maxson L.H.* Spinal Anesthesia: Its Technique, Records, and Results // *California and Western Medicine.* 1933. № 5 (39). С. 292–297.
54. *Maxson L.H.* Spinal Anesthesia. // Philadelphia: JB Lippincott. 1938.
55. *Moosavi Tekye S. M., Alipour M.* Comparison of the effects and complications of unilateral spinal anesthesia versus standard spinal anesthesia in lower-limb orthopedic surgery // *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition).* 2013. (110).
56. *Ochsner A. Dr. Rudolph Matas* // A.M.A. Archives of Surgery. 1956. № 1 (72). С. 1–19.
57. *Oh A.-Y. et al.* Influence of the timing of administration of crystalloid on maternal hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: preload versus coload // *BMC Anesthesiology.* 2014. № 1 (14). С. 36.
58. *Pitkin G.P.* Controllable spinal anesthesia. // *Journal of the Medicine Society New Jersey.* 1927. С. 24: 425-38.
59. *Popa F., Buda O., Purcarea L.* Professor Thoma Ionescu (1860–1926) founder of the Modern Romanian School of surgery // *Journal of Medicine and Life.* 2010. № 1 (3). С. 1–2.
60. *Potapov O.L.* Unilateral spinal anesthesia in operations on the kidney and upper third of the ureter. // *Klinichna khirurgiia.* 2009. № 10. С. 36–9.
61. *Racoviceanu-Pitesti N.* Anesthesia generala prin cocaina 1900. (IV). С. 11–22.
62. *Reina M.A. et al.* Electron Microscopy of Dural and Arachnoid Disruptions After Subarachnoid Block // *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2017. № 6 (42). С. 709–718.
63. *Saifuddin A., Burnett S. J., White J.* The variation of position of the conus medullaris in an adult population. A magnetic resonance imaging study // *Spine.* 1998. № 13 (23). С. 1452–1456.
64. *Sârbu Vasile, Constantinoiu Silviu* Professor Constantin Dimitrescu-Severeanu Our Father and Contemporary (1840-1930) // *Chirurgia.* 2017. 112 (1), С. 7-11.
65. *Scott D.B. et al.* Atraucan: a new needle for spinal anesthesia. // *Regional anesthesia.* 1993. № 4 (18). С. 213–7.
66. *Sprotte G., Schedel R., Pajunk H.* Eine „atraumatische“ Universalkanüle für einseitige Regionalanästhesien. *Regional-Anaesthesia* 1987. 10:104–108.
67. *Stahnisch F.W.* François Magendie (1783–1855) // *Journal of Neurology.* 2009. № 11 (256). С. 1950–1952.
68. *Huo T. et al.* Major complications of regional anesthesia in 11 teaching hospitals of China: a prospective survey of 106,569 cases // *J. Clin. Anesth.* 2016. 31, 154–161
69. *Tanasichuk M.A. et al.* Spinal hemianalgesia: an evaluation of a method, its applicability, and influence on the incidence of hypotension // *Anesthesiology.* 1961. № 1 (22). С. 74–85.
70. *Tang L. et al.* Comparison of Effects between Combined Lumbar-Sacral Plexus Block plus General Anesthesia and Unilateral Spinal Anesthesia in Elderly Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: A Pilot Randomized Controlled Trial // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2021. (2021). С. e6685497.
71. *Tuohy E.B.* Continuous spinal anesthesia Its usefulness and technic involved. // *Anesthesiology.* 1944. С. 5: 142-8.

72. Volk T. et al. Incidence of spinal haematoma after epidural puncture: analysis from the German network for safety in regional anaesthesia // *European Journal of Anaesthesiology*. 2012. № 4 (29). С. 170–176.

73. Wynter W.E. Four cases of tubercular meningitis in which paracentesis of the theca vertebralis was performed for the relief of fluid pressure // *The Lancet*. 1891. № 3531 (137). С. 981–982.

74. Yu C. et al. Prediction of spinal anesthesia-induced hypotension during elective cesarean section: a systematic review of prospective observational studies // *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2021. (47). С. 103175.

75. Zhang L. et al. Sciatic-femoral nerve block versus unilateral spinal anesthesia for outpatient knee arthroscopy: A meta-analysis // *Minerva Anestesiologica*. 2015. № 12 (81). С. 1359–1368.

76. Die Lumbalpunktion des Hydrocephalus. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1891; 28: 929-33; 965–68 [Электронный ресурс]. (дата обращения: 27.05.2022).

#### References: [1-12]

1. Gel'fand B.R. et al. Unilateral'naya subarakhnoidal'naya anesteziya pri operatsiyakh na venakh nizhnikh konechnostei [Unilateral subarachnoid anesthesia during operations on the veins of the lower extremities]. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Russian State Medical University] 2011. № 3. pp. 39-42 [in Russian]

2. Kozyrev A.S., Ul'rikh G.E., Zabolotskii D.V., Kulev A.G., Kachalova E.G. et al. Monolateral'naya spinal'naya anesteziya u detei [Monolateral spinal anesthesia in children]. *FGBU «Rossiiskii ordena Trudovogo Krasnogo Znameni nauchno-issledovatel'skii institut travmatologii i ortopedii im. R.R. Vredena» Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii* [Federal State Budgetary Institution "Russian Order" Labor Red Banner Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after. R.R. Vreden" of the Ministry of Health of the Russian Federation], 2010. 13–17 p. [in Russian]

3. Konstantinova G.D., Donskaya E.D., Epshtein S.L. Khirurgicheskoe lechenie varikoznoi bolezni nizhnikh konechnostei u lits starshe 60 let v stacionare kratkosrochnogo prebyvaniya [Surgical treatment of varicose veins of the lower extremities in persons over 60 years of age in a short-term hospital]. *Novosti khirurgii*. [News of surgery] 2012. № 4 (16). pp. 50–58. [in Russian]

4. Korneev S.V. Primenenie odносторонnei spinal'noi anestezii pri operatsiyakh na nizhnikh konechnostyakh v travmatologii [Use of unilateral spinal anesthesia during operations on the lower extremities in traumatology]. *Vestnik khirurgii Kazakhstana*. [Bulletin of surgery of Kazakhstan]. 2011. № 3 (27). pp. 36-37 [in Russian]

5. Lakhin R.E. et al. Eksperimental'noe issledovanie gidrodinamiki giperbaricheskogo rastvora, vvodimogo cherez spinal'nye igly razlichnykh tipov i kalibrov [Experimental study of the hydrodynamics of a hyperbaric solution administered through spinal needles of various types and calibers]. *Anesteziologicheskaya i reanimatologicheskaya pomoshch' bol'nym* [Anesthetic and resuscitation care for patients]. 2013. №2(10). С.3–8. [in Russian]

6. Lakhin R.E. et al. Gidrodinamika giperbaricheskogo rastvora na modeli «Steklyannaya spina», vvodimogo cherez spinal'nye igly razlichnykh tipov i kalibrov [Hydrodynamics of a hyperbaric solution on the "Glass Back" model, administered through spinal needles of various types and calibers]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* [Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology]. 2013. № 3 (10). С. 33–39. [in Russian]

7. Lakhin R.E. *Selektivnaya spinal'naya anesteziya u bol'nykh, ranenyykh i postradavshikh* [Selective spinal anesthesia in patients, wounded and injured]. 2016. С. 36. [in Russian]

8. Mamyrov D.U., Mamyrov E.D. *Sposob identifikatsii subarakhnoidal'nogo prostranstva* [Method for identifying the subarachnoid space during spinal anesthesia]. Patent RK [patent of Kazakhstan], reg. №24342, 2011. [in Russian]

9. Mamyrov D.U., Mamyrov E.D. *Sposob kombinirovannoi epidural'no-spinal'noi anestezii (KESA)* [The method of combined epidural-spinal anesthesia (CESA)]. Patent RK [patent of Kazakhstan], reg. №24504, 2011. [in Russian]

10. Mamyrov E. D., Syzdykbaev M. K., Mamyrov D. U. *Sposob monolateral'noi spinal'noi anestezii s elektroneirostimulyatsiei* [The technique of monolateral spinal anesthesia with the use of electroneurostimulation]. Patent RK [patent of Kazakhstan], reg. №34398, 2020. [in Russian]

11. Soatov A.R., Semenikhin A.A. Puti snizheniya operatsionno-anesteziologicheskogo riska pri operatsiyakh na nizhnikh konechnostyakh u geriatricheskikh bol'nykh s nedostatocnost'yu krovoobrashcheniya [Ways to reduce operational and anesthetic risk during operations on the lower extremities in geriatric patients with circulatory failure]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli*. [Regional anesthesia and treatment of acute pain]. 2013. № 1 (7). pp. 33–37. [in Russian]

12. Shadurskii N.N., Kuz'min V.V., Voshchinin A.V. Metodika odносторонnei epidural'noi anestezii pri endoprotezirovanii kolennogo sustava [Method of unilateral epidural anesthesia for knee replacement]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli* [Regional anesthesia and treatment of acute pain]. 2012. №4(6). pp.22–28. [in Russian]

#### Корреспондирующий автор:

**Мамыров Ернар Даулетович** – Кафедра неотложной медицины, Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 140013. г. Павлодар, ул. Нуржанова 6.

**E-mail:** genius.earnico@gmail.com

**Телефон:** +77077999003, +77028998805

Received: 12 June 2023 / Accepted: 20 August 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.026

UDC 616-009.614. - 617-053.2

## THE CHOICE OF THE MOST OPTIMAL METHOD OF ANESTHESIA FOR OPERATION ON THE LOWER EXTREMITY VESSELS

**Yernar D. Mamyrov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4070-2165>

**Daulet U. Mamyrov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7887-1736>

**Gulzhanat E. Jakova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9479-5419>

**Yoshihiro Noso**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3477-1260>

**Marat K. Syzdykbaev**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>

<sup>1</sup> Pavlodar Branch of NCJSC "Semey Medical University", Department of Emergency Medicine, Obstetrics and Gynecology, Pavlodar, Kazakhstan;

<sup>2</sup> Department of Surgery, Pavlodar Branch of NCJSC Semey Medical University, Pavlodar, Kazakhstan

<sup>3</sup> Hiroshima International University, Department of Health Services Management, Hiroshima, Japan;

<sup>4</sup> NCJSC "Semey Medical University", Department of Surgery, Anesthesiology and Reanimatology, Semey, Republic of Kazakhstan.

### Summary

**Introduction.** Varicose veins (VV) are characterized by saphenous, dilated, tortuous veins measuring three millimeters or more, involving the saphenous veins, saphenous tributaries, or superficial veins of the legs. Manifestations of varicose veins range from limited discomfort in the legs to swelling and non-healing ulcers, sometimes leading to disability. The frequency and severity of these symptoms are directly related to age and gender. Due to the high variability of localization and the degree of involvement of the venous network, there are various methods of surgical treatment of this pathology, as well as a variety of methods of anesthesia with their inherent positive and negative qualities.

**Aim.** To analyse literature reflecting modern ideas about the prevalence of varicose veins of the lower extremities, methods of surgical treatment and a reasonable choice of the safest and most effective method of anesthesia.

**Search strategy.** The search for publications was carried out in the following databases: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, e-Library and Cyberleninka. Key queries included the following terms: chronic venous insufficiency, varicose veins, phlebectomy, crossectomy, regional anesthesia, spinal anesthesia, epidural anesthesia, unilateral spinal anesthesia. The search depth was 20 years, works from earlier years that were of high scientific value on this topic were also included.

**Results and conclusions.** The degree of quality of pain relief during VV surgeries, its duration, and comfort for the patient and operating team are highly variable. The key factors are the number of complications associated with dural puncture, patient satisfaction and time to recovery from anesthesia. The use of a choice of modern methods of anesthesia, such as unilateral spinal anesthesia (USA), allows us to avoid most of the adverse effects of spinal anesthesia, while USA supplemented with electrical nerve stimulation increases the safety of anesthesia, has high selectivity, and allows to anesthetize only one lower limb of the patient.

**Keywords:** varicose veins, spinal anesthesia, epidural anesthesia, unilateral spinal anesthesia.

### Резюме

## ВЫБОР НАИБОЛЕЕ ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СОСУДАХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

**Ернар Д. Мамыров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4070-2165>

**Даулет У. Мамыров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7887-1736>

**Гульжанат Е. Джакова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9479-5419>

**Йошихино Носо**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3477-1260>

**Марат К. Сыздыкбаев**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>

<sup>1</sup> Кафедра неотложной медицины, акушерства и гинекологии, Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей»,

г. Павлодар, Казахстан;

<sup>2</sup> Кафедра хирургии, Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей»,

г. Павлодар, Казахстан;

<sup>3</sup> Кафедра Управления службами здравоохранения, Международный Университет г. Хиросима, Япония;

<sup>4</sup> Кафедра госпитальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Казахстан.

**Введение.** Варикозное расширение вен (ВРВ) характеризуется подкожными, расширенными, извитыми венами размером от трех и более миллиметров, вовлекающим подкожные вены, подкожные притоки или поверхностные вены ног. Проявления ВРВ самые разнообразные: от ограниченного дискомфорта в ногах до отека и незаживающих язв, иногда приводящих к потере трудоспособности. Частота проявлений и тяжесть этих симптомов напрямую зависят от возраста и половой принадлежности. Ввиду высокой вариабельности локализации, и степени вовлечения венозной сети, имеются различные методы хирургического лечения данной патологии, равно как и разнообразие методов обезболивания с присущими им положительными и отрицательными качествами.

**Цель.** Провести анализ литературы, отражающей современные представления о распространенности ВРВ нижних конечностей, методах хирургического лечения и обоснованного выбора наиболее безопасного и эффективного метода анестезиологического пособия.

**Стратегия поиска.** Поиск публикаций проводился в базах данных: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, e-Library и Cyberleninka. Ключевые запросы включали следующие термины: хроническая венозная недостаточность, варикозное расширение вен, флебэктомия, кроссэктомия, региональная анестезия, спинальная анестезия, эпидуральная анестезия, односторонняя спинальная анестезия. Глубина поиска была 20 лет, однако были включены работы более ранних лет, имеющих высокую научную ценность по данной теме.

**Результаты и выводы.** Степень качества обезболивания при операциях на ВРВ, ее длительность, комфорт для пациента и операционной бригады весьма вариабельны. Ключевым фактором является количество осложнений связанных с пункцией твердой мозговой оболочки, степень удовлетворенности пациента и время до активизации после анестезии. Использование в качестве анестезии выбора современных методов, таких как односторонняя спинальная анестезия (ОСА), позволяют избежать большинства нежелательных явлений спинальной анестезии, в то время как ОСА дополненная электронейростимуляцией, повышает безопасность анестезии, а также обладают высокой селективностью, позволяя обезболить только одну нижнюю конечность пациента.

**Ключевые слова:** варикозное расширение вен, спинальная анестезия, эпидуральная анестезия, односторонняя спинальная анестезия.

Түйіндеме

## **АЯҚ ТАМЫРЛАРЫНА ОПЕРАЦИЯ ЖАСАУ КЕЗІНДЕ АНЕСТЕЗИЯНЫҢ ЕҢ ОҢТАЙЛЫ ӘДІСІН ТАҢДАУ.**

**Ернар Д. Мамыров<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4070-2165>

**Даулет У. Мамыров<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7887-1736>

**Гульжанат Е. Джакова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9479-5419>

**Йошихиро Носо<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3477-1260>

**Марат К. Сыздықбаев<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>

<sup>1</sup>Шұғыл медицина, акушерлік және гинекология кафедрасы, "Семей Медицина университеті" КЕАҚ Павлодар филиалы, Павлодар қ., Қазақстан;

<sup>2</sup>Хирургия кафедрасы, "Семей Медицина университеті" КЕАҚ Павлодар филиалы, Павлодар қ., Қазақстан;

<sup>3</sup>Денсаулық сақтау қызметтерін басқару кафедрасы, Хиросима Халықаралық университеті, Хиросима қ., Жапония;

<sup>4</sup> "Семей Медицина университеті" КЕАҚ, Госпитальдық хирургия, анестезиология және реаниматология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан.

**Кіріспе.** Көктамырлардың варикоздық кеңеюі (КВК) тері астындағы тамырлардың, тері астындағы салалардың немесе аяқтың беткі тамырларын қамтитын үш немесе одан да көп миллиметрлік тұрақты түрде кеңейген көктамырлардың өзгерістерімен сипатталады. Негізгі КВК көріністеріне аяқтың шектеулі ыңғайсыздықтан, ісіну мен жазылмайтын терінің ойық жараларға дейін, кейде мүгедектікке әкелетін көріністер жатады. Бұл белгілердің көріну жиілігі мен ауырлығы, науқастың жасына және жынысына тікелей байланысты. Локализацияның жоғары өзгергіштігіне және көктамырлар желінің қатысу дәрежесіне байланысты бұл патологияны хирургиялық емдеу әдістері әртүрлі болып келеді. Соған сәйкес оларға тән оң және теріс қасиеттері бар анальгезия әдістерінің де ерекшеліктері бөлек болып табылады.

**Зерттеу мақсаты.** Аяқ көктамырларының варикозды кеңеюінің таралуы, хирургиялық емдеу әдістері және анестезиологиялық құралдардың ең қауіпсіз және тиімді әдістерін таңдау туралы заманауи ой көрсететін және заманауи әдебиеттерге негізделген талдау жасау.

**Іздеу стратегиясы.** Жарияланымдарды іздеу: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, e-library және cyberleninka дерекқорларда жүргізілді. Негізгі сұраулардың қатарына келесі терминдер кірді: созылмалы веноздық жеткіліксіздік, варикозды тамырлар, флебэктомия, кроссэктомия, аймақтық анестезия, жұлын анестезия, эпидуральды анестезия, бір жақты жұлын анестезиясы. Іздеу тереңдігі 20 жыл болды, дегенмен, бұл тақырып бойынша жоғары ғылыми құндылығы бар бұрынғы жылдардағы еңбектері де кірді.

**Зерттеу нәтижелері мен қорытындылары.** КВК операциялары кезінде ауырсынуды жеңілдету сапасының дәрежесі, оның ұзақтығы және пациент пен операциялық топ үшін жайлылық өте өзгермелі. Дуральды пункцияға



байланысты асқынулардың саны, пациенттің қанағаттануы және анестезиядан кейін қалпына келтіру уақыты жұлын жансыздандырудың негізгі факторлар болып табылады. Біржақты жұлын анестезиясы (БЖА) сияқты заманауи әдістерді таңдау, жұлын анестезиясының көптеген жағымсыз әсерлерін болдырмауға мүмкіндік береді, ал электрлік нейростимуляциямен толықтырылған БЖА, науқас қауіпсіздігін арттырады, және тек бір төменгі аяқтарын жансыздандыруға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** *варикозды тамырлар, жұлын анестезиясы, эпидуральды анестезия, бір жақты жұлын анестезиясы.*

**Bibliographic citation:**

Mamyrov Y.D., Mamyrov D.U., Jakova G.E., Noso Yo., Syzdykbaev M.K. The Choice of the Most Optimal Method of Anesthesia for Operation on the Lower Extremity Vessels: A Narrative Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 213-223. doi 10.34689/SH.2023.25.4.026

*Мамыров Е.Д., Мамыров Д.У., Носо Йо., Джакова Г.Е., Сыздықбаев М.К.* Выбор наиболее оптимального метода анестезии при операциях на сосудах нижних конечностей // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 4(Т.25). С. 213-223. doi 10.34689/SH.2023.25.4.026

*Мамыров Е.Д., Мамыров Д.У., Носо Йо., Джакова Г.Е., Сыздықбаев М.К.* Аяқ тамырларына операция жасау кезінде анестезияның ең оңтайлы әдісін таңдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б. 213-223. doi 10.34689/SH.2023.25.4.026

**Introduction**

Varicose veins (VV) are characterized by tortuous, dilated, saphenous veins that measure three millimeters or more, involving the saphenous veins, saphenous tributaries, or superficial veins of the legs. At the same time, age and family history are considered important risk factors [10].

VV is the most common clinical manifestation of chronic venous disease [47]. VV include many clinical and pathological manifestations, from limited discomfort in the legs to swelling and nonhealing ulcers, sometimes leading to disability [74, 97], as the frequency and severity of these symptoms are directly related to age and gender [93].

Due to the high variability of localization and the degree of involvement of the venous network, there are various surgical treatment ways of this problem, as well as a variety of anesthesia methods with their inherent positive and negative qualities.

**Aim:** to analyze the literature that reflects modern ideas about the prevalence of VV in the lower extremities, surgical treatment methods and a reasonable choice of the safest and most effective method of anesthesia.

**Search strategy:** The study includes publications taken for analysis from the most relevant databases such as PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, e-Library and Cyberleninka.

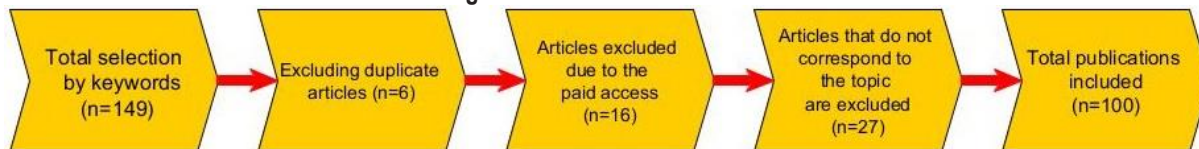
*The inclusion criteria* for the articles included literature reviews and meta-analyses, but in the absence of such, data from randomized clinical trials, books and patents were also included.

*The exclusion criteria were:* articles in foreign languages other than Russian and English, abstracts (resumes), newspaper articles, articles with unconfirmed scientific information, as well as studies with signs of violation of the methodology of clinical, observational and any other studies.

Key queries included the following terms: chronic venous insufficiency, varicose veins, phlebectomy, crossectomy, regional anesthesia, spinal anesthesia, epidural anesthesia, unilateral spinal anesthesia. The search depth was 20 years, works from earlier years (1933, 1951, 1990, 1995 years) that were of high scientific value on this topic were also included.

Initially, according to search queries and keywords, 149 articles were found, and then 6 duplicate articles were excluded, mostly in Russian, published in the e-library and cyberleninka databases. We also excluded 16 works published in databases that required paid access. In addition, 27 papers that did not correspond to the topic of the review were excluded. In total, out of 149 articles, 100 scientific papers were selected for review.

**Figure 1. Article selection chart**



**Search results and discussion:**

**Varicose veins, chronic vein diseases: a brief description.**

Etiologically, the most common risk factors for VV are hereditary predisposition, gender, number of pregnancies and births, use of combined oral contraceptives, overweight, sedentary lifestyle, constipation, history of venous thrombosis, occupational activities that involve prolonged standing or sitting, and bad habits, the main of which is smoking [52, 92, 97].

To more accurately determine the prevalence of chronic venous diseases (CVD), in 1994, a clinical, etiological, anatomical, and pathoanatomical classification (CEAP) was introduced, whose revision was in 2004, the latest version was adopted in 2020 [34, 63]. This classification is based on clinical manifestations (C), etiological factors (E), the anatomical distribution of the disease (A) and basic pathophysiological findings (P). VV are included in category C2 in this classification. Despite the multifactorial

pathogenesis of VV, the contributing genetic and environmental factors are not well studied [42].

The epidemiology of VV is represented by an incidence of 30% in the general population, with rates significantly higher in the elderly [87]. In general, VV are more common in women than in men. Therefore, the Framingham study tested the presence of VV every two years for 16 years. Consequently 23 and 30 percent of the male and female population developed VV during observation. The two-year incidence ranged from 39.4 to 51.9 per 1000. The incidence was highest in women aged 40 years [12]. There is an obvious correlation of race with the prevalence of VV. Consequently, the prevalence of chronic venous insufficiency (CVI) and VV in Asians is lower than in white non-Hispanics [98]. The Edinburgh vein study can be distinguished with an incidence of VV of 11.5% in 18 to 24 years of age, while as a category of 55 to 64 years, it showed an incidence of 55.7% [38]. The equally well-known Bonn Vein study, conducted in Germany, showed the prevalence of the C2 class of CVD we are considering at 14.3% [77]. The results of one of the latest extensive CVD studies, called the Vein Consult program, conducted in 23 countries and included 99359 patients, were published relatively recently, in 2018. The countries were divided into four main regions, Asia, Eastern Europe, Western Europe, and Latin America, where the total prevalence of CVD classes C1-C6 in these regions was 69.94%, CVI combines classes C3-C6 and amounted to 32.3%. If we evaluated the frequency of CVD by region, then the countries of eastern Europe showed the highest prevalence (70.18%), and the lowest frequency were the Asian countries (51.93%) [94].

#### **Surgical methods for the treatment of varicose veins and CVD-C2 class and higher**

The main goal of the surgery is to ligate and disconnect the great saphenous vein (GSV) and/or small saphenous vein (SSV) at its junction with the deep vein system. The choice of method is based on the location, size and extent of the venous lesion, the presence or absence of venous reflux. Unilateral surgery for bilateral varicose lesions of the lower extremities is preferable, both for the surgical team and for the patient. After all, most of the complications of a single-stage bilateral operation were mainly associated with the duration of the operation, the need to increase anesthetic doses, and sometimes additional intraoperative administration of analgesics, as well as the corresponding blood loss [32]. A unilateral operation is more beneficial mainly to avoid the above reasons, as well as due to the double hospitalization and the almost double income of hospitals [76].

Surgeries are represented by high ligation of vessels with venous extraction, as well as ligation of associated anastomoses in the case of insufficiency of the perforating veins. These methods have been developed and studied for more than 50 years. Minimally invasive methods of treating VV, such as GSV and SSV ablation using laser, radiofrequency or foam sclerotherapy, are also gaining popularity, but traditional surgery remains the gold standard for the treatment of VV [96]. Taking into account the high adherence of the population to minimally invasive treatment methods for VV, surgical treatment is the most reliable method, despite the recurrence rate in a 5-year period of 25 to 50% [22, 84].

In the surgical treatment of VV and insufficiency of the GSV, SSV, the following surgical interventions can be called the main [78]:

- Operation to remove the GSV, most often invagination, with or without ligation of the saphenofemoral junction (SFJ) [29]. Simple SFJ ligation, except in obese patients, can be performed under local anesthesia, but removal of the GSV usually requires regional or general anesthesia [59]. There is also evidence of a lower incidence (7%) of damage to the saphenous femoral nerve in the case of removal of the GSV by the knee level, when damage to the saphenous femoral nerve reached 39% with complete removal of the GSV [50].

- The ligation of the saphenofemoral anastomosis is an effective surgery in terms of a lower incidence of recurrence of VV and has variations in implementation. In a study by Winterborn et al., in which flush SFJ ligation was performed in 95 cases versus 114 cases of standard saphenofemoral stump ligation. All patients were followed up for two years, and ultimately recurrence rates were 32% and 33%, respectively [95].

There is also a variant of SFJ resection and ligation with endothelial inversion with screw sutures, which showed recurrence and neovascularization of VV with a frequency from 43 to 49% [49].

- Operation of isolating the saphenopopliteal fistula, without removing the SSV. The main difference is the position of the patient on the operating table on the side or prone. Furthermore, the anatomy of the popliteal region is characterized by great variability, in connection with which a preoperative ultrasound examination and marking of the position of the saphenopopliteal anastomosis was recommended [35]. During the operation, after the isolation of the SSV, there are two options for the operation - the allocation of the subcutaneous popliteal fistula and its flush ligation; the second option is the proximal ligation of the SSV as deep as possible in the popliteal fossa. The recurrence rate of VV with this type of surgery reaches 20% after one year [73].

- SSV removal operation, where it is removed to the middle of the lower leg, or the removal of the upper part of the vein is sufficient. In a study by O'Hare et al., evaluating the results of SSV surgery at one year, there was a reduction in the recurrence rate of VV in patients who had SSV removed, without any increase in numbness. Incompetence of subcutaneous popliteal anastomosis, detected by duplex examination, was significantly lower in those who underwent removal of SSV [73].

- Surgical treatment of insufficiency of perforated veins of the lower extremities:

In case of valve insufficiency of perforating veins in CVI, in the first half of the twentieth century, the operations of Cockett, Linton, and Felder were proposed. In the first two cases, the incision is made along the medial surface of the lower leg (Linton line). With the Cockett method, the perforating veins are ligated epifascially and with the Linton method subfascially. But often along the line of Linton, there were trophic changes in the skin and subcutaneous fat (fibrosis). Incisions in these areas are fraught with postoperative complications and poor healing. And the isolation of the epifascial veins due to subcutaneous fat

fibrosis made Cockett's operation difficult. Therefore, Linton's method [31, 62] gained quite a lot of popularity.

#### **Anesthesiological support of operations on varicose veins of the lower extremities**

All of the above options for the surgical treatment of CVD of the lower extremities require reliable anesthesia, as surgical intervention causes tissue damage, which activates the systemic inflammatory response and leads to changes in the endocrine and metabolic systems [86]. The resulting imbalance can lead to partial, and, in some cases, complete organ dysfunction, and an increase in the frequency of postoperative complications. There are other factors, such as anesthesia, pain, blood transfusion, and elevated blood glucose, that have an important impact on the current state of homeostasis. The joint work of the surgeon and the anesthesiologist can prevent the above disorders, using less aggressive surgical and anesthetic methods [70]. Modulation of pain perception by appropriate analgesia leads to a decrease in the level of pro-inflammatory cytokines and an increase in lymphocyte activity [18]. Next, the most relevant types of anesthesia in CVI surgery will be considered.

#### **Tumescent anesthesia**

Minimally invasive methods of VV treating, which include endovenous laser ablation (EVLA), radiofrequency ablation (RFA) and stem sclerotherapy (SS), can be performed under tumescent anesthesia (TA), which is a type of infiltration anesthesia, and is an injection into the subcutaneous fat layer of a large volume of low concentration anesthetic. This type of anesthesia was first described by Klein in 1986 [53]. As a pharmacologist and dermatologist, Klein has established through a systematic series of plasma lidocaine dilution and testing that large volumes of diluted anesthetic injected directly into subcutaneous adipose tissue can safely provide superior local anesthesia. For successful application of TA, it is necessary to know the minimum effective concentration and the maximum safe dose of lidocaine.

#### **Minimum effective dose of lidocaine during TA**

1% lidocaine with epinephrine is commonly used for local anesthesia. A dose of 7 mg/kg has traditionally been considered the maximum dose of lidocaine, so a patient weighing 60 kg can safely inject about 40 ml of 1% lidocaine with epinephrine. However, to perform operations in large areas, Klein had to dilute the local anesthetic solution due to insufficient volume. Although 0.4% lidocaine was considered the minimum effective lidocaine concentration, Klein found that dilution of the local anesthetic at 0.05% to 0.1% lidocaine was able to provide superior anesthesia in the subcutaneous space [55].

#### **Maximum safe dose of lidocaine during TA**

When using large doses of lidocaine, it is important to have a clear idea not only of the quality of pain relief when using it, but also of its toxicity. Moreover, timely recognition of early signs of local anesthetic toxicity is of particular importance [54]. Subjective side effects such as dizziness, nausea, euphoria, restlessness, and drowsiness occur at plasma levels of lidocaine between 3 and 6 mg/mL. Objective signs of toxicity such as vomiting, tremors, tinnitus, blurred vision, psychosis, and muscle fasciculations occur at plasma lidocaine levels greater than 5 mg/ml. Plasma levels of lidocaine above 8 mg/ml can cause

convulsions and cardiopulmonary failure. Coma followed by respiratory and cardiac arrest occurs when the level of lidocaine in the blood plasma is above 12 mg/ml [75].

Thus, the TA solution is diluted concentrations of lidocaine (0.05-0.1% or 500-1000 mg/l), epinephrine (0.65-1 mg/l) and bicarbonate (10 mEq/l) in physiological solution. The exact composition of the tumescent anesthetic mixture should be appropriate for its intended clinical use. In the case of the use of TA in phlebology, the concentration of the solution should be from 0.05 to 0.075% lidocaine. Sensitive areas such as the chest, chin, and cheeks require higher concentrations of lidocaine to achieve adequate anesthesia. The maximum dose of lidocaine administered should be less than 55 mg/kg. Further development toward patient safety led to the development of Sutler's solution for TA, based on prilocaine, which reduced the risks of systemic toxicity in the use of lidocaine. However, when using prilocaine, the formation of methemoglobin is possible, which limits its use [14]. One of the last anesthetics for TA was articaine, due to its high analgesic effect and low toxicity and fast half-life. Articaine is more potent than lidocaine and prilocaine and less toxic than bupivacaine, ropivacaine, and mepivacaine [39, 71].

#### **Epidural anesthesia**

Epidural anesthesia (EA) is a method of perioperative pain relief that has many applications in anesthesiology. It is useful as a primary anesthesia, but is also used as an adjunct to pain relief. It can be a single injection or a continuous infusion for long-term pain relief. In addition to providing high-quality analgesia, ensuring stable hemodynamics, the use of EA potentiates the effect of other anesthetics and analgesics, its doses are reduced, and therefore the incidence of side effects [69]. In addition, there is evidence that EA reduces cortisol levels, accelerates motility recovery, reduces the incidence of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in the postoperative period, and reduces hospital stay [68, 91].

The epidural space of the spine contains adipose and connective tissues, as well as blood vessels and lymphatic ducts. These vessels may dilate during pregnancy or ascites, increasing the likelihood of vascular puncture. The distance from the skin surface to the epidural space varies with age or weight. It can range from 4 cm in adults of normal weight to 8 cm or more in obese patients. The main approaches to the epidural space are the median and paramedian approaches, with the patient sitting or lying on his side. The main stages of EA are: the introduction of 1% lidocaine into the skin and underlying tissues, the passage of an epidural needle through the skin, subcutaneous tissue, supraspinous and interspinous ligaments. Once there, the stylet must be removed and a syringe filled with saline must be attached to the needle to properly perform the loss-of-resistance test. Under the positive pressure exerted on the syringe plunger, the needle is moved further, and after the ligamentum flavum puncture, a sharp decrease in pressure in the syringe is observed, which indicates that it has entered the epidural space - this is a resistance loss test [44].

The most common complication of EA, as with other neuraxial techniques, is hypotension due to sympathetic blockade. A decrease in vascular resistance leads to increased blood flow to blocked segments. In some cases,

bradycardia and a decrease in cardiac output are observed, depending on the spread of a local anesthetic in the epidural space [60]. Positive volemic status is the main prerequisite to ensure venous return to the heart and thus maintaining cardiac output and blood pressure [79].

#### **Spinal anesthesia**

Since the first detailed description of the spinal anesthesia (SA) technique, namely since 1898, when Carl August Bier and his assistant performed SA on each other [21], this type of anesthesia has spread rapidly throughout the world. The spinal tap technique is learned early in anesthesiologist training, and technical competence is quickly acquired, after 40–70 controlled attempts [56]. All these factors led to a significant increase in the number of spinal anesthetics in the overall structure of anesthesia methods, due to the relative speed of this type of anesthesia and the reduction in the number of bed days [81, 82]. Factors that deserve attention are also the comparable duration of surgery between SA and general anesthesia, the high quality of pain relief and muscle relaxation [61].

Anatomically, the spinal cord is a well-organized cylindrical formation that originates at the foramen magnum at the base of the skull, as a continuation of the medulla oblongata. It is located in the spinal canal. In men, the length of the spinal cord is up to 45 cm, in women up to 43 cm [11].

The subarachnoid space also originates from the foramen magnum and extends to the second sacral segment (S2), delimited by the arachnoid and pia mater and below by the sacrococcygeal membrane. The spinal cord contains the spinal cord roots, cerebrospinal fluid (CSF), large blood vessels, and cisterns. The cisterns are enlarged pockets of CSF, formed by separation of the arachnoid from the pia mater, depending on the anatomy of the surface of the brain and spinal cord.

In the thoracic region, the width of the spinal cord ranges from 6.4 to 8.3 mm, and in the cervical and lumbar regions, from 12.7 to 13.3 mm. The C5 segment has the largest transverse diameter of  $13.3 \pm 2.2$  mm, decreases to  $8.3 \pm 2.1$  mm at the T8 level and increases to  $9.4 \pm 1.5$  mm at the L3 level. The diameter of the spinal canal at the level of the cervical segments is up to 25 mm, narrowing to 17 mm in the thoracic segment and widening from 22 mm to 27 mm in the lumbar segment, with an anterior-posterior dimension of 15–16 mm throughout the canal [20, 41].

Technically, SA and EA for VV is performed medially in the lumbar region, at the level of the middle and lower lumbar [85]. To avoid damage to the spinal cord and to minimize the effect of intrathecal anesthetics on the upper thoracic and cervical regions, the SA needle is usually inserted into the L3-L4 or L4-L5 gap. Spinal cord injury is most likely when choosing higher spaces between the spines, especially in obese patients [23].

When the needle is inserted, the latter, as with EA, reaches the epidural space, and without removing the stylet, the dura mater is punctured. It is known that anesthesiologists also focus on the "failure" and "click" sensation during dura puncture, which is a subjective criterion, which, according to some authors, may be different in strength depending on the type of needle tip, its diameter, and anatomical features of the patient. Thus, the

above-mentioned subjective criteria become vaguer when using atraumatic pencil-point needles [48]. At the same time, sensations during puncture of the dura mater with needles that are passed through the introducer due to the high flexibility of thin needles, starting from 25 Gauge, may be almost completely absent. The main objective criterion, in classical SA, is the outflow of CSF from the lumen of the spinal needle [21, 66]. At the same time, when using 27G thin needles, the lumen of the needle is so small that, to obtain CSF in the needle cannula, it is sometimes necessary to wait for it to appear in the needle pavilion for up to 20 seconds [83].

Many works have been devoted to the complications that are common to SA and EA. One of the main ones is intraoperative hypotension after the onset of sympathetic blockade, which varies from 13% to 33% in general surgical patients [43, 46], and up to 70–90% in obstetric patients [40]. Even taking into account the preoperative infusion load, the incidence of hypotension could reach 40% or more [99].

In addition to hypotension, it is necessary to take into account the high risk of post-puncture headache (PDPH), the frequency of which is 0.16–1.3% of cases [45], according to other authors, from 1 to 40% [17], depending on the type, the diameter of the needle and its direction, the presence of concomitant risk factors and the competence of the anesthesiologist. A concomitant and unpleasant complication can be called postoperative acute urinary retention in SA with a frequency of 5% to 70% [15]. It is also necessary to be aware of the development of more pronounced cognitive impairment in the patient with bilateral spinal blockade, which increases the frequency of such disorders as the disorders of bladder function mentioned above and weakness in the lower extremities after anesthesia. Subtotal and total spinal block with the use of hypobaric solutions of local anesthetics (LA), systemic toxicity of local anesthetics, epidural hematoma and hematoma of the spinal canal, and other complications also occur in modern practice [13, 88]. At the same time, SA continues to be widely used in operations on VV of the lower extremity.

#### **Unilateral spinal anesthesia.**

Unilateral spinal anesthesia (USA) was first described in 1961 by Tanasichuk et al., where the authors noted less central hemodynamics and respiration disorders due to sympathetic blockade on only one side [89].

Technically, in the USA, a subarachnoid space puncture is performed with the introduction of a local anesthetic; however, unlike classical SA, the puncture occurs in the supine position, the anesthetic dose is usually reduced by 50% of the calculated dose for bilateral anesthesia. It is also obligatory to expose the patient in a lateral decubitus position for 20 minutes to achieve fixation of the anesthetic in the nerve formations of the spinal cord [25]. The rate of local anesthetic administration, its volume, type and caliber of spinal needles played an important role in the development of strictly unilateral blockade [5–7]. This type of anesthesia became widely used both in conventional medical institutions and in one-day clinics [100], due to its advantages, in particular: the achievement of an asymmetric spread of SA between the operated and non-operated sides [30], hemodynamic advantages. Thus, the

frequency of blood pressure reduction is significantly lower compared to bilateral SA and varies from 5 to 18% [1, 4, 33, 51, 72], the incidence of acute urinary retention in the postoperative period with the use of USA is significantly lower compared to conventional SA [8, 9].

Adherence to USA is caused by unilateral spread of spinal blockade, greater comfort during the postoperative period due to preservation of sensitivity and motor activity in the non-operated limb, a high rate of recovery of sensory and motor sensitivity compared to traditional SA [2, 3, 90], and high cost-effectiveness due to reducing the dose of administered anesthetic from 25 to 50% [64] and reducing the number of bed days, significantly reducing the costs of medical institutions, as well as the patients themselves for treatment [24, 58, 80].

However, in addition to all the advantages of the USA, it also has disadvantages: a high probability of damage to the roots of the spinal cord [57], deviation of the needle from the midline, unsuccessful punctures, and no leakage of CSF from the needle cannula [16]. The frequency of successful unilateral blocks varies from 13% to 94% [19, 26–28, 36, 37], which depends mainly on the qualifications of the anesthesiologist. The strict unilateral distribution of anesthetic in the subarachnoid space is not always an achievable indicator [67], it varies from 68% to 94.5%, as the location of the needle tip in the subarachnoid space is not certainly known during puncture, as the needle is inserted 'blindly'.

#### **Electrical nerve stimulation in regional anesthesia.**

##### **Spinal anesthesia with electrical nerve stimulation.**

Another continuation of SA use was the use of electrical nerve stimulation (ENS) in spinal anesthesia (SA+ENS). The purpose of developing this technique was to improve SA safety and reduce the number of puncture complications. For puncture of the subarachnoid space, needles for electrical nerve stimulation 22G and 24G, 100 mm long, and the Stimuplex HNS-12 device (B.Braun, Germany) were used. The current strength was 4ma, the pulse duration was 0.1 ms., and the pulse frequency was 2 hertz. This technique was developed to improve the safety of spinal puncture and SA and made it possible to determine the moment of dural puncture and the location of the needle tip. The use of this technique allowed the reduction of the number of unsuccessful punctures and reduction of the number of complications.

**Combined epidural-spinal anesthesia with electrical nerve stimulation (CESA+ENS) was developed based on the technique for identifying the subarachnoid space.** The essence of the method also consisted of the use of isolated needles for ENS of 22G and 24G, 100 mm long, which was first introduced into the epidural space using the resistance loss test. Next, a calculated dose of local anesthetic was injected, intended to obtain the epidural component of the anesthesia, then the needle was connected to the apparatus for electrical nerve stimulation with current strength parameters of 4 mA, pulse duration of 0.1 ms., and frequency of 2 hertz. Similarly, to the previous method, at the moment of dura puncture, a motor response was obtained in the form of muscle contractions of the lower extremities, and a flow of CSF from the needle was also obtained. Subsequently, the apparatus was turned off and 10 to 15 mg of Bupivacaine-spinal was administered to

obtain the spinal component of the CESA. This technique made it possible to obtain anesthesia in duration corresponding to the duration of EA, and in terms of the quality of muscle relaxation, pain relief, and the time of onset of the corresponding SA.

**Unilateral spinal anesthesia with electrical nerve stimulation (USA+ENS).** The basis of this method is the classic USA, but with the additional use of ENS. We used 50mm long 22G needles for electrical nerve stimulation and the Stimuplex HNS 12 apparatus (B.Braun, Germany). The patient was placed in the supine position, on the side of the intended operation. After local infiltration anesthesia of the skin with 0.5% Novocaine solution 5 ml, a Stimuplex needle connected to an electrical nerve stimulator with similar parameters of current strength 4ma, pulse duration 0.1 ms., and frequency 2 hertz was injected until the positive loss of resistance test and epidural space was reached. Next, a classic 29G size spinal needle, 90 mm long, with a Quincke cut was passed through the aforementioned needle for electrical nerve stimulation until the dura mater was punctured. Immediately after dura puncture, the current, passing through the inner wall of the needle for electrical nerve stimulation to the spinal needle, reached the subarachnoid space. This phenomenon was felt by the patient as a sensation of irritation with an electric current and immediately reported verbally to the anesthetist. The anesthesiologist also visually observed the effect of the electric current, in particular, muscle contractions of the lower limbs, depending on the strength of the current. The free flow of CSF through the spinal needle was then checked. After that, the needle cut was turned down and slowly, over 100-120 seconds, 7.5 mg of hyperbaric Bupivacaine were injected. After injection, patients were in a lateral position for 20 minutes to fix the local anesthetic on the nerve structures.

Thus, for the first time, the combination of needles for electrical nerve stimulation of the Stimuplex brand (B.Braun, Germany) was used with classical design, at the same time thin spinal needles of the Quincke type, size 29G, 90 mm long. This combination, on the one hand, makes it possible to determine the moment of puncture of the dura mater, to localize the location of the needle tip in the subarachnoid space in relation to the midline, respectively, to more accurately introduce a local anesthetic into the subarachnoid space; on the other hand, it minimizes the likelihood of complications of dural puncture in the form of PDPH.

This technique made it possible to exclude damage to the neural structures of the spinal cord, excludes multiple puncture attempts, which, in turn, reduces the incidence of PDPH with a significance level of  $p=0.028$ . Due to an additional objective criterion for dura puncture in the USA + ENS, such as muscle contractions of the lower extremities, accurate local anesthetic delivery is achieved, which, in combination with a low injection rate, improves the quality of anesthesia, expressed in Pin-Prick tests with statistical significance  $p= 0.018$ , as well as the Bromage test with  $p=0.014$ . Patient satisfaction was high, expressed as a VAS score with statistical significance  $p=0.02$  (109).

#### **Conclusions**

The analysis of the literature made it possible to assess the extent of the CVI problem, details of the most effective

surgical treatments of VV in the lower extremities, and compare the advantages and disadvantages of various regional anesthesia methods and their combinations. The use of innovative approaches to improve the listed regional anesthesia methods can improve the quality of anesthesia and reduce the number of complications, both during anesthesia and in the early postoperative period. Additionally, analysis of the literature allows us to identify the most acceptable methods of anesthesia to date. For example, the use of ENS has improved the benefits of epidural, spinal, and unilateral spinal anesthesia. These advantages include the high selectivity of the blockade, the presence of objective criteria for the accuracy of the subarachnoid space puncture, the prevention of damage to the spinal cord roots, a decrease in the frequency of repeated punctures and a decrease in the number of hemodynamics, respiratory complications and the frequency of perioperative nausea and vomiting, as well as a decrease in the number of post-puncture headaches.

**Conflict of Interests:** The authors declare that they have no conflicts of interest regarding funding, research support, employment, personal financial interest, patents, and consultation fees within the last five years.

**Authors' contribution:**

**Daulet Mamyrov:** Study concept and design;

**Yernar Mamyrov:** Drafting of manuscript, and final revision;

**Gulzhanat Jakova:** Acquisition of data;

**Yoshihiro Noso:** Critical revision of the manuscript for important intellectual content;

**Marat Syzdykbayev:** study supervision.

**Funding / Support:** No funding/support was received for this manuscript.

**Literature:**

1. Гельфанд Б.Р. [и др.]. Унилатеральная субарахноидальная анестезия при операциях на венах нижних конечностей // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2011. №3. С.39–42.
2. Козырев А.С. [и др.]. Монолатеральная спинальная анестезия у детей // Травматология и ортопедия России. 2010. № 2(56). С. 13–17.
3. Константинова Г.Д., Донская Е. Д., Эпштейн С. Л. Хирургическое лечение варикозной болезни нижних конечностей у лиц старше 60 лет в стационаре краткосрочного пребывания // Новости хирургии. 2012. № 4 (16). С. 50–58.
4. Корнеев С.В. Применение односторонней спинальной анестезии при операциях на нижних конечностях в травматологии // Вестник хирургии Казахстана. 2011. № 3 (27). С. 36–37.
5. Лахин Р.Е. [и др.]. Экспериментальное исследование гидродинамики гипербарического раствора, вводимого через спинальные иглы различных типов и калибров // Анестезиологическая и реаниматологическая помощь больным. 2013. №2(10). С.3–8.
6. Лахин Р.Е. [и др.]. Гидродинамика гипербарического раствора на модели «Стеклянная спина», вводимого через спинальные иглы различных типов и калибров // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2013. № 3 (10). С. 33–39.
7. Лахин Р.Е. Селективная спинальная анестезия у больных, раненых и пострадавших. Дис. докт. мед. наук. - СПб.: 2016. 224 С.

8. Соатов А.Р., Семенухин А.А. Пути снижения операционно-анестезиологического риска при операциях на нижних конечностях у гериатрических больных с недостаточностью кровообращения // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2013. № 1 (7). С. 33–37.

9. Шадурский Н.Н., Кузьмин В.В., Воицинин А.В. Методика односторонней эпидуральной анестезии при эндопротезировании коленного сустава // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2012. №4(6). С. 22–28.

10. Abou-ElWafa H.S., El-Metwaly A.A.M., El-Gilany A.-H. Lower Limb Varicose Veins among Nurses: A Single Center Cross-Sectional Study in Mansoura, Egypt // Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine. 2020. № 3 (24). С. 172–177.

11. Adigun O.O., Reddy V., Varacallo M. Anatomy, Back, Spinal Cord // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. С. 1-8.

12. Ahmed W.U.R. et al. Genome-wide association analysis and replication in 810,625 individuals with varicose veins // Nature Communications. 2022. № 1 (13). С. 1-11.

13. Allegri M. et al. Italian Registry of Complications associated with Regional Anesthesia (RICALOR). An incidence analysis from a prospective clinical survey // Minerva Anestesiologica. 2016. № 4 (82). С. 392–402.

14. Augustin M. et al. Double-blind, randomized, intraindividual comparison study of the efficacy of prilocaine and lidocaine in tumescent local anesthesia // Dermatology (Basel, Switzerland). 2010. № 3 (221). С. 248–252.

15. Baldini G. et al. Postoperative urinary retention: anesthetic and perioperative considerations // Anesthesiology. 2009. № 5 (110). С. 1139–1157.

16. Barbosa F. T. et al. Neuraxial anaesthesia for lower-limb revascularization (Review) // Cochrane Database of systematic reviews. 2013. № 7. С. 1-43.

17. Basurto Ona Xavier. et al. Drug therapy for preventing post-dural puncture headache // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013. № 2. С. 1-70.

18. Beilin B. et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery // Anesthesia and Analgesia. 2003. № 3 (97). С. 822–827.

19. Bergmann I. et al. Selective unilateral spinal anaesthesia for outpatient knee arthroscopy using real-time monitoring of lower limb sympathetic tone // Anaesthesia and Intensive Care. 2015. № 3 (43). С. 351–356.

20. Bican O., Minagar A., Pruitt A.A. The spinal cord: a review of functional neuroanatomy // Neurologic Clinics. 2013. № 1 (31). С. 1–18.

21. Bier A. Versuche über Cocainisirung des Rückenmarkes 1899. С. 361–369.

22. Blomgren L. et al. Recurrent varicose veins: incidence, risk factors and groin anatomy // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery. 2004. № 3 (27). С. 269–274.

23. Broadbent C.R. et al. Ability of anaesthetists to identify a marked lumbar interspace // Anaesthesia. 2000. № 11 (55). С. 1122–1126.

24. Büttner B. et al. Einseitige Spinalanästhesie // Der Anaesthesist. 2016. № 11 (65). С. 847–865.

25. Büttner B. et al. Unilateral spinal anesthesia : Literature review and recommendations // Der Anaesthesist. 2016. № 11 (65). С. 847–865.

26. Cappelleri G. et al. Spinal anesthesia with hyperbaric levobupivacaine and ropivacaine for outpatient knee arthroscopy: a prospective, randomized, double-blind study. // *Anesthesia and analgesia*. 2005. № 1 (101). С. 77–82.
27. Casati A. et al. Randomized comparison between sevoflurane anaesthesia and unilateral spinal anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. // *European journal of anaesthesiology*. 2003. № 8 (20). С. 640–646.
28. Casati A. et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine, ropivacaine, or levobupivacaine for inguinal herniorrhaphy // *Anesthesia and Analgesia*. 2004. № 5 (99). С. 1387–1392.
29. Casoni P. et al. Great saphenous vein surgery without high ligation of the saphenofemoral junction // *Journal of Vascular Surgery*. 2013. № 1 (58). С. 173–178.
30. Cicekci F. et al. Is unilateral spinal anesthesia superior to bilateral spinal anesthesia in unilateral inguinal regional surgery? // *Middle East journal of anaesthesiology*. 2014. № 6 (22). С. 591–596.
31. Cockett F.B. Diagnosis and surgery of high-pressure venous leaks in the leg; a new overall concept of surgery of varicose veins and venous ulcers // *British Medical Journal*. 1956. № 5006 (2). С. 1399–1403.
32. Defty C. et al. A comparison of the complication rates following unilateral and bilateral varicose vein surgery // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2008. № 6 (35). С. 745–749.
33. Ding Y. et al. Combined low dose local anesthetics and opioids versus single use of LA for transurethral urological surgery: A meta-analysis // *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2015. №2(18). С. 256–262.
34. Eklöf B. et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement // *Journal of Vascular Surgery*. 2004. № 6 (40). С. 1248–1252.
35. Engel A.F., Davies G., Keeman J.N. Preoperative localisation of the saphenopopliteal junction with duplex scanning // *European Journal of Vascular Surgery*. 1991. № 5 (5). С. 507–509.
36. Enk D. et al. Success rate of unilateral spinal anesthesia is dependent on injection flow // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2001. № 5(26). С. 420–427.
37. Esmoğlu A. et al. Bilateral vs. unilateral spinal anesthesia for outpatient knee arthroscopies. // *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2004. № 2 (12). С. 155–158.
38. Evans C.J. et al. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study // *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1999. № 3 (53). С. 149–153.
39. Fatemi A. Tumescent Local Anesthesia with Articaine // *Springer*. 2006. С. 80–82.
40. Fitzgerald J. P. et al. Prevention of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials // *Anaesthesia*. 2020. № 1 (75). С. 109–121.
41. Frostell A. et al. A Review of the Segmental Diameter of the Healthy Human Spinal Cord // *Frontiers in Neurology*. 2016. (7). С. 1-13.
42. Fukaya E. et al. Clinical and Genetic Determinants of Varicose Veins // *Circulation*. 2018. № 25 (138). С. 2869–2880.
43. Gao L. et al. Effects of prophylactic ondansetron on spinal anesthesia-induced hypotension: a meta-analysis // *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2015. № 4 (24). С. 335–343.
44. Gerheuser F., Roth A. Epidural anesthesia // *Der Anaesthesist*. 2007. № 5 (56). С. 499–523.
45. Ghaleb A., Khorasani A., Mangar D. Post-dural puncture headache // *International Journal of General Medicine*. 2012. (5). С. 45–51.
46. Hajibandeh S. et al. Meta-Analysis of Spinal Anesthesia Versus General Anesthesia During Laparoscopic Total Extraperitoneal Repair of Inguinal Hernia // *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2020. № 4 (30). С. 371–380.
47. Hamdan A. Management of varicose veins and venous insufficiency // *JAMA*. 2012. № 24 (308). С. 2612–2621.
48. Hart J.R., Whitacre R.J. Pencil-point needle in prevention of postspinal headache // *Journal of the American Medical Association*. 1951. № 7(147). С. 657–658.
49. Heim D. et al. Resecting the great saphenous stump with endothelial inversion decreases neither neovascularization nor thigh varicosity recurrence // *Journal of Vascular Surgery*. 2008. № 5 (47). С. 1028–1032.
50. Holme J. B., Skajaa K., Holme K. Incidence of lesions of the saphenous nerve after partial or complete stripping of the long saphenous vein // *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1990. № 2 (156). С. 145–148.
51. Imbelloni L. Spinal hemianesthesia: Unilateral and posterior // *Anesthesia: Essays and Researches*. 2014. №3 (8). С. 270–276.
52. Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency // *Angiology*. 2003. №1 (54). С. 19-31.
53. Klein J.A. The Tumescent Technique for Liposuction Surgery // *The American Journal of Cosmetic Surgery*. 1987. № 4 (4). С. 263–267.
54. Klein J.A. Tumescent technique for regional anesthesia permits lidocaine doses of 35 mg/kg for liposuction // *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology*. 1990. № 3 (16). С. 248–263.
55. Klein J.A. Tumescent technique chronicles. Local anesthesia, liposuction, and beyond // *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery*. 1995. № 5 (21). С. 449–457.
56. Kopacz D.J., Neal J.M., Pollock J.E. The regional anesthesia «learning curve». What is the minimum number of epidural and spinal blocks to reach consistency? // *Regional Anesthesia*. 1996. № 3 (21). С. 182–190.
57. Kosem B. An unusual complication of anesthesia: Unilateral spinal myoclonus // *Ağrı - The Journal of The Turkish Society of Algology*. 2016. № April (29). С. 90–91.
58. Kumar Singh T. et al. Unilateral Spinal Anaesthesia for Lower Limb Orthopaedic Surgery Using Low Dose Bupivacaine with Fentanyl or Clonidine: A Randomised Control Study // *Journal of Anesthesia & Clinical Research*. 2014. № 12 (05). С. 1-5.
59. Lees T. et al. Prospective audit of surgery for varicose veins // *The British Journal of Surgery*. 1997. № 1 (84). С. 44–46.



60. Leon-Casasola O.A. Clinical outcome after epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients // *Regional Anesthesia*. 1996. № 6 Suppl (21). C. 144–148.
61. Li L. *et al.* Comparison of spinal anesthesia and general anesthesia in inguinal hernia repair in adult: a systematic review and meta-analysis // *BMC anesthesiology*. 2020. № 1 (20). C. 1-12.
62. Linton R.R. The communicating veins of the lower leg and the operative technic for their ligation // *Annals of Surgery*. 1938. № 4 (107). C. 582–593.
63. Lurie F. *et al.* The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards // *Journal of Vascular Surgery. Venous and Lymphatic Disorders*. 2020. № 3 (8). C. 342–352.
64. Magar J.S., Bawdane K.D., Patil R. Comparison of Efficacy and Safety of Unilateral Spinal Anaesthesia with Sequential Combined Spinal Epidural Anaesthesia for Lower Limb Orthopaedic Surgery. // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017 Jul, Vol-11(7). C. 17-20
65. Mamyrov Y.D. *et al.* Optimized Method of Unilateral Spinal Anesthesia: A Double-blind, Randomized Clinical Study // *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2023. № 2(13). C. 1-8.
66. Maxson L.H. Spinal Anesthesia: Its Technique, Records, and Results // *California and Western Medicine*. 1933. № 5 (39). C. 292–297.
67. Moosavi Tekye S.M., Alipour M. Comparison of the effects and complications of unilateral spinal anesthesia versus standard spinal anesthesia in lower-limb orthopedic surgery // *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. 2013. (110). C. 1-4.
68. Moriarty A. Pediatric epidural analgesia (PEA) // *Paediatric Anaesthesia*. 2012. № 1 (22). C. 51–55.
69. Mutlu M., Turkmen S. The effect of different anaesthesia techniques on postoperative pain and hospital discharge in varicose vein surgery // *Cardiovascular Journal of Africa*. 2022. № 2 (33). C. 46–49.
70. O'Dwyer M.J., Owen H.C., Torrance H.D.T. The perioperative immune response // *Current Opinion in Critical Care*. 2015. № 4 (21). C. 336–342.
71. Oertel R., Rahn R., Kirch W. Clinical pharmacokinetics of articaine // *Clinical Pharmacokinetics*. 1997. № 6 (33). C. 417–425.
72. Oh A.Y. *et al.* Influence of the timing of administration of crystalloid on maternal hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: preload versus coload // *BMC Anesthesiology*. 2014. № 1 (14). C. 1-5.
73. O'Hare J.L. *et al.* A prospective evaluation of the outcome after small saphenous varicose vein surgery with one-year follow-up // *Journal of Vascular Surgery*. 2008. № 3 (48). C. 669–673.
74. Oliveira R. de Á. *et al.* Evidence for varicose vein treatment: an overview of systematic reviews // *Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista De Medicina*. 2018. № 4 (136). C. 324–332.
75. Ostad A., Kageyama N., Moy R. L. Tumescence anesthesia with a lidocaine dose of 55 mg/kg is safe for liposuction // *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery*. 1996. № 11 (22). C. 921–927.
76. Overbeck K., Zubrzycka D., Stansby G. Bilateral varicose vein surgery in the UK // *Phlebology*. 2006. № 1 (21). C. 12-15.
77. Pannier-Fischer F., Rabe E. Epidemiology of chronic venous diseases. *Der Hautarzt; Zeitschrift Fur Dermatologie, Venerologie, Und Verwandte Gebiete*. 2003. № 11 (54). C. 1037–1044.
78. Perkins J.M.T. Standard varicose vein surgery // *Phlebology*. 2009. (24 Suppl 1). C. 34–41.
79. Pitkänen M.T. *et al.* Serious complications associated with spinal and epidural anaesthesia in Finland from 2000 to 2009 // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2013. № 5 (57). C. 553–564.
80. Potapov O.L. Unilateral spinal anesthesia in operations on the kidney and upper third of the ureter. // *Klinichna khirurgiia*. 2009. № 10. C. 36–39.
81. Pu X., Sun J.-M. General anesthesia vs spinal anesthesia for patients undergoing total-hip arthroplasty: A meta-analysis // *Medicine*. 2019. № 16 (98). C. 1-8.
82. Rathmell J.P., Avidan M.S. Patient-Centered Outcomes after General and Spinal Anesthesia // *The New England Journal of Medicine*. 2021. № 22 (385). C. 2088–2089.
83. Reina M.A. *et al.* Electron Microscopy of Dural and Arachnoid Disruptions After Subarachnoid Block // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2017. № 6 (42). C. 709–718.
84. Rij A. M. van *et al.* Neovascularization and recurrent varicose veins: more histologic and ultrasound evidence // *Journal of Vascular Surgery*. 2004. № 2 (40). C. 296–302.
85. Saifuddin A., Burnett S. J., White J. The variation of position of the conus medullaris in an adult population. A magnetic resonance imaging study // *Spine*. 1998. № 13 (23). C. 1452–1456.
86. Scholl R., Bekker A., Babu R. Neuroendocrine and Immune Responses to Surgery // *The Internet Journal of Anesthesiology*. 2012. № 3 (30). C. 1-8.
87. Shadrina A.S. *et al.* Mendelian randomization analysis of plasma levels of CD209 and MICB proteins and the risk of varicose veins of lower extremities // *PloS One*. 2022. № 5 (17). C. 1-14.
88. Huo T. *et al.* Major complications of regional anesthesia in 11 teaching hospitals of China: a prospective survey of 106,569 cases // *J. Clin. Anesth*. 2016 (31). C. 154–161.
89. Tanasichuk M.A. *et al.* Spinal hemianalgesia: an evaluation of a method, its applicability, and influence on the incidence of hypotension // *Anesthesiology*. 1961. № 1 (22). C. 74–85.
90. Tang L. *et al.* Comparison of Effects between Combined Lumbar-Sacral Plexus Block plus General Anesthesia and Unilateral Spinal Anesthesia in Elderly Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: A Pilot Randomized Controlled Trial // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2021. (2021). C. 1-7.
91. Triffterer L. *et al.* An observational study of the macro- and micro-haemodynamic implications of epidural anaesthesia in children // *Anaesthesia*. 2017. № 4 (72). C. 488–495.
92. Vuylsteke M.E. *et al.* Epidemiological study on chronic venous disease in Belgium and Luxembourg: prevalence, risk factors, and symptomatology // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2015. № 4 (49). C. 432–439.

93. Vuylsteke M.E. et al. The influence of age and gender on venous symptomatology. An epidemiological survey in Belgium and Luxembourg // *Phlebology*. 2016. № 5 (31). С. 325–333.

94. Vuylsteke M. E. et al. An Epidemiological Survey of Venous Disease Among General Practitioner Attendees in Different Geographical Regions on the Globe: The Final Results of the Vein Consult Program // *Angiology*. 2018. № 9 (69). С. 779–785.

95. Winterborn R. J. et al. Randomised trial of flush saphenofemoral ligation for primary great saphenous varicose veins // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2008. № 4 (36). С. 477–484.

96. Winterborn R. J., Corbett C. R. R. Treatment of varicose veins: the present and the future—a questionnaire survey // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2008. № 7 (90). С. 561–564.

97. Yang G. K. et al. Comparison of cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for the treatment of varicose veins // *Phlebology*. 2019. № 4 (34). С. 278–283.

98. Youn Y. J., Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities // *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2019. № 2 (34). С. 269–283.

99. Yu C. et al. Prediction of spinal anesthesia-induced hypotension during elective cesarean section: a systematic review of prospective observational studies // *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2021. (47). С. 103–175.

100. Zhang L. et al. Sciatic-femoral nerve block versus unilateral spinal anesthesia for outpatient knee arthroscopy: A meta-analysis // *Minerva Anestesiologica*. 2015. № 12 (81). С. 1359–1368.

#### References: [1-9]

1. Gel'fand B.R. et al. Unilateral'naya subarakhnoidal'naya anesteziya pri operatsiyakh na venakh nizhnikh konechnostei [Unilateral subarachnoid anesthesia during operations on the veins of the lower extremities]. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Russian State Medical University] 2011. № 3. pp. 39–42 [in Russian]

2. Kozyrev A.S. et al. Monolateral'naya spinal'naya anesteziya u detei [Monolateral spinal anesthesia in children]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopedics of Russia] 2010. № 2(56). pp. 13–17. [in Russian]

3. Konstantinova G.D., Donskaya E.D., Epshtein S.L. *Khirurgicheskoe lechenie varikoznoi bolezni nizhnikh*

konechnostei u lits starshe 60 let v statsionare kratkosrochnogo prebyvaniya [Surgical treatment of varicose veins of the lower extremities in persons over 60 years of age in a short-term hospital]. *Novosti khirurgii*. [News of surgery] 2012. № 4 (16). pp. 50–58. [in Russian]

4. Korneev S.V. Primenenie odносторонnei spinal'noi anestezii pri operatsiyakh na nizhnikh konechnostyakh v travmatologii [Use of unilateral spinal anesthesia during operations on the lower extremities in traumatology]. *Vestnik khirurgii Kazakhstana*. [Bulletin of surgery of Kazakhstan]. 2011. № 3 (27). pp. 36–37 [in Russian]

5. Lakhin R.E. et al. Eksperimental'noe issledovanie gidrodinamiki giperbaricheskogo rastvora, vvodimogo cherez spinal'nye igly razlichnykh tipov i kalibrov [Experimental study of the hydrodynamics of a hyperbaric solution administered through spinal needles of various types and calibers]. *Anesteziologicheskaya i reanimatologicheskaya pomoshch' bol'nym* [Anesthetic and resuscitation care for patients]. 2013. №2(10). pp.3–8. [in Russian]

6. Lakhin R.E. et al. Gidrodinamika giperbaricheskogo rastvora na modeli «Steklyannaya spina», vvodimogo cherez spinal'nye igly razlichnykh tipov i kalibrov [Hydrodynamics of a hyperbaric solution on the “Glass Back” model, administered through spinal needles of various types and calibers]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* [Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology]. 2013. № 3 (10). pp. 33–39. [in Russian]

7. Lakhin R.E. *Selektivnaya spinal'naya anesteziya u bol'nykh, ranenyykh i postradavshikh* [Selective spinal anesthesia in patients, wounded and injured]. *dis. dokt. med. nauk.* - SPb.: 2016. 224 p. [in Russian]

8. Soatov A.R., Semenikhin A.A. Puti snizheniya operatsionno-anesteziologicheskogo riska pri operatsiyakh na nizhnikh konechnostyakh u geriatricheskikh bol'nykh s nedostatochnost'yu krovoobrashcheniya [Ways to reduce operational and anesthetic risk during operations on the lower extremities in geriatric patients with circulatory failure]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli*. [Regional anesthesia and treatment of acute pain]. 2013. №1 (7). pp. 33–37. [in Russian]

9. Shadurskii N.N., Kuz'min V.V., Voshchinin A.V. Metodika odносторонnei epidural'noi anestezii pri endoprotezirovanii kolennogo sustava [Method of unilateral epidural anesthesia for knee replacement]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli* [Regional anesthesia and treatment of acute pain]. 2012. №4(6). pp.22–28. [in Russian]

#### Корреспондирующий автор:

**Мамыров Ернар Даулетович** – Кафедра неотложной медицины, акушерства и гинекологии, Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 140013. г. Павлодар, ул. Нуржанова 6.

**E-mail:** genius.earnico@gmail.com

**Телефон:** +77077999003, +77028998805

Получена: 29 Июня 2023 / Принята: 03 Августа 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.027

УДК 616-001.514. - 617-089.844

## ПРОБЛЕМА ДИСМОРФИЗМА КРЕСТЦА В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ И ТРАВМАТОЛОГИИ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

**Куаныш Т. Касымов<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-7292-4304>

**Айдос С. Тлемисов<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-4239-6627>

**Ерсин Т. Жунусов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

**Куат Д. Акимжанов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8608-0771>

**Людмила М. Пивина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

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

<sup>2</sup> Международный научный центр травматологии и ортопедии, г. Алматы. Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Анатомические различия во взаимоотношениях поясничного отдела позвоночника и крестца продолжают играть важную роль в лечении переломов таза, формировании деформаций позвоночника и болей в пояснице.

**Целью настоящего исследования** является анализ литературных источников по различным типам дисморфизма крестца, ассоциированным патологическим состояниям, их диагностике и хирургической коррекции.

**Стратегия поиска.** Проведен поиск литературных источников, опубликованных на английском языке в базе данных PubMed, Scopus, Web of Science, Embase за последние 10 лет, с использованием ключевых слов: "sacral dysmorphism", "lumbosacral transitional vertebrae", "LSTV", "transitional lumbosacral vertebrae". Всего в соответствии с критериями отбора было найдено 131 соответствующая публикация, из которых в анализ было взято 32 соответствующих научных публикации.

**Результаты.** Различные типы дисморфизма крестца описаны в нескольких классификациях, самой известной из которых является классификация Кастельви-Чана (1984). Авторы различных исследований установили статистически значимую связь между дисморфизмом крестца и крестцово-подвздошной дисфункцией, а также между болью в нижней части спины. Чрескожная крестцово-подвздошная фиксация винтами под рентгеноскопическим контролем является эффективным методом стабилизации таза. Однако из-за дисморфизма крестца размещение крестцовых винтов становится невозможным или сильно затрудненным.

**Заключение.** При предоперационном планировании фиксации заднего полукольца таза нужно учитывать необходимость выявления дисморфических характеристик, а при их наличии – выбрать наиболее безопасный костный коридор на основе анализа компьютерных томограмм и подготовить соответствующий инструментарий для оперативного вмешательства. Кроме того, необходимо провести анализ минеральной плотности костной ткани между S1 и S2 в нормальных и в дисморфических крестцах.

**Ключевые слова:** дисморфизм крестца, пояснично-крестцовые переходные позвонки, ПКПП, люмбализация, сакрализация, фиксация

### Summary

## THE PROBLEM OF SACRAL DISMORPHISM IN ORTHOPEDIC SURGERY AND TRAUMATOLOGY: LITERATURE REVIEW

**Kuanysh T. Kassymov<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-7292-4304>

**Aidos S. Tlemisov<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-4239-6627>

**Ersin T. Zhunussov<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

**Kuat D. Akimzhanov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8608-0771>

**Lyudmila M. Pivina<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

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

<sup>2</sup> International Scientific Center of Traumatology and Orthopedics, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Anatomical differences in the relationship between the lumbar spine and the sacrum continue to play an important role in the formation of spinal deformities, low back pain, and pelvic injuries.

**The aim of the study is** analysis of literary sources on various types of sacral dysmorphism, associated pathological conditions, their diagnosis and surgical correction

**Search strategy.** A search was conducted for literature sources published in English in the PubMed, Scopus, Web of Science, Embase database over the past 10 years, using the keywords: "sacral dysmorphism", "lumbosacral transitional vertebrae", "LSTV", "transitional lumbosacral vertebrae". A total of 131 relevant publications were found according to the selection criteria, of which 32 relevant scientific publications were taken into the analysis.

**Results.** Various types of sacral dysmorphism are described in several classifications, the most famous of which is the Castellvi-Chan classification (1984). Authors of various studies have established a statistically significant association between sacral dysmorphism and sacroiliac dysfunction, as well as between low back pains. Percutaneous sacroiliac screw fixation under fluoroscopic guidance is an effective method for stabilizing the pelvis. However, due to sacral dysmorphic disorder, the placement of sacral screws becomes impossible or very difficult.

**Conclusion.** When preoperatively planning surgical fixation of the posterior ring of the pelvis, it is necessary to take into account the need to identify dysmorphic characteristics, and if they are present, to select the safest bone corridor based on the analysis of computed tomograms and prepare the appropriate tools for surgical techniques. In addition, it is necessary to analyze the bone mineral density between S1 and S2 in normal and dysmorphic sacrum.

**Keywords:** sacral dysmorphism, lumbosacral transitional vertebrae, LSTV, transitional lumbosacral vertebrae, fixation.

Түйіндеме

## ОРТОПЕДИЯЛЫҚ ХИРУРГИЯ МЕН ТРАВМАТОЛОГИЯДАҒЫ СЕГІЗКӨЗ ДИСМОРФИЗМІ МӘСЕЛЕСІ: ӘДЕБИ ШОЛУ

**Куаныш Т. Касымов<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-7292-4304>

**Айдос С. Тлемисов<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-4239-6627>

**Ерсин Т. Жунусов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

**Куат Д. Акимжанов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8608-0771>

**Людмила М. Пивина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

<sup>1</sup> «Семей Медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Халықаралық травматология және ортопедия ғылыми орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Бел омыртқасының сегізкөзге қосылуының анатомиялық ерекшеліктері жамбас сынықтарын, омыртқа деформацияларын және бел ауырсынуларын емдеуде маңызды рөл атқарады.

**Зерттеу мақсаты.** Сакральды дисморфизмнің әртүрлі түрлері бойынша әдеби дереккөздерді талдау, олармен байланысты патологиялық жағдайлар, оларды диагностикалау және хирургиялық түзету

**Іздеу стратегиясы.** Соңғы 10 жылда PubMed, Scopus, Web of Science, Embase дерекқорында ағылшын тілінде жарияланған әдеби дереккөздерді "sacral dysmorphism", "lumbosacral transitional vertebrae", "LSTV", "transitional lumbosacral vertebrae" кілт сөздерін пайдалана отырып іздеу жүргізілді. Іріктеу критерийлеріне сәйкес барлығы 131 басылым табылды, оның ішінде 32-і талдауға алынды.

**Нәтижелер.** Сегізкөз дисморфизмнің түрлері бірнеше классификацияда сипатталған, олардың ішіндегі ең танымалы-Кастельви-Чан классификациясы (1984). Әртүрлі зерттеулердің авторлары сегізкөз дисморфизмі мен мықын-сегізкөз дисфункциясы және бел ауырсынуы арасында статистикалық маңызды байланыс бар екенін көрсетті. Рентгеноскопиялық бақылау арқылы тері арқылы илиосакральды бұрандамен бекіту жамбасты тұрақтандырудың тиімді әдісі болып табылады. Алайда, сегізкөз дисморфизмі кезінде бұрандаларды орналастыру мүмкін емес немесе өте қиын болады.

**Қорытынды.** Жамбастың артқы жарты сақинасын бекітуге операция алдындағы жоспарлау кезінде дисморфты сипаттамаларды анықтау қажеттілігін ескеру керек, ал егер ондай бар болса, компьютерлік томографияны талдау арқылы ең қауіпсіз сүйек дәлізін тандап, хирургиялық емге қажет құралдар жинағын дайындау керек. Сонымен қатар, қалыпты және дисморфты сегізкөзде сүйектің минералды тығыздығын S1 және S2 арасында талдау қажет.

**Түйінді сөздер:** сакральды дисморфизм, люмбакаральды өтпелі омыртқалар, лумбализация, сакрализация, бекіту.

### Библиографическая ссылка:

Касымов К.Т., Тлемисов А.С., Жунусов Е.Т., Акимжанов К.Д., Пивина Л.М. Проблема дисморфизма крестца в ортопедической хирургии и травматологии: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 224-230. doi 10.34689/SH.2023.25.4.027

Kassymov K.T., Tlemissov A.S., Zhunussov E.T., Akimzhanov K.D., Pivina L.M. The problem of sacral dysmorphism in orthopedic surgery and traumatology: literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 224-230. doi 10.34689/SH.2023.25.4.027

Касымов К.Т., Тлемисов А.С., Жунусов Е.Т., Акимжанов К.Д., Пивина Л.М. Ортопедиялық хирургия мен травматологиядағы сегізкөз дисморфизмі мәселесі: әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б.224-230. doi 10.34689/SH.2023.25.4.027

**Введение.** Анатомические различия во взаимоотношениях поясничного отдела позвоночника и крестца были впервые описаны в литературе почти столетие назад; до настоящего времени они продолжают играть важную роль в формировании деформаций позвоночника, более в пояснице и травм таза [5, 11].

Установление роли крестцового дисморфизма как важного фактора развития данной патологии привело к расширению показаний к фиксации задних тазовых винтов. Кроме того, улучшилось понимание важности пояснично-крестцовых переходных позвонков (ПКПП) в механике позвоночника и хирургической фиксации.

Пояснично-крестцовые переходные позвонки — это врожденная аномалия и распространенный анатомический вариант, который возникает при частичном или полном сращении последнего поясничного позвонка и первого крестцового сегмента. Люмбализация первого крестцового сегмента происходит с частичным или полным отделением S1 от остальной части крестца, образуя шестой поясничный позвонок. Сакрализация последнего поясничного позвонка происходит, когда последний поясничный позвонок инкорпорируется в крестец, в результате чего образуются четыре поясничных позвонка [19]. Сакрализация L5 (7,5%) несколько чаще встречается в общей популяции по сравнению с люмбализацией S1 (7,5 vs 5,5% соответственно) [6].

Генетические факторы могут играть определенную роль в развитии дисморфизма крестца. Было обнаружено, что наличие Нох-генов (Нох-10, Нох-11) имеет важное значение в процессе сегментации и развития тел позвонков [7]. Развитие тел позвонков и формирование дисков происходит на четвертой неделе эмбрионального развития; однако процесс, посредством которого позвонки консолидируются и сливаются во взрослую пояснично-крестцовую анатомию, наблюдается в течение четвертого десятилетия жизни [22]. На относительное количество поясничных и крестцовых сегментов влияет передача нагрузки через пояснично-крестцовую область во время развития; этот процесс связан с эволюцией хождения человека на двух конечностях [19, 1].

В многофакторном анализе многоплодная беременность, ранее существовавший диабет 1 типа и ранее существовавший диабет 2 типа были положительно и значимо связаны с дисморфизмом крестца. Ранее существовавший диабет 1 типа был самым сильным фактором риска (скорректированное отношение шансов = 96,6, 95% доверительный интервал = 43,5-214,7). Среди женщин без диабета курение в период беременности было положительно и значимо связано с данной патологией [23].

**Целью настоящего исследования** является анализ литературных источников по различным типам дисморфизма крестца, ассоциированным патологическим состояниям, их диагностике и хирургической коррекции.

**Стратегия поиска.** Проведен поиск литературных источников, опубликованных на английском языке в базе данных PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, с использованием ключевых слов: "sacral dysmorphism", "lumbosacral transitional vertebrae", "LSTV", "transitional lumbosacral vertebrae", "fixation".

Всего в соответствии с критериями отбора было найдено 131 соответствующая публикация, из которых в анализ было взято 32 соответствующих научных публикации. Выбор данных источников был обусловлен недостаточным количеством релевантных публикаций.

#### Результаты и обсуждение

#### Классификация и распространенность дисморфизма крестца

Спектр анатомических вариаций ПКПП был описан *Castellvi A.E. и соавт.* [8] в 1984 году. Используя рентгенограммы, авторы классифицировали 7 различных моделей переходных позвонков на 4 типа в зависимости от морфологии (типы I–IV) и 2 варианта в зависимости от латеральности (для типов I–III A = односторонний и B = двусторонний):

- тип I, также известный как диспластический поперечный отросток, представляет собой крупный поперечный отросток треугольной формы с размерами не менее 19 мм в ростокаудальной ширине;

- тип II, или неполная люмбализация/сакрализация, представляет собой крупный поперечный отросток, который повторяет контур и сочленяется с крестцом, но не срастается, образуя диартроидный сустав между последним поясничным позвонком и первым крестцовым сегментом;

- тип III, или полная люмбализация/сакрализация, представляет собой крупный поперечный отросток со сращением костей с крестцом;

- тип IV характеризуется люмбаризацией / сакрализацией, которая является неполной (тип II) с одной стороны и полной (тип III) с контралатеральной стороны.

*O'Driscoll C.M. и соавт.* [9] разработали в 1996 году систему классификации, основанную на T1- и T2-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) и морфологии диска между самым верхним крестцовым сегментом и остальной частью крестца:

- тип 1 означает отсутствие материала на диске;

- тип 2 имеет небольшой остаточный диск, который не простирается на весь диаметр от передней части к задней;

- тип 3 имеет хорошо сформированный диск, простирающийся на весь переднезадний (АП) диаметр крестца;

- тип 4 имеет хорошо сформированный диск, простирающийся на весь передне-задне-крестцовый диаметр крестца, и связанный с ним аномальный верхний крестцовый сегмент. Авторы обнаружили хорошую связь между типом 4 на МРТ и слитым ПКПП на рентгенограммах.

Крестцовый дисморфизм хорошо описан в литературе по ортопедическим травмам. *Miller A.N., Routt M.L.* [22] описали несколько важных результатов рентгенограмм таза при сакральном дисморфизме. Семь характеристик могут присутствовать на рентгенограммах в различной степени, включая:

- коллинеарность верхней части крестца и гребней подвздошных костей на рентгенограмме в проекции выход (outlet),

- наличие мамиллярных тел в области крестцового крыла на рентгенограмме в проекции выход (outlet),

- некруглую переднюю часть крестцовые отверстия на рентгенограмме в проекции выход (outlet),

- остаточные верхние крестцовые диски на боковой рентгенограмме,

- поверхность крестцово-подвздошного сустава в виде язычка и канавки на аксиальной компьютерной томографии (КТ),

- кортикальное углубление крыла на рентгенограмме в проекции вход (inlet),

- острый наклон крыльев на боковой рентгенограмме [7]. Более тонкие изменения можно лучше оценить при КТ таза.

Распространенность ПКПП в общей популяции значительно варьируется, в соответствии с данными различных литературных источников: от 4% до 35,6% в статьях, описывающих патологию позвоночника (2,4,8,10–16). Так, *Nardo L. и соавт.* [24] оценили рентгенограммы

4636 пациентов с патологией позвоночника и определили общую распространенность ПКПП, которая составила 18,1%, при этом типы I и II составили почти 80% всех случаев. Авторы также обнаружили значительно более высокий показатель у мужчин по сравнению с женщинами (28,1% против 11,1% соответственно). *Apazidas A. u соавт.* [3] сообщили о самой высокой частоте ПКПП в популяции лиц, имеющих патологию позвоночника - 35,6% и определили распространенность каждой из групп классификации Кастельви-Чан; при этом тип IA был наиболее распространенным - 14,7%.

Распространенность сакрального дисморфизма, описанного в публикациях по травмам, оценивается более чем в 50% [13, 31]. Так, по данным *Castellvi A.E. et al* [8] и *Luoma K. et al.* [18], этот показатель составил 30%, по данным *Wu L.P. et al* [31] – 16,7%, по данным *Nardo L. et al* [24] – 18,1%, из них 41,72 % пришлось на тип I, 41,4% - на тип II, 11,5% - на тип III, 5,2% - на тип IV. Максимальный показатель распространенности крестцового дисморфизма был установлен в исследованиях *Apazidas A. et al.* [3] – 35,6% и *Gardner M.J. et al.* [13] – 44%.

В исследовании по оценке распространенности крестцового дисморфизма и его корреляции с размером поверхности крестцово-подвздошного сустава на основе 269 компьютерных томограмм было найдено, что распространенность дисморфических признаков колебалась от 5% (колинеарность) до 70% (остаточное пространство крестцового диска). Только у 15% не было обнаружено никаких признаков сакрального дисморфизма. Средний размер поверхности крестцово-подвздошного сустава составил 7,36 см; он был значительно больше у мужчин (8,46 см), чем у женщин (6,11 см) ( $P < 0,001$ ). Наличие морфологии «язычок в пазухе» ассоциировалось со значительно большей поверхностью крестцово-подвздошного сустава ( $P < 0,001$ ), наличием остаточного верхнекрестцового дискового пространства со значительно меньшей суставной поверхностью ( $P = 0,006$ ). Результаты позволили авторам сделать вывод о том, что распространенность сакрального дисморфизма чрезвычайно высока среди нормальной популяции. При планировании установки подвздошно-крестцовых винтов следует учитывать возможность меньшей суставной поверхности у пациенток женского пола и пациентов с остаточным пространством верхнего крестцового диска [28].

#### Клиническое значение дисморфизма крестца

ПКПП и крестцовый дисморфизм приводят к отчетливым анатомическим изменениям в пояснично-крестцовом переходе и в окружающих структурах. *Mahato N.K.* [20] обнаружил, что сочленения ПКПП на уровне L5-S1 были связаны с увеличением лордотической кривизны, высоты L5 позвонков, а также размеров ножки и углов. Кроме того, слияния L5-S1 были связаны с меньшей высотой дисков, более широкими и короткими ножками L5, более узкими и высокими поперечными отростками, и более прямыми шипами в целом. Согласно результатам другого исследования, *Mahato N.K.* [21], сакрализация уменьшает высоту ножки S1 и сагиттальный угол ножек, одновременно увеличивая наклон вниз. Люмбализация была связана с более тупыми ножками в сагиттальной плоскости и меньшей длиной между фасетками и сакральным мысом. Анатомические вариации могут влиять на инструментарий для оперативного

вмешательства на позвоночнике на этом уровне и должны быть приняты во внимание при предоперационном планировании.

Механическая боль в нижнем отделе спины является одной из наиболее распространенных проблем опорно-двигательного аппарата. Эта боль связана с крестцово-подвздошной дисфункцией, а также с ПКПП. Связь между ПКПП и болью в спине была впервые установлена в 1917 году *Mario Bertolotti* [4] и известна как синдром Бертолотти. *Tang M. u соавт.* [27] обнаружили значительную связь между ПКПП и болью в пояснице и ягодичной области. Авторы продемонстрировали отношение шансов 2,56 и 4,28 для боли в нижнем отделе спины и 5,38 и 6,82 для ягодичной боли при типах II и IV ПКПП по классификации Кастельви-Чан соответственно.

Хотя точный механизм до сих пор не ясен, многие исследователи предполагают, что боль может быть связана с дегенерацией соседних сегментов диска и фасеточных суставов из-за гипермобильности и увеличения сил на уровне, расположенном краниальнее переходного сегмента [15, 18, 25, 2]. В предыдущем исследовании *Махато N.K.* [20] продемонстрировал многочисленные способы, которыми ПКПП влияет на механику нагрузки пояснично-крестцового отдела позвоночника и способствует возникновению механической боли в нижнем отделе спины, включая гиполордоз, связанный со слиянием L5-S1, и гиперлордоз, связанный с сочленением L5-S1.

*Farshad-Amacker N.A. u соавт* [10] продемонстрировали защитный эффект диска в переходном сегменте и усиление дегенеративных изменений в прилегающем головном диске, особенно при типах III и IV ПКПП по Кастельви-Чану. Взаимосвязь между ПКПП и дегенерацией диска была дополнительно оценена Аном и соавторами [2], которые определили, что пациенты с ПКПП, перенесшие микродискэктомию, имеют клинически худшие результаты по сравнению с пациентами с «нормальной» пояснично-крестцовой анатомией.

*Illeez O.G. u соавт.* [15] оценили связь между ПКПП, дисфункцией крестцово-подвздошного сустава и болью в нижнем отделе спины у 700 пациентов. Авторы обнаружили статистически значимую связь между ПКПП и крестцово-подвздошной дисфункцией (28,5%), а также между ПКПП и болью в спине (26%). Хотя диск, прилегающий к ПКПП, может испытывать повышенную нагрузку, приводящую к дегенеративным изменениям, относительная сегментарная иннервация не изменяется у пациентов с крестцовой люмбализацией по сравнению с пациентами с телами 5 поясничных позвонков, согласно данным электромиографии [12].

#### Хирургические аспекты, связанные с дисморфизмом крестца

ПКПП имеет значение при предоперационном планировании хирургической коррекции в случаях деформации позвоночника. Крестцово-подвздошная винтовая фиксация является широко распространенным методом стабилизации травм заднего отдела тазового кольца. Из-за дисморфизма крестца размещение сакральных винтов становится невозможным или сильно затрудненным.

Чрескожная фиксация заднего полукольца таза после закрытой или открытой репозиции является популярной процедурой. Знание анатомии заднего полукольца таза, ее разновидностей имеет решающее значение для

безопасного выполнения операции. Дисторфический крестец имеет несколько ключевых характеристик. Верхний край крестца находится на одной линии (коллинеарность) относительно с гребнями подвздошных костей на рентгенографии в проекции «выход». Другие характеристики включают наличие мамиллярных тел (т.е. недоразвитых поперечных отростков) в крестцово-среднекрыловой области, передних верхних крестцовых отверстий, которые не имеют круглой формы, остаточных верхних крестцовых дисков, острого наклона крыла, ориентированного от краниально-заднецентрального к каудальному направлению, передне-боковая поверхность крестца на боковом проекции и проекции «выход», поверхность крестцово-подвздошного сустава в виде шпунта в пазухе, визуализируемая на КТ, и корковое углубление передней крыла на входном рентгенологическом снимке. Хирург должен хорошо знать анатомию конкретного пациента, чтобы обеспечить безопасное размещение подвздошно-крестцовых винтов [22].

Операция по коррекции позвоночника зависит от точных измерений позвоночно-тазовых и глобальных параметров позвоночника. Ряд этих параметров зависит от точной идентификации крестцовой замыкательной пластинки и может зависеть от относительной высоты и перемещения крестцовой замыкательной пластинки. У пациентов с ПКПП идентификация замыкательной пластинки крестца вокруг переходного сегмента может быть не совсем четкой.

*Zhou P.L. и соавт.* [32] измерили эти параметры позвоночника у пациентов с III и IV типами ПКПП по Кастельви-Чан, используя как крантальный, так и каудальный сегменты в качестве замыкательной пластинки крестца. Авторы обнаружили, что наклон таза различался на  $\sim 20^\circ$  между краниальным и каудальным расположением. Большинство измеренных параметров, включая наклон таза, поясничный лордоз, несоответствие этих двух показателей, наклон крестца, сагиттальную вертикальную ось и угол T1-таза, продемонстрировали значительные различия между краниальными и каудальными измерениями. На грудной кифоз и наклон позвоночника (T1SPi) не влияли краниальное и каудальное расположение замыкательной пластинки крестца.

Значительные различия в измерениях могут отрицательно сказаться на предоперационном планировании хирургического вмешательства при деформациях позвоночника. Более того, *Khalsa A.S. и соавт.* [16] обнаружили значительные различия между хирургами в оценке параметров позвоночника и таза у пациентов с ПКПП. Хотя еще не существует стандартизированных мер для пациентов с ПКПП, изменения, вызванные деформацией, должны быть приняты во внимание и играть важную роль в предоперационном планировании.

Травмы тазового кольца могут вызвать разрыв крестцово-подвздошного сустава или перелом крестца, при этом лечение обычно включает методы чрескожной репозиции и фиксации. Лечащий хирург должен понимать безопасные зоны для установки винтов в нормальной анатомии, чтобы избежать риска ятрогенного повреждения нервов, проходящих через сакральные нервные туннели. Нормальная анатомия демонстрирует двусторонние эллипсоидные костные области, ограниченные краниально-спереди крестцовой крыловой кортикальной

костью и каудально-сзади первым крестцовым нервным туннелем. Наиболее ограниченная область находится между крестцовым крылом и первым крестцовым нервным туннелем. На боковой рентгенограмме траектория винта каудально и сзади относительно крыла крестца должна быть обязательно учтена, чтобы избежать повреждения нервного корешка L5 [22].

Дисторфический крестец имеет искаженный, деформированный и эллипсоидный верхний крестцовый сегмент, что ограничивает область, доступную для установки винтов. Косая дисторфическая остеология крыльев делает невозможным трансподвздошную трансакральную винтовую фиксацию в S1. Предпочтительная безопасная зона для крестцово-подвздошного винта в S1 — наклонная от каудальной к краниальной и от задней к передней части, при этом не существует безопасного коридора для горизонтального размещения винтов в аксиальной плоскости. Предоперационная оценка КТ таза важна для планирования соответствующих крестцовых сегментов и траекторий для безопасного чрескожного введения инструментов. Кроме того, интраоперационная КТ-навигация может быть полезна для предотвращения потенциальных осложнений у пациентов с крестцовым дисторфизмом, требующих спондилодеза КПС или фиксации заднего полукольца таза [17].

В клиническое исследование по чрескожной фиксации заднего полукольца таза, проведенное в США, было включено двести девяносто пациентов с травмами тазового кольца, прошедших предоперационную компьютерную томографию. Ширина коридора S1-TS измерялась на аксиальных (проекция вход) и коронарных (проекция выход) переформатированных КТ-изображениях. Были выявлены пациенты с винтовой фиксацией S1-TS и послеоперационными КТ. Были задокументированы размер коридора, пол, этническая принадлежность и нарушение винтов. Винты S1-TS были установлены 55 из 290 пациентов. В коридорах менее 8 мм винты S1-TS не устанавливались. Коридоры размером менее 8 мм присутствовали у 114 (39%) из 290 пациентов и не были связаны с полом или этнической принадлежностью. Винты S1-TS, установленные в маленьких (<10 мм) и больших ( $\geq 10$  мм) коридорах, не имели заметной разницы в нарушениях винтов (5 из 8, 62% против 19 из 47, 40%; разница 22%, 95% доверительный интервал от -14% до 52%) или медиана (интерквартильный диапазон) расстояния прорыва винта [3 мм (2,5-4,8) против 3 мм (1,2-4,8); разница 0,9 мм; доверительный интервал от -1,6 до 2,2]. Изменение направления винтов были обычным явлением, независимо от размера коридора TS, что подчеркивает небольшую степень ошибки, допускаемую этой процедурой [30].

В рекомендациях Общества ортопедических исследований, опубликованных в 2019 году и основанных на оценке 594 мультисрезовых компьютерных томограмм на предмет сакрального дисторфизма, были указаны следующие положения:

- распространенность трансакральных костных коридоров диаметром <7,5 мм на аксиальных КТ-изображениях коррелирует с качественными и количественными критериями сакрального дисторфизма;
- увеличение диаметра костного коридора за счет проникновения в заднюю подвздошно-крестцовую выемку



увеличивает безопасные диаметры коридора у женщин на 26% по сравнению с 15% мужчин на уровне S1-позвонка и на 50% против 48% соответственно на уровне S2-позвонка;

- половые различия для обоих коридоров (костного и входного-наружного) были обнаружены только для диаметров костных коридоров на уровне S1 позвонка, которые были меньше у женщин (женщины по сравнению с мужчинами:  $13,3 \pm 3,6$  мм против  $15,5 \pm 3,8$  мм,  $p = 0,04$ ); дисморфизм крестцов можно надежно обнаружить на стандартных аксиальных срезах КТ;

- модифицированные коридоры «вход-выход-вход» на уровне S1-позвонка позволяют устанавливать винты всем пациентам, но по-прежнему требуют дополнительных усилий по сравнению с недисморфичным крестцом из-за наклонной оси коридора;

- определены рекомендации по интраоперационной ориентации при косой установке винтов;

- ПКПП (типы Castelli IIIb и IV) были обнаружены в 3 из 55 таза, и поэтому эти пояснично-крестцовые вариации не являются анатомической основой крестцового дисморфизма [29].

Известно, что чрескожная крестцово-подвздошная фиксация винтами под рентгеноскопическим контролем является эффективным методом стабилизации заднего тазового кольца. Однако сакральный дисморфизм имеет высокий риск повреждения нерва L5. В исследовании *Goetzen M. с соавт.* [14] на основе анализа компьютерных томограмм 1000 пациентов были получены входные, выходные и боковые проекции крестца с использованием инструмента двумерной реконструкции для воспроизводимого выравнивания крестца. Морфология коридора на входе была измерена для расчета различных морфологических типов: восходящего типа, горизонтального типа и нисходящего типа. На втором этапе коридор был проанализирован на наличие переднего углубления крестца между суставом S1 и среднесагиттальной плоскостью с близостью к нервному корешку L5, который, следовательно, может быть поврежден при смещении винта. В большинстве случаев был обнаружен провал с относительными частотами в диапазоне от 69 % (верхний квартиль S1) до 95 % (верхний квартиль S2). Нисходящий тип коридора был, безусловно, наиболее частым типом коридора. Горизонтальные типы встречались реже с относительной частотой от 2 до 14% [14].

Фиксация подвздошно-крестцовыми винтами может оказаться непрочной у пациентов с остеопенией. Морфология крестца определяет, где можно устанавливать подвздошно-крестцовые винты при стабилизации поврежденных тазового кольца. При дисморфическом крестце безопасный костный коридор верхнего крестцового сегмента (S1) меньше и не имеет трансакрального коридора, что увеличивает необходимость фиксации во втором крестцовом сегменте (S2). Многочисленные данные свидетельствуют о том, что S2 менее плотный, чем S1. Оценка минеральной плотности костной ткани подвздошно-крестцовых костных путей S1 и S2 путем морфологического расслоения на нормальные и дисморфические крестцы показала, что пять рентгенографических признаков (верхний крестцовый сегмент, не утопленный в таз, мамиллярные тела, острый наклон крыльев, остаточный диск S1 и деформированное крестцовое

отверстие) наиболее эффективно используются для выявления дисморфических характеристик, при этом крестцы с четырьмя или пятью признаками классифицируются как дисморфические. Найдена статистическая разница в минеральной плотности костной ткани между S1 и S2 в нормальных и в дисморфических крестцах ( $p < 0,0001$ ), при этом плотность в S2 на 28,4% ниже, чем в S1. Кроме того, S1 в дисморфических крестцах имеет тенденцию быть на 4% менее плотным, чем S1 в нормальных крестцах ( $p = 0,047$ ). Данные результаты показывают, что, основываясь только на минеральной плотности костной ткани, фиксация должна быть максимальной в S1, прежде чем фиксироваться в S2. В случаях, когда требуется фиксация S2, рекомендуется рассмотреть вопрос о трансакральной фиксации, если это возможно, чтобы обойти тело S2 и добиться фиксации в кортикальной кости подвздошной кости и крестца [26].

**Заключение.** Дисморфизм крестца является врожденной аномалией крестцового отдела позвоночника, в развитии которой важную роль играют такие факторы риска, как генетические аномалии Нох-генов, сахарный диабет как I, так и II типа у матери, воздействие ксенобиотиков, ионизирующей радиации на организм беременной женщины, а также фактор курения матери. Различные типы дисморфизма крестца описаны в нескольких классификациях, самой известной из которых является классификация Кастельви-Чана (1984). Авторы различных исследований установили статистически значимую связь между дисморфизмом крестца и крестцово-подвздошной дисфункцией, а также между болью в нижней части спины. При предоперационном планировании фиксации заднего полукольца таза нужно учитывать необходимость выявления дисморфических характеристик, а при их наличии – выбрать наиболее безопасный костный коридор на основе анализа компьютерных томограмм. Кроме того, необходимо провести анализ минеральной плотности костной ткани между S1 и S2 в нормальных и в дисморфических крестцах. Чрескожная крестцово-подвздошная фиксация винтами под рентгеноскопическим контролем является эффективным методом стабилизации таза. Однако, из-за дисморфизма крестца размещение крестцовых винтов становится невозможным или сильно затрудненным.

**Конфликт интересов** – отсутствует.

**Вклад авторов в исследование** - поскольку статья является обзорной, поиск материалов выполнялся всеми авторами по отдельным алгоритмам, а решение о не включении отдельных материалов принималось коллегиально.

**Финансирование.** Работа не получала финансирования. Авторы заверяют редакцию в том, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы и не подавались в редакции других печатных изданий.

#### Литература:

1. *Abitbol M.M.* Evolution of the sacrum in hominoids // *Am J Phys Anthropol.* 1987. Vol.74(1). P. 65–81.
2. *Ahn S.S., Chin D.K. et al.* The clinical significance of lumbosacral transitional vertebrae on the surgical outcomes of lumbar discectomy: a retrospective cohort study of young adults // *World Neurosurg.* 2017. Vol.99. P.745–750.

3. *Apazidis A., Ricart P.A., Diefenbach C.M., Spivak J.M.* The prevalence of transitional vertebrae in the lumbar spine // *Spine J.* 2011. Vol.11(9). P.858–862.
4. *Bertolotti M.* Contributo alla conoscenza dei vizi di differenziazione regionale del rachide con speciale riguardo all'assimilazione sacrale della v. lombare [Contribution to the knowledge of the vices of regional differentiation of the spine with special regard to the sacral assimilation of the lumbar] // *Radiol Med.* 2017. Vol.4. P.113–144.
5. *Brailsford J.F.* Deformities of the lumbosacral region of the spine // *Br J Surg.* 1929. Vol.16(64). P.562–627.
6. *Bron J.L., van Royen B.J., Wuisman P.I.* The clinical significance of lumbosacral transitional anomalies // *Acta Orthop Belg.* 2007. Vol.73(6). P.687–695.
7. *Carapuco M.N., Lovoa A., Bobola N., Mallo M.* Hox genes' specify vertebral types in the presomitic mesoderm // *Genes Dev.* 2005. Vol.19(18). P. 2116–2121.
8. *Castelli A.E., Goldstein L.A., Chan D.P.* Lumbosacral transitional vertebrae and their relationship with lumbar extradural defects // *Spine.* 1984. Vol.9(5). P. 493–495.
9. *O'Driscoll C.M., Irwin A., Saifuddin A.* Variations in morphology of the lumbosacral junction on sagittal MRI: correlation with plain radiography // *Skeletal Radiol.* 1996. Vol.25(3). P.225–230.
10. *Farshad-Amacker N.A., Herzog R.J. et al.* Associations between lumbosacral transitional anatomy types and degeneration at the transitional and adjacent segments // *Spine J.* 2015. Vol.15(6). P. 1210–1216.
11. *Hasner E., Jacobsen H.H., Schalimtzek M., Snorrason E.* Lumbosacral transitional vertebrae: a clinical and roentgenologic study of 400 cases of low back pain // *Acta Radiol.* 1953. Vol.39(3). P.225–230.
12. *Hinterdorfer P., Parsaei B., Stieglbauer K., Sonnberger M., Fischer J., Wurm G.* Segmental innervation in lumbosacral transitional vertebrae (LSTV): a comparative clinical and intraoperative EMG study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010. Vol.81(7). P. 734–741.
13. *Gardner M.J., Morshed S., Nork S.E., Ricci W.M., Chip Routt M.L.* Quantification of the upper and second sacral segment safe zones in normal and dysmorphic sacra // *J Orthop Trauma.* 2010. Vol.24(10). P. 622–629.
14. *Goetzen M., Ortner K., Lindtner R.A., Schmid R., Blauth M., Krappinger D.* A simple approach for the preoperative assessment of sacral morphology for percutaneous SI screw fixation // *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016. Vol.136(9). P.1251–1257.
15. *Illeez O.G., Atici A. et al.* The transitional vertebra and sacroiliac joint dysfunction association // *Eur Spine J.* 2018. Vol.27(1). P.187–193.
16. *Khalsa A.S., Mundis G.M. Jr., Yagi M.* Variability in assessing spinopelvic parameters with lumbosacral transitional vertebrae: inter- and intraobserver reliability among spine surgeons // *Spine.* 2018. Vol.43(12). P.813–816.
17. *Khan J.M., Lara D.L. et al.* Intraoperative CT and surgical navigation for iliosacral screws: technique for patients with sacral dysmorphism // *J Orthop Trauma.* 2018. Vol.32 Suppl 1:S24–S25.
18. *Luoma K., Vehmas T., Raininko R., Luukkonen R., Riihimäki H.* Lumbosacral transitional vertebra: relation to disc degeneration and low back pain // *Spine.* 2004. Vol.29(2). P.200–205.
19. *Mahato N.K.* Morphological traits in sacra associated with complete and partial lumbarization of first sacral segment // *Spine J.* 2010. Vol.10(10). P. 910–915
20. *Mahato N.K.* Disc spaces, vertebral dimensions, and angle values at the lumbar region: a radioanatomical perspective in spines with L5-S1 transitions. Clinical article // *J Neurosurg Spine.* 2011. Vol.15(4). P.371–379.
21. *Mahato N.K.* Pedicular anatomy of the first sacral segment in transitional variations of the lumbo-sacral junction // *Spine.* 2011. Vol.36(18). E1187–E1192.
22. *Miller A.N., Routt M.L.* Variations in sacral morphology and implications for iliosacral screw fixation // *J Am Acad Orthop Surg.* 2012. Vol.20(1). P. 8–16.
23. *Nalbandyan M., Howley M.M., Cunniff C.M., Romitti P.A., Browne M.L.* National Birth Defects Prevention Study. Descriptive and risk factor analysis of nonsyndromic sacral agenesis: National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011 // *Am J Med Genet A.* 2019. Vol.179(9). P.1799–1814.
24. *Nardo L., Alizai H., Virayavanich W.* Lumbosacral transitional vertebrae: association with low back pain // *Radiology.* 2012. Vol.265(2). P. 497–503.
25. *Quinlan J.F., Duke D., Eustace S.* Bertolotti's syndrome. A cause of back pain in young people // *J Bone Joint Surg Br.* 2006. Vol.88(9). P.1183–1186.
26. *Radley J.M., Hill B.W., Nicolaou D.A., Huebner S.B., Napier K.B., Salazar D.H.* Bone density of first and second segments of normal and dysmorphic sacra // *J Orthop Traumatol.* 2020. Vol.21(1). P. 6.
27. *Tang M., Yang X.F., Yang S.W.* Lumbosacral transitional vertebra in a population-based study of 5860 individuals: prevalence and relationship to low back pain // *Eur J Radiol.* 2014. Vol.83(9). P. 1679–1682.
28. *Weigelt L., Laux C.J., Slankamenac K., Ngyuen T.D.L., Osterhoff G., Werner C.M.L.* Sacral Dysmorphism and its Implication on the Size of the Sacroiliac Joint Surface // *Clin Spine Surg.* 2019. Vol.32(3). E140–E144.
29. *Wendt H., Gottschling H., Schröder M. et al.* Recommendations for iliosacral screw placement in dysmorphic sacrum based on modified in-out-in corridors // *J Orthop Res.* 2019. Vol.37(3). P. 689–696.
30. *Woods D., Koerner J., Strage K., Chu X., et al.* Defining Sacral Dysmorphism: What Size Corridor Precludes Transsacral Screw Placement // *J Orthop Trauma.* 2022. Vol.36(10). P. 498–502.
31. *Wu L.P., Li Y.K., Li Y.M., Zhang Y.Q., Zhong S.Z.* Variable morphology of the sacrum in a Chinese population // *Clin Anat.* 2009. Vol.22(5). P. 619–626.
32. *Zhou P.L. et al.* Interpretation of spinal radiographic parameters in patients with transitional lumbosacral vertebrae // *Spine Deform.* 2018. Vol.6(5). P. 587–592.

**Корреспондирующий автор:**

**Пивина Людмила Михайловна** - к.м.н, профессор кафедры неотложной медицины, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

**E-mail:** semskluda@rambler.ru

**Телефон:** +7 705 522 7300

Получена: 14 Мая 2023 / Принята: 10 Августа 2023 / Опубликовано online: 31 августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.028

УДК 618.146-006.03-022-084:615.831

## ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ПРЕДОПУХОЛЕВЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ШЕЙКИ МАТКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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

**Сауле Д. Кисикова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4584-9342>

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

**Максим С. Афанасьев<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5860-4152>

**Зайтуна Г.Хамидуллина<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Татьяна Г. Гришачева<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9515-914X>

**Акмарал Е. Хангелді<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0603-1230>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup> НАО “Медицинский университет Астана”, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

### Резюме

**Актуальность:** В данной статье проведен краткий обзор современных методов диагностики и лечения рака шейки матки. Особое внимание уделено этиологическому фактору развития предрака шейки матки – вирусу папилломы человека (ВПЧ). Описана роль иммунной системы в течении ВПЧ-инфекции и основные методы лечения дисплазии шейки матки. В статье также подробно рассмотрен механизм действия фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении дисплазии шейки матки у женщин детородного возраста.

ФДТ является высокотехнологичным методом лечения, который использует комбинацию фотосенсибилизатора, света и молекулярного кислорода. Метод основан на механизмах свободнорадикального окисления, нарушения сосудистой стромы опухолей и элиминации под действием иммунных клеток. Он представляет собой неинвазивное, эффективное и безопасное лечение, которое позволяет повреждать и разрушать структуры пораженной зоны. Однако для нормализации иммунного ответа, обеспечивающего стабильный регресс канцерогенеза, необходима продолжительная элиминация ВПЧ. В статье представлены обзор зарубежных и отечественных статей по безопасности и эффективности применения ФДТ. Рассмотрена роль иммунного ответа при ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваниях шейки матки. Описаны деструктивные и недеструктивные методы лечения дисплазии шейки матки. Первые источники применения фотодинамической терапии в гинекологии, а также преимущества и недостатки ФДТ раскрыты в данной статье.

**Цель:** анализ данных литературы по применению фотодинамической терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки.

**Стратегия поиска:** Анализ публикаций по теме исследования, источников индексируемых в базах данных электронной библиотеки e-Library, Google Академия, Pubmed, Web of Science, Scopus. *Критериями включения* являлись: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры, оригинальные полнотекстовые статьи на английском и русском языках, находящиеся в открытом доступе и содержащие статистически подтвержденные выводы. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения. Глубина поиска составила 10 лет (2013-2023). Релевантный поиск выдал 2200 статей, после первичного анализа для итогового анализа были отобраны 45 статей

**Результаты:** По результатам нашего обзора литературы результаты исследований показывают, что применение фотодинамической терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки является перспективной исследуемой областью. Дальнейшие клинические исследования необходимы для оценки эффективности, безопасности и оптимальных сроков.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, вирус папилломы человека, фотодинамическая терапия, ФДТ, дисплазия шейки матки, ЦИН.

## Abstract

**THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN WOMEN  
WITH HPV-ASSOCIATED PRECANCEROUS CERVICAL DISEASE.  
LITERATURE REVIEW****Nasrulla A. Shanazarov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2976-259X>**Saule D. Kisikova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4584-9342>**Rustam K. Albayev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2689-2663>**Maksim S. Afanasyev**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5860-4152>**Zaituna G. Khamidullina**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>**Tatiana G. Grishacheva**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9515-914X>**Akmaral Ye. Khangeldi**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0603-1230><sup>1</sup> Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;<sup>3</sup> NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan;<sup>4</sup> The First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Russia, St. Petersburg, Russian Federation.

**Relevance:** This article provides a brief overview of modern methods of diagnosis and treatment of cervical cancer. Special attention is paid to the etiological factor of cervical precancerous development – human papillomavirus (HPV). The role of the immune system during HPV infection and the main methods of treatment of cervical dysplasia are described. The article also discusses in detail the mechanism of action of photodynamic therapy (PDT) in the treatment of cervical dysplasia in women of childbearing age.

PDT is a high-tech treatment method that uses a combination of photosensitizer, light and molecular oxygen. The method is based on the mechanisms of free radical oxidation, violation of the vascular stroma of tumors and elimination under the action of immune cells. It is a non-invasive, effective and safe treatment that allows you to damage and destroy the structures of the affected area. However, in order to normalize the immune response, providing a stable regression of carcinogenesis, prolonged elimination of HPV is necessary. The article presents an overview of foreign and domestic articles on the safety and effectiveness of the use of PDT. The role of the immune response in HPV-associated precancerous diseases of the cervix is considered. Destructive and non-destructive methods of treatment of cervical dysplasia are described. The first sources of photodynamic therapy in gynecology, as well as the advantages and disadvantages of PDT are disclosed in this article.

**Aim:** to analyze the literature data on the use of photodynamic therapy in women with HPV-associated precancerous cervical disease.

**Search strategy:** Analysis of publications on the research topic, sources indexed in the databases of the electronic library e-Library, Google Academy, Pubmed, Web of Science, Scopus. *The inclusion criteria were:* reports on randomized and cohort studies conducted on large populations, meta-analyses and systematic reviews, original full-text articles in English and Russian that are publicly available and contain statistically confirmed conclusions. *Exclusion criteria:* summary reports, newspaper articles and personal messages. The search depth was 10 years (2013-2023). The relevant search yielded 2,200 articles, after the initial analysis, 45 articles were selected for the final analysis

**Results:** According to the results of our literature review, the results of studies show that the use of photodynamic therapy in women with HPV-associated precancerous cervical disease is a promising research area. Further clinical studies are needed to evaluate the effectiveness, safety and optimal timing.

**Keywords:** cervical cancer, human papillomavirus, photodynamic therapy, PDT, cervical dysplasia, CIN.

Түйіндеме

**ЖАТЫР МОЙНЫНЫҢ НРV-МЕН БАЙЛАНЫСТЫ ІСІКKE ДЕЙІНГІ  
АУРУЫ БАР ӘЙЕЛДЕРДЕ ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫ  
ҚОЛДАНУ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ.****Насрулла А. Шаназаров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2976-259X>**Сауле Д. Кисикова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4584-9342>**Рустам К. Албаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2689-2663>**Максим С. Афанасьев**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5860-4152>**Зайтуна Г.Хамидуллина**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>**Татьяна Г. Гришачева**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9515-914X>**Акмарал Е. Хангелді**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0603-1230>

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

<sup>2</sup> Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің И.М. Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік медицина университеті (Сеченов университеті), Мәскеу қ., Ресей Федерациясы;

<sup>3</sup> «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Бірінші Санкт-Петербург мемлекеттік медицина университеті. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург қ., Ресей Федерациясы.

**Өзектілігі:** бұл мақалада жатыр мойны обырын диагностикалау мен емдеудің заманауи әдістеріне қысқаша шолу жасалды. Жатыр мойны обырының дамуының этиологиялық факторына – адам папилломавирусына (HPV) ерекше назар аударылады. HPV инфекциясы кезіндегі иммундық жүйенің рөлі және жатыр мойны дисплазиясын емдеудің негізгі әдістері сипатталған. Мақалада сонымен қатар бала туу жасындағы әйелдерде жатыр мойны дисплазиясын емдеуде фотодинамикалық терапияның (ПДТ) әсер ету механизмі егжей-тегжейлі қарастырылған.

PDT-фотосенсибилизатор, жарық және молекулалық оттегінің комбинациясын қолданатын жоғары технологиялық емдеу әдісі. Бұл әдіс еркін радикалды тотығу, ісіктердің тамырлы стромасының бұзылуы және иммундық жасушалардың әсерінен жою механизмдеріне негізделген. Бұл зардап шеккен аймақтың құрылымдарын зақымдауға және жоюға мүмкіндік беретін инвазивті емес, тиімді және қауіпсіз емдеуді білдіреді. Алайда, канцерогенездің тұрақты регрессиясын қамтамасыз ететін иммундық жауапты қалыпқа келтіру үшін HPV-ді ұзақ уақыт жою қажет. Мақалада ПДТ қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы шетелдік және отандық мақалаларға шолу берілген. Жатыр мойнының HPV - мен байланысты қатерлі ісіктеріндегі иммундық жауаптың рөлі қарастырылады. Жатыр мойны дисплазиясының деструктивті және деструктивті емес лечения сипатталған. Гинекологияда фотодинамикалық терапияны қолданудың алғашқы көздері, сондай-ақ PDT артықшылықтары мен кемшіліктері осы мақалада ашылған.

**Мақсаты:** Жатыр мойнының ісікке дейінгі ауруы бар HPV - ассоциацияланған әйелдерде фотодинамикалық терапияны қолдану бойынша әдебиеттер деректерін талдау.

**Іздеу стратегиясы:** зерттеу тақырыбындағы жарияланымдарды, e-Library, Google Academy, PubMed, Web of Science, Scopus электрондық кітапханасының дерекқорларында индекстелген дереккөздерді талдау. *Қосу критерийлері:* үлкен популяцияларда жүргізілген рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мета-талдаулар мен жүйелі шолулар, ашық қол жетімді және статистикалық расталған қорытындыларды қамтитын ағылшын және орыс тілдеріндегі түпнұсқа толық мәтінді мақалалар. *Ерекшелік критерийлері:* қысқаша есептер, газет мақалалары және жеке хабарламалар. Іздеу тереңдігі 10 жыл болды (2013-2023). Тиісті іздеу 2200 мақала шығарды, бастапқы талдаудан кейін 45 мақала қорытынды талдау үшін таңдалды.

**Нәтижелер:** біздің әдебиеттерге шолу нәтижелері бойынша зерттеу нәтижелері HPV-мен байланысты жатыр мойны обырына дейінгі ауруы бар әйелдерде фотодинамикалық терапияны қолдану перспективасы зерттеу саласы екенін көрсетеді. Тиімділікті, қауіпсіздікті және оңтайлы уақытты бағалау үшін қосымша клиникалық зерттеулер қажет.

**Түйін сөздер:** жатыр мойны обыры, адам папилломавирусы, фотодинамикалық терапия, PDT, жатыр мойны дисплазиясы, ЦИН.

#### **Библиографическая ссылка:**

Шаназаров Н.А., Кисикова С.Д., Албаев Р.К., Афанасьев М.С., Хамидуллина З.Г., Гришачева Т.Г., Хангелді А.Е. Применение фотодинамической терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки. Обзор литературы // Наука и Здоровоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 231-240. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.028

Shanazarov N.A., Kisikova S.D., Albayev R.K., Afanasyev M.S., Khamidullina Z.G., Grishacheva T.G., Khangeldi A.Ye. The use of photodynamic therapy in women with HPV-associated precancerous cervical disease. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 231-240. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.028

Шаназаров Н.А., Кисикова С.Д., Албаев Р.К., Афанасьев М.С., Хамидуллина З.Г., Гришачева Т.Г., Хангелді А.Е. Жатыр мойнының HPV-мен байланысты ісікке дейінгі ауруы бар әйелдерде фотодинамикалық терапияны қолдану. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б. 231-240. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.028

#### **Введение**

Рак шейки матки (РШМ) является третьим наиболее диагностируемым типом рака и четвертой причиной смерти от рака у женщин по всему миру [8]. В 2020 году Международным агентством по изучению рака было зафиксировано 603 863 новых случаев РШМ, с летальным исходом у 341 680 пациенток. В Казахстане РШМ является наиболее распространенным типом рака у женщин в возрасте от 15 до 44 лет. Согласно данным, составленным Международным агентством по изучению рака и информационному центру ICO/IARC, каждый год

более 1777 женщин получают диагноз РШМ, и 834 из них умирают от этого заболевания. РШМ составляет 7,7% от всех случаев онкологической смертности среди женщин [18].

К 2040 году количество ежегодно выявляемых случаев РШМ, согласно данным IARC, составит 855 130. В мае 2018 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о масштабных усилиях по искоренению РШМ. В августе 2020 года на 73-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения была принята глобальная стратегия по элиминации

РШМ [3]. Цель этой стратегии - снизить уровень выявления новых случаев РШМ до 4 на 100 тыс. женщин. Для достижения этой цели были определены три основных показателя: вакцинация, диагностика и лечение. Согласно стратегии "90-70-90", к 15 годам 90% девочек должны получить полное вакцинационное покрытие, 70% женщин в возрасте от 35 до 45 лет должны проходить регулярные, высокоэффективные обследования, а 90% женщин с предраковыми изменениями и РШМ должны получать своевременное и полное лечение. [4]

Рак шейки матки располагается на втором месте среди женского рака в Казахстане. По данным казахстанских ученых, возраст заболевания существенно снижается, а риск заболевания значительно возрастает уже в молодом возрасте, что вызывает тревогу. За последние 6 лет наблюдается смещение пика заболеваемости к более молодому возрасту, а общее число заболевших увеличилось за счет женщин в возрасте от 35 до 55 лет [4,5]. Эти результаты соответствуют отчету Барселонской рабочей группы Информационного центра по вирусу папилломы человека (ВПЧ) и раку (ICO) за 2015 год, которые сообщили о том, что рак шейки матки в Казахстане занимает второе место по распространенности среди женщин и первое место по частоте заболевания в возрастной категории женщин репродуктивного возраста от 15 до 44 лет [5].

Данные о распространенности рака шейки матки в Казахстане предоставлены Национальным Регистром Онкологических Заболеваний Казахстана, который следит за онкологической ситуацией в стране. По последней статистике на 2020 год, было зарегистрировано 1952 новых случая рака шейки матки среди женщин, что составляет 7,3% от общего числа новых случаев онкологии у женщин. Средний возраст пациенток, страдающих от рака шейки матки, находится в диапазоне от 45 до 49 лет. Большинство случаев диагностируется на поздних стадиях, когда лечение затрудняется и прогноз ухудшается.

**Цель исследования.** Провести анализ данных литературы по применению фотодинамической терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки.

**Стратегия поиска.** Анализ публикаций по теме исследования, источников индексируемых в базах данных электронной библиотеки e-Library, Google Академия, Pubmed, Web of Science, Scopus. Анализу подлежал опыт применения ФДТ при цервикальной неоплазии шейки матки у женщин в зарубежных странах. Были рассмотрены такие темы, как: роль иммунного ответа при ВПЧ-ассоциированной интраэпителиальной неоплазии шейки матки, методы лечения интраэпителиальной неоплазии шейки матки, история применения фотодинамической терапии (ФДТ) в медицине, механизм действия ФДТ. *Критериями включения являлись:* отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры, оригинальные полнотекстовые статьи на английском и русском языках, находящиеся в открытом доступе и содержащие статистически подтвержденные выводы. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи

и личные сообщения. Глубина поиска составила 10 лет (2013-2023). Релевантный поиск выдал 2200 статей, после первичного анализа для итогового анализа были отобраны 45 статей.

#### **Результаты поиска**

ФДТ является перспективным методом лечения дисплазии шейки матки у женщин детородного возраста. Научные публикации свидетельствуют об его локальной эффективности, но для достижения стабильного регресса канцерогенеза необходима продолжительная элиминация ВПЧ. Из негативных последствий ФДТ можно выделить атрезию цервикального канала, которая корректируется в момент ее обнаружения. Частота рецидивов колеблется от 10 до 30% случаев в зависимости от периода наблюдения и характеристики рецидива (возврат ВПЧ или SIL). Таким образом, ФДТ может быть практическим подходом к регрессии ЦИН, однако необходимо больше доказательств и долгосрочное наблюдение. [6]

В целом, результаты исследований показывают, что ФДТ может быть эффективным методом лечения ВПЧ-ассоциированных предопухолевых изменений шейки матки у женщин, однако, необходимо проведение более широких исследований для подтверждения эффективности и безопасности данного метода лечения. Решение о применении ФДТ для лечения женщин с ВПЧ-ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки должно быть принято после оценки всех факторов риска и совместным решением между пациенткой и врачом. [7]

#### **Роль иммунного ответа при ВПЧ-ассоциированной интраэпителиальной неоплазии шейки матки**

Несомненно, ЦИН является предшественником инвазивного рака шейки матки, вызванного персистирующей инфекцией ВПЧ высокого риска [1,2]. Большинство случаев рака шейки матки связывают с персистированием онкогенных ВПЧ, особенно 16-го и 18-го типов, которые широко распространены во всем мире. Возникновение и прогрессирование рака шейки матки связываются с вирусной инфекцией, передаваемой половым путем. В 81% случаев в сыворотке больных раком шейки матки обнаруживают антитела к HPV-2 с высоким титром [13,14].

Инфекция, вызванная вирусом папилломы шейки матки (ВПЧ), выявляется более чем в 99,7% случаев рака шейки матки и считается основным фактором риска ЦИН [9-11]. ВПЧ-положительный рак шейки матки распространен среди женщин репродуктивного возраста, а возможность повторного заражения даже после лечения высока.

Ситуация с распространением рака шейки матки в Казахстане вызывает серьезную тревогу, особенно учитывая, что интраэпителиальная неоплазия шейки матки все чаще регистрируется у молодых нерожавших женщин [14]. ВПЧ-положительный рак шейки матки является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин во всем мире [15]. Механизм ВПЧ в развитии рака шейки матки связан с онкогенными белками E6 и E7, которые изменяют функцию эпителиальных клеток шейки матки и ускоряют их деление. Осложнение папилломатоза - цервикальная интраэпителиальная неоплазия с переходом её в предрак - дисплазию III степени играет наибольшую

роль в развитии рака шейки матки. Без лечения дисплазии высокой степени у женщин возраста 30-65 лет вероятность развития рака шейки матки составляет примерно 12-30% за 10 лет [12,13]. Необходимо разработать эффективные стратегии, которые помогут минимизировать риск остаточного заболевания, малигнизации и повторного заражения.

Изменения в механизмах клеточного иммунного ответа ответственны за неспособность устранить ВПЧ. С другой стороны, было показано, что иммунная толерантность способствует персистенции вируса и прогрессированию рака [18]. Вирусные белки, инактивируя два основных белка - супрессора опухолей (P53, белок ретинобластомы (pRb), вызывают нарушения механизмов репарации ДНК и быструю пролиферацию клеток. Таким образом, запускается механизм последовательного канцерогенеза с определенной этапностью и стадийностью патологических процессов шейки матки: изменения влажной части шейки матки с сохранением нормоплазии эпителия (фоновая болезнь шейки матки) – ЦИН, низкая или высокая степень, не выходящая за пределы базальной мембраны (преопухольная болезнь шейки матки) – рак *in situ* – распространенный РШМ. Так ЦИН тесно связана с РШМ [20]. Есть свидетельства того, что нормализация иммунного ответа на уровне дисплазии низкой степени способна остановить и повернуть вспять канцерогенез [17]. Клетки врожденного иммунитета играют важную роль в уничтожении опухолевых клеток и повышении эффективности ФДТ. Их участие в процессе иммунного ответа на опухоль также может повысить вероятность полного и стойкого контроля опухолевого процесса.

#### **Методы лечения интраэпителиальной неоплазии шейки матки**

Первоначально диагностика ЦИН была внедрена в клиническую практику для отбора пациенток с повышенным риском (почти в 20 раз в случае HSIL) развития рака шейки матки и замедления его прогрессирования с помощью различных терапевтических методов. Согласно современным рекомендациям, варианты лечения ЦИН включают как деструктивные, так и не деструктивные процедуры, такие как лазерная хирургия, диатермокоагуляция, криотерапия, обширная петлевая эксцизия зоны трансформации (LEEP/LLETZ), конизация холодным ножом. [14,15] Несмотря на их положительное влияние на регресс ЦИН, опасения по поводу некоторых серьезных побочных эффектов связаны с их рутинным использованием. Побочные эффекты после хирургического лечения могут привести к структурным деформациям, рубцам, гиперпигментации, системным побочным эффектам и разрушению нормальных тканей. Деструктивное лечение дисплазии шейки матки может повысить риск рецидива ВПЧ, связанный с тем, что процедуры конизации или LEEP могут не удалять полностью все измененные клетки, ВПЧ персистирует. Повторные процедуры могут увеличить риск сужения шейки матки, риск преждевременных родов и других побочных эффектов. Женщины, которые прошли деструктивное лечение дисплазии шейки матки, могут испытывать психоэмоциональные проблемы, такие как тревога и депрессия. Кроме того, использование

традиционных методов лечения может вызвать множественную лекарственную устойчивость, что приведет к неэффективности лечения и развитию рецидива заболевания. [16-18]

Согласно результатам исследования, опубликованного в журнале "Gynecologic Oncology" в 2016 году, у женщин, которые прошли конизацию, было выше риска сужения шейки матки, структурных деформации, рубцов, что в последующем затрудняет течение беременности и исход родов. Результаты исследования «The frequency of human papilloma virus in women of reproductive age with hiv infection» показали, что у женщин, которые проходили хирургическое лечение дисплазии шейки матки, было высокое количество случаев послеоперационных болей. Также было отмечено, что у женщин, которые проходили LEEP, зарегистрировано более высокое количество случаев кровотечения. Исследование *Antonios Athanasiou u других авторов* «Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis» показало, что женщины, которые проходили конизацию или LEEP, имели повышенный риск преждевременных родов в будущем. [19-20]. Исследование *Nina Yanchar u соавторов* «Conization with a cold knife and excision of the transformation zone with a large loop significantly increase the risk of spontaneous premature birth: population cohort study» показало, что женщины, которые прошли конизацию или LEEP, имели повышенный риск преждевременных родов и низкого веса новорожденных. Однако авторы исследования отметили, что эти риски были связаны с высоким уровнем дисплазии и не были связаны с самой процедурой [20]. Результаты исследования «Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis» под авторством *Zhuang H, Hong S, Zheng L, Zhang L, Zhuang X, Wei H, Yang Y.* показали, что у женщин, которые прошли конизацию, было выше риска низкого веса новорожденных, но не было значимого влияния на частоту родов и кесарево сечение.

При этом в большинстве случаев ВПЧ продолжает персистировать, обеспечивая прогрессирование канцерогенеза [22].

*Yueyang Zhang, Zhiwen Ni, Ting Wei and Qingsong Liu* «Recurrence rates of cervical intraepithelial neoplasia 2, 3 after conization in relation to HPV status: a systematic review and meta-analysis» выявили, что женщины с положительным статусом ВПЧ имеют более высокий риск рецидива ЦИН 2-3, чем женщины с отрицательным статусом. Различные факторы могут повышать риск рецидива ЦИН 2-3 после процедуры электрохирургической эксцизии (LEEP), включая молодой возраст, курение, иммуносупрессивные состояния и ранее диагностированный РШМ. [21]

Статья "Recurrence after Loop Electrosurgical Excision Procedure for Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-analysis", авторы которой сделали выводы, что существует высокий процент рецидивов ЦИН 2-3 после электрохирургической эксцизии, что может потребовать дополнительного лечения, таких как радиочастотная абляция или гистерэктомия. [20] Они сделали вывод, что проведение тестирования на ВПЧ в периоде после лечения ЦИН может помочь в определении риска рецидива и в



выборе подходящей стратегии наблюдения. Регулярное наблюдение и скрининг после хирургического лечения шейки матки важны для выявления рецидивов и предотвращения прогрессирования заболевания. [23]

Для повышения эффективности лечения пациентов с ВПЧ ассоциированными заболеваниями шейки матки предложено комбинированное лечение с применением лазерных технологий, которое заключается в использовании локальной фотодинамической терапии (ФДТ) [24] в комплексе с системным фотодинамическим внутривенным лазерным облучением крови (СФВЛОК).

#### **История применения фотодинамической терапии (ФДТ) в медицине.**

ФДТ – это малоинвазивный метод лечения дисплазии шейки матки, сочетающий в себе фоточувствительный препарат (ФЧП) и специальный источник света, который активирует ФЧП и вызывает разрушение атипичных клеток. Применение ФДТ для лечения ВПЧ-ассоциированных предопухолевых изменений шейки матки имеет ряд преимуществ. Во-первых, этот метод лечения может быть эффективным для лечения ранних стадий РШМ и предопухолевых изменений, что может позволить избежать радикальной хирургической операции, которая может иметь нежелательные побочные эффекты. Во-вторых, ФДТ может быть проведена в амбулаторных условиях, что удобно для пациенток и позволяет им быстро вернуться к обычной жизни. [12]

В 1978 году были опубликованы первые научные работы об использовании ФДТ для лечения опухолей кожи у животных, но настоящий прорыв в исследованиях ФДТ произошел только в 1980-х годах, когда были обнаружены новые свойства фоточувствительных веществ и световой энергии, а также разработаны более эффективные методы доставки фоточувствительных веществ в опухоль. [26]

В 1997 году ФДТ уже известной методикой лечения в медицинском сообществе и в том году было опубликовано множество научных статей, посвященных этому методу. Одной из наиболее значимых публикаций 1997 года является работа, опубликованная в журнале "Cancer Research", «Changes in the P53 gene in human tumors: prospects for the fight against cancer», авторов *Halstein M., Sushu T., Thomas G., von Brevem M.K., Barchik.*, в которой исследователи подтвердили эффективность ФДТ в лечении рака кожи. Это исследование стало первым большим клиническим исследованием.

В том же году было опубликовано и другое значимое исследование в журнале "Journal of the American Academy of Dermatology", «Topical ALA PDT for the treatment of severe acne vulgaris», авторов *Wang X.L., Wang H.W., Zhang L.L., Guo M.X., Huang Z.*, показало, что ФДТ эффективно уменьшает выраженность акне и снижает количество акне-образующих бактерий на коже. Также в 1997 году были опубликованы статьи о применении ФДТ в лечении псориаза, розацеа и других заболеваний кожи. [27,28]

Впервые в гинекологии ФДТ была применена в 1980-х годах для лечения рака шейки матки. Одним из первых исследований в гинекологии было опубликованное в журнале "The Lancet" в 1985 году, в котором исследователи изучали применение ФДТ для лечения плоскоклеточной карциномы шейки матки с использованием гематопорфирина дериват (ГПД) и лазерное облучение для уничтожения раковых клеток.

Результаты показали, что применение ФДТ было эффективным в лечении этого вида рака. Затем в 1993 году было проведено широкое клиническое исследование, "Photodynamic therapy for cervical and vulvar intraepithelial neoplasia using topical delta-aminolaevulinic acid: a pilot study", которое показало, что ФДТ может быть эффективным методом лечения для некоторых типов рака шейки матки. В этом исследовании было изучено применение топического препарата дельта-аминолевулиновой кислоты (ДАЛК) в комбинации с ФДТ для лечения предраковых состояний шейки матки и вульвы. Результаты исследования показали высокую эффективность ФДТ. В дальнейшем были проведены множественные исследования [30,37,35,40,43] (Китай, Германия, США, Великобритания, Россия), которые подтвердили эффективность ФДТ для лечения рака шейки матки и других гинекологических заболеваний. В настоящее время ФДТ широко применяется в гинекологии для лечения различных заболеваний, включая дисплазию шейки матки, рак шейки матки, вульвовагинальный рак и другие. Благодаря своей эффективности и относительной безопасности, ФДТ становится все более популярным методом лечения в гинекологической практике. [29,30]

#### **Механизм действия ФДТ.**

ФДТ включает 2 этапа: введение ФС и облучение локально направленным светом. Ключевыми факторами, определяющими успех ФДТ, являются индуцированная кислородом активация нетоксичного ФС, расположенного в конкретной ткани, соответствующее использование видимого света и правильный выбор ФС. Все 3 аспекта имеют решающее значение для терапевтического эффекта ФДТ, который достигается за счет образования свободных радикалов, таких как одиночный кислород это, в свою очередь, приводит к локальному фотоокислению, повреждению клеток и разрушению специфических клеток. [32]

Фотосенсибилизатор в ФДТ накапливается в пораженной ткани и при взаимодействии с излучением света определенной длины волны инициирует повреждение и/или разрушение структур пораженной зоны. При воздействии света на область, содержащую фотосенсибилизатор и ВПЧ, происходит активация фотосенсибилизатора. Механизм действия фотосенсибилизатора в ФДТ заключается в возбуждении молекулы светом, что приводит к образованию активных молекул, которые взаимодействуют с белками вирусной оболочки, вызывая их окисление и изменение структуры, что приводит к уничтожению ВПЧ. [31]

В механизме действия СФВЛОК лежит его фотобиологическое действие. В тканях, насыщенных квантами света, происходит физико-химическая перестройка белковых полимеров, за счет чего меняется активность ферментов и структурно-функциональные свойства клеточных мембран. Вследствие СФВЛОК в эритроцитах повышается проницаемость и деформируемость мембран, снижается агрегационная способность, повышается уровень АТФ 2,3-ДФГ. Следовательно, повышается кислородно-транспортная функция крови. В лейкоцитах повышается активность мембранных рецепторов, активируется синтез ДНК, повышается фагоцитарное свойство, секреция бактерицидных катионов белков, реологические и

ростостимулирующие факторы, интерлейкинов, активация ферментных систем репарации ДНК, изменение реактивности иммунокомпетентных клеток. В тромбоцитах также изменяется структура мембран, стимулируется реологический фактор, в плазме крови повышаются бактерицидные, антиоксидантные, протеолитические свойства, повышается активность комплемента, лизоцима, естественных и иммунных антител, меняются коагулянтные и антикоагулянтные фибринолитические свойства, резко снижаются продукты перекисного окисления липидов [2,3].

#### **Обзор статей, посвященных эффективности и безопасности применения фотодинамической терапии (ФДТ).**

Согласно *Peter Hillemanns*, ФДТ демонстрирует благоприятный профиль эффективности и безопасности и представляет собой многообещающую альтернативу лечению ЦИН, включая элиминацию онкогенного HPV. Положительный баланс риска и пользы делает фотодинамическую терапию тканесохраняющей альтернативой для женщин детородного возраста, имеющих возможность сохранения шейки матки [33,34,35]. ФДТ является безопасным и переносимым методом лечения ЦИН1. Доказательства эффективности ФДТ при ЦИН2 противоречивы, что отчасти можно объяснить ограниченным числом контролируемых сравнительных клинических исследований [38,39]. Согласно исследованиям *Wenja Zhang*, ФДТ, направленная на CIN или цервикальную инфекцию ВПЧ, улучшает эффективность лечения, но немного снижает безопасность и поэтому необходимы дальнейшие исследования для определения наиболее эффективного и наименее токсичного фотосенсибилизатора. [42]

ФДТ с ФЧП метилин-аминолевулинат была эффективной для лечения пациенток с высокой степенью дисплазии шейки матки. У 82% пациенток удалось достичь полного регресса опухоли, - согласно исследованию от 2019 года «Treatment of HPV Infection-Associated Low Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia with 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy» в авторстве *Li D., et al.* опубликованное в журнале "Photodiagnosis and Photodynamic Therapy" в 2020 году, также показало высокую эффективность ФДТ с ФЧП метилин-аминолевулинат для лечения предопухолевых изменений шейки матки у пациенток, у которых проводилась кольпоскопия-управляемая биопсия. [29] Однако, по исследованиям *Cohen P.A.*, не было обнаружено значимых различий в эффективности ФДТ и других методов лечения, таких как электрохирургия. Была оценена эффективность ФДТ у женщин с ВПЧ-ассоциированными предопухолевыми изменениями шейки матки. В результате анализа было показано, что ФДТ была эффективной в лечении этих изменений и позволяла достичь полного клинического и гистологического ответа. [22-23]

Авторы *Della Fera A.N., Warburton A., Coursey T.L.*, показали высокую эффективность ФДТ с применением фоточувствительного препарата метилин-аминолевулината у пациенток с ВПЧ-ассоциированными предопухолевыми изменениями шейки матки. [24]

Также в своей работе «The effect of local photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for the

treatment of cervical low-grade squamous intraepithelial lesions with high-risk HPV infection: A retrospective study» *Gu L., et al.* также показали высокую эффективность ФДТ для лечения ВПЧ-ассоциированных предопухолевых изменений шейки матки. [28]

Результаты исследования, опубликованные авторами *Nam M., Seo S.S., Jung S., Jang S.Y., Lee J., Kwon M. et al.* «Comparable plasma lipid changes in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and patients with cervical cancer» в 2020 году, также подтвердили эффективность ФДТ у женщин с ВПЧ-ассоциированными предопухолевыми изменениями шейки матки. В этом исследовании были оценены результаты ФДТ в комбинации с лазерной эксцизией в сравнении с лазерной эксцизией в качестве монотерапии. В результате анализа было показано, что комбинированная терапия была эффективнее, чем монотерапия лазерной эксцизией. [32]

Согласно результатам исследования, «Photodynamic therapy of tumor-associated pathology of uterine cervix», где проанализировано результаты фотодинамической терапии с использованием светочувствительного средства "Фотогема" у 56 пациенток - 44 женщин с предраковыми поражениями шейки матки (1-я группа) и 12 женщин с ранним раком шейки матки (2-я группа). По результатам наблюдалась полная регрессия — в 37 случаях (84%), противовирусный эффект был зарегистрирован в 38 (90,4%) случаях после первой процедуры, в 4 случаях — после второй процедуры. Авторы пришли к выводу, что ФДТ может быть использована для предотвращения развития рака шейки матки у пациенток с ВПЧ+, а также для лечения этих женщин [43].

Исследование *Huihui Cai и соавторов*: «Loop electrosurgical excision procedure followed by 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia, a report of six cases, также статья *Wenja Zhang*: «Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection» описывают потенциальные нежелательные побочные эффекты ФДТ, такие как болезненность и отек в области лечения, но эти эффекты, обычно, были умеренными и временными. Например, значимых различий в эффективности между ФДТ и электрохирургией для лечения предопухолевых изменений шейки матки не обнаружили, согласно исследованию от 2015 года, опубликованным в журнале "Gynecologic Oncology". [40-43]

**Выводы.** ФДТ является альтернативой существующих методик лечения. Проведение ФДТ не требует инвазивного вмешательства, а впоследствии происходит сохранение репродуктивной функции. ФДТ участвует в инициации противовирусного и противоопухолевого иммунного ответа [10,11]. Вышеизложенное позволяет предполагать положительный системный иммунологический ответ, следовательно, продолжительную элиминацию вируса.

Также следует учитывать, что эффективность ФДТ может зависеть от фоточувствительного препарата, используемого в лечении, а также от стадии заболевания. Поэтому решение о применении ФДТ для лечения женщин с ВПЧ-ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки должно

быть принято после оценки всех факторов риска и совместным решением между пациенткой и врачом.

**Конфликт интересов**

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** – Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

**Финансирование:** Отсутствует.

**Литература:**

1. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Сарсебеков Е.К., Сейтбекова К.С., Алдаберген Г.С. Флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия и внутривенное лазерное облучение крови при предраковых заболеваниях шейки матки, ассоциированных вирусом папилломы человека (обзор литературы) // Вестник медицинского Центра Управления делами Президента республики Казахстан, 2020. №2 (79), С.138-142

2. Залетаев Д.В., Немцова М.В., Бочков Н.П. Метилирование ДНК как этиологический фактор канцерогенеза // Вестник Российской академии медицинских наук. 2002. № 4. С. 6–11.

3. Караулов А.В., Афанасьев М.С., Петрищев Н.Н. др. Фотодинамическая терапия: иммуномодулирующий метод в онкогинекологии. 1-е изд., Москва: ООО «Контакт», 2020. 144 с.

4. Киселев В.И. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Гинекология. 2004. № 4 (6). С. 174–180.

5. Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки под ред. Прилепской В.Н., М.: МЕДпресс-информ, 2008.С. 87–94.

6. Лолухов П.Д. Научно-методическое обоснование направлений оптимизации эпидемиологического надзора и профилактики папилломавирусной инфекции 2018. 56с.

7. Нургазиев К.Ш., Жылкайдарова А.Ж., Кайрбаев М.Р., Болатбекова Р.О. Оценка показателей заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Республике Казахстан за 2004 – 2014 годы // Онкология и радиология Казахстана, 2016, Т.39, №1, С.3-9.

8. Роговская С.И. [и др.]. Распространенность папилломавирусной инфекции в России // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2012. № 62 (1). С. 25–33.

9. Ротару Т.В., Ротару Л.И., Лапочкина Н.П. Генетическая предрасположенность при раке шейки матки // Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2020. 14(2):218–228. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.139>

10. Сейтбекова К.С., Шаназаров Н.А., Сарсебеков Е.К., Алдаберген Г.С., Ташпулатов Т.Б. Фотодинамическая терапия ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии // Материалы III международного Форума онкологии и радиологии, Москва, 21-25 сентября 2020г. С. 59-60.

11. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Новая лазерная технология в медицине - Фотодинамическая терапия. // Анналы хирургии. 2003. №2. С.16-20.

12. Шаназаров Н.А. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований // Ахмет Ясауи университетінің хабаршысы, 2016. №4(102), С. 549-555.

13. Шаназаров Н.А. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественных новообразований (обзор литературы) // Вестник Медицинского центра Управления Делами президента Республики Казахстан. 2014. №2 (55). С. 62-67.

14. Шаназаров Н.А. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика в онкологии (обзор литературы) // Сборник научных трудов «Современные вопросы клинической медицины». Национальный научный центр онкологии и трансплантологии. 2015. С. 153-158.

15. Шаназаров Н.А., Ахетов А.А., Сейдалин Н.К. Первый опыт применения фотодинамической терапии в Казахстане // Материалы VI Всероссийской конференции с международным участием «Фотодинамическая терапия и Фотодиагностика» Ростов на Дону 14-16 сентября 2017. Biomedical photonics. Специальный выпуск, 2017. С.37-38.

16. Abreu Velez A.M., Howard M.S. Tumor-suppressor genes, cell cycle regulatory checkpoints, and the skin // N Am J Med Sci. 2015. 7(5):176–88. DOI: 10.4103/1947-2714.157476.

17. Afanasiev M. et al. The Multi-Course Approach of Photodynamic Therapy to Treat Invasive Cervical Cancer IB2: A Case Report // Case Reports in Oncology. 2021. № 1 (14). С. 506–519.

18. Afanasiev M.S. et al. Photodynamic therapy for early-stage cervical cancer treatment // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2022. №37. С. 102-620.

19. Ara Unanyan, Pivazyan L., Davydova Ju., Murvatova K., Khrapkova A., Movsisyan R., Ishchenko A., Ishchenko A. A chlorin e6 derivative-mediated photodynamic therapy for patients with cervical and vaginal low-grade squamous intraepithelial lesions: a retrospective analysis// Translational Biophotonics. 2022. с

20. Balasubramaniam S.D., Balakrishnan V., Oon C.E., Kaur G. Key Molecular Events in Cervical Cancer Development // Medicina (Kaunas). 2019 Jul 17;55(7):384. doi: 10.3390/medicina55070384. PMID: 31319555; PMCID: PMC6681523.

21. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Aldea M., Serrano B., Valencia S., Brotons M., Mena M., Cosano R., Munoz J., Bosch F.X., de Sanjose S., Castellsague X. (ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre)) / Human Papillomavirus and Related Diseases in Kazakhstan // Summary Report. 2015. С.12-23.

22. Cohen P.A. et al. Cervical cancer // Lancet, 2019, vol. 393, no. 10167, pp. 169–182. doi: org/10.1016/S0140–6736 (18)32470-X

23. Cohen P.A. Questioning the value of margin status in treated cervical precancer // Lancet Oncol. 2017. 18:1565–6. 10.1016/S1470-2045(17)30839-2.

24. Della Fera A.N., Warburton A., Coursey T.L., Khurana S., McBride A.A. Persistent Human Papillomavirus Infection // Viruses. 2021 Feb 20. 13(2):321. doi: 10.3390/v13020321. PMID: 33672465; PMCID: PMC7923415.

25. Domenico Di M., Giovane G., Kouidhi S. et al. HPV epigenetic mechanisms related to oropharyngeal and cervix cancers // *Cancer Biol Ther.* 2018. 19(10):850–7. DOI: 10.1080/15384047.2017.1310349.
26. Espinoza H., Ha K.T., Pham T.T., Espinoza J.L. Genetic Predisposition to Persistent Human Papillomavirus-Infection and Virus-Induced Cancers // *Microorganisms.* 2021 Oct 3. 9(10):2092. doi: 10.3390/microorganisms9102092. PMID: 34683414; PMCID: PMC8539927.
27. Gheit T. Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology // *Front Oncol.* 2019 May 8;9:355. doi: 10.3389/fonc.2019.00355. PMID: 31134154; PMCID: PMC6517478.
28. Gu L., Cheng M., Hong Z., Di W., Qiu L. The effect of local photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for the treatment of cervical low-grade squamous intraepithelial lesions with high-risk HPV infection: A retrospective study // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021 Mar;33:102172. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102172. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33401023.
29. Kristin A Keefe, Yona Tadir, Bruce Tromberg, Michael Berns, Kathryn Osann, Rasha Hashad, Bradley J Monk Photodynamic therapy of high-grade cervical intraepithelial neoplasia with 5-aminolevulinic acid // *Lasers Surg. Med.* 2002. 31:289–293.
30. Kuguyo O., Tsikai N., Thomford N.E. et al. Genetic susceptibility for cervical cancer in African populations: what are the host genetic drivers? *OMICS.* 2018. 22(7):468–83. DOI: 10.1089/omi.2018.0075.
31. Li D., Zhang F., Shi L. et al. Treatment of HPV infection-associated low grade cervical intraepithelial neoplasia with 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy *Photodiagn // Photodyn. Ther.,* 2020, 32 Article. 101974
32. Nam M., Seo S.S., Jung S., Jang S.Y., Lee J., Kwon M. et al. Comparable plasma lipid changes in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and patients with cervical cancer // *J Proteome Res.* 2021. 20:740–50. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00640
33. Pak R., Sadykova T., Kaidarova D., Gultekin M., Kasimova G., Tanabayeva S., Ussebayeva N., Tazhiyeva A., Senbekov M., Fakhradiyev I. The Life Quality and Sexual Function of Women Underwent Radical Hysterectomy // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021 Feb 1. 22(2):581-589. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.2.581. PMID: 33639677; PMCID: PMC8190359.
34. Peter Hillemanns, Francisco Garcia, Karl Ulrich Petry, Vladimir Dvorak, Oliver Sadvovsky, Ole-Erik Iversen, Mark H Einstein A randomized study of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia // *American journal of obstetrics and gynecology,* 2015 Apr. 212(4).
35. Peter Hillemanns, Karl-Ulrich Petry, Philipp Soergel, Pierre Collinet, Katty Ardaens, Julia Gallwas, Alexander Luyten, Christian Dannecker Efficacy and safety of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia // *Lasers Surg. Med.* 46:456–461, 2014.
36. Philipp Soergel, Gunn Fallås Dahl, Mathias Onsrud, Peter Hillemanns Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia 1–3 and human papilloma virus (HPV) infection with methylaminolevulinate and hexaminolevulinate // *Lasers Surg. Med.* 2012. 44: 468–474.
37. Song D., Li H., Li H., Dai J. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer // *Oncol Lett.* 2015, 10(2):600–6. DOI: 10.3892/ol.2015.3295.
38. Sung H. et al. Global cancer statistics 2020: // *GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J Clin,* 2021, vol. 71, no. 3, pp. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
39. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. 2021 Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA: a cancer journal for clinicians,* 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
40. Tang Y., Su Y., Xu Y., Zhang Y., Shen Y., Qin L., Zhang L., Cao L., Zhou Y., Zhang T., Zhang M. Therapeutic effects of topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid on cervical high-grade squamous intraepithelial lesions // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022 Apr 29;39:102884. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.102884. Epub ahead of print. PMID: 35500740.
41. Tao X.H., Guan Y., Shao D., Xue W., Ye F.S., Wang M., He M.H. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia: a systemic review // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014 Jun. 11(2):104-12
42. Wenjia Zhang, Aijia Zhang, Wende Sun, Ying Yue, Hong Li Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Medicine (Baltimore).* 2018 May. 97(21).
43. Zhou C., Tuong Z.K., Frazer I.H. Papillomavirus immune evasion strategies target the infected cell and the local immune system // *Front Oncol.* 2019. 9:682. DOI: 10.3389/fonc.2019.00682.

#### References:

- Benberin V.V., Shanazarov N.A., Sarsebekov E.K., Seitbekova K.S., Aldabergen G.S. Fluorescent diagnostic, photodynamic therapy and intravenous laser irradiation of blood for precancerous diseases of the cervix associated with the human papillomavirus (literature review). *Vestnik meditsinskogo Tsentra Upravleniya delami Prezidenta respubliki Kazakhstan* [Bulletin of the Medical Center for the Administration of the President of the Republic of Kazakhstan], 2020. №2 (79), pp.138-142. [in Russian]
- Zaletov D.V., Nemtsova M.V., Bochkov N.P. Metilirovanie DNK kak etiologicheskii faktor kantserogeneza [DNA methylation as an etiological factor of carcinogenesis]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.]. 2002. № 4. pp. 6–11. [in Russian]
- Karaulov A.V., Afanas'ev M.S., Petrishchev N.N., Grishacheva T.G., Nesvizhskii Yu.V. i dr. *Fotodinamicheskaya terapiya: immunomoduliruyushchii metod v onkoginekologii* [Photodynamic therapy: an

immunomodulatory method in oncogynecology.] 1-e izd., Moskva: OOO «Kontakt», 2020. 144 p. [in Russian]

4. Kiselev V.I. i dr. Etiologicheskaya rol' virusa papillomy cheloveka v razvitii raka sheiki matki: geneticheskie i patogeneticheskie mekhanizmy, vozmozhnosti terapii i profilaktiki [Etiological role of human papillomavirus in the development of cervical cancer: genetic and pathogenetic mechanisms, possibilities of therapy and prevention]. *Ginekologiya* [Gynecology]. 2004. № 4(6). pp.174–180. [in Russian]

5. Kiselev V.I., Apolikhina I.A., Muizhnek E.L. *Patogeneticheskie podkhody k lecheniyu VPCCh-assotsirovannykh zabolevanii sheiki matki*. [Pathogenetic approaches to the treatment of HPV-associated cervical diseases], pod red. Prilepskoi V.N., Moskva: MEDpress-inform, 2008. pp. 87–94. [in Russian]

6. Lopukhov P.D. Nauchno-metodicheskoe obosnovanie napravlenii optimizatsii epidemiologicheskogo nadzora i profilaktiki papillomavirusnoi infektsii 2018. [Scientific and methodological substantiation of the directions of optimization of epidemiological surveillance and prevention of papillomavirus infection]. Moskva, 2004.[in Russian]

7. Nurgaziev K.Sh., Zhylkaidarova A.Zh., Kairbaev M.R., Bolatbekova R.O. Otsenka pokazatelei zabolevaemosti i smernosti ot raka sheiki matki v Respublike Kazakhstan za 2004 – 2014 gody [Assessment of morbidity and mortality from cervical cancer in the Republic of Kazakhstan for 2004-2014.]. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana* [Oncology and radiology of Kazakhstan.] 2016, T.39, №1, pp.3-9. [in Russian]

8. Rogovskaya S.I. [i dr.]. Rasprostranennost' papillomavirusnoi infektsii v Rossii [There is no prevalence of papilloma virus and infection in Russia]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika* [Epidemiology and Vaccine Prevention]. 2012. № 62 (1). pp. 25–33. [in Russian]

9. Rotaru T.V., Rotaru L.I., Lapochkina N.P. Geneticheskaya predispozitsionnost' pri rake sheiki matki [Genetic predisposition' in cervical cancer]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya* [Obstetrics, Gynecology and Reproduction]. 2020. 14(2):218–228. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.139> [in Russian]

10. Seitbekova K.S., Shanazarov N.A., Sarsebekov E.K., Aldabergen G.S., Tashpulatov T.B. Fotodinamicheskaya terapiya VPCCh-assotsirovannoi tservikal'noi interaepitelial'noi neoplazii [Photodynamic therapy of HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia]. *Materialy III mezhdunarodnogo Foruma onkologii i radiologii, Moskva, 21-25 sentyabrya* [Proceedings of the III International Forum of Oncology and

Radiology, Moscow, September 21-25]. 2020g. pp. 59-60. [in Russian]

11. Sidorenko Yu.S., Prikhod'ko E.V. Sovremennye standarty v lechenii raka sheiki matki [Modern standards in the treatment of cervical cancer]. 2005.- 26p. [in Russian]

12. Stranadko E.F., Ryabov M.V. Novaya lazernaya tekhnologiya v meditsine - Fotodinamicheskaya terapiya [New laser technologies in medicine - Photodynamic therapy]. *Annaly khirurgii* [Annals of Surgery]. 2003. №2. pp.16-20. [in Russian]

13. Shanazarov N.A. Fluorestsentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya v lechenii zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy in the treatment of malignant neoplasms.]. *Akhmet Yasawi universitetiniñ khabarshysy* [Akhmet Yassawi university bulletin], 2016. №4(102), pp. 549-555. [in Russian]

14. Shanazarov N.A. Fluorestsentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy (obzor literatury) [Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy of malignant tumors (literature review)]. *Vestnik Meditsinskogo tsentra Upravleniya Delami prezidenta Respubliki Kazakhstan* [Bulletin of the Medical Center for the Administration of the President of the Republic of Kazakhstan]. 2014. №2 (55). pp. 62-67. [in Russian]

15. Shanazarov N.A. Fotodinamicheskaya terapiya i fluorestsentnaya diagnostika v onkologii (obzor literatury) [Photodynamic therapy and fluorescent diagnostics in oncology (literature review)]. *Sbornik nauchnykh trudov «Sovremennye voprosy klinicheskoi meditsiny». Natsional'nyi nauchnyi tsentr onkologii i transplantologii* [National Research Center for oncology and transplantology]. 2015. pp. 153-158. [in Russian]

16. Shanazarov N.A., Akhetov A.A., Seidalin N.K. Pervyi opyt primeneniya fotodinamicheskoi terapii v Kazakhstane [The first experience of using photodynamic therapy in Kazakhstan.]. *Materialy VI Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Fotodinamicheskaya terapiya i Fotodiagnostika» Rostov na Donu 14-16 sentyabrya 2017. Biomedical photonics. Spetsial'nyi vypusk* [Proceedings of the VI All-Russian conference with the international participation of Rostov-on-Don "photodynamic therapy and photodiagnostics" on September 14-16, 2017. Biomedical photonics. Special edition]., 2017. pp.37-38. [in Russian].

#### Корреспондирующий автор:

**Хангелді Акмарал Ескелдіқызы** - врач акушер-гинеколог, PhD докторант 2го года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

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

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

**Телефон:** 8-7077120093

Получена: 27 Февраля 2023 / Принята: 18 Июля 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.029

УДК 61.616.12-008

## THE INFLUENCE OF CLIMATIC CONDITIONS ON THE PREVALENCE OF CONGO-CRIMEAN HEMORRHAGIC FEVER IN THE WORLD

Abuova Gulzhan<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1210-2018>

Tatyana Polukchi<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6134-884X>

Farida Berdaliyeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9680-1678>

Daulet Aliyev<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1006-4473>

<sup>1</sup> South Kazakhstan Medical Academy, Department of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Shymkent, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction:** Congo-Crimean hemorrhagic fever (CCHF) is a tick-borne viral zoonosis. This article reviews the literature on the influence of climatic factors on the incidence of CCHF. It was found that elevated temperature and humidity affect the number of patients hospitalized for CCHF.

**Aim:** to systematize and evaluate the influence of climatic conditions on the incidence of Congo-Crimean hemorrhagic fever.

**Search strategy:** The search for sources was carried out in the databases PubMed, The Cochrane Library, Scopus. The search depth was 22 years from 2000 to 2022. *Inclusion criteria:* reports of randomized and cohort studies, meta-analyses and systematic reviews; articles in English. *Exclusion criteria:* materials with no evidence base, newspaper articles. During the search, 94 sources were found, of which 32 sources were selected and analyzed for a more detailed study.

**Results:** The analysis of the relationship between climatic conditions and the incidence of Congo-Crimean hemorrhagic fever was carried out. The effect of various factors on the incidence of Congo-Crimean hemorrhagic fever was determined.

**Conclusions:** We believe that the number of hospitalized patients with CCHF can be predicted, taking into account the climatic features of the places of registration of CCHF and taking the necessary measures.

**Keywords:** Congo-Crimean hemorrhagic fever, climate, ticks, zoonoses.

### Резюме

## ВЛИЯНИЕ КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОНГО-КРЫМСКОЙ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ В МИРЕ

Гульжан Абуова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1210-2018>

Татьяна Полукчи<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6134-884X>

Фарида Бердалиева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9680-1678>

Даулет Алиев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1006-4473>

<sup>1</sup> Южно-Казахстанская медицинская академия, Кафедра инфекционных болезней и дерматовенерологии, г. Шымкент, Республика Казахстан.

**Введение:** Конго-Крымская геморрагическая лихорадка (ККГЛ)- клещевой вирусный зооноз. В данной статье проведен обзор литературы на предмет влияния климатических факторов на заболеваемость ККГЛ.

**Цель:** систематизировать и оценить влияние климатических условий на заболеваемость Конго-Крымской геморрагической лихорадкой

**Стратегия поиска:** Поиск источников проводился в базах PubMed, The CochraneLibrary, Scopus, elibrary. Глубина поиска составила 20 лет с 2000 по 2022 годы. *Критерии включения:* отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском и русском языках. *Критерии исключения:* материалы, не имеющие доказательной базы, газетные статьи. В процессе поиска было найдено 94 источников, из которых для более подробного изучения было отобрано и проанализировано 32 источника.

**Результаты:** Проведен анализ взаимосвязи климатических условий и заболеваемости Конго-Крымской геморрагической лихорадкой. Было определено действие различных факторов на заболеваемость Конго-Крымской геморрагической лихорадкой.

**Выводы:** Мы полагаем, что количество госпитализированных больных с ККГЛ можно прогнозировать, учитывая климатические особенности мест регистрации ККГЛ и предпринимая необходимые меры.

**Ключевые слова:** Конго-Крымская геморрагическая лихорадка, климат, клещи, зоонозы.

Түйіндеме

## КЛИМАТТЫҚ ЖАҒДАЙЛАРДЫҢ ӘЛЕМДЕГІ КОНГО-ҚЫРЫМ ГЕМОРАГИЯЛЫҚ ҚЫЗБАСЫНЫҢ ТАРАЛУЫНА ӘСЕРІ

Гульжан Абуова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1210-2018>

Татьяна Полукчи<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6134-884X>

Фарида Бердалиева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9680-1678>

Даулет Алиев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1006-4473>

<sup>1</sup> Оңтүстік Қазақстан медициналық академиясы, Жұқпалы аурулар және дерматовенерология кафедрасы Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Конго-Қырым геморрагиялық қызбасы (КҚГҚ)- кене вирустық зоонозы. Бұл мақалада климаттық факторлардың КҚГҚ аурушандығына әсері туралы әдебиеттерге шолу жасалды.

**Мақсаты:** Конго-Қырым геморрагиялық қызбасының жиілігіне Климаттық жағдайлардың әсерін жүйелеу және бағалау

**Ізденіс стратегиясы:** дерек көздерді іздеу PubMed, The Cochrane Library, Scopus, базаларында жүргізілді. Ізденіс ұзақтығы 22 жылды құрады, 2000 жылдан 2022 жылға дейін. *Қосу критерийлері:* рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мета-талдаулар және жүйелі шолулар; ағылшын және орыс тілдеріндегі мақалалар. *Алып тастау критерийлері:* дәлелдер базасы жоқ материалдар, газет мақалалары. Іздеу барысында 94 дереккөз табылды, олардың 32-і жан-жақты зерттеу үшін таңдалып талданды.

**Нәтижелері:** Климаттық жағдайлар мен Конго-Қырым геморрагиялық қызбасының жиілігінің өзара байланысына талдау жасалды. Конго-Қырым геморрагиялық қызбасының жиілігіне әртүрлі факторлардың әсері анықталды.

**Қорытынды:** Біз КҚГҚ - мен ауруханаға жатқызылған науқастардың санын КҚГҚ тіркеу орындарының климаттық ерекшеліктерін ескере отырып және қажетті шараларды қолдана отырып болжауға болады деп санаймыз.

**Түйінді сөздер:** Конго-Қырым геморрагиялық қызбасы, климат, кенелер, зооноздар.

### **Bibliographic citation:**

Abuova G.N., Polukchi T.V., Berdaliyeva F.A., Aliyev D.S. The influence of climatic conditions on the prevalence of Congo-Crimean hemorrhagic fever in the world // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 241-245. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.029

Абуова Г.Н., Полукчи Т.В., Бердалиева Ф.А., Алиев Д.С. Влияние климатических условий на распространенность Конго-Крымской геморрагической лихорадки в мире // Наука и Здравоохранение [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 241-245. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.029

Абуова Г.Н., Полукчи Т.В., Бердалиева Ф.А., Алиев Д.С. Климаттық жағдайлардың әлемдегі Конго-Қырым геморрагиялық қызбасының таралуына әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б. 241-245. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.029

### **Introduction**

Congo-Crimean hemorrhagic fever (CCHF) is a tick-borne viral zoonotic infectious disease characterized by fever and hemorrhagic syndrome, with a potentially fatal outcome. The infectious agent is a single-stranded RNA-containing virus with a lipid envelope belonging to the Bunyaviridae family of the genus Nairovirus. The disease occurs as a result of the virus entering the circulatory system as a result of a bite by ticks of the genus Hyalomma. In addition, transmission can occur as a result of contact with the blood or biological fluids of infected hosts [4]. CCHF is registered in 52 countries in Africa, Asia, Eastern Europe and the Middle East [15]. The prevalence CCHF includes a wide geographical range centered in Eurasia, which includes countries such as Turkey, Russia and Kazakhstan [9,27].

The present review aims to analyze data on CCHF and climate issues in scientific articles containing the results of meta-analyses, randomized and cohort studies, systematic reviews in peer-reviewed medical journals based on MEDLINE/PubMed, Scopus, The Cochrane Library. The search interval included articles from 2001-2022. The systematic literature search resulted in 237 hits. The screening

of titles and abstracts identified 94 potentially eligible articles. Finally, 32 studies were included in this review. The selection algorithm is shown in Figure 1.

### **Results and discussion**

Currently, there is evidence in the modern literature that the incidence of zoonoses is influenced by climatic factors. There are a small number of studies concerning the study of the influence of climate on the incidence of CCHF. Thus, in a recent study conducted in Turkey, the relationship between the number of patients and the climatic features of the region in which they lived was studied [4]. The study included 548 patients with CCHF. Along with demographic and clinical characteristics of patients, temperature, humidity and precipitation were recorded in their places of residence at the time of admission to the hospital. In addition to temperature, humidity and precipitation at the time of patient admission, these indicators were evaluated one and three months before admission [4].

The relationship between the number of patients and the above values was studied. It was found that humidity during hospitalization and one month before it, as well as precipitation three months before hospitalization, affect the number of



patients hospitalized for CCHF. Researchers have proven that climate affects the number of patients with CCHF [4]. In this study, it was shown that CCHF occurred in the period from March to October. It was hypothesized that the number of hospitalized patients with CCHF can be predicted, taking into account the climatic features of the places of registration of

CCHF and taking the necessary measures [4]. In another study conducted in the Central Anatolia region of Turkey (Tokat, Sivas, Yozgat and the surrounding area), where summers are hot and dry, and winters are cold and moderately rainy, it was shown that this climate is suitable for optimal survival of Hyalomma mites [15].

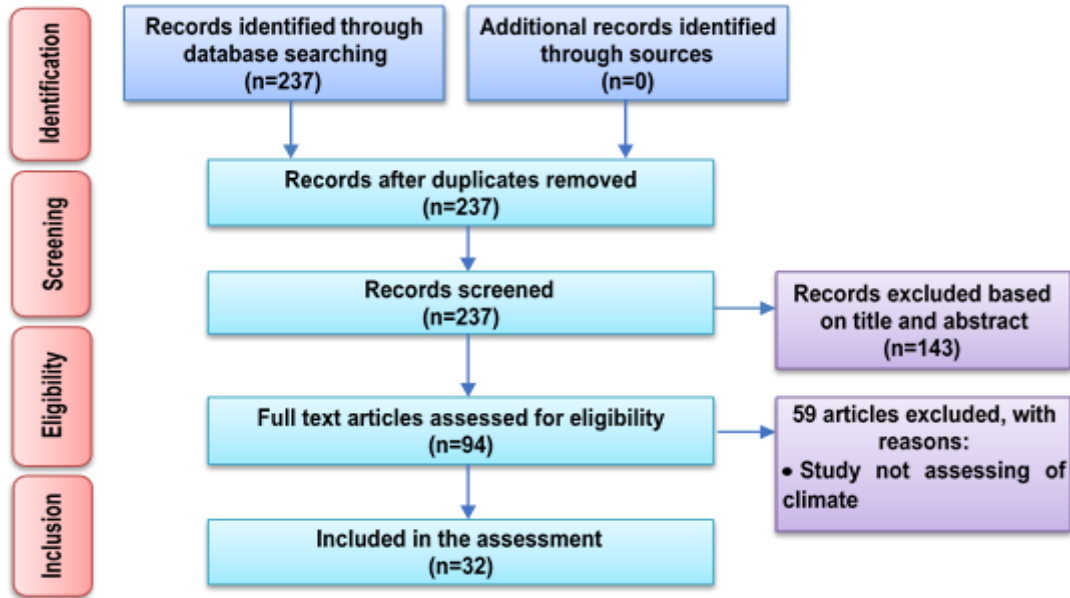


Figure 1. Flow diagram of the of the literature search.

In areas endemic to CCHF, an increase in temperature was also recorded compared to 10 years earlier; especially in April, the increase was more than 5 °C. It is known that temperature changes affect the number and life expectancy of ticks. In this regard, it was suggested that temperature may affect the recent increase in the number of patients diagnosed with CCHF [24,30]. It has been reported that climatic changes in Turkey affect the nature of bird migration and that migratory birds may play a role in the spread of CCHF [17]. Changes in the number of migratory birds and animals, as well as the structure of the land affect the tick population. Climate and environmental changes play a role in the spread of the virus in Turkey, but complex and various multifactorial causes may also be involved in the spread of the virus [17,31]. However, climate becomes the most important factor when considering all possible impacts. Many studies have been conducted on the relationship between climate change and the increase in the incidence of certain infectious diseases [11,12,31]. It is assumed that climatic conditions affect the tick population and, consequently, tick-borne diseases [11,19]. However, no studies have been conducted to study the impact of climate change on CCHF. The researchers noted that higher spring temperatures in the country for several consecutive years in the country accelerated the development cycle of the tick-borne vector *H. marginatum*, reduced its mortality independent of density, and increased the populations available for infection [16,32]. It was mentioned that climate is the main factor influencing the development of CCHF vector ticks and, consequently, the local circulation of the virus [16,32].

The climate can also increase the activity of searching for ticks and the parasitic load on the host, which contributes to the circulation of the virus [8]. In a deterministic model that takes into account the full development cycle of *H. marginatum* and each pathway of CCHF transmission

between ticks and vertebrate hosts, it was shown that elevated temperature, especially in late summer, contributes to an increase in the number of oviposition cases in females before unsuitable autumn conditions, which increases the probability of survival of developing eggs [8]. However, it was found that a key factor in the transmission of CCHF in *H. marginatum* has a climate-independent biological parameter inherent in the vector tick, namely the rate of transovarial transmission of CCHF [8]. However, if transovarial transmission of the CCHF virus is effective, it is predicted that better egg survival due to higher temperatures will lead to an increase in the proportion of infected eggs. Consequently, it can be argued that climate change can affect both the exposure of animals to tick populations and the level of infection by ticks carrying the CCHF virus [8].

Climate change is also likely to lead to the expansion of the geographical range of *H. marginatum* in the north in the Mediterranean basin, since ticks have recently been discovered in southwestern Europe, and will also contribute to the concomitant geographical spread of CCHF from neighboring endemic areas [1,10]. Scientists note that *H. marginatum* mites prefer warm summers, relatively mild winters and less precipitation, which becomes normal with current climate changes in this region [3,10]. In southern Europe, including the south of France, certain categories of xerophilic land cover, such as shrubs, meadows and herbaceous vegetation, can expand with climate change and contribute to the spread of *H. marginatum* among local numerous populations of small vertebrates, such as hares and rabbits [18]. Conversely, reforestation of habitats due to the decline of agriculture may contribute to an increase in wild ungulate populations, while fragmented habitats with woodlands may increase their movement and transportation of adult ticks to a new environment [6,32]. However, France

is still a CCHF -free territory, since there have never been reports of autochthonous cases of human disease, and the virus has never been detected in ticks [2]. However, antibodies to CCHF have been found in domestic ruminants on the island of Corsica, indicating local transmission of the virus, at least in this part of France. Researchers note that *H. marginatum* is the best candidate for this transmission, since its distribution in the south of France has been increasing for several years due to climate change [2].

Since 1850, the carbon dioxide content in the atmosphere has increased from 280 to 360 parts per million, and the average surface temperature has increased from 14.6 to 15.3 °C. In the 21st century, a further increase in temperature from 1.8 to 4.0 °C is expected [13]. Temperate and cold climate zones are mainly affected, but tropical regions are not spared either. At the same time, the global climatic consequences of the "El Nino Southern Oscillation" are intensifying. Global warming increases the growth of tropical pathogens (malaria plasmodium, leishmaniasis, yellow fever virus, dengue virus, West Nile virus, *Vibrio cholera*) and vectors (anopheles mosquitoes, edes, culex and phlebotomas; hard ticks). Global warming may lead to the emergence of diseases that are not currently endemic to Germany [13]. It has been reported that the high incidence of tick-borne diseases is associated with moderate winters and humid warm summers in Sweden, Slovakia and Hungary, although the incidence may also be affected by the influence of climate on recreational activities [25]. Some studies have shown that the Mediterranean basin is becoming more favorable for the spread of Congo-Crimean hemorrhagic fever [23,29]. In the Turkestan region, in particular in the city of Shymkent, there is also an increase in temperature compared to 10 years earlier [29]. Similarly to the studies conducted in the world, climate change is observed in the Turkestan region, which may probably contribute to an increase in the incidence of CCHF among the population.

In addition to climate change, which may have a significant impact on the rate of reproduction of *Hyalomma* vector ticks, anthropogenic factors (for example, changes in agricultural and hunting activities) may also influence the potential causes of the appearance or reappearance of CCHF [20]. In addition, vast territories of countries with sharp geoclimatic differences and uneven distribution of the population can lead to unique models of the spread of CCHF [7]. The dynamic interaction of biological, socio-cultural and environmental factors together with new aspects of the human-animal interphase create additional problems regarding the occurrence of this infectious disease [7].

Along with climate change, an additional factor of the spread of CCHF, which is associated with the migration of livestock or wild animals, should be taken into account. As a result, the virus is spreading from the Balkan region to Central Europe, and more recently to Western Europe, where various genotypes are circulating [26]. Researchers have found that climatic, environmental and economic changes, as well as the ever-growing world trade and personal mobility, open up wide opportunities for the spread of new pathogens with zoonotic potential to previously unaffected countries [22]. The level of tick infection and, consequently, the impact on humans is determined by both the biology and seasonal dynamics of ticks, as well as the dynamics and structure of the wild animal population. Which, in turn, are influenced by complex interactions between climatic variables, changes in agricultural methods, land use and wildlife density [14]. The study of the

model of various climatic scenarios that may occur in the habitats of different ticks has shown that an increase in temperature and a decrease in precipitation leads to a sharp increase in their settlement in these habitats, in particular in the Mediterranean region, with a tendency to expand their range to the north [28]. The authors note that in the territory of South-Eastern Europe, the number of clinical cases of CCHF, as well as the prevalence of infected ticks, has been continuously increasing rapidly since 2000 [3].

According to various researchers, the increase in human cases reported in the Balkans, Turkey and Russia may not be so much due to the influence of climate change, but rather is the result of the impact of yet unexplored amplification mechanisms that can be supported by wild host animals [8]. An assessment of the available data suggests that epidemics in Eastern Europe are not the result of the spread of a viral wave, but are most likely associated with a combination of factors such as habitat abandonment, fragmentation of the landscape and the spread of wild host animals, which exacerbate the prevalence rates [8].

**Conclusion.** Thus, the increased level of humidity and air temperature, along with other factors, affect the increase in the number of patients diagnosed with CCHF. We consider it expedient to predict the number of patients with CCHF taking into account the climate in natural foci and to ensure the readiness of medical organizations to receive patients with Congo-Crimean hemorrhagic fever so that necessary measures can be taken.

**Disclosures:** *There is no conflict of interest for all authors.*

**Acknowledgements:** *None.*

**Funding:** *None.*

**Literature:**

1. Andersen L.K., Davis M.D. Climate change and the epidemiology of selected tick-borne and mosquito-borne diseases: update from the International Society of Dermatology Climate Change Task Force // *Int J Dermatol*. 2017 Mar. 56(3):252-259. DOI: 10.1111/ijd.13438.
2. Bernard C., Holzmüller P. et al. Systematic Review on Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Enzootic Cycle and Factors Favoring Virus Transmission: Special Focus on France, an Apparently Free-Disease Area in Europe // *Front Vet Sci*. 2022 Jul 19. 9:932304. DOI: 10.3389/fvets.2022.932304.
3. Dreshaj S., Ahmeti S., Ramadani N., et al. Current situation of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southeastern Europe and neighboring countries: a public health risk for the European Union? // *Travel Med Infect Dis*. 2016 Mar-Apr;14(2):81-91. DOI: 10.1016/j.tmaid.2016.03.012.
4. Duygu F., Sari T., Kaya T., et al. The relationship between Crimean-Congo hemorrhagic fever and climate: does climate affect the number of patients? // *Acta Clin Croat*. 2018 Sep;57(3):443-448. DOI: 10.20471/acc.2018.57.03.06.
5. Esser H.J., Mögling R., Cleton N.B., van der Jeugd H. et al. Risk factors associated with sustained circulation of six zoonotic arboviruses: a systematic review for selection of surveillance sites in non-endemic areas // *Parasit Vectors*. 2019 May 27;12(1):265. DOI: 10.1186/s13071-019-3515-7.
6. Estrada-Peña A., Jameson L., Medlock J., Vatansever Z., Tishkova F. Unraveling the ecological complexities of tick-associated Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission: a gap analysis for the western Palearctic // *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012 Sep;12(9):743-52. DOI: 10.1089/vbz.2011.0767.

7. Estrada-Peña A., Jameson L., Medlock J., et al. Unraveling the ecological complexities of tick-associated Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission: a gap analysis for the western Palearctic // *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012 Sep;12(9):743-52. DOI: 10.1089/vbz.2011.0767.
8. Estrada-Peña A., Ruiz-Fons F. et al. Factors driving the circulation and possible expansion of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in the western Palearctic // *J Appl Microbiol.* 2013 Jan;114(1):278-86. DOI: 10.1111/jam.12039.
9. Fletcher T.E., Gulzhan A., Ahmeti S., Al-Abri S.S., Asik Z., Atilla A. et al. Infection prevention and control practice for Crimean-Congo hemorrhagic fever-A multi-center cross-sectional survey in Eurasia // *PLoS One.* 2017 Sep 8;12(9):e0182315. DOI: 10.1371/journal.pone.0182315.
10. Gale P., Stephenson B., Brouwer A., Martinez M., et al. Impact of climate change on risk of incursion of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in livestock in Europe through migratory birds // *J Appl Microbiol.* 2012 Feb;112(2):246-57. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2011.05203.x.
11. Gubler D.J., Reiter P. et al. Climate variability and change in the United States: potential impacts on vector- and rodent-borne diseases // *Environ Health Perspect.* 2001 May. 109 Suppl 2(Suppl 2):223-33. DOI: 10.1289/ehp.109-1240669.
12. Hay S.I., Cox J., Rogers D.J., Randolph S.E. et al. Climate change and the resurgence of malaria in the East African highlands // *Nature.* 2002 Feb 21. 415(6874):905-9. DOI: 10.1038/415905a.
13. Hemmer C.J., Frimmel S., Kinzelbach R., Gürtler L., Reisinger E.C. Globale Erwärmung: Wegbereiter für tropische Infektionskrankheiten in Deutschland? [Global warming: trailblazer for tropical infections in Germany?]. // *Dtsch Med Wochenschr.* 2007 Nov;132(48):2583-9. German. DOI: 10.1055/s-2007-993101.
14. Jameson L.J., Ramadani N., Medlock J.M. Possible drivers of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission in Kosova // *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012 Sep;12(9):753-7. DOI: 10.1089/vbz.2011.0773.
15. Kocaman I., Akgunduz S. Tokat Sivas ve Yozgat illerinde gorulen Kirim Kongo Kanamali Atesi hastaligini yayilimi ve sicaklik degisikliginden etkilenisi // *Dort Mevsim Meteoroloji Bulteni.* 2006. 2:37-40. [in Turkish].
16. Kulichenko A.N., Prislegina D.A. Climatic prerequisites for changing activity in the natural Crimean-Congo hemorrhagic fever focus in the South of the Russian Federation // *Russ J Infect Immun.* 2019. 9:162-72. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-1-162-172.
17. Leblebicioglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia // *Int J Antimicrob Agents.* 2010 Nov. 36 Suppl 1:S43-6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.020.
18. Letty J., Olivier A., Tatin L., Galaup O. Lièvre France. In: Atlas des mammifères sauvages de France volume 2. Paris: Publications scientifiques du Muséum national d'Histoire naturelle; 2021. 28c.
19. Lindgren E., Gustafson R. Tick-borne encephalitis in Sweden and climate change // *Lancet.* 2001 Jul 7;358(9275):16-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)05250-8.
20. Maltezou H.C., Andonova L., Andraghetti R. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Europe: current situation calls for preparedness // *Euro Surveill.* 2010 Mar 11;15(10):19504.
21. Maltezou H.C., Papa A. Crimean-Congo hemorrhagic fever: risk for emergence of new endemic foci in Europe? // *Travel Med Infect Dis.* 2010 May;8(3):139-43. DOI: 10.1016/j.tmaid.2010.04.008.
22. Mertens M., Schmidt K, Ozkul A, Groschup MH. The impact of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus on public health // *Antiviral Res.* 2013 May;98(2):248-60. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.02.007.
23. Mourya D.T., Yadav P.D., Ullas P.T. et al. Emerging/re-emerging viral diseases & new viruses on the Indian horizon // *Indian J Med Res.* 2019 Apr;149(4):447-467. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_1239\_18. Erratum in: *Indian J Med Res.* 2019 May;149(5):688.
24. Ozdarendeli A., Aydin K., Tonbak S., Aktas M., Altay K., Koksali, Bolat Y., Dumanli N., Kalkan A. Genetic analysis of the M RNA segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains in Turkey // *Arch Virol.* 2008;153(1):37-44. DOI: 10.1007/s00705-007-1056-4.
25. Ostfeld R.S., Brunner J.L. Climate change and Ixodes tick-borne diseases of humans // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015 Apr 5;370(1665):20140051. DOI: 10.1098/rstb.2014.0051.
26. Portillo A., Palomar A.M., Santibáñez P., Oteo J.A. Epidemiological Aspects of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Western Europe: What about the Future? // *Microorganisms.* 2021 Mar 21;9(3):649. DOI: 10.3390/microorganisms9030649.
27. Pshenichnaya N.Y., Leblebicioglu H., Bozkurt I., Sannikova I.V., Abuova G.N. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in pregnancy: A systematic review and case series from Russia, Kazakhstan and Turkey // *Int J Infect Dis.* 2017 May;58:58-64. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.02.019.
28. Reynard O., Ritter M., Martin B., Volchkov V. La fièvre hémorragique de Crimée-Congo, une future problématique de santé en France? [Crimean-Congo hemorrhagic fever, a future health problem in France?] // *Med Sci (Paris).* 2021 Feb;37(2):135-140. French. DOI: 10.1051/medsci/2020277.
29. Semenza J.C., Suk J.E. Vector-borne diseases and climate change: a European perspective // *FEMS Microbiol Lett.* 2018 Feb 1;365(2):fmx244. DOI: 10.1093/femsle/fmx244.
30. Subak S. Effects of climate on variability in Lyme disease incidence in the northeastern United States // *Am J Epidemiol.* 2003 Mar 15;157(6):531-8. DOI: 10.1093/aje/kwg014.
31. Sutherst R.W. Global change and human vulnerability to vector-borne diseases // *Clin Microbiol Rev.* 2004 Jan;17(1):136-73. DOI: 10.1128/CMR.17.1.136-173.2004.
32. Vescio F.M., Busani L. et al. Environmental correlates of Crimean-Congo haemorrhagic fever incidence in Bulgaria // *BMC Public Health.* 2012 Dec 27;12:1116. DOI: 10.1186/1471-2458-12-1116.

**Corresponding Author:**

**Abuova Gulzhan** - MD, DSc, Professor, Department of Infectious Diseases and Dermatovenerology, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan;

**Address:** Kazakhstan, 160019, Shymkent, Zhibek-Zholy Avenue, 13.

**E-mail:** dr.abuova@gmail.com.

**Phone:** + 7 701 732 81 58

Получена: 27 ноября 2022 / Принята: 18 Мая 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.030

УДК 61.616.12-008

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕРМАТОФИТИЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ В МИРЕ

**Алма А. Аймолдина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7629-6926>

**Гульнар Р. Батпенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6079-2044>

**Тогжан О. Алгазина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1178-5574>

**Татьяна В. Котлярова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6749-7961>

**Дархан М. Амантаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2313-6026>

**Владимир С. Киян**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9787-9151>

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

<sup>2</sup> ТОО «Национальный центр биотехнологии», г. Астана, Республика Казахстан.

### Резюме

**Актуальность:** В дерматологической структуре заболеваемости грибковые болезни занимают второе место после пиодермий и составляют до 42% заболеваний кожи. Проблема дерматомикозов приобретает большую актуальность в связи с многообразием путей передачи возбудителей и их высокой устойчивостью во внешней среде, изменением иммунного ответа организма человека.

**Цель:** Анализ научной информации по заболеваемости и видовому составу возбудителей дерматофитных инфекций кожи в различных регионах мира, а также их влиянию на качество жизни пациентов.

**Стратегия поиска:** Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, Elsevier, Medline, в специализированной поисковой системе GoogleScholar

**Результаты:** Дерматофитиями болеют около 25% населения земного шара, а гриб *Trichophyton rubrum* является основным возбудителем этой группы болезней. На севере и востоке Африки наблюдается преобладание *T. violaceum*, а в западных и центральных районах континента – *T. Sudanense* и *M. audouinii*. В Индии ведущими возбудителями грибковой инфекции кожи являются *Trichophyton mentagrophytes* и *T. rubrum*. В Европе онихомикоз чаще всего вызывают *T. rubrum* и *T. Interdigitale*, а дерматомикозе головы вызывают *M. audouinii*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. soudanense* и *M. canis*. При персистирующей и рецидивирующей дерматофитии выявлено чрезвычайно большое и очень большое влияние на качество жизни, при этом страдали не только физиологические аспекты жизни больных, но и ухудшалось их эмоциональное и социальное самочувствие. У пациентов с грибковыми поражениями в области паховых складок и ягодичной области качество жизни ухудшилось в большей степени, чем в других местах.

**Выводы:** *Trichophyton rubrum* является наиболее частым возбудителем, хотя частота инфекций, вызванных *T. interdigitale* и *T. mentagrophytes*, увеличивается в некоторых частях мира. Установлено значительное влияние персистирующих и стойких форм микозов кожи на качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** микоз, дерматофития, дерматофиты, распространенность, этиология, качество жизни.

### Abstract

## PREVALENCE AND IMPACT ON LIFE QUALITY OF DERMATOPHYTOSIS IN THE WORLD

**Alma A. Aimoldina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7629-6926>

**Gulnar R. Batpenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6079-2044>

**Togzhan O. Algazina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1178-5574>

**Tatyana V. Kotlyarova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6749-7961>

**Darkhan M. Amantayev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2313-6026>

**Vladimir S. Kiyan**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9787-9151>

<sup>1</sup> NCJSC “Astana Medical University”, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Republican State Enterprise “National Center for Biotechnology”, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Background:** In dermatological structure of morbidity, fungal diseases take the second place after pyoderma and account for up to 42% of skin diseases. The problem of dermatomycosis is of great relevance due to the variety of transmission routes of pathogens and their high resistance in the external environment, changes in the immune response of human body.

**Aim:** Analysis of scientific information on incidence and species composition of causative agents of dermatomycoses in different regions of the world, and their influence on quality of life.

**Search strategy:** The search for scientific publications was conducted in databases PubMed, Elsevier, Medline, GoogleScholar

**Results:** About 25% of the world's population suffer from dermatophytes, and *Trichophyton rubrum* is the main causative agent. The predominance of *T. violaceum* is observed in the north and east of Africa, and *T. Sudanense* and *M. audouinii* predominate in the western and central regions of Africa. In India, the leading causative agents are *Trichophyton mentagrophytes* and *T. rubrum*. In Europe, onychomycosis is most often caused by *T. rubrum* and *T. interdigitale*, tinea capitis is caused by *M. audouinii*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. soudanense* and *M. canis*. With persistent and relapsing dermatophytes, an extremely large and very large impact on life quality was revealed, affecting not only physiological aspects of patients' lives, but also their emotional and social well-being. In patients with lesions in the inguinal folds and buttocks, the quality of life worsened to a greater extent than in other sites.

**Conclusion:** *Trichophyton rubrum* is the most common pathogen, although the frequency of infections caused by *T. interdigitale* and *T. mentagrophytes* is increasing. A significant influence of persistent and resistant forms of dermatomycoses on life quality has been revealed.

**Keywords:** *mycosis, dermatophytosis, dermatophytes, prevalence, etiology, life quality.*

Түйіндеме

## ӘЛЕМДЕГІ ДЕРМАТОФИТИЯЛАРДЫҢ ТАРАЛУЫ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР СҮРУ САПАСЫНА ӘСЕРІ

**Алма А. Аймолдина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7629-6926>

**Гульнар Р. Батпеннова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6079-2044>

**Тогжан О. Алгазина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1178-5574>

**Татьяна В. Котлярова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6749-7961>

**Дархан М. Амантаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2313-6026>

**Владимир С. Киян**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9787-9151>

<sup>1</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Арудың дерматологиялық құрылымында саңырауқұлақ аурулары пиодермадан кейін екінші орынды алады және тері ауруларының 42%-на дейін құрайды. Дерматомироз проблемасы қоздырғыштардың берілу жолдарының әртүрлілігіне және олардың сыртқы ортаға жоғары төзімділігіне, адам ағзасының иммундық реакциясының өзгеруіне байланысты үлкен өзектілікке ие.

**Іздеу стратегиясы:** Ғылыми жарияланымдарды іздеу PubMed, Elsevier, Medline дерекқорларында, GoogleScholar мамандандырылған іздеу жүйесінде жүргізілді.

**Мақсаты:** Жер шарының әртүрлі аймақтарындағы дерматофиттік тері инфекцияларының қоздырғыштарының таралу жиілігі мен түрлік құрамы, сонымен қатар олардың пациенттердің өмір сүру сапасына әсері туралы ғылыми ақпаратты талдау.

**Нәтижелер:** Жер шары халқының шамамен 25% дерматофитозбен ауырады, ал *Trichophyton rubrum* саңырауқұлағы осы аурулар тобының негізгі қоздырғышы болып табылады. Африканың солтүстігі мен шығысында *T. violaceum*, ал материктің батыс және орталық аймақтарында *T. Sudanense* және *M. audouinii* басым. Үндістанда терінің саңырауқұлақ қоздырғыштарының жетекшілері *Trichophyton mentagrophytes* және *T. rubrum* болып табылады. Еуропада онихомикозды көбінесе *T. rubrum* және *T. interdigitale*, ал бас сақинасын *M. audouinii*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. soudanense* және *M. canis* қоздырады. Тұрақты және қайталанатын дерматофитозбен науқастың өмірінің физиологиялық аспектілері ғана емес, сонымен бірге олардың эмоционалдық және әлеуметтік әл-ауқаты нашарлаған кезде өмір сапасына өте үлкен және өте үлкен әсер анықталды. Шап қатпарлары мен бөксе аймағында саңырауқұлақ зақымдануы бар науқастарда өмір сапасы басқа жерлерге қарағанда едәуір нашар болады.

**Қорытынды:** *Trichophyton rubrum* ең көп тараған қоздырғыш болып табылады, бірақ әлемнің кейбір бөліктерінде *T. interdigitale* және *T. mentagrophytes* инфекциялары көбейіп келеді. Тері микоздарының тұрақты және тұрақты түрлерінің пациенттердің өмір сүру сапасына айтарлықтай әсері анықталды.

**Түйінді сөздер:** микоздар, дерматофитоздар, дерматофиттер, таралуы, этиология, өмір сапасы.

**Библиографическая ссылка:**

Аймолдина А.А., Батпеннова Г.Р., Алгазина Т.О., Котлярова Т.В., Амантаев Д.М., Киян В.С. Распространенность дерматофитий и их влияние на качество жизни пациентов в мире // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 246-257. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.030

Aimoldina A. A., Batpenova G.R., Algazina T.O., Kotlyarova T.V., Amantayev D.M., Kiyan V.S. Prevalence and impact on life quality of dermatophytosis in the world // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 246-257. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.030

Аймолдина А.А., Батпеннова Г.Р., Алгазина Т.О., Котлярова Т.В., Амантаев Д.М., Киян В.С. Әлемдегі дерматофитиялардың таралуы және олардың науқастардың өмір сүру сапасына әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б. 246-257. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.030

### Введение

Большинство поверхностных микозов вызывается дерматофитами, поражающими роговой слой эпидермиса, ногти и волосы. Дерматофиты имеют сапрофитную природу, однако небольшая часть из них приспособилась жить на тканях человека и могут вызывать серьезные инфекции у хозяев с ослабленным иммунитетом [87]. Известно, что дерматофиты вызывают поверхностный микоз у животных и человека за счет своей способности разрушать кератин, присутствующий в коже, волосах и ногтях, что приводит к развитию дерматофитии. Дерматофиты делятся на три группы: антропофильные, зоофильные и геофильные [74]. Дерматофитные инфекции могут распространяться как при непосредственном контакте с инфицированными людьми (антропофильные организмы) или животными (зоофильные организмы), так и из зараженной почвы (геофильные организмы).

Дерматофитии, также известные как инфекции *Tinea*, распространены во всем мире, но чаще встречаются в тропиках из-за высокого уровня влажности, перенаселенности и плохой гигиены. Трансмиссивность возбудителей дерматофитии среди населения вариабельна, при этом наиболее контагиозным является микоз волосистой части головы, наименее трансмиссивным – дерматофитии туловища, кисти и паха [14]. Известно, что более 40 видов и три важных рода *Microsporum*, *Trichophyton* и *Epidermophyton* вызывают дерматофитию у человека [3]. Точная идентификация дерматофитов на видовом уровне важна как для отслеживания источника инфекции, так и для начала соответствующего лечения. Например, в то время как частота излечения от дерматомикоза головы, вызванного антропофильными видами *Trichophyton violaceum* и *Trichophyton soudanense*, превосходна при системном тербинафине, гризеофульвин остается препаратом выбора для лечения других микозов волосистой части головы [43].

Одной из дерматофитий является микоз гладкой кожи – инфекция, которая, как известно, поражает примерно 20–25% населения мира [8]. Дерматофиты составляют большинство (90%) грибковых заболеваний ногтей (онихомикозов) в США и Европе [80]. Предыдущие исследования показали, что распространенность дерматофитии среди кожных поражений в Бразилии в среднем составляет 25% [32]. Сообщается, что в Африке распространенность поверхностных грибковых инфекций колеблется от 3,4% до 55% [66].

Поскольку дерматофитии являются распространенными заболеваниями, а распределение различных видов и

возрастных групп может меняться с течением времени, мы провели этот обзор, чтобы оценить распространенность дерматомикозов, изучить наиболее важные виды дерматофитов у человека, а также проанализировать влияние микозов кожи на качество жизни.

**Цель:** Анализ научной информации по заболеваемости и видовому составу возбудителей дерматофитных инфекций кожи в различных регионах мира, а также их влиянию на качество жизни пациентов.

**Стратегия поиска:** Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, Elsevier, Medline, в специализированной поисковой системе Google Scholar по следующим ключевым словам: «дерматомикозы», «распространенность», «качество жизни», «дерматофиты». Всего было найдено 152 литературных источника, из которых для анализа были отобраны 90 статей. **Критерии включения:** полнотекстовые статьи, опубликованные на английском и русском языках в течение последних 10 лет. **Критерии исключения:** абстракты, дубликаты статей, публикации ранее 2012 года, нерелевантные публикации. Исследование N. Contet-Audonnet и соавт. в Мадагаскаре от 2006 г. и диссертационная работа казахстанского исследователя Е.А. Сундеевой от 2008 г. были рассмотрены нами, так как содержат информацию по дерматофитиям, необходимую для сравнительного анализа.

### Результаты поиска.

#### Спектр дерматофитных грибов, вызывающих заболевание у человека.

Группа дерматофитов включает 52 кератинразрушающих вида, разделенных на девять родов: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Arthroderma*, *Lophophyton*, *Nannizia*, *Stenomyces*, *Guarromyces* и *Paraphyton*. Среди грибов, вызывающих дерматофитии у человека, мицелиальный гриб *Trichophyton rubrum* является основным возбудителем кожных инфекций стоп, ногтей и тела [10].

Инфекции, вызванные дерматофитами, называются «дерматомикозы» и классифицируются в соответствии с местом поражения, как показано в таблице 1. Инфекции волосистой части головы, называемые трихомикозами, чаще встречаются у детей, в то время как другие дерматомикозы чаще поражают лиц постпубертатного возраста. Гормональные изменения, происходящие после полового созревания, индуцируют секрецию кислот сальными железами, что, в свою очередь, снижает заболеваемость дерматофитией головы, но не другими микозами [17].

Таблица 1.

### Основные виды дерматомикозов.

(Table 1. Main types of dermatomycosis).

Дерматофития	Основной возбудитель	Место поражения	Ссылка
Микоз гладкой кожи	<i>Trichophyton rubrum</i> , <i>T. tonsurans</i> , <i>Microsporum canis</i>	Тело (грудь, лицо, руки и/или ноги)	[56]
Микоз стоп	<i>T. rubrum</i> , <i>T. interdigitale</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i>	Стопа (подошвы или межпальцевые промежутки)	[88]
Микоз волосистой части головы	<i>T. tonsurans</i> , <i>Microsporum canis</i> , <i>T. violaceum</i> , <i>T. soudanense</i>	Волосистая часть головы	[40]
Паховая дерматофития	<i>T. rubrum</i>	Паховые складки	[18]
Онихомикоз	<i>T. rubrum</i> , <i>T. interdigitale</i>	Ногти	[12]

Дерматофитии поражают людей во всем мире, но их заболеваемость выше в тропических странах из-за высоких температур и влажности. К факторам, влияющим на развитие дерматофитий, относятся возраст, пол, сезон года, социально-экономические и культурные условия, географическое положение. Подсчитано, что от 10 до 15% людей заражаются дерматофитами в какой-то момент своей жизни [73]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), дерматофитиями страдают около 25 % населения мира [77], а от 30 до 70 % взрослых являются бессимптомными носителями этих заболеваний. В западных странах от 80 до 90% случаев онихомикоза в первую очередь вызываются дерматофитами, из них 5-17% - дрожжевыми грибами и 2-3% - недерматофитными плесневыми грибами. В странах Южной Европы дерматофиты являются возбудителями от 40 до 68% случаев, из них 21-55% приходится на дрожжевые грибки. В странах Азии и Ближнего Востока на дерматофиты приходится от 40 до 48% случаев, при этом 43-46% инфекций вызываются дрожжевыми грибами и 8-11% - недерматофитными плесневыми грибами. Для сравнения, в Африке инфекции, связанные с онихомикозом, преимущественно вызываются дрожжами [41]. Высокая распространенность инфекций ногтей в Северной Америке во многом обусловлена занесением дерматофитов из других регионов мира, таких как Западная Африка и Юго-Восточная Азия. Глобальная распространенность дерматомикоза стопы оценивается в 5,5%, что составляет 50% всех случаев заболевания ногтей [42].

Среди грибковых инфекций, поражающих ногти, почти 50% вызываются дерматофитами [75]. Подсчитано, что дерматофития стоп встречается у 30-70% населения мира. Состояние вызывается в основном *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* и *Epidermophyton floccosum*, причем мужчины поражаются чаще, чем женщины [26]. Основным возбудителем дерматомикоза туловища является *T. rubrum*, вызывающий от 80 до 90% инфекций. Эта распространенность еще выше у мужчин и детей младше 15 лет [72]. Риск онихомикоза увеличивается с возрастом, вероятно, из-за наличия диабета, плохого периферического кровообращения, длительного контакта с патогенными грибами, повторяющихся травм ногтей и субоптимальной иммунной функции. Семейный анамнез онихомикоза является еще одним фактором риска [42].

*Trichophyton rubrum* и *E. floccosum* являются дерматофитами, встречающимися во всем мире, причем *T. rubrum* является наиболее распространенным видом [55]. Кроме того, в определенных регионах встречаются и другие дерматофиты, такие как *Microsporum ferrugineum* в Азии, *T. megninii* в Европе и *T. concentricum* в Южной Америке. Несмотря на специфичность этих видов в каждом регионе, *T. rubrum* продолжает оставаться основным возбудителем, за исключением Африки, где в каждом микрорегионе существует множество различных дерматофитов, причем наиболее распространенными видами являются *Microsporum audouinii* и *T. soudanense* [51].

В литературе часто можно найти статьи с эпидемиологическими данными из тропических регионов. В Бразилии эпидемиологические данные указывают на более высокую заболеваемость инфекциями, вызванными *T. rubrum*, в южных и юго-восточных регионах, за которым следуют *M. canis* и *T. mentagrophytes*. С другой стороны, в северо-восточном регионе наблюдается более высокая распространенность *T. tonsurans*, *T. rubrum* и *M. canis* [30].

Другим примером являются страны Африканского континента, где, в частности, в Эфиопии наблюдается высокое число случаев дерматофитии не только из-за климатического фактора, но и потому, что это страна с низким социально-экономическим статусом, перенаселенностью, низким уровнем гигиены и здравоохранения [11]. Индия также является страной, из которой опубликовано несколько статей и которая сталкивается с теми же проблемами, что и Эфиопия [29].

Исследования, проведенные у взрослых и детей в Западной Африке, показали, что наиболее частым вовлеченным видом дерматофитов был *T. mentagrophytes* [23]. В исследованиях детей и взрослых в Северной Африке наиболее частыми видами дерматофитов были *T. violaceum* и *M. canis* [15]. Наблюдения у детей показывают, что антропофильный вид дерматофитов *T. violaceum* был наиболее распространенным возбудителем дерматомикоза головы в Восточной Африке. Другие виды дерматофитов, включая *M. audouinii*, *T. verrucosum*, *T. mentagrophytes*, *T. terrestre* и *T. schoenleinii* редко встречались в Восточной Африке [24].

Что касается исследований, касающихся детей из Центральной Африки, то наиболее часто выделяемым из очагов дерматомикоза головы видом был *T. soudanense*. В одном исследовании, проведенном в Центральноафриканской Республике, *M. audouinii* был самым распространенным видом, вызывающим дерматофитию головы. Хотя реже, но *T. tonsurans*, *T. rubrum* и *M. audouinii* также были выделены у детей из Центральной Африки [48]. Двумя наиболее часто встречающимися видами дерматофитов, вызывающими дерматофитию головы у детей в южной части Африки, были *T. violaceum* и *M. audouinii*, за некоторыми исключениями. Кроме того, другие виды дерматофитов, включая *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*, *T. yaoundei*, *M. gypseum* и *M. canis*, иногда выделяли в случаях дерматофитии головы в южной части Африки [82]. Между тем, исследование, проведенное в начальной школе в Анцирабе, Мадагаскар, выявило присутствие антропофильного вида дерматофитов (*T. tonsurans*, 88%) и двух геофильных видов дерматофитов, редко вызывающих заболевания человека: *M. boullardii* (он же *M. fulvum*, 24%) и *T. terrestre* (6%) [22].

У взрослых несколько видов дерматофитов, включая *T. soudanense*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *M. audouinii*, *M. canis* и *E. floccosum*, были вовлечены в случаи дерматомикоза туловища в Западной Африке. В целом, *T. violaceum*, *T. rubrum* и *M. canis* были тремя преобладающими видами дерматофитов, вызывающими дерматофитию туловища



у взрослых жителей Северной Африки [5]. Однако несколько видов дерматофитов, таких как *T. violaceum*, *T. rubrum*, *M. canis*, *T. verrucosum*, *T. mentagrophytes* и *E. floccosum*, были выделены из поражений кожи в этой популяции. В Египте *T. violaceum* был обычным грибковым видом (56,9%), выделенным у взрослых пациентов с дерматофитией головы [35]. Среди взрослых жителей Восточной Африки одно исследование показало, что наиболее частыми проявлениями дерматофитии в Аддис-Абебе были дерматофития головы у молодых мужчин и онихомироз ногтей на руках у женщин. Наиболее частым видом дерматофитов, вовлеченных в эти инфекции, был *T. violaceum* [81]. Что касается возбудителей дерматофитов на юге Африки, *T. rubrum* (27%) был наиболее распространенным грибковым патогеном, о котором сообщалось в ходе 8-летнего обследования пациентов больничных клиник и частных врачей в Претории. В исследовании, проведенном между 1987 и 1989 годами в северной части Малави, показал, что от 1,5% до 2,5% населения в округе Каронга имели диагнозы дерматофития лица, дерматомироз туловища или паховый дерматомироз. Эпидемиология дерматофитов характеризовалась преобладанием *M. audouinii* (57%) и относительной редкостью *T. rubrum* (примерно 1%). Примечательно, что *E. floccosum* был наиболее распространенным (56%) видом дерматофитов, выделенных из поражений генитальной области у пациентов из этого региона Африки [24].

По данным индийских авторов *Verma S. и др.* (2017), при микозе волосистой части головы были получены изоляты *T. mentagrophytes* и *T. violaceum*. Инфекции ногтей были задокументированы как вторая ведущая дерматофитная инфекция в северных частях страны, преимущественными возбудителями которой являются *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum* и *T. mentagrophytes*. Авторами наблюдался неуклонный рост инфекций, вызванных *T. mentagrophytes*, который стали основной причиной дерматофитии, преобладая над *T. rubrum* [86]. Согласно исследованиям в Индии, *T. violaceum* был основной причиной дерматомироза головы на Индийском субконтиненте. *M. gypseum* – это необычный геофильный грибок, о котором сообщалось, что он вызывает дерматомироз на лице в Бразилии, и который также выделен как почвенный сапрофит в штате Индии Химачала [47]. Это хотя и нечастая причина, но постоянный агент в этом географическом регионе. Кроме того, сообщается о недавнем повторном появлении *T. tonsurans*, которое ранее было зарегистрировано в субгималайском регионе в 2008-2009 гг. [16].

В Европе наиболее частыми этиологическими агентами онихомироза являются антропофильные виды *T. rubrum*, за которыми следует *T. interdigitale*. При дерматомикозе головы часто встречаются антропофильные виды, такие как *M. audouinii*, *T. tonsurans*, *T. violaceum* и *T. soudanense*, или зоофильные виды, такие как *M. canis*: *Trichophyton tonsurans* на самом деле является наиболее важным этиологическим агентом дерматомироза головы в США и Великобритании, в то время как в других европейских странах, таких как Бельгия, преобладает *M. audouinii*.

Причиной кожных инфекций могут быть антропофильные и зоофильные штаммы, особенно *T. rubrum*, комплекс *T. mentagrophytes*, *E. floccosum* или *M. canis*. В некоторых редких случаях этиологическими агентами могут быть геофильные виды (*Microsporum gypseum*) [44].

В восточном Казахстане, по данным казахстанской ученой *Сундеевой Е.А.* (2008), среди возбудителей дерматомикозов преобладают *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes var gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes var interdigitale*, *Trichophyton flacosum*, а также нарастает частота высеваемости *Trichophyton rubrum*. Встречаемость редких разновидностей возбудителей в Усть-Каменогорском регионе, на взгляд автора, связана с особенностями местности, преобладанием горной, лесостепной зоны и особенностями резко континентального климата, экологическими условиями окружающей среды, что благоприятно воздействует на прижившихся в этом регионе занесенных возбудителей [2]. В более позднем исследовании казахстанских ученых *Нусипова Е. и др.* (2017) отмечается, что *Trichophyton Rubrum* – наиболее частый возбудитель дерматомироза головы и туловища. При этом авторы указывают на высокую распространенность *Epidermophyton Floccosum* – наиболее частого возбудителя пахового дерматомироза. Отмечено, что основными переносчиками дерматофитов *Trichophyton Rubrum* являются мелкие домашние животные, кошки, собаки; *Epidermophyton Floccosum* передается при посещении общественных бань, саун и половым путем [65].

#### Распространенность дерматофитий

Дерматофитии распределены по-разному во всем мире, что отражает различное географическое распространение этих заболеваний. В 2017 американскими учеными *K. Urban и др.* были проанализированы показатели заболеваемости дерматомикозами в 195 странах и регионах мира с использованием базы данных глобального бремени болезней (Global Burden of Disease database). Исследователи установили, что глобальная распространенность грибковых заболеваний кожи у обоих полов составила примерно 750 миллионов человек. Глобальный стандартизованный по возрасту показатель на 100 000 человек с грибковыми заболеваниями кожи составил 54,86 (95% ДИ 21,82–114,22) для обоих полов, 56,48 (22,37–117,36) для мужчин и 53,17 (21,17–110,51) для женщин [50].

Распределение в зависимости от возраста асимметрично вправо, при этом пик грибковых заболеваний кожи приходится на возраст от 1 до 5 лет. Авторы делают вывод, что увеличение показателя в возрастном диапазоне от 1 до 5 лет привлекает внимание к текущим глобальным медико-санитарным мероприятиям, которые могут не соответствовать потребностям детей, страдающих грибковым заболеванием кожи. Мужчины показали более высокую заболеваемость дерматомикозами в более молодом возрасте, а у женщин показатель распространенности повышался с увеличением возраста населения. Глобальные стандартизированные по возрасту показатели для грибковых заболеваний кожи

различались между суперрегионами, но мужчины постоянно демонстрировали более высокие показатели бремени по сравнению с женщинами во всех регионах. Африка к югу от Сахары показала самый высокий показатель, как у мужчин, так и у женщин по сравнению со всеми суперрегионами (показатель 89,3 и 78,42 на 100 000 человек соответственно). В суперрегионе с высоким уровнем дохода, включающем южную часть Латинской Америки, Западную Европу, страны с высоким уровнем дохода в Северной Америке, Австралию и южную часть Тихоокеанского региона с высоким уровнем дохода, отмечен самый низкий показатель грибковых заболеваний кожи (коэффициент 33,12 на 100 000 для мужчин и 30,16 для женщин).

В первую десятку стран с самым высоким стандартизованным по возрасту показателем бремени грибковых заболеваний кожи на 100 000 человек вошли Мали (122), Эфиопия (100), Центральноафриканская Республика (94), Гвинея-Бисау (93), Гвинея (89), Чад (88), Нигер (86), Нигерия (85), Зимбабве (84) и Сенегал (82). Из этих стран с самой высокой грибковой нагрузкой Нигер, Чад, Мали и Гвинея входят в 10 стран с самым низким социодемографическим индексом [83].

В Республике Казахстан по данным Национального научного центра развития здравоохранения им. С. Каирбековой показатель заболеваемости дерматомикозами составил 51,0 на 100 тысяч населения в 2020 году [1].

Среди 67 иракских пациентов с различными дерматофитными инфекциями, дерматофития стоп (45,1%) была наиболее распространенной инфекцией, за которой следовали дерматомикозы рук (22,2%), дерматомикозы головы (11,8%), дерматомикозы туловища (7,8%), дерматомикозы ног (5,9%), а также дерматомикозов лицевой и паховой локализации (3,57%) [6]. Установлено, что наиболее распространенной клинической формой дерматофитии (1,01%) среди школьников в провинции Минуфия в Египте является дерматофития волосистой части головы. В Саудовской Аравии дерматомикоз туловища и паховый дерматомикоз были наиболее распространенными инфекциями в Восточной провинции [7].

Из 115 пациентов с дерматофитией в Багдаде дерматофития туловища (26,7%) была более распространена, чем другие виды дерматомикозов, тогда как дерматофития рук была менее распространена. Такие же данные были зарегистрированы в Индии, когда дерматомикоз туловища (35,4%) представлял собой наиболее преобладающий тип, за которым следовали паховая дерматофития (16,8%) и дерматомикозы головы (16,7%) [13].

Многочисленные данные обсервационных исследований, проведенных за последние годы, указывают на то, что дерматофиты заражают людей любого возраста, расы, пола и социально-экономического статуса с поразительно высокой скоростью [4, 38]. Однако распространенность этих инфекций у людей сильно варьирует, так как зависит от нескольких параметров. К параметрам, влияющим на высокую заболеваемость дерматофитиями, которые не

зависят ни от хозяина, ни от возбудителя, относятся климатические условия, такие как влажность и температура. Дерматофиты лучше всего растут в теплой и влажной среде; следовательно, они чаще встречаются в тропических и субтропических регионах. Поэтому дерматофитии более распространены в Ливии, Иране, Ираке, Турции, Эфиопии, Уганде, Италии и других странах с теплым климатом, чем в странах с более холодным климатом [19, 52].

Другие факторы связаны с характеристиками пациента, то есть с возрастом, полом, повреждением или мацерацией эпидермиса, генетической предрасположенностью к заболеваниям, механическими повреждениями кожи, локальным снижением иммунологического барьера, связанным с нарушением кровяного давления, возможными контактами с дерматофитами, воздействием большого количества спор в связи с социально-экономическим или профессиональным статусом [25, 20, 34, 78]. Более того, исследователи патогенеза инфекционных заболеваний потратили почти семь десятилетий на изучение того, лежат ли в основе предрасположенности к дерматофитам родословные, полиморфизм и другие генетические изменения, особенно генетика иммунитета. Их выводы свидетельствуют о том, что состояние здоровья влияет на характер и степень связи, установленной с дерматофитом, и один и тот же генотип гриба может вызывать разные модели заражения у разных хозяев [36, 71]. Таким образом, вероятность генетической корреляции между хозяином и восприимчивостью к дерматофитной инфекции кажется оправданной. Кроме того, некоторые сопутствующие заболевания, такие как экзема, атопический дерматит и себорейный дерматит, могут влиять на восприимчивость к дерматофитам [90].

Интересно, что наибольшее количество дерматофитных инфекций вызывается контактом с животными, и их заболеваемость увеличивается с ростом популярности домашних животных-компаньонов. Czaika и Lam представили случай немецкой семьи с пятью членами семьи, у всех которых был диагностирован дерматомикоз в течение 9 месяцев. Посев грибка подтвердил дерматофитию, а анамнез показал, что у больных в доме было пять морских свинок, несколько кошек и собак, шиншилла. Дальнейшие исследования, особенно грибковая культура и микроскопия поражений гидроксидом калия, выявили бессимптомную инфекцию у двух морских свинок и шиншиллы. Хроническое инфекционное заболевание у членов семьи началось со скрытого заражения домашних животных. В литературе есть и другие подобные сообщения [59, 33, 67, 64]. Они демонстрируют, что тенденция к содержанию домашних животных и возможность бессимптомных инфекций у домашних животных влияют на растущую распространенность дерматофитий.

Патогенный потенциал дерматофитов, встречающихся в почве, относительно низок по сравнению с животными. Распространенность инфекции оценивается примерно в 1% всех дерматофитий, хотя в некоторых регионах она может достигать до 7% [85, 49]. Эта группа дерматофитов

включает большое и все еще растущее число видов, что отчасти связано с более широким использованием молекулярных методов для идентификации видов [39]. Тем не менее, геофильные дерматофиты считаются скорее условно-патогенными микроорганизмами, а также кератинофильными грибами, имеющими экологическое значение, поскольку они участвуют в деградации кератина [31]. Прямой контакт с обрабатываемой плодородной почвой является наиболее распространенным источником инфекции. Инфекции могут быть связаны с родом занятий и возникать в основном у садоводов и фермеров [63]. Интересно, что появление кератинофильных дерматофитов в естественных почвенных средах определяется в первую очередь их «анимализацией», связанной с притоком кератинового вещества [53].

Следовательно, большое значение в аспекте распространенности следует придавать и экологической группе дерматофитов [54]. Значительные различия между видами дерматофитов можно увидеть в зависимости от их естественной среды обитания. Адаптация к жизни в постоянной тканевой среде хозяина привела к вторичной утрате многих адаптивных механизмов, что отчетливо заметно по утрате, например, типов спаривания у антропофильных видов [91]. Однако геофильные дерматофиты, обитающие в изменчивых почвенных условиях и подвергающиеся постоянной конкуренции со стороны других микроорганизмов, проявляют ряд адаптивных особенностей, в том числе способность к половому размножению. Промежуточным звеном являются зоофильные дерматофиты. Шерсть животных сложнее контролировать как экологическую нишу для грибов, чем ороговевшие ткани человека, но она, безусловно, мягче, чем почва, подвергающаяся изменяющимся физико-химическим условиям [70]. С точки зрения частоты инфекций и терапевтических проблем, большая адаптивность прямо пропорциональна более легкому контролю над сложными условиями, включая ткани, обработанные гигиеническими и противогрибковыми средствами. Стоит отметить, что зоофильные дерматофиты, выделенные от животных, ответственны за симптоматические инфекции, но они также часто протекают бессимптомно, что делает животное переносчиком. В этом случае они могут стать источником эпидемий [37].

Таким образом, данные всех вышеперечисленных исследований указывают на то, что распространенность дерматофитий неодинакова в разных странах и даже в одной и той же стране. Однако одной из проблем, с которой сталкиваются врачи во всем мире, по-прежнему остается влияние дерматомикозов на качество жизни пациентов.

#### **Качество жизни пациентов с дерматофитиями**

Для оценки воздействия многих дерматологических заболеваний и инфекций используется дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), обладающий высокой степенью надежности, применимости и воспроизводимости. Дерматологический индекс качества жизни – это специфическая и хорошо проверенная для дерматологии мера качества жизни, которая

используется при многих заболеваниях и переведена на многие языки. Качество жизни определяется как субъективное восприятие воздействия заболевания и его лечения на состояние здоровья, а также на физическое, психологическое и социальное функционирование и благополучие пациентов. Показатели качества жизни важны при оказании медицинской помощи в дерматологии в связи с тем, что кожные заболевания и инфекции сильно влияют на самосознание, чувство непривлекательности, социальную изоляцию и эмоциональный стресс. Дорогостоящее лечение или выделение значительных ресурсов на лечение некоторых кожных или внекожных состояний оправданы при заболеваниях, которые объективно демонстрируют очень большое или чрезвычайно большое влияние на показатели качества жизни [76].

Грибковые заболевания кожи до сих пор рассматриваются как безобидное острое состояние с удовлетворительным и быстрым ответом на противогрибковое лечение, поэтому до сих пор очень мало исследований нарушения качества жизни у этих пациентов. Идея снижения качества жизни при хронических и рецидивирующих кожных инфекциях, таких как проказа, лейшманиоз, онихомикоз и др., постепенно приобретает все большее значение, и, учитывая современные тенденции, к этому списку необходимо добавить хроническую и рецидивирующую поверхностную дерматофитию [89, 84]. В последнее время течение дерматофитии длительное и стойкое, часто неизлечимое в течение двух-трех недель терапии. У пациентов с длительными дерматофитиями инфекция имеет тенденцию к персистенции и рецидивированию и может влиять на жизнь пациентов, например, в виде социальной изоляции, низкой активности в обществе.

По данным исследования индийских ученых *T.S. Rajashekar и др.*, проведенных анкетирование по опроснику ДИКЖ в 2019 г., установлено, что персистирующая и рецидивирующая дерматофития влияет на качество жизни пациентов [76]. Средний балл ДИКЖ увеличивался по мере увеличения возраста пациентов, что также включает потерю уверенности в себе и низкую самооценку, аналогичный балл ДИКЖ наблюдался при некоторых других дерматозах, таких как очаговая алопеция, акне и псориаз [92, 45]. Однако в исследовании ДИКЖ при витилиго плохое качество жизни наблюдается у молодых пациентов [46].

У пациентов с поражениями в области паховых складок и ягодичной области качество жизни ухудшилось в большей степени, чем в других местах, в то время как в исследованиях ДИКЖ при акне и псориазе поражение открытых участков тела приводило к более сильному ухудшению качества жизни [62]. В исследовании ученых *T. S. Rajashekar и др.* в 11,3% и 52,7% случаев имелось чрезвычайно большое и очень большое влияние на качество жизни. Авторы заключают, что это может быть связано с наиболее частым местом поражения, то есть ягодичной областью и паховыми складками, в сочетании с нерегулярным лечением, плохой гигиеной. Несмотря на небольшое количество местных симптомов, наличие кожного зуда

приводит к значительному увеличению балла ДИКЖ, что аналогично данным при исследовании качества жизни у пациентов с очаговой алопецией и андрогенетической алопецией. При персистирующей и рецидивирующей дерматофитии нарушалось КЖ, при этом страдали не только физиологические аспекты жизни больных, но и ухудшалось их эмоциональное и социальное самочувствие, что приводило к затруднениям при поиске партнера или участии в других социальных мероприятиях [76].

Индийские исследователи *T Narang, u др.* в 2019 г. также оценили качество жизни и психологическую заболеваемость в выборке пациентов, страдающих дерматофитией, с использованием опросника дерматологического индекса качества жизни и опросника общего состояния здоровья. Это было одноцентровое перекрестное исследование, к участию в котором были приглашены пациенты с первым эпизодом хронической или рецидивирующей дерматофитией. В исследовании приняли участие 196 пациентов, которые соответствовали критериям включения. Средний общий балл ДИКЖ составил  $13,41 \pm 7,56$  (диапазон 0–30). Основными пунктами анкеты, на которые повлияло заболевание, были «симптомы и ощущения», за которыми следовали «повседневная деятельность», «досуг» и «личные отношения». Возраст пациента и вовлеченная площадь поверхности тела оказали значительное влияние на качество жизни в этом исследовании ( $P \leq 0,05$ ). Средний балл по шкале общего состояния здоровья составил 16,98. Установлено, что 84,9% пациентов имели оценку выше или равную 12, что свидетельствует о значительном психологическом дистрессе. Было обнаружено, что балл общего состояния здоровья имеет значительную корреляцию с оценкой ДИКЖ. Авторы заключают, что вопросы качества жизни и психосоциальные аспекты следует учитывать при лечении дерматофитии, поскольку информирование о заболевании, его ведении и прогнозе может иметь большое значение для улучшения приверженности лечению и общего результата у этих пациентов [61]. С данными выводами согласуются результаты других ученых, изучавших качество жизни при грибковых заболеваниях кожи [79, 27, 9, 28, 68].

В работе *Mushtaq S. и др.* 2019 года общий средний балл ДИКЖ составил  $13,4 \pm 7,3$ , что было выше, чем при чесотке (в среднем  $10,1 \pm 5,9$ ) и при псориазе ( $13,0 \pm 6,9$ ) [81]. В исследовании вопросы 1 (симптомы) и 2 (смущение) получили наивысший балл, а вопрос 6 (спорт) получил минимальный балл. По данным *Mushtaq S.*, больше всего пострадали домены 1 (симптомы и чувства) и 2 (ежедневная активность). Эти данные отличаются от результатов наблюдений при чесотке, когда вопросы в доменах 1 (симптомы и чувства) и домены 5 (личные отношения) были ведущими. Такие различия могут быть связаны с распространением кожных высыпаний на область половых органов при чесотке. Авторы также обнаружили, что качество жизни при дерматофитии ухудшается с увеличением тяжести заболевания, например, с вовлечением большей площади поверхности тела, увеличением количества пораженных

участков и связанных с ними симптомов и увеличением продолжительности заболевания. При этом на показатель ДИКЖ существенно не влияли возраст, пол, образование, род занятий и другие социально-демографические характеристики [60].

В 2019 г. *Patro N. и др.* обнаружили от умеренного до очень большого влияния на качество жизни у своих пациентов с дерматофитией. Исследователи также выявили более высокие средние баллы ДИКЖ у пациентов с более обширным вовлечением кожного покрова. Авторами была установлена статистически значимая связь с демографическими переменными, такими как пол, уровень образования и социально-экономический статус [69].

В исследовании качества жизни пациентов с ониомикозом из Таиланда было включено 110 пациентов с ониомикозом, из которых 71 (64,5%) смогли распознать наличие ониомикоза, а 32 (29,1%) и 7 (6,4%) диагноз был поставлен дерматологом и другими врачами соответственно. Было обнаружено, что средний балл ДИКЖ составляет 3,6 [21]. В другом исследовании, проведенном в Сербии, пациенты с ониомикозом ногтей на пальцах ног, длившимся более 2 лет, сообщили об ухудшении качества жизни, характерного для данного заболевания. Было обнаружено, что больные, работающие в рабочих профессиях, более подвержены ониомикозу. В исследовании сделан вывод о том, что ониомикоз, хотя и не является опасным для жизни заболеванием, может значительно снизить качество жизни пациентов [58].

Конструктивная валидность десяти вопросов, использованных в ДИКЖ, оказалась последовательной при факторном анализе. Это говорит о надежности опросника и согласуется с таковой при других дерматологических заболеваниях, таких как чесотка, при которых надежность ДИКЖ считается высокой. Показатели качества жизни важны для оценки взглядов пациентов на свое заболевание, потребности в лечении, их предполагаемой потребности в медицинской помощи, предпочтений в отношении лечения, а также результатов [57]. Очевидно, что распространенная и с виду безобидная инфекция, такая как поверхностная кожная дерматофития, способна вызывать значительное ухудшение качества жизни, аналогичное хроническим заболеваниям, таким как псориаз, витилиго и крапивница. Исследования показывают, что как первый эпизод, так и хроническая дерматофития имели схожие нарушения качества жизни пациентов, их чувства и личные отношения [61, 69]. Следовательно, рассмотрение этого аспекта при лечении дерматофитии, наряду с информированием о заболевании, его лечении и прогнозе, может иметь большое значение для улучшения приверженности лечению, качества жизни и общего исхода заболевания. Учитывая простоту применения опросника ДИКЖ, а также его достоверность и надежность, его можно использовать для дальнейших исследований качества жизни при дерматофитии.

#### Выводы

Дерматофитиями болеют около 25% населения земного шара, а мицелиальный гриб *Trichophyton*

*rubrum* является основным возбудителем этой группы болезней. В Казахстане распространены такие виды дерматофитов, как *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* var *gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* var *interdigitale*, *Trichophyton flacosum*, а также *Trichophyton rubrum*. На севере и востоке Африки наблюдается преобладание антропофильных дерматофитов, в основном *T. violaceum*, а в западных и центральных районах континента – *T. Sudanense* и *M. audouinii*. Зоофильный вид *M. canis* недавно появился в Северной и Восточной Африке. В Индии ведущими возбудителями грибковой инфекции кожи являются *Trichophyton mentagrophytes* и *T. rubrum*. В Европе онихомикоз чаще всего вызывают антропофильные виды *T. rubrum* и *T. Interdigitale*, а дерматомикозе головы вызывают антропофильные виды, такие как *M. audouinii*, *T. tonsurans*, *T. violaceum* и *T. soudanense*, или зоофильные виды, такие как *M. canis*. Суперрегионом мира с наибольшим бременем грибковых заболеваний кожи была Африка к югу от Сахары (коэффициент 89,3 на 100 000 мужчин, 78,42 для женщин), а отдельной страной с наибольшим показателем была Мали (122). Регион с самым низким бременем грибковых заболеваний кожи имеет высокие доходы (коэффициент 33,12 на 100 000 мужчин, 30,16 для женщин) и включает южную часть Латинской Америки, Западную Европу, Северную Америку, Австралию и страны с высоким уровнем дохода в южной части Тихого океана. Установлено значительное влияние персистирующих и стойких форм микозов кожи на качество жизни пациентов.

**Вклад авторов:** Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

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

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

**Сведения о публикации:** Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература:

1. Статистический сборник "Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 г". Нур-Султан, 2021. С. 272.
2. Сундеева Е.А. Некоторые аспекты эпидемиологии, клинические проявления и терапия микроспории, трихофитии в Восточно-Казахстанской области: дис. ... канд. мед. наук. 2008. С.7-8.
3. Abd Elmegeed A.S.M., Ouf S.A., Moussa T.A.A., Eltahlawi S.M.R. Dermatophytes and other associated fungi in patients attending to some hospitals in Egypt // *Braz J Microbiol.* 2015. N 46. P. 799–805.
4. Abdel-Rahman S.M. Genetic predictors of susceptibility to dermatophytosis // *Mycopathologia.* 2017. N 182. P. 67–76.
5. Aboueisha A.M., El-Mahallawy H. Public health significance of dermatophytes in Ismailia and Port Said Provinces, Egypt // *Med Mycol J.* 2013. N 54. P. 123–129.
6. AL-Khikani F.H.O. Dermatophytosis a worldwide contiguous fungal infection: Growing challenge and few

solutions // *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ).* 2020. N 4(2). P. 117-122.

7. Almuzaini A. M., Osman S. A., Saeed E. M. A. An outbreak of dermatophytosis in camels (*Camelus dromedarius*) at Qassim Region, Central of Saudi Arabia // *Journal of Applied Animal Research.* 2016. N 44(1). P. 126-129.

8. Alshehri B.A., Alamri A.M., Rabaan A.A., Al-Tawfiq J.A. Epidemiology of Dermatophytes Isolated from Clinical Samples in a Hospital in Eastern Saudi Arabia: A 20-Year Survey // *Journal of Epidemiology and Global Health.* 2021. N 11.4. P. 405-412.

9. Andersen P. L., Jemec G. B., Loft I. C., Saunte D. M., Pedersen O. B. Quality of Life in Danish Blood Donors Treated for Superficial Fungal Infections // *Acta Dermatovenereologica.* 2021. doi: 10.2340/actadv.v101.749

10. Antuori A., Fernández, G., Fernández A. et al. Epidemiology of dermatophytic infections between 2008 and 2017 in Barcelona, Spain // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2019. N 37. P. 642–647.

11. Araya S., Tesfaye B., Fente D. Epidemiology of dermatophyte and non-dermatophyte fungi infection in Ethiopia // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2020. N 13. P. 291–297.

12. Asz-Sigall D., Tosti A., Arenas R. Tinea Unguium: Diagnosis and Treatment in Practice // *Mycopathologia.* 2017. 182. P. 95–100.

13. Balakumar S., Rajan S., Thirunalasundari T., Jeeva S. Epidemiology of dermatophytosis in and around Tiruchirapalli, Tamilnadu, India // *Asian Pac J Trop Dis.* 2012. N 2. P. 286-9.

14. Baumgardner D.B. Fungal infections from human and animal contact // *J Patient-Centered Res Rev.* 2017. N 4. P. 78–89.

15. Benmezad A., Moulahem T., Benyzezzar M. et al. Tinea capitis in the University Hospital of Constantine (Algeria) // *J Mycol Me ñBdicale.* 2012. N 22. P. 354–356.

16. Bhagra S., Ganju S. A., Kanga A., Sharma N. L., Guleria R. C. Mycological pattern of dermatophytosis in and around Shimla hills // *Indian journal of dermatology.* 2014. N 59(3). P. 268-270.

17. Bhavsar Hitendra K., Modi Dhara J., Sood Nidhi K., Shah Hetal S. A Study of Superficial Mycoses with Clinical Mycological Profile in Tertiary Care Hospital in Ahmedabad, Gujarat // *Natl. J. Med. Res.* 2012. N 2. P. 160–164.

18. Bishnoi A., Mahajan R. Tinea cruris. In *Diagnostics to Pathogenomics of Sexually Transmitted Infections* // Wiley, 2018. P. 329–340.

19. Bitew A. Dermatophytosis: Prevalence of dermatophytes and non-dermatophyte fungi from patients attending Arsho Advanced Medical Laboratory, Addis Ababa, Ethiopia // *Dermatol Res Pract.* 2018. P. 1–6.

20. Brettmann E.A., de Guzman Strong C. Recent evolution of the human skin barrier // *Exp Dermatol.* 2018. N 27. P. 859–866.

21. Bunyaratavej S., Pattanaprichakul P., Leeyaphan C., Chayangsu O., Bunyaratavej S., Kulthanan K. Onychomycosis: a study of self-recognition by patients and quality of life // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015. N 81(3). P. 270-274.

22. Contet-Audonneau N., Grosjean P., Razanakolona L.-R. et al. Tinea capitis in Madagascar: a survey in a primary school in Antsirabe // *Ann Dermatol Venereologie*. 2006. N 133. P. 22–25.
23. Coulibaly O., Kone A.K., Niare 'Dumbo S. et al. Dermatophytosis among schoolchildren in three eco-climatic zones of Mali // *PLoS Negl Trop Dis*. 2016. N 10. P. e0004675.
24. Coulibaly O., L'Ollivier C., Piarroux R., Ranque, S. Epidemiology of human dermatophytoses in Africa // *Medical mycology*. 2018. N 56(2). P. 145-161.
25. Czaika V.A., Lam P.A. () Trichophyton mentagrophytes cause underestimated contagious zoophilic fungal infection // *Mycoses*. 2013. N 56. P. 33–37.
26. Dalla Lana D.F., Batista B.G., Alves S.H., Fuentefria A.M. Dermatofitoses: Agentes etiológicos, formas clínicas, terapêutica e novas perspectivas de tratamento. *Clin. Biomed. Res*. 2016. N 36. P. 230–241.
27. Das A., Sil A., Fatima F., Podder I., Jafferany M. Impact of chronic and recurrent dermatophytosis on quality of life and psychologic morbidity – a cross-sectional study // *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022. N 21(8). P. 3586–3592.
28. Das A., Sil A., Fatima F., Podder I., Jafferany M. Therapeutic management of psychological morbidity and impaired quality of life in patients with persistent dermatophytoses // *Dermatologic Therapy*. 2020. N 33(6). P. e14124.
29. Das S., De A., Saha R., Sharma N., Khemka M., Singh S., Hesanoor Reja A., Kumar P. The current Indian epidemic of dermatophytosis: A study on causative agents and sensitivity patterns. *Indian J. Dermatol*. 2020. N 65. P. 118–122.
30. De Albuquerque Maranhão F.C., Oliveira-Júnior J.B., dos Santos Araújo M.A., Silva D.M.W. Mycoses in northeastern Brazil: Epidemiology and prevalence of fungal species in 8 years of retrospective analysis in Alagoas // *Braz. J. Microbiol*. 2019. N 50. P. 969–978.
31. De Hoog G.S., Dukik K., Monod M., Packeu A., Stubbe D., Hendrickx M., Kupsch C., Stielow J.B. et al. Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes // *Mycopathologia*. 2017. N 18. P. 5–31.
32. De Oliveira Pereira F., Gomes S. M., da Silva S. L., de Castro Teixeira A. P., Lima I. O. The prevalence of dermatophytoses in Brazil: a systematic review // *Journal of medical microbiology*. 2021, N 70(3). P. 278-280.
33. Debnath C., Mitra T., Kumar A., Samanta I. Detection of dermatophytes in healthy companion dogs and cats in eastern India // *Iran J Vet Res*. 2016. N 17. P. 20–24.
34. Eckhart L., Zeeuwen P.L.J.M. The skin barrier: epidermis vs environment. // *Exp Dermatol*. 2018. N 27. P. 805–806.
35. El-Khalawany M., Shaaban D., Hassan H. et al. A multicenter clinicomycological study evaluating the spectrum of adult tinea capitis in Egypt // *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2013. N 22. P. 77–82.
36. Garcia-Romero M.T., Arenas R. New insights into genes, immunity, and the occurrence of dermatophytosis // *J Invest Dermatol*. 2015. N 135. P. 655–657.
37. Gnat S., Łagowski D., Nowakiewicz A., Ziezba P. Tinea corporis by *Microsporum canis* in mycological laboratory staff: unexpected results of epidemiological investigation // *Mycoses*. 2018. N 61. P. 945–953.
38. Gnat S., Nowakiewicz A., Łagowski D., Ziezba P. Host- and pathogen-dependent susceptibility and predisposition to dermatophytosis // *J Med Microbiol*. 2019. N 68. P. 823–836.
39. Gnat S., Nowakiewicz A., Ziezba P. Taxonomy of dermatophytes – the classification systems may change but the identification problems remain the same // *Adv Microbiol*. 2019. N 58. P. 49–58.
40. Grigoryan K.V., Tollefson M.M., Olson M.A., Newman C.C. Pediatric tinea capitis caused by *Trichophyton violaceum* and *Trichophyton soudanense* in Rochester, Minnesota, United States // *Int. J. Dermatol*. 2019. N 58. P. 912–915.
41. Gupta A.K., Stec N. Emerging drugs for the treatment of onychomycosis // *Expert Opin. Emerg. Drugs*. 2019. N 24. P. 213–220.
42. Gupta A.K., Versteeg S.G., Shear N.H. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment // *J. Cutan. Med. Surg*. 2017. N 21. P. 525–539.
43. Hay R.J. Tinea capitis: Current status // *Mycopathologia*. 2017. N 182. P. 87–93.
44. Hayette M.P., Sacheli R. Unusual species of dermatophytes: rarely identified or new? // *Mycopathologia*. 2017. N 182(1). P. 203-213.
45. Hazarika N., Rajaprabha R.K. Assessment of life quality index among patients with acne vulgaris in a suburban population // *Indian J Dermatol*. 2016. N 61. P. 163–168.
46. Hedayat K., Karbakhsh M., Ghiasi M., Goodarzi A., Fakour Y., Akbari Z. et al. Quality of life in patients with vitiligo: a cross-sectional study based on Vitiligo Quality of Life index (VitiQoL) // *Health Qual Life Outcomes*. 2016. N 14. P. 1–9.
47. Heidrich D., Garcia M.R., Stopiglia C.D.O., Magagnin C.M., Daboit T.C., Vettoratto G. Dermatophytosis: a 16-year retrospective study in a metropolitan area in Southern Brazil // *J Infect Dev Ctries*. 2015. N 9(8), P. 865-871.
48. Hogewoning A.A., Adegnika A.A., Bouwes Bavinck J.N. et al. Prevalence and causative fungal species of tinea capitis among schoolchildren in Gabon // *Mycoses*. 2011. N 54. P. e354–e359.  
<https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/documents/detail/s/246287?lang=ru> Дата обращения: 25.11.2022
49. Hubka V., Nissen C.V., Jensen R.H., Arendrup, M.C., Cmokova A., Kubatova A., Skorepova M., Kolarik M. Discovery of a sexual stage in *Trichophyton onychocola*, a presumed geophilic dermatophyte isolated from toenails of patients with a history of *T. rubrum* onychomycosis // *Med Mycol*. 2015. N 53. P. 798–809.
50. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Data from: Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. 2018.
51. Jha B., Bhattarai S., Sapkota J., Sharma M., Bhatt C.P. Dermatophytes in Skin, Nail and Hair among the Patients Attending Out Patient Department // *J. Nepal Health Res. Counc*. 2019. N 16. P. 434–437.
52. Kakande T., Batunge Y., Eilu E., Shabohurira A., Abimana J., Akinola S.A., Muhwezi R., Sunusi Adam A.

Prevalence of dermatophytosis and antifungal activity of ethanolic crude leaf extract of *Tetradenia riparia* against dermatophytes isolated from patients attending Kampala International University Teaching Hospital, Uganda // *Dermatol Res Pract*. 2019. P. 1–13.

53. Kornilowicz-Kowalska T., Kitowski I., Iglík H. Geophilic dermatophytes and other keratinophilic fungi in the nests of wetland birds // *Acta Mycol*. 2013. N 46. P. 83–107.

54. Łagowski D., Gnat S., Nowakiewicz A., Osinska M., Troscianczyk A., Ziezba P. In search of the source of dermatophytosis: epidemiological analysis of *Trichophyton verrucosum* infection in llamas and the breeder (case report) // *Zoonoses Public Health*. 2019. N 66. P. 982–989

55. Lee W.J., Kim S.L., Jang Y.H., Lee S.J., Bang Y.J., Jun J. B. Increasing prevalence of *Trichophyton rubrum* identified through an analysis of 115,846 cases over the last 37 years // *Journal of Korean medical science*. 2015. N 30(5). P. 639–643.

56. Leung A.K., Lam J.M., Leong K.F., Hon K.L. *Tinea corporis*: An updated review // *Drugs Context*. 2020. N 9. P. 1–12.

57. Mattei P.L., Corey K.C., Kimball A.B. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014. N 28(3). P. 333–337.

58. Milobratovic D., Jankovic S., Vukicevic J., Marinkovic J., Jankovic J., Railic Z. Quality of life in patients with toenail onychomycosis // *Mycoses*. 2013. N 56(5). P. 543–551.

59. Murmu S., Debnath C., Pramanik A.K., Mitra T., Jana S., Dey S., Banerjee S., Batabyal, K. () Detection and characterization of zoonotic dermatophytes from dogs and cats in and around Kolkata // *Vet world*. 2015. N 8. P. 1078–1082.

60. Mushtaq S., Faizi N., Amin S.S., Adil M., Mohtashim M. Impact on quality of life in patients with dermatophytosis // *Australasian Journal of Dermatology*. 2020. N 61(2). P. 184–188.

61. Narang T., Bhattacharjee R., Singh S., Jha K., Mahajan R., Dogra S. Quality of life and psychological morbidity in patients with superficial cutaneous dermatophytosis // *Mycoses*. 2019. 62(8). P. 680–685.

62. Nayak P.B., Girisha B.S., Noronha T.M. Correlation between disease severity, family income, and quality of life in psoriasis: A study from South India // *Indian Dermatol Online J*. 2018. N 9. P. 165–169.

63. Nenoff P., Kruger C., Ginter-Hanselmayer G., Tietz H.-J. Mycology – an update. Part 1: Dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014. N 12 P. 188–209.

64. Neves J.J.A., Paulino A.O., Vieira R.G., Nishida E.K., Coutinho S.D.A. The presence of dermatophytes in infected pets and their household environment // *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2018. N 70. P. 1747–1753.

65. Nussipov Y., Markabayeva A., Gianfaldoni S., Tchernev G., Wollina U., Lotti J., Lotti T. Clinical and epidemiological features of dermatophyte infections in Almaty, Kazakhstan // *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2017. N 5(4). P. 409–413.

66. Oke O. O., Onayemi O., Olasode O. A., Omisore A. G., Oninla O. A. The prevalence and pattern of superficial fungal infections among school children in Ile-Ife, South-Western Nigeria // *Dermatology Research and Practice*. 2014. N 2014. P. 1–7.

67. Pasquetti M., Min A., Scacchetti S., Dogliero A., Peano A. Infection by *Microsporum canis* in paediatric patients: a veterinary perspective // *Vet Sci*. 2017. N 4(46). doi: 10.3390/vetsci4030046

68. Patel N. H., Padhiyar J. K., Patel A. P., Chhebber A. S., Patel B. R., Patel T. D. Psychosocial and financial impact of disease among patients of dermatophytosis, a questionnaire-based observational study // *Indian dermatology online journal*. 2020. N 11(3). P. 373–377.

69. Patro N., Panda M., Jena A.K. The menace of superficial dermatophytosis on the quality of life of patients attending referral hospital in eastern India: a cross-sectional observational study // *Indian Dermatol Online J*. 2019. N 10. P. 262–66.

70. Pchelin I.M., Zlatogursky V.V., Rudneva M.V., Chilina G.A., Rezaei-Matehkolaei A., Lavnikovich D.M., Vasilyeva N.V., Taraskina A.E. Reconstruction of phylogenetic relationships in dermatomycete genus *Trichophyton* Malmsten 1848 based on ribosomal internal transcribed spacer region, partial 28S rRNA and beta-tubulin genes sequences // *Mycoses*. 2016. N 59. P. 566–575.

71. Persinoti G.F., Martinez D.A., Li W., Dogen A., Billmyre R.B., Averette A., Goldberg J.M., Shea T. et al. Whole-genome analysis illustrates global clonal population structure of the ubiquitous dermatophyte pathogen *Trichophyton rubrum*. *Genetics*. 2018. N 208. P. 1657–1669.

72. Petrucelli M. F., Abreu, M. H. D., Cantelli, B. A. M. et al. Epidemiology and diagnostic perspectives of dermatophytosis // *Journal of Fungi*. 2020. N 6(310). doi:10.3390/jof6040310

73. Pires C.A.A., da Cruz N.F.S., Lobato A.M., de Sousa P.O., Carneiro F.R.O., Mendes A.M.D. Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of dermatophytosis // *An. Bras. Dermatol*. 2014. N 89. P. 259–264.

74. Rad B.H., Hashemi S.J., Farasatinasab M., Atighi J. Epidemiological survey of human dermatophytosis due to zoophilic species in Tehran, Iran // *Iranian journal of public health*. 2018. N 47(12). P. 1930–1936.

75. Rafat Z., Hashemi S.J., Saboor-Yaraghi A.A. et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology, casual agents and demographic characteristics of onychomycosis in Iran // *J. Mycol. Med*. 2019. N 29. P. 265–272.

76. Rajashekar T.S., Nandigonnaavar S., Kuppuswamy S.K., Madhavi G.S. Dermatology life quality index in patients with persisting and recurrent dermatophytosis // *Int J Res Dermatol*. 2019. N 5. P. 139–43.

77. Sai B.S., Tejashree A., Veeranna S., Krishna Karthik M. Speciation and In Vitro Activity of Four Antifungal Drugs Against Clinical Isolates of Dermatophytes By E-Test Method // *Int. J. Sci. Res*. 2019. N 8. P. 16–18.

78. Seite S., Misery L. Skin sensitivity and skin microbiota: Is there a link? // *Exp Dermatol*. 2018. N 27(9). P. 1061–1064.



79. Shukla P., Verma P., Suvirya S., Pathania S., Kapoor D. Cutaneous dermatophytosis: A problem deeper than we perceive—A cross sectional prospective study on quality of life in 385 patients // *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2022. N 17. DOI:https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.101115.

80. Sigurgeirsson B., Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population—a literature study // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014. N 28.11. P. 1480-1491.

81. Teklebirhan G., Bitew A. Prevalence of dermatophytic infection and the spectrum of dermatophytes in patients attending a tertiary hospital in Addis Ababa, Ethiopia // *International journal of microbiology*. 2015. N 2015. 653419.

82. Thakur R. Tinea capitis in Botswana // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013. N 6. P. 37–41.

83. Urban K., Chu S., Scheufele C., Giese R. L., Mehrmal S., Uppal P., Delost G. R. The global, regional, and national burden of fungal skin diseases in 195 countries and territories: A cross-sectional analysis from the Global Burden of Disease Study 2017 // *JAAD international*. 2021. N 2. P. 22–27.

84. Vares B., Mohseni M., Heshmatkhan A. et al. Quality of life in patients with cutaneous leishmaniasis // *Arch Iran Med*. 2013. N 16(8). P. 474-477.

85. Vena G.A., Chieco P., Posa F., Garofalo A., Bosco A., Cassano N. Epidemiology of dermatophytoses: retrospective analysis from 2005 to 2010 and comparison with previous data from 1975 // *New Microbiol*. 2012. N 35. P. 207–213.

86. Verma S., Verma G., Sharma V., Bhagra S., Negi A., Tegta G. R. Current spectrum of dermatophytosis in a tertiary care hospital of North India—A 6-year clinico-mycological study // *J Med Sci Clin Res*. 2017. N 5(03). P. 19488-94.

87. Vishnu S., Tarun K.K., Anima S., Ruchi S.,

Subhash C. Dermatophytes: Diagnosis of dermatophytosis and its treatment // *Afr J Microbiol Res*. 2015. N 9. P. 1286–93.

88. Woo T.E., Somayaji R., Haber R.M., Parsons L. Diagnosis and Management of Cutaneous Tinea Infections. *Adv. Skin Wound Care*. 2019. N 32. P. 350–357.

89. Yap F.B., Kiung S.T., Yap J.B. Quality of life in patients with erythema nodosum leprosum in Kuala Lumpur, Malaysia // *Indian Dermatol Online J*. 2016. N 7(4). P. 255-258.

90. Zhan P., Dukik K., Li D., Sun J., Stielow J.B., Gerrits van den Ende B., Brankovics B., Menken S.B.J. et al. Phylogeny of dermatophytes with genomic character evaluation of clinically distinct *Trichophyton rubrum* and *T. violaceum* // *Stud Mycol*. 2018. N 89. P. 153–175.

91. Zhan P., Liu W. The changing face of dermatophytic infections worldwide // *Mycopathologia*. 2017. N 182. P. 77–86.

92. Zhang M., Zhang N. Quality of life assessment in patients with alopecia areata and androgenetic alopecia in the People's Republic of China // *Dovepress*. 2017. N 11. P. 151–155.

#### References:

1. *Statisticheskii sbornik "Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatelnost' organizatsii zdavookhraneniya v 2020 g"* [Statistical collection "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2020"]. Nur-Sultan, 2021. P. 272. [in Russian]

2. Sundeyeva E.A. *Nekotorye aspekty epidemiologii, klinicheskie proyavleniya i terapiya mikrosporii, trikhofitii v Vostochno-Kazakhstanskoi oblasti: dis. ... kand. med. nauk* [Some aspects of epidemiology, clinical manifestations and therapy of microsporia, trichophytosis in the East Kazakhstan region. Cand. dis.] 2008. pp.7-8. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Батпеннова Гульнар Рыскельдыевна** - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», главный внештатный дерматовенеролог МЗ РК, Президент Казахстанской ассоциации дерматовенерологов, дерматокосметологов, г. Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Республики 50/2.

**E-mail:** batpenova.g@amu.kz

**Телефон:** +7 7172 39 61 79

#### Автор, ответственный за переписку:

**Аймолдина Алма Аманжоловна** – магистр медицинский наук, докторант 2 года обучения по специальности 8D10102-Медицина, ассистент кафедры дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Республики 50/2.

**E-mail:** aimoldina.a@mail.ru

**Телефон:** +7 705 963 21 64

Получена: 24 Апреля 2023 / Принята: 02 Августа 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.031

УДК 616.314.163-002.2:615.4

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГИДРООКСИ КАЛЬЦИЯ, МТА И БИОДЕНТИНА В СОЗДАНИИ АПИКАЛЬНОГО БАРЬЕРА В НЕСФОРМИРОВАННЫХ КОРНЯХ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АПИКАЛЬНОМ ПЕРИОДОНТИТЕ**

**Мадина А. Курманалина<sup>1</sup>, Айгуль М. Суманова<sup>2</sup>,  
Виолетта Р. Деточкина<sup>2</sup>, Жанара А. Шабанбаева<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup>НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан;

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

### **Резюме**

**Введение.** Хронический апикальный периодонтит является одной из важных проблем в детской эндодонтии, приводящих к задержке развития и формирования корня постоянных зубов. Апексификация считается важным методом лечения несформированных постоянных зубов с открытой верхушкой.

**Цель:** анализ литературы по вопросу эффективности гидрооксида кальция, МТА и Биодентина в клиническом и рентгенологическом успехе апексификации некротизированных несформированных постоянных зубов.

**Стратегия поиска.** Поиск осуществлялся в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, eLibrary, Cochrane Library, Google Scholar, Research Gate: рандомизированные контролируемые испытания, проспективные и ретроспективные исследования на английском и русском языках, датированные 2012 - 2022 гг. Использовались ключевые слова по следующим разделам: патология: «apical periodontitis», «immature permanent teeth»; лечение: «apexification»; препараты: «calcium hydroxide», «MTA», «Biodentine»; исследования: «randomized controlled trial». Всего в анализ было включено 7 полнотекстовых исследований.

**Результаты.** Анализ литературы показал, что Биодентин является наиболее эффективным с клинической и рентгенологической точек зрения, сокращает количество посещений пациента до одного визита, имеет лучшие эксплуатационные характеристики, отвердевая внутри канала за 12 минут и позволяя одновременно obturировать корневого канал. МТА обладает менее благоприятными характеристиками, вызывая потемнение эмали зуба. Однако появление модификаций в виде белого МТА нивелировали указанные недостатки. Гидроокись кальция является бюджетным и достаточно эффективным решением для апексификации, который и по сей день находит широкое распространение как за рубежом, так и в Республике Казахстан.

**Выводы.** Из трех представленных материалов для апексификации Биодентин и МТА являются наиболее клинически и рентгенологически эффективными материалами. Гидроокись кальция остается препаратом выбора, хотя и имеет ряд недостатков.

**Ключевые слова:** апикальный периодонтит, апексификация, несформированные постоянные зубы, гидроксид кальция, МТА, Биодентин.

### **Abstract**

## **COMPARATIVE ANALYSIS OF CALCIUM HYDROXIDE, MTA AND BIODENTINE IN FORMATION AN APICAL BARRIER IN IMMATURE PERMANENT TEETH WITH CHRONIC APICAL PERIODONTITIS**

**Madina A. Kurmanalina<sup>1</sup>, Aigul M. Sumanova<sup>2</sup>,  
Violetta R. Detochkina<sup>2</sup>, Zhanara A. Shabanbayeva<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup> NJSC «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University», Aktobe, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NJSC «Astana Medical University». Astana, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Chronic apical periodontitis is one of the major problems in pediatric endodontics, resulting in delayed development and root formation of permanent teeth. Apexification is an important treatment for immature permanent teeth with open apex.

**Aim:** Literature analysis on the issue of calcium hydroxide, MTA and Biodentine effectiveness in the clinical and radiological success of apexification of necrotic immature permanent teeth.

**Search strategy.** The search was carried out in the databases PubMed, Web of Science, Scopus, eLibrary, Cochrane Library, Google Scholar, Research Gate: randomized controlled trials, prospective and retrospective studies in English and Russian, dated 2012 - 2022. Key words were used for the following sections: pathology: "apical periodontitis", "immature

permanent teeth"; treatment: "apexification"; medicaments: "calcium hydroxide", "MTA", "Biodentine"; studies: "randomized controlled trial". A total of 7 full-text studies were included in the analysis.

**Results.** Literature analysis revealed that Biodentine is the most effective according to clinical and radiological results. It reduces the number of patients' visits up to one visit. It has the best performance characteristics, as well as setting time is about 12 minutes. As a result, one-stage root canal obturation is possible. MTA has less favorable outcomes, causing staining of tooth enamel. However, the presence of MTA modifications like white MTA diminished these shortcomings. Calcium hydroxide is a reasonable and quite effective solution for apexification. To this day, calcium hydroxide is widely used both abroad and in the Republic of Kazakhstan.

**Conclusions.** Between three apexification materials presented, Biodentine and MTA are the most clinically and radiologically effective materials. Calcium hydroxide remains as the drug of choice, although it has several disadvantages.

**Key words:** apical periodontitis, apexification, immature permanent teeth, calcium hydroxide, MTA, Biodentine.

Түйіндеме

## ЖЕТІЛМЕГЕН ТҰРАҚТЫ ТІСТЕРДІҢ СОЗЫЛМАЛЫ АПИКАЛЬДЫ ПЕРИОДОНТИТІ КЕЗІНДЕ АПИКАЛЬДЫ БАРЬЕР ҚАЛЫПТАСТЫРУДАҒЫ КАЛЬЦИЙ ГИДРОКСИДІ, МТА ЖӘНЕ БИОДЕНТИН ПРЕПАРАТТАРЫНЫҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ САРАПТАМАСЫ

**Мадина А. Курманалина<sup>1</sup>, Айгуль М. Суманова<sup>2</sup>,  
Виолетта Р. Деточкина<sup>2</sup>, Жанара А. Шабанбаева<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup> «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Созылмалы апикалды периодонтит тұрақты тістер түбірлерінің дамуы мен қалыптасуын тежейтін балалар эндодонтиясының негізгі мәселелерінің бірі болып табылады. Апексификация - түбір ұшы ашық жетілмеген тұрақты тістерді емдеудің маңызды әдісі болып саналады.

**Мақсаты:** Некроздалған жетілмеген тұрақты тістердің апексификациясының клиникалық және рентгенологиялық жетістігінде кальций гидроксиді, МТА және Биодентиннің тиімділігі мәселесі бойынша әдебиетті сараптау.

**Ізденіс стратегиясы.** Ізденіс Pubmed, Web of Science, Scopus, eLibrary, Cochrane Library, Google Scholar, Research Gate дерекқорларында 2012 - 2022 жылдар аралығындағы ағылшын мен орыс тілдеріндегі рандомизацияланған бақыланатын сынақтар, перспективалық және ретроспективті зерттеулер жүргізілді. Келесі бөлімдер үшін негізгі сөздер қолданылды: патология: «апикалды периодонтит», «жетілмеген тұрақты тістер»; емдеу: «апексификация»; препараттар: «кальций гидроксиді», «МТА», «Биодентин»; зерттеулер: «рандомизацияланған бақыланатын сынақ». Талдауға барлығы 7 толық мәтінді зерттеу енгізілді.

**Нәтижелер.** Әдебиеттің сараптамасы Биодентин клиникалық және рентгенологиялық тұрғыдан науқастың келу жиілігін бір қабылдауға дейін шектейді, 12 минут ішінде өзек ішінде қатайып, бір сатылы obturationға мүмкіндік беретін, ең тиімді қолданыс сипаттарына ие екендігін көрсетті. МТА тіс кіреуесінің қараюын тудырғанымен, ақ МТА модификациясы айтылған кемшіліктерді жасырады. Кальций гидроксиді - күні бүгінге дейін шетелде де, Қазақстан Республикасында да кеңінен қолданылатын апексификацияға арналған бюджеттік әрі тиімді шешім болып табылады.

**Қорытындылар.** Ұсынылған үш апексификациялық материалдардың ішінде Биодентин мен МТА клиникалық және рентгенологиялық тұрғыдан ең тиімді материалдар болып табылады. Кальций гидроксиді бірнеше кемшіліктері болғанымен, таңдамалы препараттардың бірі ретінде қолданысқа ие.

**Негізгі сөздер:** апикалды периодонтит, апексификация, жетілмеген тұрақты тістер, кальций гидроксиді, МТА, Биодентин.

### Библиографическая ссылка:

Курманалина М.А., Суманова А.М., Деточкина В.Р., Шабанбаева Ж.А. Сравнительный анализ гидроокиси кальция, МТА и Биодентина в создании апикального барьера в несформированных корнях постоянных зубов при хроническом апикальном периодонтите // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 258-269. doi 10.34689/SH.2023.25.4.031

Kurmanalina M.A., Sumanova A.M., Detochkina V.R., Shabanbayeva Zh.A. Comparative analysis of calcium hydroxide, MTA and Biodentine in formation an apical barrier in immature permanent teeth with chronic apical periodontitis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 258-269. doi 10.34689/SH.2023.25.4.031

Курманалина М.А., Суманова А.М., Деточкина В.Р., Шабанбаева Ж.А. Жетілмеген тұрақты тістердің созылмалы апикалды периодонтиті кезінде апикалды барьер қалыптастырудағы кальций гидроксиді, МТА және Биодентин препараттарының салыстырмалы сараптамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б. 258-269. doi 10.34689/SH.2023.25.4.031

### Актуальность

Хронический апикальный периодонтит является одним из важных проблем в детской эндодонтии, приводящих к гибели зоны роста корня, и как следствие, к остановке развития и формирования корней постоянных зубов. Несформированный корень характеризуется тонкими дентинными стенками корневого канала [51, 42, 72], широко открытыми верхушками [27], нарушением соотношения коронка/корень [39, 81], а также высокой предрасположенностью к переломам зуба [12, 82].

Апексификация является важным методом лечения несформированных постоянных зубов с открытой верхушкой [11, 34]. Методика осуществляется путем конденсации биосовместимого материала в апикальную часть канала корня зуба с целью стимулирования формирования остеоэпителиального барьера, позволяющего сохранить зуб и предотвратить дальнейшее инфицирование и повреждение окружающих тканей [31, 71, 80, 84].

Известно, что успешность апексификации напрямую зависит от внутриканальных препаратов. Первоначально, «золотым стандартом» лечения была гидроокись кальция (ГК) с камфорным монохлорфенолом, который был предложен Кайзером в 1964 году [49, 58]. Препарат создавал подходящую среду для формирования твердых тканей благодаря высокому значению pH и антимикробной активности [62, 83]. Хотя ГК широко используется в клинической практике и дает успешные результаты, у препарата есть существенные недостатки. Поскольку формирование твердотканного барьера происходит только апикально, без удлинения или созревания корня, стенки канала несформировавшегося зуба остаются тонкими и короткими [9]. Апикальный твердотканый барьер, созданный гидроксидом кальция, описывается как колпачок, мост или вросший клин, образованный многослойным некрозом с последующей минерализацией. Он часто пористый, не сплошной и состоит из цемента, дентина, костной ткани или «остеоэпителина» [31]. Предполагается, что высокий pH гидроокиси кальция потенциально разрушает любые клетки с регенеративным потенциалом, которые могли бы способствовать дальнейшему созреванию корней или регенерации пульпы [16, 20]. Помимо появления у зуба склонности к переломам после лечения [36], известно о высокой пористости материала [33], его усадки [57], рассасывании [6, 9], высокой продолжительности периода восстановления кости, а также о необходимости нескольких сеансов посещения [67, 69].

Для преодоления указанных недостатков в качестве альтернативы в 1993 г. доктором Торабинежадом был предложен одноэтапный метод апексификации с использованием минерал триоксид агрегата (МТА) [77]. Показано, что МТА является материалом с высокой биосовместимостью, образующий апикальный твердотканый барьер. МТА представляет собой смесь портландцемента, оксида висмута, двухкальциевого силиката, трехкальциевого силиката, трехкальциевого алюмината, тетракальциевого алюмоферрита, а также других минеральных оксидов. Помимо того, что

препарат нетоксичен, он стимулирует цементогенез [21, 86]. При отверждении (реакция гидратации) материал создает высокощелочную среду pH 12,5, выделяя ионы кальция и гидроксила, стимулирует дифференцировку одонтобластов, является рентгеноконтрастным, обладает высокой устойчивостью к растворению и противомикробной активностью [28, 38]. Недостатками данного препарата является длительное время отверждения (24 часа) [40], сложность введения, особенно при лечении многокорневых зубов [30, 44], окрашивание твердых тканей зуба за счет содержащегося в составе оксида висмута (добавляется в материал для придания рентгеноконтрастности) [63, 66]. Более того, МТА способен ослаблять ткани зуба, вследствие образующегося остаточного гидроксида кальция [13, 25, 32, 82].

С целью устранения недостатков МТА был введен Биодентин (БД), который появился на стоматологическом рынке в 2009 году [15, 17, 60]. Материал разработан с использованием цементной технологии на основе МТА и улучшения некоторых свойств данных типов цемента, таких как физические качества и удобство использования [65, 79]. БД представляет собой биоактивный эндодонтический цемент (биокерамика), имитирующий дентин, с применением активной биосиликатной технологии, изготовленный на основе трехкальциевых и двухкальциевых силикатов [2, 85]. Материал затвердевает в течение 12 минут, что позволяет сократить количество визитов во время процедуры апексификации. После отверждения, его pH достигает 11,7 [73], а прочностные характеристики не уступают МТА [5, 14]. Согласно последним исследованиям, Биодентин способствует большей выживаемости и дифференцировке стволовых клеток апикального сосочка и увеличению одонтобластического маркера, способствуя герметизации корневых каналов с открытой верхушкой и периапикальному заживлению [22, 26, 78].

**Цель:** анализ литературы по вопросу эффективности гидроокиси кальция, МТА и Биодентина в апексификации некротизированных несформированных постоянных зубов.

### Задачи исследования:

1. Оценить клиническую эффективность гидроокиси кальция, МТА и Биодентина на основании отдаленных результатов лечения.
2. Оценить рентгенологическую эффективность, т.е. влияние данных препаратов на восстановление очагов деструкции костной ткани в периапикальной зоне.
3. Выявить клинические недостатки и неблагоприятные последствия применения указанных материалов.

**Материалы и методы:** PICO в таблице 1.

**Стратегия поиска.** При планировании и проведении исследования мы придерживались требований PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews) для систематических обзоров. Критерии включения указаны в таблице 2, опубликованные в период с 2012 по 2022 гг. на английском или русском языке. Поиск осуществлялся в базах данных Pubmed, Web of Science,

Scopus, eLibrary, Cochrane Library, Google Scholar, Research Gate. Поиск был дополнен стандартным поиском печатных изданий в академических библиотеках.

Из отобранных исследований были получены следующие сведения: имя автора, год публикации, дизайн исследования, количество изученных зубов, возраст и пол участников, клинический и рентгенологический успех, время, затраченное на формирование апикального барьера.

Использовались ключевые слова по следующим разделам: патология: «apical periodontitis», «immature

permanent teeth»; лечение: «apexification»; препараты: «calcium hydroxide», «МТА», «Biodentine»; исследования: «randomized controlled trial». Результаты поиска были внесены в Zotero (менеджер библиографических данных), дубликаты были удалены. Два независимых исследователя (К.М.А., С.А.М.) осуществили отбор исследований, согласно критериям включения. Любые разногласия обсуждались с остальными исследователями (Д.В.Р., Ш.Ж.А.) с принятием единогласного решения. Стратегия поиска представлена на рисунке 1. Всего в анализ было включено 7 полнотекстовых исследований.

Таблица 1.

**PICO вопрос**

(Table 1. PICO question).

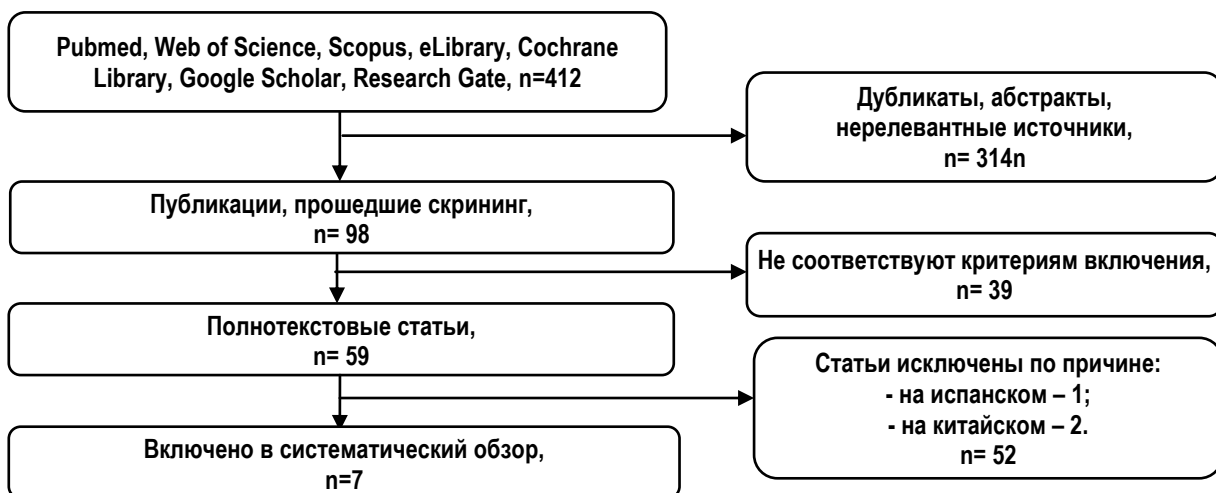
<b>P</b> (пациент, популяция или проблема)	Некротизированные незрелые постоянные зубы
<b>I</b> (вмешательство, прогностический фактор или экспозиция)	Биоматериалы для апексификации
<b>C</b> (сравнение или вмешательство)	Гидроокись кальция, МТА, Биодентин
<b>O</b> (результат, который вы хотели бы измерить или достичь)	Клинический успех без клинических признаков и симптомов. Рентгенологическое закрытие верхушки корня (оценка длины и толщины корня).

Таблица 2.

**Критерии включения и исключения**

(Table 2. Inclusion and exclusion criteria).

Критерии включения	Критерии исключения
Проведены клинические испытания на пациентах с несформированными постоянными зубами, которым показана апексификация	Обзорные статьи
Рандомизированные контролируемые испытания, клинические испытания	Исследования in vitro
Сравнение гидроксида кальция с МТА и Биодентином	Исследования на животных, письма, комментарии



**Рисунок 1. Стратегия поиска и отбора источников.**

(Picture 1. Source search and selection strategy).

**Результаты.**

Результаты исследования представлены в таблице 3. Нами было проанализировано 7 научных работ, в которых проводили клиническую и рентгенологическую оценку апексификации открытых верхушек корней некротизированных несформированных постоянных зубов. В исследованиях, выполненных в период с 2012 г. по 2022 г., осуществлялось сравнение гидроксида кальция, МТА и Биодентина, исходя из клинического и

рентгенологического успехов лечения. Под клиническим успехом подразумевалось отсутствие жалоб пациента, закрытие свищевого хода и восстановление функции зуба. Под рентгенологическим успехом – появление кальцифицированного (минерализованного) твёрдотканного апикального барьера, формирование остеодинного мостика и восстановление непрерывности кортикальной пластинки вокруг корней зуба.

Таблица 3.

**Исследования, включенные в систематический обзор.**

(Table 3. Studies included in the systematic review)

№	Исследование	Тип исследования	Размер выборки	Вмешательство	Возраст (лет)	Клинический успех (%)	Рентгенологический успех	Сроки наблюдений
1	Damle S. et al., 2012 [24]	Клиническое испытание	15 15	МТА ГК	8-12	100 93,33	4,5 ± 1,56 месяца 7,93 ± 2,53 месяца	12 месяцев
2	Bonte E. et al., 2014 [18]	РКИ	16 17	ГК МТА	10,9 10,2	73,3 100	43,8% ГК 64,7% МТА 50,0% ГК 82,4% МТА	6-й месяц 12-й месяц
3	Damle S. et al., 2016 [23]	Клиническое испытание	11 11	МТА ГК	10,0 ± 1,41 10,80 ± 1,32	90,90 81,81	90,90% 81,81%	9 месяцев
4	Muna S.K., 2017 [50]	Клиническое испытание	10 10	МТА БД	Не указан	100 100	100% 100%	12 месяцев
5	Aly M.M. et al., 2019 [10]	РКИ	13 13	БД МТА	8 -15	100 91,66	5,64 (±2,39) % 5,02 (±1,65) %*	12 месяцев
6	Tolibah Y.A. et al., 2022 [76]	РКИ	15 15	МТА БД	8-9	100 100	0% 100%	12 месяцев
7	Singla S., 2022 [68]	РКИ	11 11 11	МТА БД ГК	8–16	100 100 100	100% 100% 40%	9 месяцев

\* процент увеличения длины корня

В исследованиях *Damle S. et al.* [24] наблюдали 30 постоянных резцов с некротизированной пульпой и открытыми верхушками корней. Анализировали время, необходимое для формирования апикального барьера. Среднее время формирования апикального барьера в группе с МТА составило  $4,50 \pm 1,56$  месяца, тогда как в группе с ГК -  $7,93 \pm 2,53$  месяца. Восстановление кортикальной пластинки в группе с МТА завершилось в течение  $4,07 \pm 1,49$  месяца, тогда как для группы с ГК составил  $6,43 \pm 2,59$  месяца. Авторы приходят к выводу, что МТА позволяет сократить время лечения, биосовместим и обеспечивает герметичный апикальный барьер для немедленной obturации эндопространства корневого канала. При этом была установлена взаимосвязь между адекватностью размещения лекарственного средства и временем, необходимым для формирования барьера. В обеих группах указанная связь имела статистическое значение. В группе I у тринадцати зубов с правильно расположенной пробкой МТА в апикальной части корня образовался кальцифицирующий барьер, в то время как у одного зуба с МТА, не достигшим рентгенологически апекса, барьер сформировался к третьему месяцу исследования. В другом зубе МТА был непреднамеренно выведен за верхушку корня (на 2 мм), вследствие чего кальцифицирующий барьер не сформировался даже через 12 месяцев с момента начала лечения. У детей II группы 14 зубов были адекватно запломбированы ГК, из них у одного зуба появилась внутренняя резорбция корня, а в остальных 13 зубах появился выраженный кальцифицирующий барьер. Формирование барьера наблюдалось в одном зубе с перепломбированным гидроксидом кальция (1,5 мм). Различия в обеих группах оказались статистически значимыми.

*Bonte E. et al.* [18] провели рандомизированное клиническое исследование у детей от 6 до 18 лет с

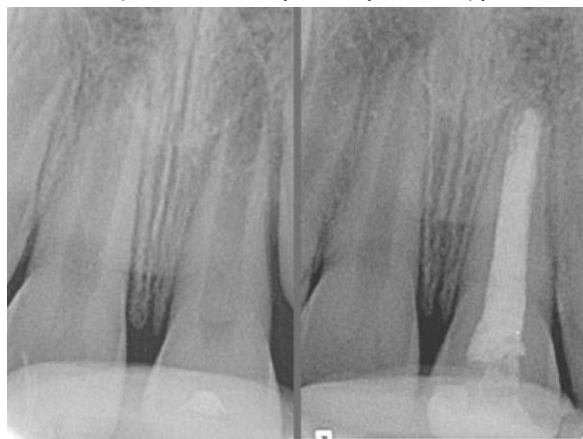
некротизированными постоянными резцами с применением ГК (рисунок 2А) и МТА (рисунок 3А).

Рентгенологическую оценку результатов проводили на основании индекса PAI (periapical index). На третий месяц наблюдений в обеих группах исчезли ноющие боли и боли при перкуссии зуба. Пародонтальные симптомы (отек, абсцесс и свищевой ход) купированы у всех пациентов с МТА и у 80 % пациентов с ГК. Через 6 месяцев не было выявлено статистически значимых различий между ГК и МТА в отношении периапикального заживления и апексификации. После создания апикального барьера корневые каналы были obturированы гуттаперчевыми штифтами и силером. Через 12 месяцев все зубы были бессимптомными, за исключением одного - в группе с ГК. Минерализованный твердотканый барьер был обнаружен у 82% пациентов группы с МТА (рисунок 3Б), а с ГК – у 50% (рисунок 2Б). У четырех зубов с ГК произошел перелом корня (рисунок 4).

В более поздних исследованиях *Damle S. et al.* [23] сравнили и оценили апексифицирующий потенциал ГК и МТА в 22 травмированных несформированных постоянных передних зубах в возрасте 10–11 лет. Исследование вновь подтвердило, что МТА демонстрирует лучший клинический результат по сравнению с гидроксидом кальция, при этом МТА показывает 90,9% успеха, а гидроксид кальция – 81,8% успеха.

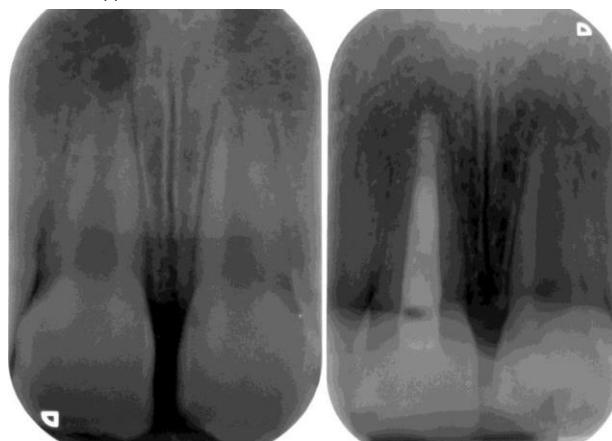
*Tolibah Y.A. et al.* [76] сравнивали рентгенологические и клинические результаты применения апикального барьера с Биодентином по сравнению с МТА при лечении 24 несформированных моляров с апикальными поражениями у детей. Толщина накладываемой апикальной пробки из МТА и БД составила 4 мм. Рентгенологические результаты лечения оценивали по шкале периапикального индекса, periapical index (PAI) и по наличию

кальцифицированного апикального барьера (КАБ). Клинический успех оценивали по визуальной аналоговой шкале (VAS). Через 12 месяцев в четырех случаях в группе Биодентин было выявлено образование КАБ (рисунок 5), тогда как КАБ не был обнаружен ни в одном случае с МТА (рисунок 6). Тем не менее, авторы констатируют отсутствие статистически значимых различий между испытываемыми группами на

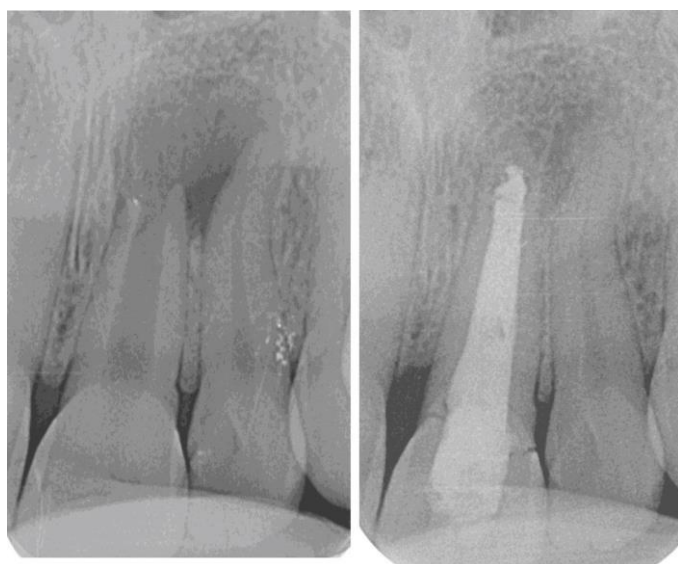


**Рисунок 2. Апексификация с гидроокисью кальция.**  
 А) Предоперационная внутриротовая рентгенограмма зуба 2.1 (PAI=3, стадия Nolla=8).  
 Б) Контрольный осмотр через 12 месяцев: определяется образование минерализованного барьера. Корневой канал obturирован разогретой гуттаперчей. Одновременно развивается и формируется зуб 1.1.

12 месяцев наблюдений по показателям индекса PAI, что свидетельствует о рентгенологическом благополучии группы, где апексификация проводилась с использованием МТА. Показатели VAS, оцениваемые в первые сутки после лечения, были более успешны в группе МТА. Биодентин же показал ускорение благоприятного исхода в отдаленные сроки наблюдения.



**Рисунок 3. Апексификация с помощью МТА.**  
 А) Предоперационная внутриротовая рентгенограмма зуба 1.1 (PAI = 3; стадия Nolla = 8).  
 Б) Контрольный осмотр через 12 месяцев: успешность апексификации, индуцированная апикальной пробкой МТА и оцененная по внутриротовой рентгенограмме (PAI=1). Пломбирование корневого канала было выполнено через 1 неделю после установки апикальной пробки из МТА.

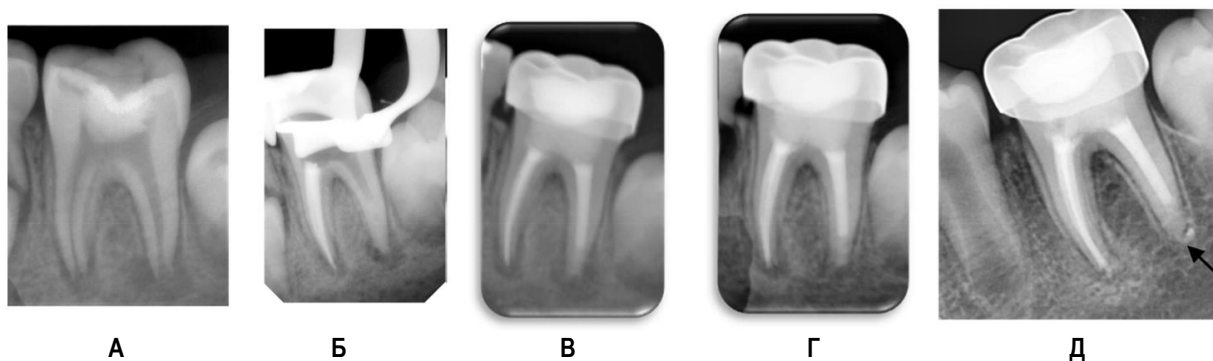


**Рисунок 4. Нежелательное явление, вызванное повязками с гидроокисью кальция.**  
 А) Предоперационная внутриротовая рентгенограмма зуба 2.1 (PAI = 5; стадия Nolla = 8).  
 Б) Контрольный осмотр через 12 месяцев: заживление периапикального поражения и успех апексификации за счет формирования апикального барьера. К сожалению, произошел перелом зуба в пришеечной области.

*Muna Saleem Khalaf* [50] лечила методом апексификации 20 частично сформировавшихся постоянных верхних резцов, подвергшихся травме. Сформированы 2 группы: МТА и БД. Через 3 месяца заживление апикальной патологии в группе МТА наблюдалось у 80%, а в группе БД – у 70% зубов. Полное заживление апикальной деструкции было достигнуто в обеих группах через 12 месяцев. Оценка показала клинический и рентгенологический успех во всех случаях после 12-месячного интервала (100%). Успех заключался в отсутствии боли и симптомов воспаления периодонта, а также в полном восстановлении перирадикулярной области с образованием кальцифицированного барьера. Авторы пришли к выводу, что в отличие от МТА механические свойства БД аналогичны свойствам натурального дентина.

*Aly M.M. et al.* [10] стремились сравнить клинический и рентгенологический успех, проведя лечение 26 детей с некротизированными несформированными постоянными передними зубами. Апексификацию проводили БД и белым МТА с оцениванием результатов через 12 месяцев.



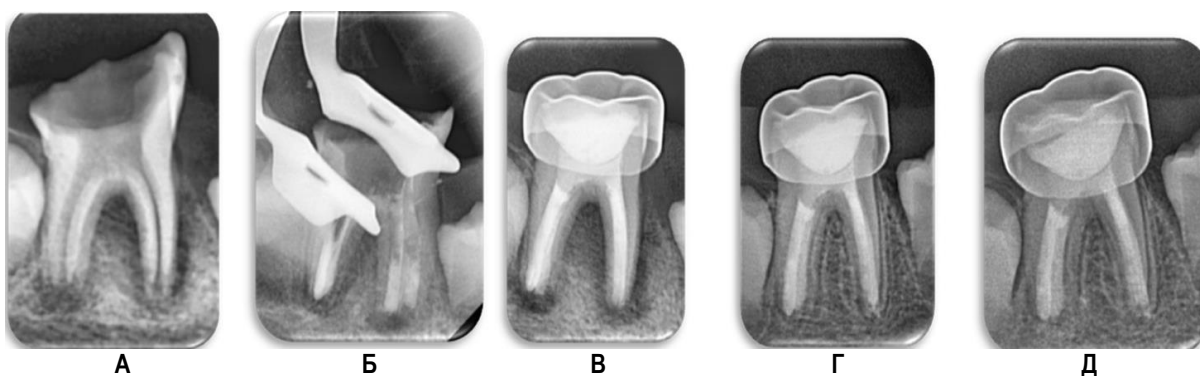


**Рисунок 5. Апексификация с использованием Биодентина в качестве апикального барьера:**

А) до операции; Б) после установки апикальной пробки; В) послеоперационный период;

Г) наблюдение через 6 месяцев; Д) 12 месяцев наблюдения.

Стрелкой показано формирование апикального барьера.



**Рисунок 6. Апексификация с использованием МТА в качестве апикального барьера.**

А) до операции; Б) после установки апикальной пробки; В) послеоперационный период;

Г) наблюдение через 6 месяцев; Д) 12 месяцев наблюдения.

В группе с БД боль при накусывании, боль при перкуссии, припухлость, свищ, подвижность зуба исчезли у 100% пациентов к концу периода наблюдения. В группе с МТА - только у 91,66% пациентов, где был диагностирован один случай клинической неудачи, который выражался болями при накусывании на зуб и перкуторных болях через 12 месяцев наблюдения. При сравнении общего клинического успеха и процентного увеличения длины корня между двумя группами, статистически значимой разницы не выявлено. Обнаружены значительные различия в распределении изменения цвета (потемнении) твердых тканей зубов между двумя группами. Один случай был зарегистрирован в группе БД (7,69%) и семь случаев были зарегистрированы в группе МТА (58,33 %).

*Singla Sumit et al.* [68] было отобрано 33 травмированных некротизированных несформированных постоянных зуба у 21 ребенка в возрасте от 8 до 16 лет, которые были рандомизированы на три равные группы ( $n=11$ ). Большинство детей, участвовавших в исследовании, были мальчики. Однако авторы заверяют, что эта разница не была статистически значимой во всех трех испытываемых группах. В двух основных группах в качестве апикального барьера использовали МТА и БД. В контрольной группе применяли традиционный метод апексификации путем введения в просвет корневого канала пасты ГК. Рентгенологическую оценку производили по показателям периапикального индекса

(PAI) и по продолжительности формирования корня. Клинический успех составил 100%. Разрешение очага деструкции заняло минимальное время в группе БД, за которой последовала группа МТА. Удлинение корня наблюдалось у 100% зубов в обеих группах через 6 месяцев по сравнению только с 40% зубов в контрольной группе ГК. Формирование пульпо-дентинного комплекса, имитирующего формирование корня, наблюдалось на более ранних сроках в группах МТА и БД по сравнению с контрольной группой ГК. Через 6 месяцев наблюдений было подтверждено, что разница между контрольной и основной группой МТА ( $p = 0,011$ ) и контрольной группой и основной группой БД ( $p = 0,011$ ) является статистически значимой, а сравнение между группой с МТА и с БД не выявило статистически значимых отличий ( $p = 1,00$ ). Исследователи приходят к заключению, что Бидентин, после которого следует МТА, обладают лучшими свойствами индуцирования перирадикулярного восстановления и формирования кальцифицированного барьера по сравнению с гидроокисью кальция.

#### Обсуждение результатов.

Целью настоящего литературного обзора явился анализ эффективности гидроокиси кальция, МТА и Биодентина в клиническом и рентгенологическом успехе апексификации некротизированных несформированных постоянных зубов. МТА и БД сравнивали в трех исследованиях [10, 76, 50], МТА и ГК – также в трех работах [18, 23, 24], лишь в одном исследовании анализировали МТА, БД и ГК [68].

Примечательно, что 6 исследователей проводили апексификацию однокорневых передних зубов, и только лишь одно исследование было посвящено многокорневым зубам [76]. Период наблюдений охватывал максимум 12 месяцев и сокращенное количество участников. В исследованиях существовали ряд ограничений, особенно, в связи с неоднородностью используемых методологий. К примеру, во всех работах рентгенологический успех исчислялся в процентных соотношениях, однако в некоторых исследованиях он был представлен в виде доли увеличения длины корня [10] и сроков полного восстановления очага деструкции, выраженного в месяцах [24]. В указанных исследованиях нашли свое подтверждение имеющиеся сведения об изменении цвета эмали зубов под влиянием МТА (7 случаев) и БД (1 случай) [10]. А применение ГК привело к перелому корня зуба (4 случая) [18] и внутренней резорбции корня (1 случай) [24].

Примечательно, что некоторые исследователи отклонялись от общепринятых протоколов антисептической обработки эндодонтического пространства корневого канала. Так, у *Damle S. et al.* (2016) вместо раствора гипохлорита натрия в протокол ирригации был включен 0,9% физиологический раствор. Очевидно, что данный факт не оказал какого-либо принципиального влияния на результативность апексификации. Так, боли в одном зубе автор объясняет экструзией МТА примерно на 1 мм, приведшей к раздражению периапикальных тканей. Боли купировались самостоятельно через 6 месяцев [23].

Только в трёх работах для оценки состояния периапикальных тканей и отслеживания процессов регенерации применяли шкалу PAI-index [18, 76, 68]. Известно, что из всех рентгенологических методик контроля изменений в структуре костной ткани, данная шкала считается наиболее подходящей и валидизированной для детской эндодонтии [37]. Тем не менее, оценка PAI-index не всегда идеально оценивает несформированные корни постоянных зубов, поскольку гистологически периапикальная область во время формирования корня отличается от зрелого сформированного зуба наличием бурной клеточной дифференцировки в области гертвиговского эпителиального влагаллища корня и костной реорганизацией зубочелюстной системы в разные возрастные периоды [74]. Незрелые зубы не могут быть точно оценены в 1 или 2 балла только лишь на основании рентгенологических данных.

Описание наличия или отсутствия периапикальных поражений до установки апикального барьера, особенности морфологии корневых каналов, проведение лечения в одно- или многокорневых зубах, продолжительность периода наблюдений, некоторые различия в единицах измерения полученных результатов являются среди других причин неоднородности исследований. Так, группа исследователей *Aly M.M. et al.* степень увеличения длины корня измеряла в миллиметровых единицах, в то время как данные были выражены в процентах, являясь потенциальным источником систематических ошибок [10]. Толщина накладываемой апикальной пробки в единицах измерения отражена лишь в исследовании *Tolibah et al.* [76].

Формирование кальцифицированного барьера также определяли различными способами, что так же делает исследования неоднородными. К примеру, *Bonte E. et al.* определяли наличие твёрдотканного барьера при помощи зондирования апикальной трети канала К-файлом №15 [18], *Damle S. et al.* (2016) с помощью гуттаперчевого штифта [23], в то время как остальные исследователи проводили оценку на основании рентгенологических признаков появления кальцифицированного барьера.

На результаты лечения, вероятно, также повлияли несколько методологических ограничений, в том числе ретроспективный дизайн [50], отсутствие отчетов о согласии между экспертами по качественным (категориальным) пунктам (каппа-показатель, а также валидность и надежность между исследователями и «внутри» одного исследователя). К другим недостаткам относятся следующие: отсутствие информации об опыте и обучении практикующего врача, отсутствие достоверной рандомизации, краткосрочность наблюдений, небольшой размер выборки, недостаток сведений о методах достижения согласованности между стоматологами, проводившими апексификацию [10, 18, 23, 24, 50, 76].

Тем не менее, исходя из полученных результатов, Биодентин является наиболее эффективным с клинической и рентгенологической точек зрения, сокращает количество посещений пациента до одного визита, имеет лучшие эксплуатационные характеристики, отвердевая внутри канала за 12 минут и позволяя одномоментно obturировать корневой канал. МТА обладает менее благоприятными характеристиками, вызывая потемнение эмали зуба. Однако появление модификаций в виде белого МТА нивелировали указанные недостатки. Являясь нерастворимым в просвете канала и обладая отличным герметизирующими свойствами, МТА, однако, имеет длительное время отверждения продолжительностью в 24 часа, при этом кристаллизация материала проходит во влажной среде. Поэтому, следуя инструкции производителя, перед постановкой временной пломбы, поверх апикальной пробки из МТА следует помещать ватный тампон, смоченный в стерильной воде. Obturация корневого канала производится в следующий визит. Следует отметить, что для формирования апикальной пробки из БД и МТА требуется дополнительный инструментарий в виде системы MAP One (Micro Apical Placement, System Produits Dentaires SA) и эндоплаггера Машту (Machtou Plugger, Dentsply Sirona).

Механизмы влияния гидроокиси кальция, МТА и Биодентина продолжают изучаться. На сегодняшний день известно, что Биодентин является материалом с механическими свойствами, схожими с дентином [75]. За счет увеличения размера поверхности частиц, включения катализатора хлорида кальция в жидкую фазу и уменьшения содержания жидкости было достигнуто сокращение времени схватывания БД [43, 45]. Приемлемый объем и количество пор в отвержденном БД меньше, чем у МТА, может быть причиной его лучшей герметизирующей способности, обеспечивая плотное запечатывание эндодонтического пространства канала [59, 81].

Материал стал обладать стабильностью, пониженной растворимостью, гидрофильностью, хотя рентгеноконтрастные частицы Биодентина все еще изменяют цвет зуба [4, 10, 54, 61]. Биодентин продемонстрировал большую способность стимулирования кристаллов апатита и высвобождения зубных элементов, чем МТА [29, 56, 70]. Данный процесс достигался путем обеспечения подходящей среды для роста остеобластов и периодонтальной связки. Его несомненным преимуществом стала простота в приготовлении и быстрота отверждения [3, 55, 57].

МТА, в свою очередь, способствует большей дифференцировке остеобластов в соответствии с большей экспрессией остеобластного маркера Integrin Binding Sialoprotein (Интегрин, связывающий сиалопротеин) или IBSP [41, 46]. Предположительно оба материала оказывают схожее влияние на процессы реконструкции костной ткани, которые выражаются рентгенологически схожими показателями [8, 52, 53].

Хотя апексифицирующий потенциал МТА и БД не вызывает сомнений, ГК как «золотой стандарт» лечения хронических периодонтитов, не теряет своей популярности. Эффективность ГК при апексификации объясняется его щелочным рН (рН = 10,5) и антибактериальными свойствами, которые создают благоприятную среду для заживления апикальных поражений, а также для восстановления костных структур периапикальных тканей путем активации фермента щелочной фосфатазы и повышения активности кальций-зависимого фермента пирофосфатазы [47, 64]. Но у препарата есть только ему присущие ограничения, не позволяющие применять ГК для постоянной obtурации просвета канала, из них: отсутствие герметичности в obtурации системы корневых каналов и значительное снижение механических свойств корневого дентина в связи с длительным контактом с гидроксидом кальция [48, 57]. Для достижения видимых рентгенологических результатов процедуру внесения ГК в эндодонтическое пространство необходимо повторять некоторое количество раз на протяжении от нескольких месяцев до года. Однако нахождение ГК в корневом канале свыше одного месяца может спровоцировать перелом корня зуба, причем с увеличением длительности нахождения препарата устойчивость корневого дентина к разрушению снижается [7, 35]. Тем не менее ГК является бюджетным и достаточно эффективным решением для апексификации, который и по сей день находит широкое распространение как зарубежом, так и в РК [1]. Таким образом, учитывая высокий клинический и рентгенологический успех апексификации, минерал триоксид агрегат, Биодентин и гидроксид кальция можно рассматривать как наиболее оптимальный вариант апексификации несформированных постоянных зубов у детей.

#### **Выводы:**

1. Биодентин обладает наибольшей клинической эффективностью благодаря усовершенствованиям, введенным в состав данных типов цемента. МТА является менее успешным, однако авторы единогласны во мнении, что материал благодаря доказанным положительным свойствам, таких как обеспечение

герметичности апикальной зоны и низкая усадка, пользуется большим спросом среди стоматологов. Гидроксид кальция, сочетая в себе свойства создания благоприятной среды для формирования твердых тканей зуба и антимикробную активность, тем не менее имеет ряд серьезных последствий в долгосрочной перспективе.

2. Наблюдения сроком до 12 месяцев показали, что среди трех препаратов Биодентин наряду с МТА показали наилучшее влияние на остеогенез, когда в течение года происходило рентгенологически видимое восстановление очагов деструкции костной ткани. Гидроксид кальция обладала менее выраженным оксифицирующим потенциалом и для устранения очагов деструкции в периапикальной зоне требовался более длительный период наблюдений.

3. Согласно полученным результатам исследований, гидроксид кальция обладает такими недостатками как придание хрупкости твердым тканям зуба, приводящей впоследствии к переломам зуба. МТА же, в свою очередь, вследствие образующегося остаточного гидроксида кальция, во время реакции гидратации также может придавать зубу хрупкость. Однако его количество является незначительным. Из представленных материалов Биодентин является биоактивным эндодонтическим цементом (биокерамикой), в котором были учтены и нивелированы вышеперечисленные недостатки, присущие МТА и гидроксиды кальция.

#### **Заключение.**

Таким образом, на стоматологическом рынке для апексификации постоянных зубов с незавершенным формированием апексов корней Биодентин и МТА являются наиболее клинически и рентгенологически эффективными материалами. Гидроксид кальция остается препаратом выбора, хотя и имеет ряд недостатков. Необходимы дальнейшие исследования и наблюдения для оценки состояния зубов и их функции после применения указанных эндодонтических материалов.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов:**

Курманалина М.А. – разработка концепции и дизайна исследования, обзор литературы, написание 1 варианта статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Суманова А.М. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Деточкина В.Р. – обзор литературы, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Шабанбаева Ж.А. – обзор литературы, написание 1 варианта статьи, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

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

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

#### **Литература.**

1. Абдыбекова А.К., Алдашева М.А. Современные средства для временной obtурации корневых каналов

(обзор литературы) // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2020. №2. С. 193-198.

2. Уткина Е.И. и др. Гистологические преимущества биосиликатных цементах как материалов для витальной терапии пульпы // West Kazakhstan Medical Journal. 2022. №. 3 (64). С. 147-150.

3. Abbas A. et al. Efficacy of mineral trioxide aggregate and Biodentine as apical barriers in immature permanent teeth: a microbiological study // International Journal of Clinical Pediatric Dentistry. 2020. Т.13. №.6. С. 656-662.

4. Adl A., Javanmardi S., Abbaszadegan A. Assessment of tooth discoloration induced by Biodentine and white mineral trioxide aggregate in the presence of blood // Journal of Conservative Dentistry: JCD. 2019. Т. 22. №.2. С. 164-168.

5. Aeran H., Sharma M., Tuli A. Biodentine: Material of choice for apexification // International Journal of Oral Health Dentistry. 2021. Т. 7. №.1. С. 54-56.

6. Alazrag M.A. et al. Marginal adaptation, solubility and biocompatibility of TheraCal LC compared with MTA-angelus and Biodentine as a furcation perforation repair material // BMC Oral Health. 2020. Т.20. №.1. С. 298-309.

7. Al-Hiyasat A.S., El-Farraj H.S., Alebrahim M.A. The effect of calcium hydroxide on dentine composition and root fracture resistance of human teeth: An in vitro study // European Journal of Oral Sciences. 2021. Т.129. №.4. С. 98-107.

8. Al-Nazhan S. et al. Outcomes of furcal perforation management using Mineral Trioxide Aggregate and Biodentine: a systematic review // Journal of Applied Oral Science. 2022. Т. 30. С.30-38.

9. Alqahtani A.R. et al. Efficacy of calcium hydroxide and resin-modified calcium silicate as pulp-capping materials: A retrospective study // Gen. Dent. 2020. Т. 68. С. 50-54.

10. Aly M.M. et al. Clinical and radiographic evaluation of Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate in revascularization of non-vital immature permanent anterior teeth (randomized clinical study) // International journal of paediatric dentistry. 2019. Т. 29. №. 4. С. 464-473.

11. Annamalai S. et al. Apexification and repair of root fracture with mineral trioxide aggregate—A case report with 5-year follow-up // Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences. 2021. Т. 13. №. Suppl 1. С. S881-S885.

12. Arıcan B., Sesen Uslu Y., Sarıalioğlu Güngör A. Resistance to fracture of simulated external cervical resorption cavities repaired with different materials // Australian Endodontic Journal. 2023. Т.49. №.1. С.174-182.

13. Ballıkaya E., Güngör H.: The Use of Mineral Trioxide Aggregate in The Treatment of Horizontal Root Fractures: A Case Presentation and Literature Update // Selcuk Dental Journal. 2021. Т. 8. №. 3. С. 850-858.

14. Bansal R. et al. Evaluation of marginal adaptation of MTA, Biodentine, and MTA plus as root-end filling materials—an SEM study // Dental Journal of Advance Studies. 2019. Т. 7. №. 01. С. 006-011.

15. Baranwal H. C. et al. New Approach in the Management of Vertical Root Fracture with the Help of Biodentine and CBCT // Case Reports in Dentistry. 2020. – Т. 10. С.95-100.

16. Benetti F. et al. Cytotoxicity and biocompatibility of a new bioceramic endodontic sealer containing calcium hydroxide // Brazilian oral research. 2019. Т. 33. С.42-49.

17. Bhavana V. et al. Evaluation of antibacterial and antifungal activity of new calcium-based cement (Biodentine) compared to MTA and glass ionomer cement // Journal of conservative dentistry: JCD. 2015. Т.18. №.1. С. 44-46.

18. Bonte E. et al. MTA versus Ca (OH) 2 in apexification of non-vital immature permanent teeth: a randomized clinical trial comparison // Clinical oral investigation. 2015. Т.19. С. 1381-1388.

19. Cervino G. et al. Mineral trioxide aggregate applications in endodontics: A review // European journal of dentistry. 2020. Т.14. №.04. С. 683-691.

20. Corbella S. et al. Apexification, apexogenesis and regenerative endodontic procedures: a review of the literature // Minerva stomatologica. 2014. Т. 63. №.11-12. С. 375-389.

21. Cosme-Silva L. et al. Hypertension affects the biocompatibility and biomineralization of MTA, High-plasticity MTA, and Biodentine® // Brazilian oral research. 2019. Т. 33. С.60-70.

22. da Fonseca T.S. et al. Biodentine and MTA modulate immunoinflammatory response favoring bone formation in sealing of furcation perforations in rat molars // Clinical Oral Investigations. 2019. Т. 23. С. 1237-1252.

23. Damle S.G. et al. Clinical and radiographic assessment of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide as apexification agents in traumatized young permanent anterior teeth: A comparative study // Dental research journal. 2016. Т. 13. №.3. С. 284-291.

24. Damle S., Bhattal H., Loomba A. Apexification of anterior teeth: a comparative evaluation of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide paste // Journal of Clinical Pediatric Dentistry. 2012. Т. 36. №.3. С. 263-268.

25. Darak P. et al. Comparative evaluation of fracture resistance of simulated immature teeth and its effect on single visit apexification versus complete obturation using MTA and Biodentine // Journal of Family Medicine and Primary Care. 2020. Т. 9. №. 4. С. 2011-2015.

26. Dong X., Xu X. Bioceramics in Endodontics: Updates and Future Perspectives // Bioengineering. 2023. Т. 10. №. 3. С. 354-384.

27. Duman C. et al. Comparison of Three Different Biomaterials Used In In Vitro Molar Apexification Models. – 2022. С.434-442.

28. El-Mal E.O.A., et al. A comparative study of the physicochemical properties of hesperidin, MTA-Angelus and calcium hydroxide as pulp capping materials // The Saudi Dental Journal. 2019. Т. 31. №. 2. С. 219-227.

29. Eraković M. et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of Biodentine on human periapical lesion cells in culture // International endodontic journal. 2020. Т. 53. №. 10. С. 1398-1412.

30. Eram A. et al. Finite element analysis of immature teeth filled with MTA, Biodentine and Bioaggregate // Computer methods and programs in biomedicine. – 2020. Т. 190. – С.56-62.

31. Flanagan T.A. What can cause the pulps of immature, permanent teeth with open apices to become necrotic and what

treatment options are available for these teeth // Australian Endodontic Journal. 2014. T.40. №3. C.95-100.

32. Galal M. *et al.* Solubility, pH change, and calcium ion release of low solubility endodontic mineral trioxide aggregate // Bulletin of the National Research Centre. – 2020. T. 44. №.1. C. 42-47.

33. Gandolfi M. G. *et al.* Calcium silicate and calcium hydroxide materials for pulp capping: biointeractivity, porosity, solubility and bioactivity of current formulations // Journal of applied biomaterials & functional materials. 2015. T. 13. №.1. C. 43-60.

34. Guerrero F. *et al.* Apexification: A systematic review // Journal of conservative dentistry: JCD. 2018. T. 21. №.5. C. 462-465.

35. Hoffmann J.B. *et al.* Effect of different periods of calcium hydroxide dressing on the fracture resistance of root dentin // General dentistry. 2021. T. 69. №. 5. C. 67-71.

36. Ince Yusufoglu S. *et al.* Evaluation of different Apexification treatments of teeth with immature apices and apical periodontitis on the fractal dimensions of trabecular bone // Australian Endodontic Journal. 2021. T.47. №.2. C. 163-169.

37. Jordal K., Valen A., Orstavik D. Periapical status of root-filled teeth in Norwegian children and adolescents // Acta Odontologica Scandinavica. 2014. T.72. №.8. C. 801-805.

38. Joshi K. *et al.* Comprehensive Assessment Of Intracoronar Stains Induced Via Triple Antibiotic Paste, Mineral Trioxide Aggregate And Calcium Hydroxide Powder Combined With Aquatic Solution Of Chlorhexidine–An In Vitro Study // Journal of Pharmaceutical Negative Results. 2022. C. 1871-1876.

39. Kandemir Demirci G. *et al.* Treatment of immature teeth with nonvital pulps in adults: a prospective comparative clinical study comparing MTA with Ca (OH) 2 // International Endodontic Journal. 2020. T. 53. №.1. C. 5-18.

40. Kim S.Y., Lee S.M., Lee J.H. Initial cytotoxicity of mineral trioxide aggregate (MTA) during setting on human mesenchymal stem cells // Advances in Materials Science and Engineering. 2019. T. 2019. C. 104-111.

41. Kostyuk I. *et al.* Experimental study the anti-inflammatory and osteo-regenerative qualities of the paste based on symphytum officinale tincture and calcium hydroxide // Pharmacia. 2021. T. 68. №.3. C. 585-590.

42. Li C. *et al.* Apexification management of mandibular second premolar with a blunderbuss apex and periapical lesion of an adult patient // Case reports in dentistry. 2019. – T. 2019. C.42-46.

43. Martens L., Cauwels R. Biodentine TM Applications in Traumatology and Fractures // Biodentine™: Properties and Clinical Applications. 2022. C. 103-120.

44. Mathew A.I. *et al.* Comparative Evaluation of Mineral Trioxide Aggregate Obturation Using Four Different Techniques - A Laboratory Study // Materials. 2021. T. 14. – №. 11. C. 126-137.

45. Mente J. *et al.* Treatment outcome of mineral trioxide aggregate in open apex teeth // Journal of endodontics. 2013. T. 39. №.1. C. 20-26.

46. Miller A.A. *et al.* Effect of 3 bioceramic materials on stem cells of the apical papilla proliferation and differentiation using a dentin disk model // Journal of endodontics. 2018. T. 44. №. 4. C. 599-603.

47. Mondelli J.A.S. *et al.* Biocompatibility of mineral trioxide aggregate flow and Biodentine // International endodontic journal. 2019. T. 52. №. 2. C. 193-200.

48. Mousavi S. A. *et al.* Comparison of sealing ability of ProRoot mineral trioxide aggregate, Biodentine, and ortho mineral trioxide aggregate for canal obturation by the fluid infiltration technique // Dental research journal. 2018. T. 15. №. 5. C. 307-312.

49. Muhamad A.H. *et al.* Management of open apex in permanent teeth with calcium hydroxide paste // Int J Dent Health Sci. 2016. T. 44. №.8. C. 697-730.

50. Muna Saleem Khalaf Apexification of Traumatically Injured Teeth: A Comparison between Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate // Int. J. Sci. Res. (IJSR) - 2017. № 6. C. 1181–1184.

51. Mustafa M. *et al.* Evaluation of Fractured Resistance Using MTA & Biodentine in Apexification v/s Obturation in Simulated Immature Teeth-An In-Vitro Study. – 2019.C.493-497.

52. Mutluay M., Mutluay A.T. Sealing efficiency of MTA, accelerated MTA, Biodentine and RMGIC as retrograde filling materials // Balkan Journal of Dental Medicine. 2021. T. 25. №.3. C.159-165.

53. Nik-Azis N.M., *et al.* Iatrogenic Extrusion of Calcium Silicate Cements on Teeth Associated with Large Periapical Lesion: A Case Report with 12-Month Follow-up // Journal of Dentistry Indonesia. 2022. T. 29. №. 2. C. 154-159.

54. Nikhil V., Jha P., Suri N.K. Effect of methods of evaluation on sealing ability of mineral trioxide aggregate apical plug // Journal of conservative dentistry: JCD. 2016. T. 19. №. 3. C. 231-243.

55. Pace R. *et al.* Mineral trioxide aggregate as apical plug in teeth with necrotic pulp and immature apices: a 10-year case series // Journal of endodontics. 2014. T.40. №.8. – C. 1250-1254.

56. Pham C. L. *et al.* Effect of Overlying Material on Final Setting of Biodentine® in Primary Molar Pulpotomies // Pediatric Dentistry. 2019. T. 41. №.2. C. 140-145.

57. Pius A. *et al.* Evaluation and comparison of the marginal adaptation of an epoxy, calcium hydroxide-based, and bioceramic-based root canal sealer to root dentin by SEM analysis: An in vitro study // Cons Dent Endod J. 2019. T. 4. C. 6-13.

58. Reddy S. *et al.* 100 years of Calcium Hydroxide in Dentistry: A review of literature // Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology. 2020. T. 14. №. 4. C. 1203-1219.

59. Sahu S. *et al.* In vitro evaluation of apical leakage of three bioceramic materials using glucose leakage model in a simulated open apex // SRM Journal of Research in Dental Sciences. 2023. T. 14. №.1. C. 11-16.

60. Scelza M.Z. *et al.* Biodentine TM is cytocompatible with human primary osteoblasts // Brazilian Oral Research. 2017. T. 31. C.81-88.

61. Seirawan M. Y. *et al.* Coronal discoloration related to bioceramic and mineral trioxide aggregate coronal barrier in non-vital mature teeth undergoing regenerative endodontic procedures // Dent. 2020. T. 11. C. 52-60.

62. Shaik I. *et al.* Comparison of the success rate of mineral trioxide aggregate, endosequence bioceramic root repair material, and calcium hydroxide for apexification of immature permanent teeth: Systematic review and meta-

analysis // Journal of pharmacy & bioallied sciences. 2021. – Т. 13. №. Suppl 1. С. S43-S47.

63. *Shalini Maria S.* Comparison of the Potential Discolouration effect of MTA Angelus, Endocem MTA and Neo MTA on natural teeth: An in vitro study : дис. – Ragas Dental College and Hospital, Chennai, 2020. 137 с.

64. *Sharma A., Sharma L., et al.* Molecular signaling pathways and essential metabolic elements in bone remodeling: An implication of therapeutic targets for bone diseases // *Current Drug Targets*. 2021. Т.22. №.1. С.77-104.

65. *Sherwood A.I. et al.* Biodentine: A unique bio-active endodontic material with versatile uses // *J Dental Health Oral Res*. 2020. Т. 1. №. 2. С. 206-221.

66. *Shokouhinejad N. et al.* Effect of irrigation solutions on the coronal discoloration induced by mineral trioxide aggregate cements containing different radiopacifiers // *Dental Research Journal*. 2020. Т.17. №.6. С.447-451.

67. *Silva W. O., Gonçalves H. R., Rodrigues R. C. V.* Use of Calcium Hydroxide Between Visits in Endodontic Treatment // *Seven Editora*. 2023. С. 1266-1285.

68. *Singla S. et al.* Comparative Efficacy of Bioceramics Apexification in Periradicular Healing and Root-end Calcific Tissue Repair in Immature Traumatized Permanent Anterior Teeth // *World Journal of Dentistry*. 2022. Т.13. №.S2. S194-S202.

69. *Sneha D. et al.* Management of a complicated horizontal root fracture in a 12-year-old child using mineral trioxide aggregate: A case report. 2022.Т.8 (2). С.104-107.

70. *Spagnuolo G.* Bioactive dental materials: the current status // *Materials*. 2022. Т. 15. №.6. С. 2016. С.16-19.

71. *Staffoli S. et al.* Regenerative endodontic procedures using contemporary endodontic materials // *Materials*. 2019. Т. 12. №. 6. С. 908-936.

72. *Talabani R.M., Ali A.J., Abdulkareem B.N.* Clinical and radiographic evaluation of pulpal and periradicular tissue // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2016. Т. 7. №. 12. С. 5072-5076.

73. *Talabani R.M., Garib B.T., Masaali R.* Bioactivity and physicochemical properties of three calcium silicate-based cements: An in vitro study // *BioMed Research International*. 2020. Т. 2020. С.30-40.

74. *Tang H. et al.* 3D-bioprinted recombination structure of Hertwig's epithelial root sheath cells and dental papilla cells for alveolar bone regeneration // *International Journal of Bioprinting*. 2022. Т.8. №.3. С. 140-150.

75. *Teja K.V. et al.* Management of external root resorption with Biodentine and platelet-rich fibrin matrix: A case report with 3 year follow up // *Saudi Endodontic Journal*. 2021. Т. 11. №. 3. С. 405-411.

76. *Tolibah Y.A. et al.* Comparison of MTA versus Biodentine in apexification procedure for nonvital immature first permanent molars: a randomized clinical trial // *Children*. 2022. Т. 9. №. 3. С. 410. С.410-420.

77. *Torabinejad M. et al.* Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview–part II: other clinical applications and complications // *International endodontic journal*. 2018. Т.51. №.3. С.284-317.

78. *Vanelli M.I. et al.* Bone metabolism in periapical lesions: literature review // *Journal of Research in Dentistry*. 2022. Т.10. №. 3. С.10-17.

79. *Villa D.M. et al.* Use of Biodentine as an alternative treatment in horizontal radicular fractures: clinical case report // *Universidad y Sociedad*. 2021. Т.13. S2. С.282-288.

80. *Wikström A. et al.* What is the best long-term treatment modality for immature permanent teeth with pulp necrosis and apical periodontitis? // *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2021. Т. 22. С. 311-340.

81. *Xiao W. et al.* Modified pulpotomy procedure in immature permanent teeth with apical periodontitis: a randomised controlled trial // *BMJ open*. 2022. Т.12. №. 12. – С. 714-722.

82. *Yasin R., Al-Jundi S., Khader Y.* Effect of mineral trioxide aggregate and Biodentine™ on fracture resistance of immature teeth dentine over time: in vitro study // *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2021. С. 603-609.

83. *Yassen G.H. et al.* The effect of medicaments used in endodontic regeneration on root fracture and microhardness of radicular dentine // *International endodontic journal*. 2013. Т. 46. №.7. С. 688-695.

84. *Yuan-lin Z.U.O., Chao-hui L.I.* Study on clinical efficacy and patients' satisfaction of MTA apical barrier technique in treatment of young permanent teeth with periapical inflammation // *Shanghai Journal of Stomatology*. 2017. Т. 26. №. 3. С. 297-301.

85. *Zafar K., Jamal S., Ghafoor R.* Bio-active cements- Mineral Trioxide Aggregate based calcium silicate materials: a narrative review // *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2020. Т. 70. №. 3. С. 497-504.

86. *Žižka R. et al.* Assessment of Mineral Trioxide Aggregate Setting in Simulated Root Canal with Different Root Canal Wall Thickness: In Vitro Study // *Applied Sciences*. 2021. Т. 11. №. 4. С. 1727-1742.

#### References: [1-2]

1. *Abdybekova A.K., Aldasheva M.A.* Sovremennyye sredstva dlya vremennoi obturatsii kornevykh kanalov (obzor literatury) [State-of-the-art medications for temporary root canals obturation (literature review)]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta [Vestnik KazNMU]*. 2020. №.2. pp. 193-198. [in Russian]

2. *Utkina E.I. i dr.* Gistologicheskie preimushhestva biosilikatnykh cementov kak materialov dlja vital'noj terapii pul'py [Histological advantages of biosilicate cements as materials for vital pulp therapy]. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2022. №. 3 (64). pp. 147-150. [in Russian].

#### Контактная информация:

**Курманалина Мадина Акдаuletовна** - PhD, доцент кафедры хирургической и детской стоматологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Актобе. ул. Братьев Жубановых 253/4.

**E-mail:** Kma9999@bk.ru,

**Телефон:** +7-701 556 69 22

Получена: 15 Марта 2023 / Принята: 28 Июля 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.032

UDC 618.2-06:616.9:616.24-0708

## ЛОСКУТ КАРАПАНДИКА ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ДЕФЕКТА НИЖНЕЙ ГУБЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

**Мехрибан Э. Рустамзаде<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0000-1956-8403>

**Намик М. Амиралиев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0001-3960-8393>

**Канан Н. Амиралиев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0403-1790>

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан.

### Резюме

Плоскоклеточный рак является наиболее распространенной формой злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. Рак губы один из частичных локализаций опухолей этой области, а поражение нижней губы встречается чаще, чем верхней. Реконструкция больших дефектов нижней губы с хорошим функциональным и эстетическим результатом – важная проблема, с которой сталкивается хирург. Лоскут Карапандзика – один из эффективных методов восстановления больших дефектов нижней губы. Техника Карапандзика проста в исполнении и может считаться приемлемым вариантом реконструкции крупных дефектов нижней губы с хорошими функциональными и эстетическими результатами.

**Ключевые слова:** лоскут Карапандзика, нижняя губа, плоскоклеточный рак.

### Summary

## KARAPANDZIK FLAP FOR RECONSTRUCTION OF LOWER LIP DEFECT. CASE REPORT

**Mehriban E. Rustamzade<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0000-1956-8403>

**Namik M. Amiraliev<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0001-3960-8393>

**Kenan N. Amiraliev<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0403-1790>

<sup>1</sup>Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Squamous cell carcinoma is relatively widespread malignant tumour of the maxillofacial region. Cancer of the lip is one of the partial localizations of tumours in this area and lesions of the lower lip are more common than the upper lip. Reconstruction of large defects of the lower lip with good functional and aesthetic results is an important problem faced by the surgeon. The Karapandzik flap is one of the most effective methods for repairing large defects in the lower lip. The Karapandzik technique is simple to perform and can be considered an acceptable option for the reconstruction of large defects in the lower lip with a good functional and aesthetic results.

**Keywords:** Karapandzik flap, low lip, squamous cell cancer.

### Түйіндеме

## ТӨМЕНГІ ЕРІННІҢ АҚАУЫН ҚАЙТА ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУГЕ АРНАЛҒАН ҚАРАПАНДИКА ҚИЫНДЫСЫ. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ.

**Мехрибан Э. Рустамзаде<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0000-1956-8403>

**Намик М. Амиралиев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0001-3960-8393>

**Канан Н. Амиралиев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0403-1790>

Әзірбайжан медициналық университеті, Баку қ., Әзірбайжан.

Жалпақ жасушалық карцинома - жақ-бет аймағының қатерлі ісіктерінің ең көп таралған түрі. Ерін ісігі - бұл аймақтағы ісіктердің көптеп кездесетін локализациясының бірі, ал төменгі еріннің зақымдануы жоғарғы ерінге қарағанда жиі кездеседі. Жақсы функционалдық және эстетикалық нәтижелермен төменгі еріннің үлкен ақауларын қалпына келтіру хирургтың алдында тұрған маңызды мәселе болып табылады. Карапандзика қиындысы (лоскуты) төменгі еріннің үлкен ақауларын қалпына келтірудің тиімді әдістерінің бірі болып табылады. Карапандзика техникасын орындау оңай және жақсы функционалдық және эстетикалық нәтижелермен төменгі еріннің үлкен ақауларын қалпына келтірудің қолайлы нұсқасы деп санауға болады.

**Түйінді сөздер:** Карапандзика қиындысы (лоскуты), төменгі ерін, жалпақ жасушалық карцинома.



**Библиографическая ссылка:**

Рустамзаде М.Э., Амিরалиев Н.М., Амиралиев К.Н. Лоскут Карапандзика для реконструкции дефекта нижней губы. Клинический случай // Наука и Здравоохранение. 2023. 4 (Т.24). С. 270-273. doi 10.34689/SH.2023.25.4.032

Rustamzade M.E., Amiraliev N.M., Amiraliev K.N. Karapandzik flap for reconstruction of lower lip defect. Case report // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 270-273. doi 10.34689/SH.2023.25.4.032

Рустамзаде М.Э., Амиралиев Н.М., Амиралиев К.Н. Төмөнгү еріннің ақауын қайта қалпына келтіруге арналған Қарапандзика қиындысы. Клиникалық жағдай // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б. 270-273. doi 10.34689/SH.2023.25.4.032

**Введение**

С точки зрения эстетики и функциональности лицо является важным атрибутом человека, поскольку является наиболее заметной частью тела с тонкими и сложными структурами. Губы составляют ротовое отверстие и отвечают за ряд функции организма, таких как артикуляция, речь, жевание, мимика лица и удержание слюны. Выполнение этих функций может быть нарушено структурными дефектами губ, возникающими в результате травм, инфекции, врожденных пороков развития и опухолевых поражений.

Злокачественные опухоли губ – это опухоль, возникающая из многослойного плоского эпителия красной каймы верхней или нижней губы. Плоскоклеточный рак – это наиболее частая форма злокачественных опухолей губ, при этом в 95-97% случаев местом поражения опухоли является нижняя губа.

Рак нижней губы – наружная, легкодоступная форма злокачественного новообразования, и его ранняя диагностика не представляет особых трудностей. Тем не менее, практика показывает, что встречаются и запущенные формы рака данной локализации это свидетельствует о диагностических ошибках и поздней обращаемости пациентов. Так по данным *Ezzoubbi M. et al* [4] и *Vennes M. et al.* [9] от 29 до 35,5% больных на момент обращения имеют опухоли в стадии Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>.

Общепринятым методом лечения местнораспространенного резектабельного рака нижней губы считается комбинированный или комплексный методы с реконструктивной операцией на первом этапе.

Послеоперационные обширные опухолевые дефекты нижней губы по канонам онкологии обычно прямоугольной формы и, как правило, занимают не менее 2/3 губы, распространяясь вниз до преддверия полости рта, а переходят на мягкие ткани подбородочной области и подбородочный отдел нижней челюсти. Выраженные анатомо-функциональные нарушения при сквозных дефектах нижней губы свидетельствуют о необходимости проведения первичной реконструкции дефекта после резекции нижней губы. Выполнение реконструктивной операции в области нижней губы предусматривает ясное понимание анатомии приротовой области. Нижняя губа является многослойной структурой, включающей кожу, истовую клетчатку, мышцы, подслизистый слой и слизистую оболочку, образуя нижнюю часть замкнутого кольца вокруг ротовой щели.

Вновь сформированная губа должна обеспечивать плотное смыкание губ, обладать достаточной

опорностью, по форме максимально приближаться к нормальной губе, соответствовать ее размерам, содержать по возможности тканевые элементы. Важно, чтобы послеоперационные рубцы соответствовали линиям морщин и естественных складок кожи.

Для восстановления субтотальных и тотальных дефектов нижней губы описаны множество методик [3,6,7,8,10]. В нашем случае был выбран лоскут Карапандзика (Karapandzic), который является модификацией веерообразного лоскута Гилиса (Gillies).

**Целью** данной статьи является показать превосходные клинические, функциональные и эстетические результаты использования лоскута Karapandzic для реконструкции больших дефектов нижней губы.

**История болезни (клинический случай).**

В отделение хирургии опухолей головы и шеи Онкологической Клиники Азербайджанского Медицинского Университета обратился 67-летний пациент с язвеннопролиферативным поражением нижней губы в течение последних трех лет. Не лечился. Опухоль занимает всю нижнюю губу без вовлечения в процесс углов рта, с прорастанием на слизистую преддверия рта и на кожу губы. Пальпировались группа лимфатических узлов уровня 1а (подбородочные) и 1в (подчелюстные, поднижнечелюстные) с обеих сторон шеи. Гистологический ответ: умереннодифференцированный плоскоклеточный рак. При МРТ и КТ выявлена инфильтрация мягких тканей, однако костной эрозии не было отмечено. Больному поставлен диагноз рак нижней губы T4N1M0. Пациенту сообщили о его состоянии и объяснили хирургическое вмешательство с пересечением возможных рисков и осложнений. Также было получено согласие на использование фотографий, относящихся к делу в медицинских, научных или образовательных целях.

Под общей анестезией больному было выполнена двухсторонняя супраомоидная шейная диссекция и субтотальная резекция нижней губы, на всю толщину, отходя от грани опухоли на 1 см.

Реконструкцию дефекта провели с лоскутами Карапандзика (Рисунок 1). Эстетические и функциональные результаты были удовлетворительными. Однако отмечается некоторая микростомия, но она не влияет на функцию. Ответ послеоперационного морфологического исследования подтвердил наличие плоскоклеточного рака средней дифференцировки. В лимфатических узлах шеи метастазы рака. Через один и два года после операции и лучевой терапии у пациента нет признаков местного рецидива или регионарных метастазов.

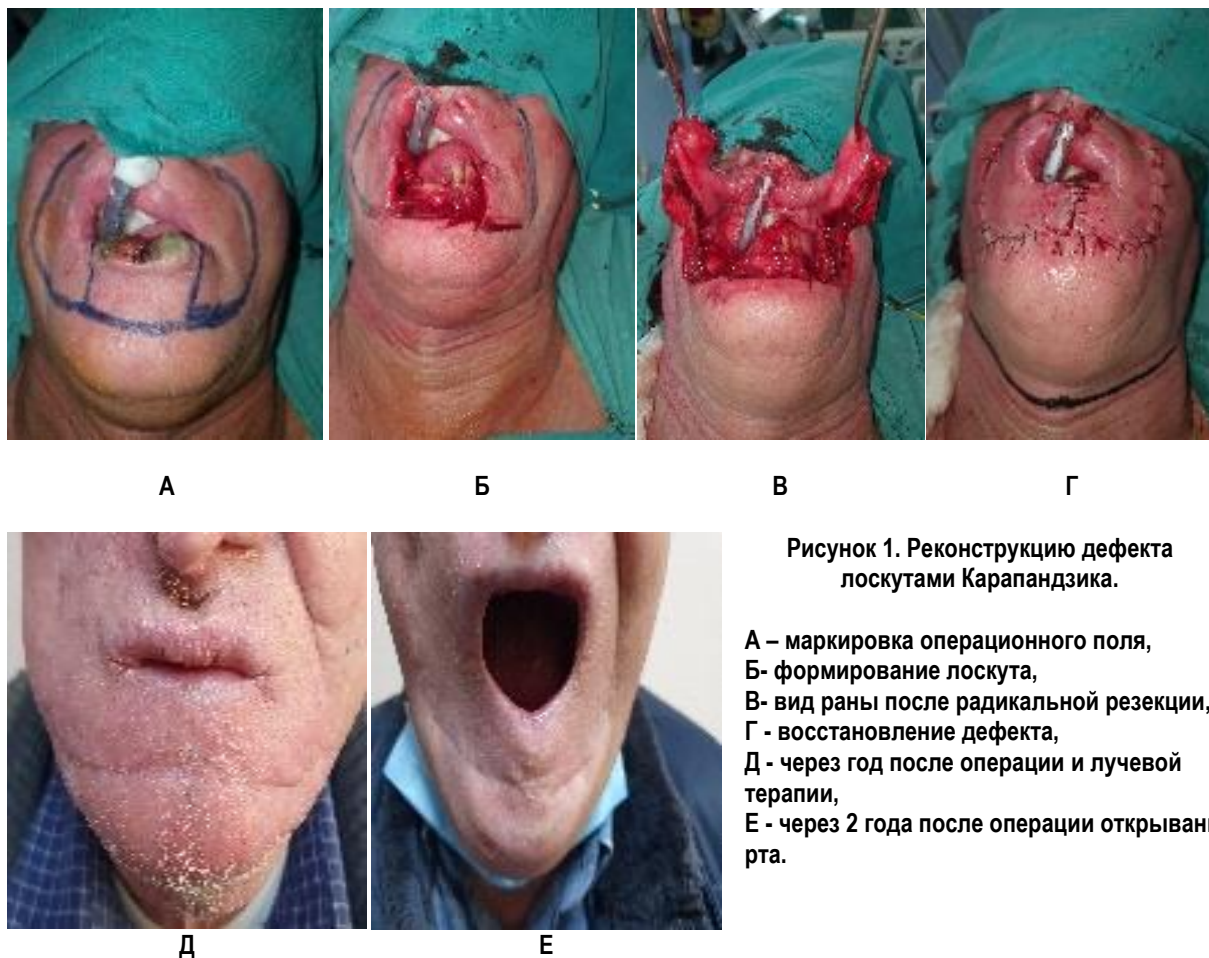


Рисунок 1. Реконструкцию дефекта лоскутами Карапандзика.

А – маркировка операционного поля,  
 Б- формирование лоскута,  
 В- вид раны после радикальной резекции,  
 Г - восстановление дефекта,  
 Д - через год после операции и лучевой  
 терапии,  
 Е - через 2 года после операции открывание  
 рта.

#### Обсуждение.

Губы составляют преобладающую часть нижней трети лица, которая является ее важной эстетической единицей. Помимо эстетики губы играют роль в устной речи, глотании, артикуляции и эмоциональном выражении. В частности, нижняя губа контролирует моторику и действует как барьер для протекания слюней. Основная цель реконструкции губ – восстановить функциональность, симметрию и контур.

В литературе описано множество различных методов реконструктивных операций на нижней губе при ее местнораспространенных опухолей. Результативность способов хейлопластики различна и зависит от вида дефекта, возраста и конституциональных особенностей больного, выбора способа восстановления, мастерства хирурга, традиции клиники и других факторов.

Необходимым условием для заживления ран при реконструкции обширных дефектов нижней губы с использованием васкуляризованных лоскутов является отсутствие натяжения тканей в зонах соединения лоскутов по средней линии. Классические методы пластики не всегда способны обеспечить эти требования. Поэтому изучив специальную литературу, мы выбрали методику Karapandzic, которая, по нашему мнению, могла соответствовать этим требованиям.

Лоскут Карапандзика один из полезных методов реконструкции крупных дефектов нижней губы. Впервые он был использован Карапандзиком в 1974 году (5). Этот лоскут использовался как модификация веерного

лоскута Гиллиса (9), который приводил к денервации губ. Этот недостаток классической версии был преодолен с помощью лоскута Карапандзика, также известного как сосудисто-нервный веерный лоскут. В этой модификации нервы, как сенсорные, так и моторные, а также кровеносные сосуды к лоскуту сохраняются. Обычно формируется два лоскута, по одному каждой стороны дефекта, продвигается одновременно к дефекту и соединяется в центре. Этот лоскут полезен при больших дефектах от половины до двух третей нижней губы, однако может использоваться и при полных дефектах. Реконструкция достигается путем вращения двухстороннего лоскута верхней губы и пероральной ткани как снизу, так и медиально.

Что касается техники формирования лоскута, нужно тщательно отметить носогубные, губно-нижнечелюстные складки пациента. Линию разрезов следует провести с двух сторон от основания крыла носа вдоль носогубных и далее губно-нижнечелюстных складок для обеспечения достаточного вращения лоскута. Разрез делается через кожу с последующим осторожным тупым рассечением подкожной клетчатки для выявления ветвей лицевой артерии. Круговая мышца рта аккуратно рассекается, чтобы отделить ее от прилегающих мягких тканей и получить необходимую подвижность лоскута. Степень медиальной ротации лоскута зависит от локализации дефекта на нижней губе. Если дефект медиальный, оба лоскута следует повернуть одинаково, а если медиально-латеральный, вращение контралатерального лоскута должно быть

больше, чтобы минимализировать деформацию нижней губы.

Основное преимущество этого лоскута перед другими методами состоит в том, что его можно использовать для восстановления даже полного дефекта нижней губы в одноэтапном хирургическом вмешательстве. При этом лоскуте сохраняется ощущение губы и двигательные функции. Основным недостатком лоскута является то, что он может вызвать микростомию при больших дефектах губы, но это можно исправить с помощью корректирующей комиссуропластики [1,2]. В нашем случае была незначительная микростомия, но не была устранена, так как пациента это беспокоило в незначительной степени, поскольку это не влияло на его оральные функции.

#### **Заключение.**

Реконструкция губы с использованием лоскута Карапандзика может считаться альтернативным методом при больших опухолевых поражениях, особенно на нижней губе, поскольку ее можно выполнить в один этап, а также быстро и безопасно. Кроме того, этот метод позволяет сохранить сосудисто-нервную ножку, обеспечивает хорошие результаты с функциональной и эстетической точек зрения. Основным недостатком лоскута является наличие микростомии на раннем послеоперационном периоде, но со временем ситуация становится приемлемой

**Вклад авторов:** Все авторы внесли равный вклад в написание этой статьи.

**Финансирование:** Никакого стороннего финансирования не предоставлялось.

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

**Информация о публикации:** Данный материал не публиковался в других изданиях и не рассматривается в других изданиях.

#### **Литература:**

1. *Closmann J., Pogrel M., Schidt B.* Reconstruction of perioral defects following resection for oral squamous cell carcinoma // *J.Oral Maxillofac Surg.* 2006. 64. 367-374.
2. *De Azevedo D., Nagassaki E.* Lower lip reconstruction using the Karapandzic technique // *Rev. Bras. Gir. Plast.* 2013. 28. 168-171.
3. *Ethunandan M., Macpherson D. Santhanam V.* Karapandzic flap for reconstruction of lip defects // *J.Oral Maxillofac. Surg.* 2007. 65. 2512-2517.
4. *Ezzoubi M., Benbrahim A., Fihri J. et.al.* Reconstructin after tumour's excision in lips cancer: report of 100 cases // *Re. Laryngol. Otol. Rhinol.* 2005. 126(3). 141-146.
5. *Gillies H.D., Millard R.* Principles and art of plastic surgery // Boston Little, Brown & Co. 1957. p. 507-8.
6. *Karapandzic M.* Reconstruction of lip defects by local arterial flaps // *Br.J.Plast. Surg.* 1974. 27. 93-7.
7. *Lee P., Mountain R.* Lip reconstruction Curr // *Opin. Otolaryngol Head neck Surg.*, 2002. 8. 300-4.
8. *Patel K., Dang S., Singh R.* Lip reconstruction usin Karpandzic flap // *World J.Dent.* 2015. 6. 55-57.
9. *Veness M.J., Ong C., Cakir B. et.al.* Squamous cell carcinoma of the lip. Patterns of relapse and outcome: Reporting the Westmead Hospital experince // *Aust. Radiol.*, 2001, 41(2). 195-199.
10. *Webster K.C., Coffey R., Kelleber R.E.* Total and partical reconstruction of the lower lip with innervated muscle-bearing flaps // *Plast. Reconstr. Surg. Transplant Bull.* 1960. 25. 360-71.

#### **Контактная информация:**

**Рустамзаде Мехрибан Ализамин г.** -докторант Кафедры онкологии, Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку, Азербайджан.

**Почтовый адрес:** Азербайджан, AZ1078, г.Баку, ул.С. Вургуня 208

**E-mail:** dr.abdullayeva.nco@gmail.com

**Телефон:** +994705171313

Received: 27 April 2023 / Accepted: 10 August 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.033

UDC 616.133.3-007.271-089.873

## RECONSTRUCTION OF BILATERAL DOLICHOARTERIOPATHY OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY: CASE REPORT

**Yerbol K. Dogalbaev**<sup>1-3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8239-563X>

**Alesandr B. Fursov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6992-8646>

**Tokan A. Sultanaliev**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1732-9489>

**Irlan N. Sagandykov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9597-198X>

**Serik S. Suleymenov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4103-4130>

**Kuralay B. Ilbekova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9950-9808>

<sup>1</sup> NJSC "Semey Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> National research oncology center, Center for vascular surgery, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Corporate Foundation University Medical Center, Intervention radiology unit, Astana, Republic of Kazakhstan.

### Summary

Currently, in patients with bilateral dolichoarteriopathy of the internal carotid artery (DICA), the optimal tactics of surgical treatment has not been determined. We report the case of a 59-year-old woman with a history of transient ischemic attack. The patient was examined, ultrasound duplex scanning (USDS) of the brachiocephalic arteries revealed a bilateral DICA with an acceleration of the linear blood flow velocity (LBFV) at the site of angulation, up to 1.7 m/s on the right, up to 1.6 m/s on the left. Computed tomography (CT) of intra- and extracranial arteries with contrast confirmed the presence of a DICA. The patient was operated stage-by-stage on both sides.

USDS of the carotid arteries (CA) and CT of the extra- and intracranial arteries with contrast were performed 6 months after the second operation. Both showed normal results.

The result of surgical treatment of bilateral DICA showed that the right treatment tactics can lead to regression of cerebral and focal neurological symptoms.

**Keywords:** Dolichoarteriopathy, internal carotid artery, stroke.

### Резюме

## РЕКОНСТРУКЦИЯ ДВУСТОРОННЕЙ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИЗВИТОСТИ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Ербол К. Догалбаев**<sup>1-3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8239-563X>

**Александр Б. Фурсов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6992-8646>

**Токан А. Султаналиев**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1732-9489>

**Ирлан Н. Сагандыков**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9597-198X>

**Серик С. Сулейменов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4103-4130>

**Құралай Б. Ілбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9950-9808>

<sup>1</sup> Медицинский университет Астана, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Национальный научный онкологический центр, центр сосудистой хирургии, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Корпоративный фонд University Medical Center, Отделение интервенционной радиологии, г. Астана, Республика Казахстан.

В настоящее время у больных с двусторонней патологической извитостью (ПИ) внутренней сонной артерии (ВСА) не определена оптимальная тактика хирургического лечения. Мы сообщаем о клиническом случае 59-летней женщины с транзиторной ишемической атакой в анамнезе. При обследовании у больной, на ультразвуковом дуплексном сканировании (УЗДС) брахиоцефальных артерий (БЦА) выявлена двусторонняя ПИ ВСА с ускорением линейной скорости кровотока (ЛСК) в месте ангуляции, до 1,7 м/с справа, до 1,6 м/с слева. Компьютерная томография (КТ) интра- и экстракраниальных артерий с контрастированием подтвердила наличие ПИ ВСА. Больная оперирована поэтапно с обеих сторон.

Через 6 месяцев после повторной операции выполнили УЗДС сонных артерий и КТ экстра- и интракраниальных артерий с контрастированием. Оба показали нормальные результаты.

Результат хирургического лечения двусторонней ПИ ВСА показал, что правильная лечебная тактика может привести к регрессу общемозговой и очаговой неврологической симптоматики.

**Ключевые слова:** Патологическая извитость, внутренняя сонная артерия, инсульт.

Түйіндеме

**ІШКІ ҰЙҚЫ АРТЕРИЯСЫНЫҢ ЕКІ ЖАҚТЫ ПАТОЛОГИЯЛЫҚ  
БҰРАЛУЫН ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ****Ербол К. Догалбаев<sup>1-3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8239-563X>**Алесандр Б. Фурсов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6992-8646>**Токан А. Султаналиев<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1732-9489>**Ирлан Н. Сагандыков<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9597-198X>**Серик С. Сулейменов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4103-4130>**Құралай Б. Ілбекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9950-9808><sup>1</sup> Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан Республикасы;<sup>2</sup> Ұлттық ғылыми онкология орталығы, тамырлы хирургия орталығы, Астана, Қазақстан Республикасы;<sup>3</sup> University Medical Center корпоративтік қоры, интервенциялық радиология бөлімшесі, Астана, Қазақстан Республикасы.

Қазіргі уақытта ішкі ұйқы артериясының (ІҰА) екі жақты патологиялық бұралуы (ПБ) бар науқастарда хирургиялық емдеудің оңтайлы тактикасы анықталмаған. Біз өтпелі ишемиялық ұстамамен ауыратын 59 жастағы әйелдің клиникалық жағдайын хабарлаймыз. Науқасты тексерген кезде брахицефалиялық артерияларды ультрадыбыстық дуплексті сканерлеуде (УДДС) ІҰА екі жақты ПБ бұрыштық жерде қан ағымының сызықтық жылдамдығының үдеуімен, оң жақта 1,7 м/с дейін, сол жақта 1,6 м/с дейін. Контрастты интра- және экстракраниальды артериялардың компьютерлік томографиясы (КТ) ІҰА ПБ болуын растады. Науқасқа екі жаққа да кезең-кезеңімен ота жасалды.

Қайта операциядан кейін 6 ай өткен соң ұйқы артерияларының УДДС және контрастпен интра- және экстракраниальды артериялардың КТ жасалды. Екеуі де қалыпты нәтиже көрсетті.

ІҰА екі жақты ПБ хирургиялық емдеу нәтижесі дұрыс емдеу тактикасы церебральды және ошақты неврологиялық симптомдардың регрессиясына әкелуі мүмкін екенін көрсетті.

**Түйінді сөздер:** Патологиялық бұрмалану; ішкі ұйқы артериясы; инсульт;

**Bibliographic citation:**

Dogalbaev Ye.K., Fursov A.B., Sultanaliyev T.A., Sagandykov I.N., Suleymenov S.S., Ilbekova K.B. Reconstruction of bilateral dolichoarteriopathy of the internal carotid artery: case report // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 274-277. doi 10.34689/SH.2023.25.4.033

Догалбаев Е.К., Фурсов А.Б., Султаналиев Т.А., Сагандыков И.Н., Сулейменов С.С., Ілбекова Қ.Б. Реконструкция двусторонней патологической извитости внутренней сонной артерии: клинический случай // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 4 (Т.24). С. 274-277. doi 10.34689/SH.2023.25.4.033

Догалбаев Е.К., Фурсов А.Б., Султаналиев Т.А., Сагандыков И.Н., Сулейменов С.С., Ілбекова Қ.Б. Ішкі ұйқы артериясының екі жақты патологиялық бұралуын қалпына келтіру: клиникалық жағдай // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б. 274-277. doi 10.34689/SH.2023.25.4.033

**Introduction**

Dolichoarteriopathy of the internal carotid artery (DICA) includes three types: kinking, coiling and elongation. DICA occurs in 10-25% of the general population [11]. In almost half of the cases, DICA is bilateral [3]. To date, there are two theories of DICA, the first is a violation of the process of embryonic development (congenital), and the second is morphological changes with age (acquired), leading to lengthening of the artery [2, 11]. DICA may remain asymptomatic or may cause cerebrovascular accident (CVA) with the development of neurological symptoms [10, 11]. DICA leads to accelerated blood flow and loss of laminar properties and insufficient blood supply to the brain [8]. Another mechanism is the narrowing of the lumen at the site of the inflection of the artery - septal stenosis, which is analogous to stenosis of the vessel lumen in atherosclerosis. Surgical treatment of symptomatic DICA gives better results than medical treatment [5]. Currently, there is no single standard for the diagnosis and treatment of patients with DICA. According to some authors, the indications for surgical treatment are the acceleration of the

linear blood flow velocity (LBFV) max > 1.5 m/s and the presence of the CVA clinic [1]. Asymptomatic patients with DICA are not operated on. There are several methods of surgical reconstruction on the carotid artery (CA) with DICA, and these procedures include end-to-end anastomosis with resection, caudal end-to-side reimplantation of the ICA to the common carotid artery, ICA resection with bypass grafting [1,11].

The choice of surgical reconstruction method depends on the type of DICA. Currently, there is no recommendation on the method and sequence of surgical treatment of bilateral DICA. In this article, we present a case of successful surgical treatment of bilateral DICA.

**Case report.** A 59-year-old patient comes to our hospital with dizziness and headaches. From the anamnesis of the disease, an episode of transient ischemic attack dated October 1, 2020, with a temporary movement disorder in the left upper and lower limbs, which recovered within 24 hours. The patient was examined, ultrasound duplex scanning (USDS) of the brachiocephalic arteries revealed a bilateral DICA with an acceleration of the LBFV at the site of angulation,





Figure 1. CT of intra- and extracranial arteries with contrast, 3D reconstruction (before surgical treatment).

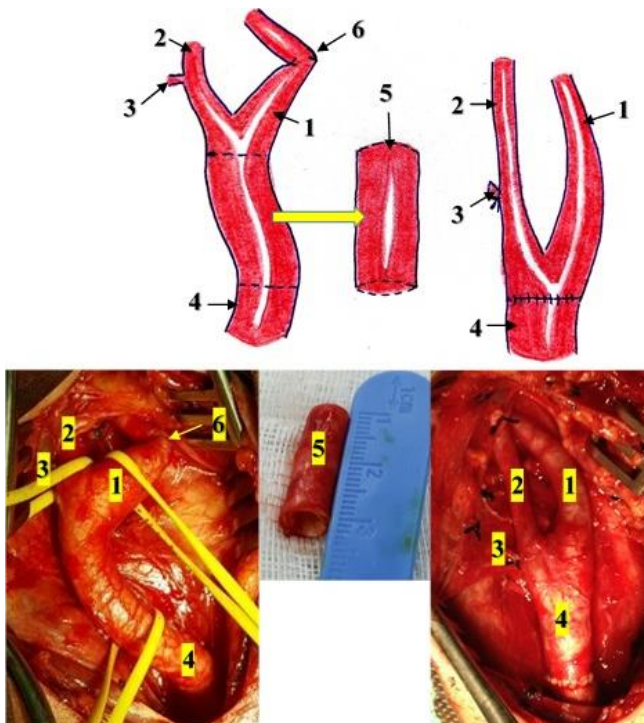


Figure 2. CCA resection with end-to-end anastomosis and bringing down the CCA bifurcation.

- 1 - internal carotid artery; 2 - external carotid artery;
- 3 - superior thyroid artery; 4 - common carotid artery;
- 5 - resected part of the common carotid artery
- 6 - deformed portion of the ICA (kinking)

up to 1.7 m/s on the right, up to 1.6 m/s on the left. Computed tomography (CT) of intra- and extracranial arteries with contrast as of 12/15/2020 confirmed the presence of a DICA (Fig. 1).

Clinical examination revealed systolic murmurs in the neck above the CCA on both sides. After a clinical discussion, it was decided to perform resection of the right common carotid artery (CCA) with bringing down the bifurcation of the CCA (Fig. 2).

The resected section of the CCA was 2 cm. Clamping time of the CCA 12 min. The patient was discharged on the fourth day after the operation while taking aspirin. On an outpatient examination after 4 weeks after surgery, the patient had headaches and dizziness, there were periodic episodes of numbness in the right upper limb. It was decided to hospitalize the patient for surgical treatment on the second side. Performed resection of the left CCA with bringing down the bifurcation of the CCA. The resected section of the CCA was 2.1 cm. The time of cross-clamping of the CCA was 13 minutes. The postoperative period was uneventful, the patient was discharged on the fourth day after the operation while taking aspirin. USDS of the carotid arteries and CT of the extra- and intracranial arteries with contrast were performed 6 months after the second operation (Fig. 3). Both showed normal results. Also, during the observation period, general cerebral and focal symptoms were stopped.

**Discussion.** Clinical improvement in the presented case confirms the correct choice of surgical treatment. To date, there is little publication on the treatment of bilateral DICA, where the treatment method is resection of the CCA with bringing down the bifurcation of the CCA. A literature search of the PubMed database was carried out. The search depth was 20 years (2002–2022). A total of 376 scientific publications were found, of which 4 articles were selected. But in these publications, resection of the common carotid artery was combined with ligation of the external carotid artery. Or they performed a phased elimination of the tortuosity of the internal, then the common carotid artery with a combined lesion. The advantage of performing resection of the common carotid artery is the absence of clamping of the ICA, which contributes to the preservation of blood flow in the ICA through the ECA. According to some authors, it is impractical to perform resection of the ICA in a degeneratively altered part of the ICA with an end-to-end anastomosis since the greatest morphological changes in the artery wall are in the area of tortuosity and the CCA wall and the ICA mouth are subject to less morphological changes [4, 9]. ICA prosthetics is accompanied by a higher incidence of complications; therefore, this technique should be performed in the presence of absolute indices [4]. Considering the above data, in our clinical case, the choice of surgical treatment was CCA resection with end-to-end anastomosis with ICA redress. In addition, with this type of reconstruction, the geometric parameters of the artery are preserved, which is confirmed by a CT of intra- and extracranial arteries with contrast after the operation.

When performing surgical interventions on the carotid

arteries, there is a certain risk of ischemic brain damage when the carotid artery is clamped and embolized during surgery. In our case, surgery was performed under regional anesthesia. Regional anesthesia during operations on the vessels of the neck makes it possible to predict the development of ischemic and other intraoperative complications. Highly informative and simple intraoperative neuromonitoring that allows for immediate diagnosis of developing cerebral ischemia during surgery. The level of consciousness, speech clarity, language deviation, strength and ability to move in the contralateral limbs are assessed. In addition, according to a number of authors, there is a lower incidence of severe cardiovascular complications in the perioperative period compared with general anesthesia [6, 7].

**Conclusions.** The result of stage-by-stage surgical treatment of bilateral DICA showed that the correct treatment tactics can lead to regression of cerebral and focal neurological symptoms. The hemodynamic parameters of the ICA also recovered.

**Ethical approval.** Consent was obtained from the patient, and all identifying information has been omitted

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

**Funding.** The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

**Contribution of authors.** All authors equally participated in the research and writing of this article.

**Publication information.** The authors declare that this material has not been previously submitted for publication in other publications and has not been partially or completely copied from other sources.

**References:**

1. *Batrashov V. A., Yudaev S.S., Zemlyanov A.V.* Surgical correction of pathological tortuosities of internal carotid arteries: current state of the problem // Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow. 2021. T.16. P. 61-67. doi:10.25881/20728255\_2021\_16\_3\_61
2. *Di Pino L., Franchina A.G. et al.* Prevalence and morphological changes of carotid kinking and coiling in growth: an echo-color Doppler study of 2856 subjects between aged 0 to 96 years // *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021. T.37. P. 479–484. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-02014-0>
3. *Dilba K, van Dam-Nolen DHK, Crombag GAJC, et al.* Dolichoarteriopathies of the extracranial internal carotid artery: The Plaque At RISK study // *European Journal of Neurology.* 2021. T.28. P. 3133-3138. doi:10.1111/ene.14982
4. *Gavrilenko A.V., Abramyan A.V. et al.* Pathological tortuosity of the internal carotid artery: clinical picture, diagnosis and surgical treatment // *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2016. T.9. P. 29-33. doi:10.17116/kardio20169129-33
5. *Hao J., Zhang L., Lin K., et al.* Surgical Revascularization of Symptomatic Kinking of the Internal Carotid Artery // *Vascular and Endovascular Surgery.* 2016. T. 50. №7. P. 470-474. doi:10.1177/1538574416671246

**Contact information:**

**Dogalbaev Yerbol K.** – Vascular surgen, Corporate Foundation University Medical Center, Intervention radiology unit, Astana, Republic of Kazakhstan;

**Postal address:** Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Turan Ave., 36

**E-mail:** dek08.09.89@gmail.com

**Phone:** +7 747 508 09 89



**Figure 3.** CT of intra- and extracranial arteries with contrast, 3D reconstruction (after surgical treatment).

6. *Hye R.J., Voeks J.H. et al.* Anesthetic type and risk of myocardial infarction after carotid endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial // *Journal of vascular surgery.* 2016. T.64. P. 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.01.047>

7. *Kfoury E. et al.* Carotid endarterectomy under local and/or regional anesthesia has less risk of myocardial infarction compared to general anesthesia: an analysis of national surgical quality improvement program database // *Vascular.* 2015. T. 23. P. 113-119. doi:10.1177/1708538114537489

8. *Medvedeva L., Zagorulko O., et al.* An analysis of blood flow indicators in pathological kinked internal carotid arteries with their orthostatic and rotational positions // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019. T. 119. №8. P. 68-69. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908168>

9. *Paltseva E., Oskolkova S. et al.* The structure of the internal carotid artery wall in pathological tortuosity // *Pathology archive.* 2015. P. 77: 3-8. doi:10.17116/patol20157753-8

10. *Wang J, Lu J, Qi P, et al.* Association between kinking of the cervical carotid or vertebral artery and ischemic stroke/TIA // *Front. Neurol* 2022. T.13. doi:10.3389/fneur.2022.1008328

11. *Yu J.* Current Understanding of Dolichoarteriopathies of the Internal Carotid Artery: A Review // *Int J Med Sci.* 2017. T.14. №8. P.772-784. doi:10.7150/ijms.19229.



Received: 27 April 2023 / Accepted: 10 August 2023 / Published online: 31 August 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.034

UDC 618.2-06:616.9:616.24-0708

## **A CASE OF DÜHRING'S DERMATITIS HERPETIFORMIS ASSOCIATED WITH SARS - COV - 2**

**Nurgul K. Sultanova<sup>1,2</sup>, Nurlan K. Shaimardanov<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup> NJSC "Semey Medical University", Semey c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> City multidisciplinary hospital №1 of Semey city, Semey c., Republic of Kazakhstan.

### **Summary**

Clinical studies during the epidemic of a new coronavirus infection caused by SARS - CoV -2 confirm not only dermatropic skin lesions, but also complex immune-mediated skin complications of COVID -19, one of which is Dühring's herpetiform dermatitis.

To present a clinical case of Dühring's dermatitis herpetiformis, which developed against the background of a coronavirus infection, probably caused by the SARS - CoV - 2 virus.

Retrospective analysis of the medical history, interpretation of clinical and laboratory data in an 81-year-old patient with developed Dühring's dermatitis herpetiformis. Characteristic changes in the skin pathological process in a patient with Dühring's dermatitis herpetiformis made it possible to assume a tendency to a protracted severe course as a result of a coronavirus infection, leading to a protracted immunodeficiency state. The presented case will be of interest to therapists, infectious disease specialists, doctors of other specialties, as well as residents and students of medical universities.

**Key words:** *Dühring's dermatitis herpetiformis, coronavirus infection.*

### **Резюме**

## **СЛУЧАЙ ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА ДЮРИНГА, АССОЦИИРОВАННОГО С SARS-COV-2**

**Нургуль К. Султанова<sup>1,2</sup>, Нурлан К. Шаймарданов<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> Городская многопрофильная больница №1 города Семей, г. Семей, Республики Казахстан.

Клинические исследования в период эпидемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 подтверждают не только дермотропное поражение кожи, но и сложные иммуноопосредованные кожные осложнения COVID-19, одним из которых является герпетиформный дерматит Дюринга.

Представлен клинический случай герпетиформного дерматита Дюринга, у пациентки 81 года, развившегося на фоне коронавирусной инфекции, вероятно обусловленный вирусом SARS-CoV-2. Характерные изменения кожно-патологического процесса дали возможность предположить склонность к затяжному тяжелому течению, как следствие перенесенной коронавирусной инфекции, ведущей к затяжному иммунодефицитному состоянию. Представленный случай будет интересен для терапевтов, инфекционистов, врачей других специальностей, а также резидентов, студентов медицинских ВУЗов.

**Ключевые слова:** *герпетиформный дерматит Дюринга, коронавирусная инфекция.*

### **Түйіндеме**

## **SARS-COV-2-МЕН БАЙЛАНЫСТЫ ДЮРИНГ ҰШЫҚТӘРІЗДІ ДЕРМАТИТІ ЖАҒДАЙДЫҢ СИПАТТАМАСЫ**

**Нұргүл К. Сұлтанова<sup>1,2</sup>, Нұрлан Қ. Шаймарданов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> «Семей медициналық университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Семей қаласының №1 қалалық көпсалалы ауруханасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

SARS-CoV-2 тудырған жаңа коронавирустық инфекцияның эпидемиясы кезіндегі клиникалық зерттеулер терінің дермотропты зақымдануын ғана емес, сонымен қатар COVID-19 күрделі иммундық тері асқинуларын растайды, олардың бірі Дюринг ұшықтәрәзді дерматиті.

SARS-CoV-2 вирусынан туындаған коронавирустық инфекцияның үстінен дамыған ұшықтәрәзді Дюринг дерматитінің клиникалық жағдайының 81 жастағы науқаста презентациясы.

Дюринг ұшықтәрәзді дерматиті науқаста терінің патологиялық тән өзгерістері ұзаққа созылған ауыр ағымға бейімділік иммун тапшылығы жағдайына әкелетін коронавирустық инфекцияға байланысты деп болжауға мүмкіндік берді. Осы оқиға терапевт, инфекционист, басқа мамаң дәрігерлеріне және медициналық ЖОО студенттеріне, резиденттеріне қызығушылық көрсетеді.

**Түйін сөздер:** *Дюрингтің ұшықтәрәзді дерматиті, коронавирусты инфекция.*

**Bibliographic citation:**

Sultanova N.K., Shaimardanov N.K. A case of Dühring's dermatitis herpetiformis associated with SARS - CoV -2 // *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 278-281. doi 10.34689/SH.2023.25.4.034

Султанова Н.К., Шаймарданов Н.К. Случай герпетиформного дерматита Дюринга, ассоциированного с SARS-CoV-2 // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 4 (Т.24). С. 278-281. doi 10.34689/SH.2023.25.4.034

Султанова Н.К., Шаймарданов Н.К. SARS-CoV-2-мен байланысты Дюринг ұшықтәрізді дерматиті жағдайдың сипаттамасы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 4 (Т.25). Б. 278-281. doi 10.34689/SH.2023.25.4.034

**Introduction**

Studies around the world have identified a number of potential dermatological manifestations of COVID -19 [1-8]. Reports on the prevalence of skin manifestations in patients with COVID -19 range from less than 1% to more than 20% of patients [9-17]. Data from two large population-based studies suggest an incidence of skin manifestations in the range of 10% to 13% [13-14].

The study assessed rash, rash stinging, rash erythematopapular, rash urticaria, and unusual hair loss [15].

One of the most serious skin complications is Dühring's dermatitis herpetiformis.

**Aim.** Presentation of a clinical case of Dühring's dermatitis herpetiformis resulting from a respiratory infection likely due to a virus SARS - CoV -2.

**Research methods.** Retrospective analysis of the medical history. Clinical interpretation of complaints, anamnesis of the disease, objective somatic status data, dynamic assessment of blood parameters.

**Description of the clinical case.**

Patient R., 81 years old, was in the hospital from 07.03.2023 to 17.03.2023. Diagnosed with Dühring's dermatitis herpetiformis. Complaints at admission to the presence of profuse rash and skin lesions on the legs and arms, intense and persistent skin itching during the day and night, burning and tingling, tightening and soreness of the skin in the lesions, sleep disturbance, weight loss (4 kg per month).

**Medical history:** has been ill for 2 years after suffering a coronavirus infection (2020), when rashes first appeared on the skin of the trunk, upper and lower extremities, accompanied by severe itching. The disease has nothing to do with it. The rash spread, the itching intensified. Since that time, she has been repeatedly treated on an outpatient and inpatient basis with a temporary improvement with a diagnosis of Dermatitis of unknown etiology. Last hospitalization in February 2023. Discharged with temporary improvement. Exacerbation does not connect with anything, possibly with an error in nutrition. Independently uses sinaflan ointment in combination with baby cream, suprastin tablets. There is no effect from the treatment. She turned to the polyclinic of the KVD on 07/03/2023. She was referred for inpatient treatment in a round-the-clock hospital.

**Anamnesis of life:** Grew and developed according to age. Of the past diseases, the patient notes colds, appendectomy (1981), hepatitis C (2016), coronavirus infection (2020). There were no injuries. There were no blood transfusions in the next six months. Concomitant pathology: ischemic heart disease. Angina pectoris. Arterial hypertension. Tricuspid valve insufficiency, atrophic gastritis.

Tuberculosis, sexually transmitted diseases denies. Hereditary history is not burdened. Allergy to sweets. Material and living conditions are satisfactory. Pensioner.

**General status:** General condition is satisfactory. The position is active. Consciousness is clear. Body temperature - 36.4 C, height - 157 cm, weight - 51.5 kg. Satisfactory nutrition. The musculoskeletal system is developed correctly. Dermographism red. Peripheral lymph nodes are not enlarged. The borders of the heart are expanded, the heart sounds are muffled. Pulse rhythmic 76 beats per minute. HELL 110/70 mm Hg. Nasal breathing, exhalation, inhalation is not difficult. Vesicular breathing in the lungs, no wheezing. The pharynx is calm, the tongue is moist, lined with a thick white coating at the root. The abdomen is soft and painless. The liver is not palpable, the spleen is not palpable. Diuresis is painless, free. The chair is issued, not daily, in 4-6 days.

**Local status:** At admission, the skin pathological process was acutely inflammatory, widespread, symmetrical with localization on the skin in the area of the shoulder blades, shoulders, lower back, buttocks, extensor surfaces of the upper and lower extremities. Against the background of erythematous spots of rounded shape with a clear contour of various sizes of copper-red color, in some places urticaria-like formations, pink- cyanotic foci, covered with serous-hemorrhagic crusts, grouped vesicles and blisters of different diameters. From 0.2 to 2 cm, tense with a dense cover, with serous contents, multiple rounded erosions, serous-hemorrhagic crusts, foci of secondary hyperpigmentation. Nikolsky's symptom is negative.

Yadasson's test with 5% iodine solution is positive.

On the basis of complaints, anamnesis of the disease, anamnesis of life, general status, local status, a positive Yadasson test, the diagnosis was made: Dühring's dermatitis herpetiformis.

**Laboratory data**

From 03.03.23. Complete blood count: HGB (hemoglobin) -121, 3.90, color index - 0.9, WBC (leukocytes) -  $11.74 \cdot 10^9 / l$ , PLT (platelets) -  $195 \cdot 10^9 / l$ , stab 1%, segmented -60%, eosinophils -1, lymphocytes -36, monocytes - 2.0, ESR -5 mm/h.

General analysis of urine from 03.03. 23 years old - color - light yellow, specific gravity - 1010, no protein, squamous epithelium 0-0 in the field of view, leukocytes 1-1 in the field of view,

From 03.03.23 biochemical blood test: total protein - 67.4 g / l glucose - 4.40, ALT - 9.2, AST-12.2, total bilirubin - 4.69, cholesterol - 5.75.

From 03.07.23 smear-imprint on acantholytic cells and eosinophils - acantholytic cells were not found, eosinophils - 42%;

Fluorography from 10.02.23. without pathology, vaccinated.

ELISA dated March 9, 2023. Ig detected A - antibodies to tissue transglutaminase.

**Treatment:** mode 2; table number 15 (general). Gluten-free diet: exclusion of products from wheat, rye, oats, barley, millet and other cereals, seafood rich in iodine, as well as limiting the use of table salt; refusal to take iodine-containing (halogen-containing) drugs.

**Treatment:** Loratal 10 mg 1 tablet 1 time per day, per os. (antihistamine)

Allergopress 20 mg - 1.0 IM once a day (antihistamine)

Sodium chloride solution - 0.9% -200 ml + prednisolone 120.0 mg IV drip once a day (desensitizing)

Sodium thiosulfate solution 30% 5.0 ml IV 1 time per day.

Ascorbic acid solution 5% 2.0 ml IM once a day (antioxidant).

Omevast 20 mg once a day, in the morning per os. (proton pump inhibitor).

Ursocid 250 mg 1 capsule 1 time per day, per os. (hepatoprotector).

Lactulose 30 ml once a day, per os. (laxative).

**Outwardly:** Treatment with a solution of potassium permanganate 1%, methylene blue 1%, nobetasone ointment 0.1%, zinc paste - externally 2 times a day.

**During the course of the treatment, we came to the following conclusions :**

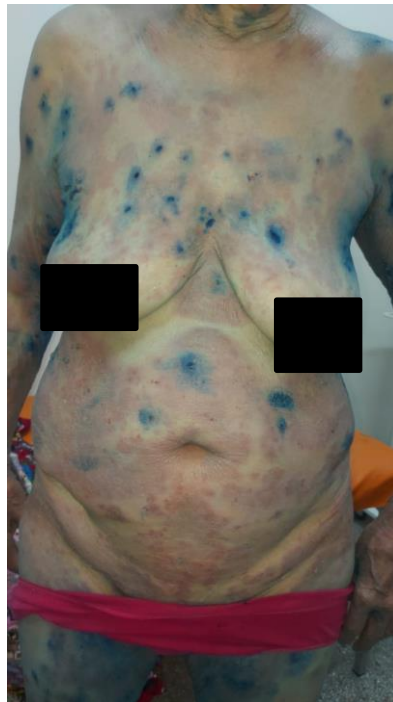
1. Dermatitis herpetiformis (HD) is a rare dermatosis that is more common in northern Europeans. It usually occurs between the ages of 25 and 55. Women get sick less often than men. In our clinical case, Dühring's dermatitis herpetiformis currently has a tendency to "growing up" of the disease. It is now common in women.

2. The pathological process after a coronavirus infection is prone to a protracted severe course, as a result of a coronavirus infection, leading to a protracted immunodeficiency state.

4. As a result of an immunodeficiency state, the skin pathological process is difficult to respond to traditional therapy. Erosions are poorly epithelialized



**1 photo.** On the lateral surface of the abdomen on dry infiltrated skin, there are blisters measuring 0.5-1.5 cm in diameter; erosions, hemorrhagic crusts, papules ranging in size from 0.5 to 2.0 cm in diameter.



**2 photo.** The pathological process spreads to the skin of the chest, abdomen, upper and lower extremities. Papular rash from 0.5 to 1.5 cm in diameter, vesicles, blisters, erosions, hemorrhagic crusts, excoriations.



**3 photo.** On the skin of the right breast there are fresh blisters, erosions, serous crusts, and a papular rash.

The presented case will be of interest to therapists, infectious disease specialists, doctors of other specialties, as well as residents and students of medical universities.

**Authors' contributions:**

All authors made equal contributions to the writing of this article.

**Funding:** No third party funding was provided.

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

**Publication information:** This material has not been published in other publications and is not under consideration in other publications.

**Literature:**

1. Calvin Casas C., Catala A., Carretero Hernandez G. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases // Br. J. Dermatol. 2020. 183:71.

2. *Daneshgaran G., Dubin D.P., Gould D.J.* Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review // *Am J Clin Dermatol.* 2020. 21:627.
3. *de Masson A., Bouaziz J.D., Sulimovic L. et al.* Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic; A retrospective nationwide study from France // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020. 83:667.
4. *Freeman E.E., McMahon D.E., Lipoff J.B. et al.* Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries // *J Am Acad Dermatol.* 2020. 83:486.
5. *Freeman E.E., McMahon D.E., Fitzgerald M.E. et al.* The American Academy of Dermatology COVID-19 registry: Crowdsourcing dermatology COVID-19 // *J Am Acad Dermatol.* 2020. 83:509.
6. *Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al.* Clinical Characteristics of Cutaneous Disease 2019 in China // *N Engl J Med.* 2020. 382:1708.
7. *Madigan L.M., Micheletti R.G., Shinkai K.* How Dermatologists Can learn and Contribute at the Leading Edge of the COVID-19 Global Pandemic // *JAMA Dermatol.* 2020. 156:733.
8. *Marzano A.V., Genovese G., Moltrasio C. et al.* The clinical spectrum of COVID-19 associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients // *JAM Acad Dermatol.* 2021. 84:1356.
9. *Mascitti H., Jourdain P., Bleibtreu A. et al.* Prognosis of rash and chilblain-like lesions among outpatients with COVID -19: a large cohort study // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021. 40:2243.
10. *Rajan M.B., Kumar M.P., Bhardwaj A.* The trend of cutaneous lesions during COVID-19 pandemic: lessons from a meta-analysis and systematic review // *Int J Dermatol.* 2020. 59:1358.
11. *Recalcati S., Gianotti R., Fantini F.* COVID-19: The experience from Italy // *Clin Dermatol.* 2021. 39:12.
12. *Recalcati S.* Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective // *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2020. 34:e 212.
13. *Sameni F., Hajikhani B., Yaslianifard S. et al.* COVID-19 and Skin Manifestations: An Overview of case Reports / Case Series and Meta-Analysis of Prevalence Studies // *Front Med (Lausanne).* 2020. 7:573188.
14. *Sugai T., Fujita Y., Inamura E. et al.* Prevalence and patterns of cutaneous manifestations in 1245 COVID-19 patients in Japan a single- centre study // *J EUR Acad Dermatol Venerol.* 2022. 36:e522.
15. *Tan S.W., Tam Y.C., Oh C.C.* Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review // *JAAD Int* 2021. 2:119.
16. *Visconti A., Bataille V., Rossi N. et al.* Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection // *Br J Dermatol.* 2021. 184:880.
17. *Visconti A., Murray B., Rossi N. et al.* Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection during the Delta and Omicron waves in 348 691 UK users of the UK ZOE COVID Study app // *Br J Dermatol.* 2022. 187:900.

**Sultanova Nurgul Karibaevna** - Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Dermatovenereology and Immunology of Semey Medical University NCJSC, the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan.

**Postal address:** Republic of Kazakhstan Semey, Abay street 103.

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

**Contact phone:** +7 705 520 54 26

Получена: 16 Мая 2023 / Принята: 24 Июля 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.035

УДК 616-006.882.04

## МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ

**Майда М. Тусупбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3105-4450>

**Лейла М. Стабаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8598-1829>

**Гульназира Н. Иманбаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9091-4601>

**Райхан Ж. Ныгызбаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6264-1872>

**Сабина С. Абиева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7811-5367>

<sup>1</sup> НАО Карагандинский медицинский университет, Кафедра патологии,  
г. Караганда, Республика Казахстан;

### Резюме

**Актуальность.** Хорионкарцинома является редкой злокачественной трофобластической опухолью, имеющее агрессивное течение, быстро прогрессирует и рано даёт метастазы, к сожалению, поздно диагностируется. Нередко хорионкарцинома является случайная находкой, ограниченной плацентой, без признаков распространения на организм матери или ребенка, но порой диагностируется поздно и при наличии множественных метастазов.

**Цель.** Ознакомить с особенностями морфологической диагностики хорионкарциномы.

**Методы.** В статье описан клинический случай пациентки с хорионкарциномой матки. Представлены данные патоморфологического исследования.

**Результаты.** Данный клинический случай демонстрирует, что при выявлении пролиферирующего трофобласта без хориальных ворсин через 2-3 месяца или в позднем сроке после родов или аборта необходимо учитывать возможность наличия злокачественной опухоли трофобласта, что требует осторожности при гистологическом исследовании операционно-биопсийного материала.

**Заключение.** Хотя частота послеродовой хорионкарциномы крайне низка, для ранней диагностики послеродовой хорионкарциномы и улучшения прогноза необходимо тщательное послеродовое гистологическое обследование плаценты и мониторинг уровня  $\beta$ -человеческого хорионического гонадотропина в крови у беременных и женщин из группы высокого риска.

**Ключевые слова:** хорионкарцинома, клинический случай хорионкарциномы, патология трофобласта, патоморфологическое исследование.

### Summary

## MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF A TROPHOBLASTIC TUMOR

**Maida M. Tussupbekova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3105-4450>

**Leila M. Stabayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8598-1829>

**Gulnazira N. Imanbayeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9091-4601>

**Raikhhan Zh. Nygyzbayeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6264-1872>

**Sabina S. Abieva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7811-5367>

NCJSC «Karaganda Medical University», Department of Pathology, Karaganda c., the Republic of Kazakhstan.

**Relevance:** Chorioncarcinoma is a rare malignant trophoblastic tumor that has an aggressive course, progresses rapidly and metastasizes early, unfortunately, it is diagnosed late. Chorioncarcinoma is often an accidental finding, limited to the placenta, with no signs of spreading to the mother or child's body, but sometimes it is diagnosed late and in the presence of multiple metastases.

**Aim.** is to familiarize with the features of the morphological diagnosis of chorioncarcinoma.

**Methods:** The article describes a clinical case of a patient with chorioncarcinoma of the uterus. The data of a pathomorphological study are presented.

**Results:** This clinical case demonstrates that when a proliferating trophoblast without chorial villi is detected 2-3 months later or later after childbirth or abortion, it is necessary to take into account the possibility of a malignant tumor of the trophoblast, which requires caution during histological examination of surgical biopsy material.

**Conclusion:** Although the frequency of postpartum choriocarcinoma is extremely low, for early diagnosis of postpartum choriocarcinoma and improvement of prognosis, a thorough postpartum histological examination of the placenta and monitoring of the level of beta-human chorionic gonadotropin in the blood of pregnant women and high-risk women is necessary.

**Keywords:** chorioncarcinoma, clinical case of chorioncarcinoma, trophoblast pathology, pathomorphological study.



Түйіндеме

**ТРОФОБЛАСТИКАЛЫҚ ІСІКТІҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІ****Майда М. Тусупбекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3105-4450>**Лейла М. Стабаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8598-1829>**Гульназира Н. Иманбаева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-9091-4601>**Райхан Ж. Ныгызбаева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-6264-1872>**Сабина С. Абиева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-7811-5367>Патология кафедрасы, Қарағанды медицина университеті КеАҚ,  
Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

Түйіндеме

**Өзектілігі:** Хорионкарцинома-сирек кездесетін қатерлі трофобластикалық ісік, агрессивті ағымы бар, тез дамиды және ерте метастаз береді, өкінішке орай, кеш диагноз қойылады. Көбінесе хорионкарцинома-бұл плацентамен шектелген, ананың немесе баланың денесіне таралу белгілері жоқ кездейсоқ нәтиже, бірақ кейде кеш диагноз қойылады және көптеген метастаздар болған кезде.

**Зерттеудің мақсаты** - хорионкарциноманың морфологиялық диагностикасының ерекшеліктерімен таныстыру.

**Әдістері:** мақалада жатыр хорионкарциномасы бар науқастың клиникалық жағдайы сипатталған. Патоморфологиялық зерттеу деректері ұсынылған.

**Нәтижелер:** бұл клиникалық жағдай 2-3 айдан кейін немесе босанғаннан немесе түсік түсіргеннен кейін хориальды вилласыз пролиферацияланатын трофобластты анықтаған кезде операциялық-биопсиялық материалды гистологиялық зерттеу кезінде сақтықты қажет ететін қатерлі трофобласт ісігінің болу мүмкіндігін ескеру қажет екенін көрсетеді.

**Қорытынды:** босанғаннан кейінгі хорионкарциноманың жиілігі өте төмен болғанымен, босанғаннан кейінгі хорионкарциноманы ерте диагностикалау және болжамды жақсарту үшін босанғаннан кейінгі плацентарлы гистологиялық тексеру және жүкті және жоғары қауіпті әйелдердегі қандағы β-адам хорионикалық гонадотропин деңгейін бақылау қажет.

**Түйінді сөздер:** хорионкарцинома, хорионкарциноманың клиникалық жағдайы, трофобласт патологиясы, патоморфологиялық зерттеу.

**Библиографическая ссылка:**

Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н., Ныгызбаева Р.Ж., Абиева С.С. Морфологическое обоснование трофобластической опухоли // Наука и Здравоохранение. 2023. 4 (Т.24). С. 282-286. doi 10.34689/SH.2023.25.4.035

Tussupbekova M.M., Stabayeva L.M., Imanbayeva G.N., Nygzybayeva R.Zh., Abieva S.S. Morphological substantiation of a trophoblastic tumor // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 282-286. doi 10.34689/SH.2023.25.4.035

Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н., Ныгызбаева Р.Ж., Абиева С.С. Трофобластикалық ісіктің морфологиялық негіздемесі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б. 282-286. doi 10.34689/SH.2023.25.4.035

**Введение:** Хорионкарцинома (хорионэпителиома) является злокачественной формой трофобластической болезни, развивающаяся в результате злокачественной трансформации эпителия хориона. Хорионкарцинома - это наиболее агрессивная форма гестационного трофобластического заболевания и обычно возникает у женщин детородного возраста, чаще всего в течение 1 года после аномальной беременности, родов, аборт, пузырного заноса из дифференцированного хориального эпителия или синцитиальных элементов, попадающих в ходе беременности, далее гематогенным путем и в другие органы.

Основным клиническим проявлением хорионкарциномы является кровотечение из основного узла опухоли или метастазов. Встречаются опухоли с длительно латентным течением. Отмечено, что первые

метастазы дают в легкие (80%), влагалище (30%), печень (10%), головной мозг (10%). Риск хорионкарциномы зависит от характера предыдущей беременности: в 50% случаев хорионкарцинома диагностируется после пузырного заноса, в 25% – после самопроизвольного выкидыша, в 22,5% – после нормальных родов, в 2,55% случаев – после эктопической беременности [1, 2]. Наличие опухоли сопровождается высоким титром хорионического гонадотропина в моче. Макроскопически опухолевая ткань имеет губчатую структуру, располагается в миометрии или в углах матки. Микроскопически характерен опухолевый полиморфизм, клеточный атипизм с причудливыми гигантскими клетками с уродливыми ядрами, выявляются двух- и многоядерные клетки синцитиотрофобласта, клетки расположены беспорядочно, ворсин не содержат, строма отсутствует

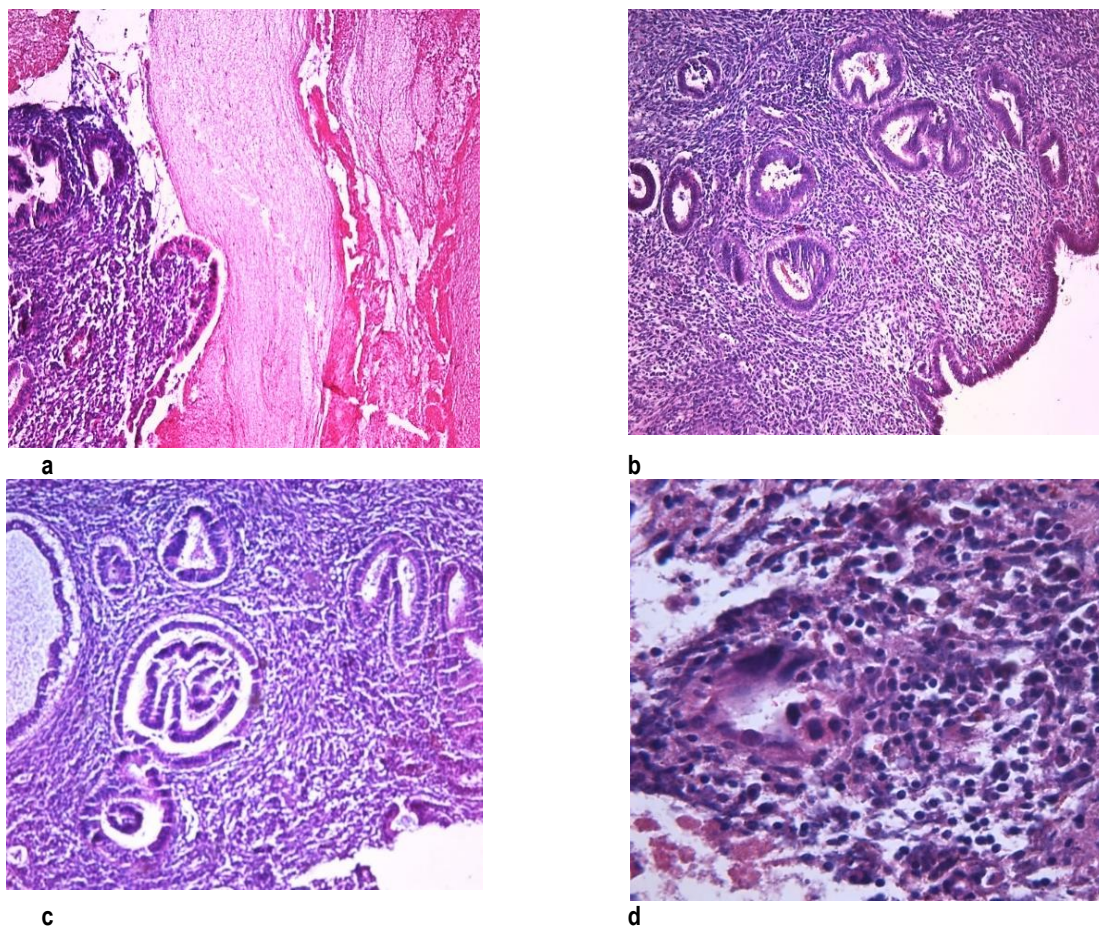
[1-3]. Подозревать наличие опухоли следует при гистологическом исследовании с выявлением пролиферирующего трофобласта без хориальных ворсин через 2-3 месяца или позже после родов или аборта [4].

**Клинический случай:** Пациентка А., 1975 г. р., наблюдалась в Областной клинической больнице г. Караганда (Казахстан). Обратилась с жалобами на кровянистые выделения из половых путей в течении одного месяца после родов. Из анамнеза: беременностей 5, медицинских аборт- 3, роды-2. Была проведена биопсия эндометрия, с последующим гистологическим исследованием. В октябре 2019 г. была проведена биопсия эндометрия и сделано заключение: «Обратное развитие эндометрия после беременности в фазе пролиферации с участками железисто-кистозной гиперплазии и полями очагового фиброза стромы. Феномен Ариас-Стеллы. Реактивный эндометрит». В связи с периодически продолжающимися жалобами на кровянистые выделения из половых путей, через полгода была проведена повторная биопсия, на основании гистологического исследования сделано заключение: «Хорионкарцинома матки. Обратное развитие эндометрия после беременности в фазе

пролиферации». Пациентка была направлена на дальнейшее ведение в онкологический диспансер г. Караганды. При проведении КТ-грудного отдела выявлены очаговые округлые образования в легких.

#### **Диагностика:**

**Гистологическое исследование:** в присланном материале обнаруживались пласты бесструктурной некротизированной ткани, среди которых выявляются пласты эндометрия, содержащие пролиферирующие железы в фазе пролиферации, среди них были участки ткани эндометрия с кистозно измененными, расширенными железами с фестончатым просветом. Строма уплотнена с лимфоидно-плазмоцитарной инфильтрацией. В серийных срезах встречаются единичные железы с высоким эпителием с крупными гиперхромными ядрами, занимающих почти всю цитоплазму клеток по типу феномена Ариас-Стеллы. Среди некротизированных масс имеются отдельные фрагменты фиброзированной стромы с умеренной лимфоидной инфильтрацией (рисунок 1).  
**Патоморфологическое заключение, октябрь 2019 г.:** Обратное развитие эндометрия после беременности в фазе пролиферации с участками железисто-кистозной гиперплазии и полями очагового фиброза стромы. Феномен Ариас-Стеллы. Реактивный эндометрит.



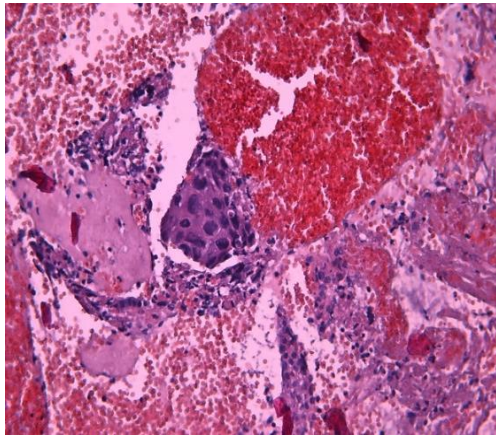
**Рисунок 1. Соскоб эндометрия:** а – некротизированная ткань;  
б – обратное развитие эндометрия в фазе пролиферации с лимфоидной инфильтрацией;  
с – кистозно расширенные железы; д – феномен Ариас-Стеллы.  
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: а, б – х 100, с – х 200, д – х 400.  
Микроскоп Leica DM1000 (Leica Microsystems CMS GmbH, Германия)



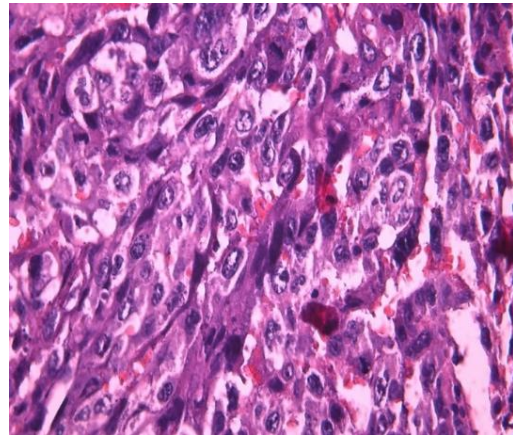
Повторная биопсия, ноябрь 2019 г.: В данном материале на серийных срезах среди бесструктурной некротизированной ткани и крови выявляются пласты опухолевой ткани с инвазивным ростом в миометрий, представленные группами атипических клеток, беспорядочно расположенных, различных размеров и причудливых форм с выраженным полиморфизмом, а также отдельные скопления клеток от вытянутых

округлых форм до гигантских клеток синцитиотрофобластического типа со светлой узкой цитоплазмой и причудливыми уродливыми гиперхромными ядрами. Среди них встречаются двух- и многоядерные клетки или же с ядрами неправильных лопастных форм.

В отдельных срезах в зоне опухолевой ткани выявляются атипические трофобластические клетки с инвазией в стенку сосудов (рисунок 2).



a



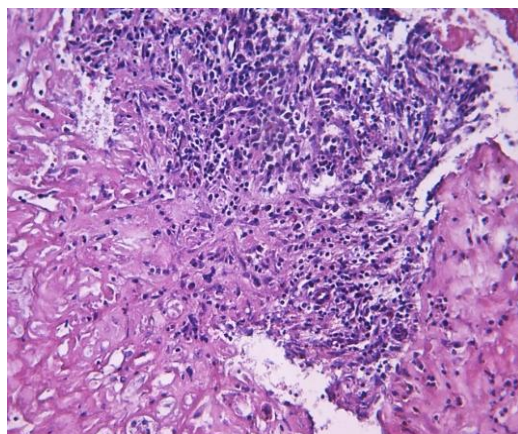
b

**Рисунок 2. Микроскопическая картина хорионкарциномы.**

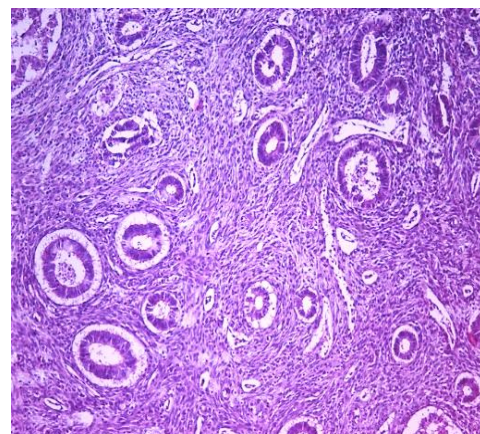
**a** – опухолевые клетки среди некротизированных структур и крови;  
**b** – причудливые атипические клетки синцитиотрофобласта с выраженным полиморфизмом.  
 Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: a – x 100, b – x 400.  
 Микроскоп Leica DM1000 (Leica Microsystems CMS GmbH, Германия)

В материале также имеются пласты эндометрия функционального слоя, соответствующие обратному развитию после беременности с железами фазы пролиферации, а также децидуальной ткани с выраженными дистрофическими изменениями с вакуолизацией цитоплазмы (рисунок 3).

На основании выявленной патоморфологической картины сделано следующее заключение: Хорионкарцинома матки. Обратное развитие эндометрия после беременности в фазе пролиферации.



a



b

**Рисунок 3. Обратное развитие эндометрия после беременности:**

**a** – дистрофически измененная децидуальная ткань с лимфоидной инфильтрацией после беременности;  
**b** – функциональный слой в фазе пролиферации.  
 Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: a – x 200, b x 100.  
 Микроскоп Leica DM1000 (Leica Microsystems CMS GmbH, Германия)

**Обсуждение**

Согласно, имеющимся публикациям на сегодняшний день, при развитии хорионкарциномы опухолевая ткань морфологически часто не определяется, что в свою

очередь усложняет верификацию патоморфологического диагноза. Такое положение объяснима как объемом взятого материала при биопсии, правильностью забора, локализацией

процесса (в углах матки), также и морфологической настороженностью, уровнем профессиональной подготовки врача-патоморфолога и акушер-гинекологов.

Следует отметить, что феномен Ариас-Стеллы является признаком гиперсекреции гонадотропинов, источником которых может быть синцитиотрофобласт ворсин при нормальной и внематочной беременности, пузырном заносе, хорионкарциноме или при приеме гормональных контрацептивов. Следовательно, этот феномен многозначен и не может служить прямым показателем трофобластической болезни, в связи с чем необходим комплексный подход оценки клинико-морфологических диагностических признаков с морфологическим обоснованием гистологической формы трофобластической болезни, что возможно только после гистологического исследования.

Выявленные пласты фиброзированной ткани и локализация опухоли в толще миометрия, инвазия атипичных трофобластов в стенку сосудов позволяют предположить, что опухоль развивалась из элементов синцитиотрофобласта еще при предшествующей беременности на основании отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, а настоящая беременность с активацией гормонального фона способствовала прогрессированию и озлокачествлению опухоли. В данном случае в ранние сроки послеродового периода наблюдается обратное развитие эндометрия после настоящей беременности, однако прямых маркеров оценки давности процесса не существует. В связи с этим подозрение на возможность наличия опухоли следует при наличии в анамнезе факторов риска развития трофобластической болезни и ее трансформации в опухолевый процесс и при выявлении пролиферирующего трофобласта без хориальных ворсин через 2-3 месяца или позже после родов или аборта необходимо тщательное гистологическое и клиническое исследование с использованием дополнительных методов (рентгенологическое, УЗИ, КТ) и мониторинг уровня  $\beta$ -человеческого хорионического гонадотропина в крови у беременных и женщин из группы высокого риска.

#### **Заключение**

Несмотря на крайнюю редкость частоты послеродовой хориокарциномы, для ранней диагностики послеродовой хориокарциномы и улучшения прогноза необходимо тщательное послеродовое гистологическое исследование плаценты, мониторинг уровня  $\beta$ -человеческого хорионического гонадотропина в крови у беременных и женщин из

группы высокого риска следует с учетом акушерско-гинекологического анамнеза.

**Вклад авторов:** все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов – не заявлен.**

**Сведения о публикации:** Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрение другими издательствами.

**Финансирование** сторонними организациями не осуществлялось.

#### **Литература:**

1. Кондриков Н.И., Барина И.В. Патология матки: руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: Практическая медицина, 2019. – 352 с. <https://www.books-up.ru/ru/book/patologiya-matki-9794584/> (Дата обращения: 12.02.2023)
2. Солопова А.Г., Макацария А.Д., Солопова А.Е., Егорова Е.С., Москвичёва В.С. Гестационная трофобластическая болезнь: факторы риска, современные методы диагностики и лечения // Акушерство, гинекология и репродукция. 2018. №2. С. 48-54.
3. Lok C., Frijstein M., van Trommel N. Clinical presentation and diagnosis of Gestational Trophoblastic Disease // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021 Jul. - 74.-P. 42-52. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.12.001. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33422446.
4. Mangla M., Singla D., Kaur H., Sharma S. Unusual clinical presentations of choriocarcinoma: A systematic review of case reports // Taiwan J Obstet Gynecol. 2017. 56(1). P.1-8. doi: 10.1016/j.tjog.2015.05.011. PMID: 28254207.

#### **References:**

1. Kondrikov N.I., Barinova I.V. *Patologiya matki: rukovodstvo dlya vrachei*. 2-e izd. M.: Prakticheskaya meditsina [Pathology of the uterus: a guide for doctors. M.: Practical Medicine], 2019. 352 p. <https://www.books-up.ru/ru/book/patologiya-matki-9794584/> (accessed: 12.02.2023)
2. Solopova A.G., Makatsariya A.D., Solopova A.E., Egorova E.S., Moskvicheva V.S. *Gestatsionnaya trofoblasticheskaya bolezni': faktory riska, sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya* [Gestational trophoblastic disease: risk factors, modern methods of diagnosis and treatment]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya* [Obstetrics, gynecology and reproduction]. 2018. №2. pp. 48-54. (accessed: 12.02.2023)

#### **Корреспондирующий автор:**

**Стабаева Лейла Медеубаевна** – PhD, кафедра патологии НАО «Медицинского университета Караганды» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Караганда, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан 100008, г. Караганда, ул. Гоголя 40.

**E-mail:** Stabaeva@qmu.kz

**Контактный тел.:** 7 701 3277033

**АЛИМБАЕВА ӘЛИЯ РАХМЕТУЛЛИНОВНА**  
**туғанына 55 жыл!**



1968 жылы 16 қыркүйекте ШҚО, Марқакөл ауданы, Қарой ауылында дүниеге келген. СММИ педиатрия факультетін бітірген (1991). 1991 жылдан облыстық балалар клиникалық ауруханасының педиатр-дәрігері. 1993 ж. № 3 қалалық перзентхананың неонатолог дәрігері қызметіне қабылданды. 1994 ж. госпиталдық педиатрия кафедрасының ассистенті лауазымына қабылданды. 2003 - кандидаттық диссертациясын қорғады. 2005 ж. "Тоқтамыс" оңалту орталығының негізін қалаушы және директоры. 2003 - 2007 жылдары - госпиталдық педиатрия кафедрасының завучы. 2007 - 2016 жылдары жалпы медицина факультетінің деканы болып жұмыс істеді. 2016 жылдан бастап қазіргі уақытқа дейін Д.М.

Түсіпова атындағы Педиатрия және медициналық оңалту кафедрасының меңгерушісі болып жұмыс істейді.

Төс белгілері мен марапаттаулары: «Денсаулық сақтау ісінің үздігі» (2010 ж), Денсаулық сақтау министрінің алғыс хаты «Қазақстан Республикасы азаматтарының денсаулық ісіне қосқан жеке үлесі мен мінсіз адал еңбегі үшін» (2019г), "Кәсіби үлесі үшін" (2020 ж), "Сала мақтанышы" (2020 ж) медальдарымен марапатталған. Семей қаласының әкімінің алғыс хаты «Мінсіз жемісті еңбегі, жоғары кәсіпқойлығы үшін» (2021 ж), «Денсаулық сақтау ісіне қосқан үлесі үшін» (2021г) төс белгісі, «Денсаулық сақтау ісінің үздігі» орденімен марапатталған (2022 ж), «Семей Медицина университетіне сіңірген еңбегі үшін» төсбелгісімен марапатталды (2023 ж.), «Жанашыр» орденімен марапатталды (2023 ж.).

200-ден астам ғылыми жұмыстардың авторы. 10-нан астам жұмыс ағылшын тілінде жарияланған. 5 докторлық және 5 магистрлік диссертация жетекшісі.

*Жас пен кәріге, жалпы адамзаттың бәріне көмек қолын созып, жанын қоярға жер таптырмай азаптаған ауруынан айықтырып, ақ халатты періштедей көз алдында көлбеңдей жүріп, жанына дауа, тәніне шипа болардай ем беріп, сөзінің тәттісімен, көзінің жақсысымен науқастың көңілін көтеріп, өмірге деген құлшынысын арттырып, ертелі-кеш ерінбей, ел үшін еңбек етіп, халықтың алғыс-сауабын арқалаған абзал жан **ӘЛИЯ РАХМЕТУЛЛИНОВНА бүгін 55 жасқа** толды. Ерөн еңбегіңізге, шипалы алақаныңызға, мейірімді жүрегіңізге алғысымыз шексіз.*

**Ізгі ниетпен : Д.М. Түсіпова атындағы Педиатрия және медициналық оңалту кафедрасының ұжымы.**

## Содержание

**COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА**

Inoue K., Fukunaga T., Apbassova M., Kawano N., Seksenbayev N., Toleuov E., Akkuzinova K., Karimova Zh., Moldagaliyev T., Ospanova N., Apbassova S., Chaizhunusova N., Shabdarbayeva D., Dyussupov A., Hoshi M.

Changes in the context of suicides among students in metropolis of Japan during THE COVID-19 pandemic: such discussion would be necessary in the Republic of Kazakhstan and each city  
**Руцкая-Морошан К.С., Абишева С.Т., Винник Т.В., Аубакирова Б.А., Айтказина А.Т., Әбішева А.Б., Ребриков П.И.**

Роль генно-инженерной биологической терапии и провоспалительных цитокинов в механизмах патогенеза коронавирусной инфекции (COVID-19)

**Bukharbayeva A.E., Myrkassymova A.K., Iskakova B.A., Izenkova A.K., Alekshcheva L.Z., Izenkova A.K., Yerdenova M.A., Zhussupov B.S., Karibayev K.B., Mergenova G.A., Assen A.A., Amirova L.B., Musrepova S.K., Mergenova G.A.**

Cross-sectional study of the level of public trust in various sources of information regarding COVID-19 and its association with socio-demographic characteristics and COVID-19 vaccine uptake among Kazakhstani population

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Раисова А.М., Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Коньисбекова А.У., Исмагулова М.А., Маденова С.С., Нефедова М.А., Татиева М.А., Ташенова Л.К., Калиаскарова К.С., Коньисбекова А.А., Алиева Ш.Б., Джакупова Г.М., Липкина Е.И., Надинская М.Ю.**

Возможности использования урсодезоксихолевой кислоты для профилактики развития атеросклероза и фиброза печени в рутинной практике у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

**Tuleutayeva R.Ye., Makhatova A.R., Kassymkan A.Ye., Zhumatay A.B., Kakytayeva A.E.**

The issues of drug interaction in combination pharmacotherapy in cardiological practice

**Svyatova G., Berezina G., Pashimov M., Mussagaliyeva A., Murtazaliyeva A., Danyarova L., Rakisheva A., Nurzhanova M.**  
 Population features of the genetic marker's distribution of the heart failure effectiveness therapy with SGLT2 inhibitors in the Kazakh population

**Bekenova N.B., Aitkaliev A.D., Sibagatova A.S., Alibekov S.R., Kassiyeva B.S.**

The role of SNCA gene polymorphisms in the development of cardiac autonomic neuropathy in individuals of Kazakh ethnicity

**Саршаев М.А., Бердиходжаев М.С., Турдалиева Б.С., Танбаева Г.З., Маханбетхан Ш.Ш., Жумабеков А.К., Лупежова А.Д., Баймуратова М.А., Мусабеков М.Г., Сулейманкулов Н.А., Суйеумбетов Д.Ш., Лактионова М.В.**  
 Факторы риска до и послеоперационных осложнений при интра-экстракраниальном атеросклеротическом поражении артерий

**Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Мұқаш Е.Ә., Дюсупов Алт.А., Булегенов Т.А., Әуенов М.Ә., Абдрахманов С.Т., Жариков А.Н., Корманбаева Г.А., Орынбасаров Ш.О.**

Пути улучшения результатов хирургического лечения диффузного токсического зоба

## Мазмұны

**COVID-19 - ӨЗЕКТІ ТАҚЫРЫП**

7-12 **Иноуе К., Фукунага Т., Апбасова М., Кайано Н., Сексенбаев Н., Толеуов Е., Аккузинова К., Каримова Ж., Молдагалиев Т., Оспанова Н., Апбасова С., Чайжунусова Н., Шабдарбаева Д., Дюсупов А., Хоши М.**  
 COVID-19 пандемиясы кезінде Жапонияның мегаполисіндегі студенттер арасындағы суицид контекстіндегі өзгерістер: Қазақстан Республикасы мен басқа да қалалар үшін мұндай қараудың қажеттілігі еді  
**Руцкая-Морошан К.С., Абишева С.Т., Винник Т.В., Аубакирова Б.А., Айтказина А.Т., Әбішева А.Б., Ребриков П.И.**

Гендік-инженерлік биологиялық терапияның және қабынуға қарсы цитокиндердің коронавирустық инфекцияның (COVID-19) патогенез механизмдеріндегі рөлі

24-32 **Бухарбаева А.Е., Мыркасымова А.К., Исакова Б.А., Изекенова А.К., Алекешева Л.Ж., Изекенова А.К., Ерденова М.А., Жусупов Б.С., Карибаев К.Б., Мергенова Г.А., Ассен А.А., Амирова Л.Б., Мусрепова С.К., Мергенова Г.А.**

Қазақстан тұрғындарының COVID-19 туралы әртүрлі ақпарат көздеріне сенім деңгейін және оның өлеуметтік-демографиялық сипаттамалармен және COVID-19-ға қарсы екпе алумен байланысын көлденең зерттеуі

**БІРТУМА ЗЕРТТЕУЛЕР**

33-41 **Раисова А.М., Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Коньисбекова А.У., Исмагулова М.А., Маденова С.С., Нефедова М.А., Татиева М.А., Ташенова Л.К., Калиаскарова К.С., Коньисбекова А.А., Алиева Ш.Б., Джакупова Г.М., Липкина Е.И., Надинская М.Ю.**

Алкогольсіз майлы бауыр ауруымен ауыратын науқастарда атеросклероз және бауыр фиброзы дамуының алдын алу үшін урсодексикол қышқылын қолдану мүмкіндіктері

**Тұлеутаева Р.Е., Махатова А.Р., Қасымқан А.Е., Жұматай А.Б., Какытаева А.Е.**

Кардиологиялық практикадағы аралас фармакотерапияның дәрілік өзара әрекеттесу мәселелері

49-58 **Святова Г., Березина Г., Пашимов М., Мусағалиева А., Муртазалиева А., Даниярова Л., Ракишева А., Нуржанова М.**  
 Қазақ тұрғындарының жүрек жеткіліксіздігі кезінде SGLT2 ингибиторларымен терапиясының тиімділігіндегі генетикалық маркерлері таралуының популяциялық ерекшеліктері

59-66 **Бекенова Н.Б., Айткалиев А.Д., Сибагатова А.С., Алибеков С.Р., Касиева Б.С.**

Синуклеин-альфа генінің (SNCA) полиморфизмдерінің қазақ ұлты адамдарындағы кардиальды автономды нейропатияның дамуындағы рөлі

67-76 **Саршаев М.А., Бердиходжаев М.С., Турдалиева Б.С., Танбаева Г.З., Маханбетхан Ш.Ш., Жумабеков А.К., Лупежова А.Д., Баймуратова М.А., Мусабеков М.Г., Сулейманкулов Н.А., Суйеумбетов Д.Ш., Лактионова М.В.**  
 Интра-экстракраниальды артериялардың атеросклеротикалық зақымдану кезіндегі операцияға дейінгі және кейінгі асқынулардың негізгі қауіп факторлары

77-85 **Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Мұқаш Е.Ә., Дюсупов Алт.А., Булегенов Т.А., Әуенов М.Ә., Абдрахманов С.Т., Жариков А.Н., Корманбаева Г.А., Орынбасаров Ш.О.**

Диффузды-токсикалық жемсауды хирургиялық емдеу нәтижелерін жақсарту жолдары



**Лактионова М.В., Арингазина А.М., Кульжанов М.К., Баймуратова М.А., Аскеров А.А., Хамидуллина З.Г., Смагина И.М.**

Разработка авторского опросника «Мониторинг выявления послеоперационных исходов» для предупреждения рецидивов генитального пролапса

**Шарипова М.Г., Танышева Г.А., Кыстаубаева А.С., Шаханова А.Т., Рыспаева Ж.А., Жаксылыкова З.К., Акимжанов К.Д., Кожаметова Д.К.**

Корректировка по полу плода при построении индивидуальных графиков для оценки риска задержки внутриутробного роста

**Ілбекова Қ.Б., Сайфулина Е.А., Самигатова А.О., Ибраева Д.С., Аумаликова М.Н., Казымбет П.К., Бахтин М.М., Догалбаев Е.К.**

Эпидемиология злокачественных новообразований среди женщин, проживающих в зоне влияния хранилищ радиоактивных отходов

**Dyussenova S.B., Sarmankulova G.A., Sabiyeva M.M., Tlegenova K.S., Kurilova V.V.**

The role of vitamine D in the clinic of chronic kidney disease in children

**Жетписбаева Х.С., Адрисова К.С., Жетписбаев Б.А., Иманбаева Н.Д., Аскарова К.М.**

Иммунологические аспекты патогенеза язвенного колита

**Kussainov A.M., Salmenbaeva A.B., Musulmanbek M.E., Bulegenov T.A., Omarov N.B., Akimzhanov K.D., Kuderbayev M.T., Kolyado V.B.**

The influence of important risk factors on the incidence of benign prostatic hyperplasia in the population of Kazakhstan

**Kosherbayeva L., Kurmanalina S., Akhtaeva N., Samambayeva A., Altynbekov K.**

Understanding autism spectrum disorders among the population of Kazakhstan

**Алтынбекова Г.И., Куттыбаев А.Д., Алтынбеков К.С.**

Некоторые особенности депрессий с суицидальным поведением в позднем возрасте (клинико-психопатологические и патопсихологические аспекты)

**Aubakirova S.K., Zhanaspaev M.A., Myssaev A.O., Prokazyuk A.A., Mussabekov A.S., Tlemisov A.S., Atudinov M.Zh.**

Treatment outcomes of intra-articular pilon fractures. Retrospective cross-sectional study

**Muratoglu M.**

Evaluation of forensic cases presented to the emergency medicine clinic between February 1, 2023, and March 30, 2023

**Kulembekova L.A., Kosherbaeva L.K., Imamatinova A.M., Tabarov A.B., Akhmetzhan A.D.**

Quality of health technology assessment reports in the Republic of Kazakhstan

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Kaliyev B.B., Rakhimzhanova R.I., Dautov T.B., Alimbayev K.S., Nuralinov O.M., Bimakhhan A.Zh.**

The role of magnetic resonance imaging and computed tomography in studying the morphological features of the left atrial appendage in thrombus formation: a literature review

**Omargazina B.S., Chuvakova T.K., Khamidullina Z.G., Karin B.T., Jaxalykova K.K.**

Diagnosis of hemodynamic disorders in premature newborns. Literature review

**86-91 Лактионова М.В., Арингазина А.М., Кульжанов М.К., Баймуратова М.А., Аскеров А.А., Хамидуллина З.Г., Смагина И.М.**

«Операциядан кейінгі нәтижелерді бақылау», авторлық сауалнамасын әзірлеу – жыныс жүйесінің пролапсы резидивтерін алдын алу үшін

**92-100 Шарипова М.Г., Танышева Г.А., Кыстаубаева А.С., Шаханова А.Т., Рыспаева Ж.А., Жаксылыкова З.К., Акимжанов К.Д., Кожаметова Д.К.**

Жатыршілік өсудің тоқтау қаупін бағалау үшін жеке графикалардың құрған кезде ұрықтың жынысы бойынша коррекция

**101-108 Ілбекова Қ.Б., Сайфулина Е.А., Самигатова А.О., Ибраева Д.С., Аумаликова М.Н., Казымбет П.К., Бахтин М.М., Догалбаев Е.К.**

Радиоактивті қалдықтарды сақтау аймағында тұратын әйелдердің арасындағы қатерлі ісіктердің эпидемиологиясы

**109-117 Дюсенова С.Б., Сарманкулова Г.А., Сабиева М.М., Тлегенова К.С., Курилова В.В.**

Балалардағы созылмалы бүйрек ауруы клиникасындағы D витаминінің рөлі

**118-126 Жетписбаева Х.С., Адрисова К.С., Жетписбаев Б.А., Иманбаева Н.Д., Аскарова К.М.**

Ойық жаралы колит патогенезінің иммунологиялық аспектілері

**127-132 Қусаинов Ә.М., Сальменбаева А.Б., Мусулманбек М.Е., Булегенов Т.А., Омаров Н.Б., Акимжанов К.Д., Кудербаяев М.Т., Колядо В.Б.**

Қазақстан халқының Қуық асты безінің қатерсіз гиперплазиясы аурушандығына әсер ететін қауіп қатер факторлары

**133-139 Кошербаева Л., Курманалина С., Ахтаева Н., Самамбаева А., Алтынбеков Қ.**

Қазақстан халқы арасындағы аутизм спектрінің бұзылуын түсіну

**140-145 Алтынбекова Г.И., Куттыбаев А.Д., Алтынбеков Қ.С.**

Егде жастағы суицидтік мінез-құлықпен депрессияның кейбір ерекшеліктері (клиникалық-психопатологиялық және патопсихологиялық аспектілері)

**146-152 Аубакирова С.К., Жанаспаев М.А., Мысаев А.О., Проказюк А.А., Мусабеков А.С., Тлемисов А.С., Атудинов М.Ж.**

Буыншілік пилон сынықтары емінің нәтижелері. Ретроспективті көлденеі зерттеу

**153-157 Мұрат-оглы М.**

2023 жылдың 1 ақпаны мен 2023 жылдың 30 наурызы аралығында жедел жәрдем бөліміне ұсынылған сот-медициналық істерді бағалау

**158-162 Кулембекова Л.А., Кошербаева Л.К., Имаматдинова А.М., Табаров Ә.Б., Ахметжан А.Д.**

Қазақстан Республикасындағы денсаулық технологияларын есептерін сапасын бағалау

## ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

**163-171 Калиев Б.Б., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Алимбаев К.С., Нуралинов О.М., Бимахан А.Ж.**

Тромб түзілуіндегі сол жақ жүрекше қосалқысының морфологиялық ерекшеліктерін зерттеудегі магниттік-резонанс және компьютерлік томографияның рөлі: әдебиет шолу

**172-181 Омаргазина Б.С., Чувакова Т.К., Хамидуллина З.Г., Карин Б.Т., Джаксалыкова К.К.**

Шала туылған нәрестелердің гемодинамикалық бұзылыстардың диагностикасы. Әдебиеттік шолу

- Месова А.М., Санбаев М., Акимжанов Қ.Д., Abdрахманов С.Т., Ван О.Т., Уразалина Ж.М.**  
Балалардағы диффузды жанұялық полипоз: әдебиеттік шолу
- Бахтыбай Ә.М., Хисметова З.А., Исакова Н.С., Сарсенбаева Г.Ж., Ахметова К.М.**  
Профилактика и лечение детского ожирения в условиях первичной медико-санитарной помощи. Обзор литературы
- Мамыров Е.Д., Мамыров Д.У., Носо Йо., Сыздыкбаев М.К.**  
Исторический очерк этапов становления спинальной анестезии, средств доставки местных анестетиков и современные тенденции обезболивания односторонних операций на нижних конечностях
- Мамыров Y.D., Мамыров D.U., Jakova G.E., Noso Yo., Syzdykbaev M.K.**  
The Choice of the Most Optimal Method of Anesthesia for Operation on the Lower Extremity Vessels
- Касымов К.Т., Тлемисов А.С., Жунусов Е.Т., Акимжанов К.Д., Пивина Л.М.**  
Проблема дисморфизма крестца в ортопедической хирургии и травматологии: обзор литературы
- Шаназаров Н.А., Кисикова С.Д., Албаев Р.К., Афанасьев М.С., Хамидуллина З.Г., Гришачева Т.Г., Хангелді А.Е.**  
Применение фотодинамической терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки. Обзор литературы
- Абуова G.N., Polukchi T.V., Berdaliyeva F.A., Aliyev D.S.**  
The influence of climatic conditions on the prevalence of Congo-Crimean hemorrhagic fever in the world
- Аймолдина А.А., Батпенова Г.Р., Алгазина Т.О., Котлярова Т.В., Амантаев Д.М., Киян В.С.**  
Распространенность дерматофитий и их влияние на качество жизни пациентов в мире
- Курманалина М.А., Суманова А.М., Деточкина В.Р., Шабанбаева Ж.А.**  
Сравнительный анализ гидроокиси кальция, МТА и Биодентина в создании апикального барьера в несформированных корнях постоянных зубов при хроническом апикальном периодонтите
- КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- Рустамзаде М.Э., Амиралиев Н.М., Амиралиев К.Н.**  
Лоскут Карапандзика для реконструкции дефекта нижней губы. Клинический случай
- Dogalbaev Ye.K., Fursov A.B., Sultanaliyev T.A., Sagandykov I.N., Suleymenov S.S., Ilbekova K.B.**  
Reconstruction of bilateral dolichoarteriopathy of the internal carotid artery: case report
- Sultanova N.K., Shaimardanov N.K.**  
A case of Dühring's dermatitis herpetiformis associated with SARS - CoV -2
- Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н., Ныгызбаева Р.Ж., Абиева С.С.**  
Морфологическое обоснование трофобластической опухоли
- ЮБИЛЕЙ**
- Алимбаева Әлия Рахметуллиновна**
- 182-190 Месова А.М., Санбаев М., Акимжанов Қ.Д., Абдрахманов С.Т., Ван О.Т., Уразалина Ж.М.**  
Диффузный семейный полипоз у детей: обзор литературы
- 191-199 Бахтыбай Ә.М., Хисметова З.А., Исакова Н.С., Сарсенбаева Г.Ж., Ахметова К.М.**  
Алғашқы медико-санитарлық көмек деңгейінде балалар семіздігінің алдын алу және емдеу. Әдебиеттік шолу
- 200-212 Мамыров Е.Д., Мамыров Д.У., Носо Йо., Сыздыкбаев М.К.**  
Жұлын анестезиясының даму кезеңдерінің, жергілікті анестетиктерді жеткізу құралдарының және аяқ-қолдардағы біржақты операциялардың ауырсынуын басқарудағы заманауи тенденциялардың тарихи схемасы
- 213-223 Мамыров Е.Д., Мамыров Д.У., Джакова Г.Е., Носо Йо., Сыздыкбаев М.К.**  
Аяқ тамырларына операция жасау кезінде анестезияның ең оңтайлы әдісін таңдау
- 224-230 Касымов К.Т., Тлемисов А.С., Жунусов Е.Т., Акимжанов К.Д., Пивина Л.М.**  
Ортопедиялық хирургия мен травматологиядағы сегізкөз дисморфизмі мәселесі: әдеби шолу
- 231-240 Шаназаров Н.А., Кисикова С.Д., Албаев Р.К., Афанасьев М.С., Хамидуллина З.Г., Гришачева Т.Г., Хангелді А.Е.**  
Жатыр мойнының HPV-мен байланысты ісікке дейінгі ауруы бар әйелдерде фотодинамикалық терапияны қолдану. Әдебиетке шолу
- 241-245 Абуова Г.Н., Полукчи Т.В., Бердалиева Ф.А., Алиев Д.С.**  
Климаттық жағдайлардың әлемдегі Конго-Қырым геморрагиялық қызбасының таралуына әсері
- 246-257 Аймолдина А.А., Батпенова Г.Р., Алгазина Т.О., Котлярова Т.В., Амантаев Д.М., Киян В.С.**  
Әлемдегі дерматофитиялардың таралуы және олардың науқастардың өмір сүру сапасына әсері
- 258-269 Курманалина М.А., Суманова А.М., Деточкина В.Р., Шабанбаева Ж.А.**  
Жетілмеген тұрақты тістердің созылмалы апикальды периодонтиті кезінде апикальды барьер қалыптастырудағы кальций гидроксиді, МТА және Биодентин препараттарының салыстырмалы сараптамасы
- КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ**
- 270-273 Рустамзаде М.Э., Амиралиев Н.М., Амиралиев К.Н.**  
Төменгі еріннің ақауын қайта қалпына келтіруге арналған Қарапандзика қиындысы. Клиникалық жағдай
- 274-277 Доғалбаев Е.К., Фурсов А.Б., Султаналиев Т.А., Сағандықов И.Н., Сулейменов С.С., Ілбекова Қ.Б.**  
Ішкі ұйқы артериясының екі жақты патологиялық бұралуын қалпына келтіру: клиникалық жағдай
- 278-281 Сұлтанова Н.К., Шаймарданов Н.Қ.**  
SARS-CoV-2-мен байланысты Дюринг ұшықтәрізді дерматиті жағдайдың сипаттамасы
- 282-286 Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н., Ныгызбаева Р.Ж., Абиева С.С.**  
Трофобластикалық ісіктің морфологиялық негіздемесі
- ANNIVERSARY**
- 287 Алимбаева Әлия Рахметуллинқызы**

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

Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

**Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.**

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал практикует двойное слепое рецензирование, при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя рецензента. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по специальности также и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

**Импакт-фактор по РИНЦ (Российская Федерация) – 0,321**

**Импакт-фактор по КАЗ БЦ (Республика Казахстан) – 0,161**

**С ЕДИНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» можно ознакомиться на сайте <http://newjournal.ssmu.kz>**

Отклоненные статьи не возвращаются.

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала и на официальном сайте.

**Адрес редакции:**

Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103. НАО «Медицинский университет Семей», редакция журнала «Наука и Здравоохранение», каб. 212.

**Телефон редакции:**

+7(7222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: +7(7222) 56-97-55;

**E-mail:**

selnura@mail.ru, elnura.sapargaliyeva@nao-mus.kz



**НАО «Медицинский университет Семей»**  
**Министерство здравоохранения Республики Казахстан**  
**Редакционно-издательский отдел.**  
**071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.**  
**Подписано в печать 31.08.2023 г.**  
**Формат 60x90/8. Печать цифровая.**  
**Усл. п. л. 36,5.**  
**Тираж 500 экз.**