

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

**Ғылым және  
Денсаулық Сақтау  
Наука и  
Здравоохранение**



**3, 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: 30.06.2023г.

Формат 60x90/8

Печать цифровая. Усл.п.л 36,3

Тираж 500 экз., зак. 176

ISSN 2410 - 4280

# НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**3 (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 30 June 2023

Format 60x90/8, 36,3 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 176

ISSN 2410 - 4280

# SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2023, (Volume 25) 3

«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),  
ВИНИТИ РАН, CONEM, РАЦС,  
DataBase Indexing, ICI World of  
Journals, енгізілді.

Каталогтағы жазылу индексі  
«Казпочта» 74611

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

**Баспаның және баспагердің мекен-  
жайы:**

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

**Баспа редакторы:**

Э.Ф. Сапарғалиева

**Аудармашылар:**

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді  
қайта басуға тиым салынады.

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

Семей медицина университетінің  
баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 30.06.2023.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 36,3

Таралуы 500 дана. Зак.176

ISSN 2410 - 4280

# ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

**3(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**

Turgunova L.G., Mekhantseva I.V., Laryushina Ye.M., Alina A.R., Turmukhambetova A.A.

Predictive value of hemogram indices in the evaluation of the 30-day mortality risks in COVID-19 depending on gender

Yessenbayeva A.A., Massabayeva M.R., Apsalikov B.A., Zholambayeva Z.S., Khamitova M.O., Khamidullina Z.G., Kassym L.T.

Effect of genetics polymorphisms on reinfection with COVID-19 and progression severity

Aryntayeva N.E., Ibraeva Zh.B., Koru-Sengul T., Aimbetova G.E., Baisugurova V.U., Bagiyarova F.A., Zhumagaliuly A.

Physical and mental well-being of healthcare workers during COVID-19 pandemic: literature review

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Абдрахманов А., Жолдыбаева Е.В., Шаймердинова А., Риб Е., Абильдинова С., Туякова Г., Сулеймен Ж., Бекбосынова М.

Оценка влияния полиморфизма гена ABCB1 на фармакокинетические параметры апиксабана в казахской популяции

Nurbay Zh.N., Tuleutayev R.M., Pashimov M.O., Djumabekov A.T., Zhakayev M.A.

The first experience of cryoablation using Articure cryoic in Kazakhstan for atrial fibrillation in combination with heart valve replacement

Пак И.Л., Аскарров М.С., Ключев Д.А., Камышанский Е.К.

Клинико-морфологическое определение оптимального диаметра канюли для липосакции у кроликов:

экспериментальное исследование

Пак И.Л., Аскарров М.С., Ключев Д.А., Камышанский Е.К.

Предоперационное применение плазмы обогащенной тромбоцитами при липофилинге

Муталибова Н.Ф., Атакишизаде С.А., Гулиева М.З., Керимов С.Г., Дадашев Э.А.

Сравнительная характеристика этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам возбудителей инфекций в двух клиниках города Баку

Kirpicheva U.A., Shapiyeva Zh.Zh., Utegenova E.S.

Tick-borne encephalitis surveillance in Kazakhstan, 2019-2021

Yelemessova N.M., Kerimbekova G.R., Khamitova Z.K., Mussakhanova A.K.

Analysis of Quality Indicators in the Preanalytical Phase of Laboratory Diagnostics at the Clinical Diagnostic Laboratory of the "National Research Oncology Center", Astana, Kazakhstan

Kabylbekova A.K., Aringazina A.M., Auyezova A.M., Aldasheva N.A., Tuletova A.S.

Regional distribution of ophthalmologists in the Republic of Kazakhstan

Kussainova D.K., Khismetova Z.A., Serikova-Esengeldina D.S., Sarsenbayeva G.Z., Sadibekova Zh.U., Ashimova E.D.

Analysis of the need and availability of medical resources of an ambulance station in the East Kazakhstan and Pavlodar regions

Туменбаева Ж.С.

Анализ работы мультидисциплинарной группы в лечении рака легких в Туркестанской области за 2019-2020 годы

## Table Of Contents

**COVID-19 - TOPICAL SUBJECT**

7-15 Тургунова Л.Г., Механцева И.В., Ларюшина Е.М., Алина А.Р., Турмухамбетова А.А.

Прогностическая ценность индексов гемограммы в риске развития 30-дневной смертности при COVID-19 в зависимости от пола

16-21 Есенбаева А.А., Масабаева М.Р., Апсаликов Б.А., Жоламбаева З.С., Хамитова М.О., Хамидуллина З.Г., Касым Л.Т.

Влияние генетических полиморфизмов на повторное заражение COVID-19 и тяжесть течения

22-31 Арынтаева Н.Е., Ибраева Ж.Б., Кору-Сенгул Т., Аимбетова Г.Е., Байсугурова В.Ю., Багиярова Ф.А., Жумагалиулы А.

Физическое и психическое здоровье медицинских работников во время пандемии COVID-19: обзор литературы

**ORIGINAL ARTICLES**

32-39 Abdrakhmanov A. Zholdybaeva Ye.V., Shaimerdinova A., Rib Ye., Abildinova S., Tuyakova G. Suleimen Zh., Bekbosynova M.

Evaluation of the ABCB1 gene polymorphisms effects on the Arixaban's pharmacokinetic parameters in the Kazakh population

40-46 Нурбай Ж.Н., Тулеутаев Р.М., Пашимов М.О., Джумабеков А.Т., Жакаев М.А.

Первый опыт в Казахстане криоабляции Articure Cryoic при фибрилляции предсердий в сочетании с протезированием клапанов сердца

47-54 Pak I.L., Askarov M.S., Klyuev D.A., Kamyshansky E.K.

Clinical and morphological determination of the optimal cannula diameter for liposuction in rabbits: experimental study

55-63 Pak I.L., Askarov M.S., Klyuev D.A., Kamyshansky E.K.

Preoperative use of platelet-rich plasma for lipofilling

64-70 Mutalibova N., Atakishizade S., Guliyeva M., Karimov S., Dadashov E.

Comparative characteristics of etiological structure and sensitivity to antibiotics of infection agents in two clinics of Baku

71-77 Кирпичева У.А., Шапиева Ж.Ж., Утегенова Э.С.

Надзор за клещевым энцефалитом в Казахстане за 2019-2021 годы

79-84 Елемессова Н. М., Керимбекова Г.Р., Хамитова З.К., Мусаханова А.К.

Анализ показателей качества на преаналитическом этапе лабораторной диагностики в клиническо-диагностической лаборатории «Национального научного онкологического центра», Астана, Казахстан

85-93 Кабылбекова А.К., Арингазина А.М., Ауйезова А.М., Алдашева Н.А., Тулетова А.С.

Кадровая обеспеченность офтальмологической службы в разрезе регионов Республики Казахстан

94-100 Кусаинова Д.К., Хисметова З.А., Серикова-Есенгельдина Д.С., Сарсенбаева Г.Ж., Садибекова Ж.У., Ашимова Е.Д.

Анализ потребности и обеспеченности медицинскими ресурсами станции скорой медицинской помощи в Восточно-Казахстанской и Павлодарской областях

101-107 Tumenbayeva Zh.S.

Analysis of the work of a multidisciplinary group in the treatment of lung cancer in the Turkestan region for 2019-2020

**Mussina A.Ye., Tuleutayeva R.Ye., Zhumatay A.B., Kakytayeva A.Ye., Imatullina Zh.B., Zhanekenov A.B., Rakhimzhanova A.A.**

Combination pharmacotherapy as a risk factor for the incidence of renal failure in the elderly

**Рустемова К.Р., Игисинов Н., Сыздыкбаев М.К., Айтмолдин Б., Жылкайдар С., Какенова Ж., Сулейменов Б., Шакеева А.Р., Мусинова М.Е.**

Результаты сравнительного анализа хирургических методов лечения осложнений желчнокаменной болезни

**Kussainov A.M., Shalgumbayeva G.M., Bulegenov T.A., Akimzhanov K.D., Salmenbaeva A.B., Musulmanbek M.E.**  
Patient Characteristic of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia in the city of Semey: a cohort study

**Berezina G.M., Svyatova G.S., Murtazaliyeva A.V., Terlikbayeva A.T., Eset M.S., Sadyrbekova A.T.**

Population characteristics of genes associated with idiopathic recurrent miscarriage in the Kazakh population

**Абдыгалык Б.А., Лепесова М.М., Рабандияров М.Р., Мырзалиева Б.Д., Жаркинбекова Н.А.**

Ретроспективный анализ синдрома Веста на примере Детской городской клинической больницы №2 города Алматы

**Тайоразова Г.Б., Алимбаева А.Р., Танатаров С.З., Аильбаева Н.М., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Назарбекова М.С., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А., Берікұлы Д., Сабитова Д.Ж., Лобанов Ю.Ф.**

Клинико-прогностические особенности респираторного статуса врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с дефицитом витамина D

**Аильбаева Н.М., Алимбаева А.Р., Танатаров С.З., Тайоразова Г.Б., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Назарбекова М.С., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А., Берікұлы Д., Юрковская О.А., Лобанов Ю.Ф.**

Проспективное исследование роли дефицита витамина D у детей, рожденных с макросомией

**Kussainova A.A., Nurkatov Ye.M., Kassym L.T., Kussainov A.A., Rakisheva A.S., Mukisheva N.A., Akhmetova A.K., Sakenova Zh.A.**

Psycho-emotional stress in mother of children with atopic dermatitis

**Kussainova D.K., Khismetova Z.A., Iskakova N.S., Akhmetova K.M., Serikzhan B.S.**

Assessment of the state of anxiety and depression among doctors of the ambulance station of the East Kazakhstan region

**Lemishenko M.N., Khismetova Z.A., Iskakova N.S., Sarsenbayeva G.Zh., Berikuly D., Akhmetova K.M.**

Awareness assessment of Semey city population about demodekosis

**Kurt F., Kavalci C., Colak T., Celik K., Tekten B.O., Isik B.**

The investigation of relationship between meteorological and air pollution parameters with COPD exacerbation

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Жангелова Ш.Б., Нурмухаммад Ф.Н., Нурдинов Н.**

Высокая остаточная реактивность тромбоцитов в качестве предиктора атеротромбоза у пациентов с ишемической болезнью сердца

**108-112 Мусина А.Е., Тулеутаева Р.Е., Жуматай А.Б., Какытаева А.Е., Иматуллина Ж.Б., Жанекенов А.Б., Рахимжанова А.А.**

Комбинированная фармакотерапия как фактор риска развития почечной недостаточности у лиц старшей возрастной группы

**113-120 Rustemova K.R., Iginov N., Syzdykbaev M.K., Aitmoldin B., Zhylkaydar S., Kakenova Zh., Suleimenov B., Shakeyeva A.R., Musinova M.E.**

The results of a comparative analysis of surgical methods for the treatment of complications of cholelithiasis

**121-127 Кусаинов А.М., Шалгумбаева Г.М., Булегенов Т.А., Акимжанов К.Д., Сальменбаева А.Б., Мусулманбек М.Е.**

Характеристика пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы, в городе Семей: когортное исследование

**128-136 Березина Г.М., Святова Г.С., Муртазалиева А.В., Терликбаева А.Т., Есет М.С., Садырбекова А.Т.**

Популяционные характеристики генов, ассоциированных с идиопатическим привычным невынашиванием беременности в казахской популяции

**137-143 Abdygalyk B.A., Lepesova M.M., Rabandiyarov M.R., Myrzaliev B.D., Zharkinbekova N.A.**

Retrospective analysis of West syndrome on the example of Children's City Clinical Hospital No. 2, Almaty city

**144-151 Taiorazova G.B., Alimbaeva A.R., Tanatarov S.Z., Ailbayeva N.M., Imanmadiyeva D.M., Ahmetzhanova D.O., Nazarbekova M.N., Dairbekov Ye.Ye., Kapanova A.A., Berikuly D., Sabitova D.Zh., Lobanov Yu.F.**

Clinical and prognostic features of the respiratory status of congenital pneumonia in premature newborns with vitamin D deficiency

**152-158 Ailbayeva N.M., Alimbaeva A.R., Tanatarov S.Z., Taiorazova G.B., Imanmadiyeva D.M., Ahmetzhanova D.O., Nazarbekova M.N., Dairbekov Ye.Ye., Kapanova A.A., Berikuly D., Yurkovskaya O.A., Lobanov Yu.F.**

A prospective study on the role of vitamin D deficiency in children born with macrosomia

**169-166 Кусаинова А.А., Нуркатов Е.М., Касым Л.Т., Кусаинов А.А., Ракишева А.С., Мукишева Н.А., Ахметова А.К., Сакенова Ж.А.**

Психоземotionalный стресс у матерей детей с atopическим дерматитом

**167-172 Кусаинова Д.К., Хисметова З.А., Исакова Н.С., Ахметова К.М., Серікжан Б.С.**

Оценка состояния тревоги и депрессии у врачей станции скорой медицинской помощи Восточно-Казахстанской области

**173-177 Лемишенко М.Н., Хисметова З.А., Исакова Н.С., Сарсенбаева Г.Ж., Берікұлы Д., Ахметова К.М.**

Оценка информированности населения города Семей о демодекозе

**179-184 Курт Ф., Кавальчи Ч., Чолак Т., Челик К., Тектен Б.О., Исик Б.**

Исследование связи метеорологических параметров и показателей загрязнения воздуха с обострением ХОБЛ

## REVIEWS

**185-195 Zhangelova Sh.B., Nurmukhammad F.N., Nurdinov N.**

High residual reactivity of platelets as a predictor of atherothrombosis in patients with coronary heart disease

- Ашжанов Р.Б., Мамыров Д.О., Носо Й., Сыздыкбаев М.К., Таштемирова О.Г., Козыкенова Ж.У., Уразалина Н.М., Терехов Д.В., Дюсембаев А.К., Ашжанова А.Б., Мукатов Р.Н., Мендешев Н.М., Гавриков И.К., Бagenov А.К., Мукашева А.Д., Шейнин А.**  
 Блокада поперечного пространства живота. Обзор литературы  
**Messova A.M., Akimzhanov K.D., Yurkovskaya O., Smail Ye.M., Abdrakhmanov S.T., Adilbaeva A.K., Karazhanova A.S.**  
 Hennekam syndrome: literature review
- Kosherbayeva L., Tolganbaeva K., Kurmanalina S., Kozhageldiyeva L.**  
 Psychological support for parents raising children with autism spectrum disorders
- Kaliyeva A., Turgambayeva A., Nakipov Zh., Dauletova G., Saurbayeva G., Tebenova K.**  
 Issues of epidemiology, diagnostics and organization of oncological service in children: literature review
- Имашева Б.И., Камалиев М.А., Локшин В.Н., Киселева М.В., Баймуратова М.А., Рыскулова А.Р., Туреханова А.Д.**  
 Особенности здоровья и оказания медицинской помощи женщинам старших возрастных групп. Обзор литературы
- Лактионова М.В., Арингазина А.М., Кульжанов М.К., Баймуратова М.А., Аскеров А.А., Хамидуллина З.Г.**  
 Эпидемиология, этиология и профилактика генитального пролапса: обзор литературы
- 196-207 Ashzhanov R.B., Mamyrov D.O., Noso Y., Syzdykbaev M.K., Tashtemirova O.G., Kozykenova Zh.U., Urazalina N.M., Terekhov D.V., Dyusembaev A.K., Ashzhanova A.B., Mukatov R.N., Mendeshiev N.M., Gavrikov I.K., Bagenov A.K., Mukasheva A.D., Sheinin A.**  
 Transverse abdominis plane block. Literary review
- 208-213 Месова А.М., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Смаил Е.М., Абдрахманов С.Т., Адильбаева А.К., Каражанова А.С.**  
 Синдром Хеннекама: обзор литературы
- 214-222 Кошербаева Л., Толганбаева К., Курманалина С., Кожгагельдиева Л.**  
 Психологическая поддержка родителей, воспитывающих детей с расстройствами аутистического спектра
- 223-234 Калиева А.Ж., Тургамбаева А.К., Накипов Ж., Даулетова Г., Саурбаева Г., Тебенова К.С.**  
 Вопросы эпидемиологии, диагностики и организации онкологической службы в детском возрасте: обзор литературы
- 235-246 Imasheva B.I., Kamaliev M.A., Lokshin V.N., Kiseleva M.V., Baymuratova M.A., Ryskulova A.R., Turekhanova A.D.**  
 Features of health and medical care for women of older age groups. Literature review
- 247-256 Laktionova M.V., Aringazina A.M., Kulzhanov M.K., Baimuratova M.A., Askerov A.A., Khamidullina Z.G.**  
 Epidemiology, etiology and prevention of genital prolapse: review
- МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ**
- Senbekov M.T.**  
 Interprofessional collaboration in public health high education and future professionals' perspective
- МЕДИЦИНСКАЯ ОБРАЗОВАНИЕ**
- 257-264 Сенбеков М.Т.**  
 Межпрофессиональное сотрудничество по общественному здравоохранению в высшем образовании и перспектива будущих специалистов
- КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н., Ныгызбаева Р.Ж., Ибраимов Б.А.**  
 Клинический случай COVID 19 в гестационном периоде
- Мусульманова М., Таргынова А., Мусажанова Ж., Кайдарова С., Шалгимбаева Г., Муканова А., Елеубаева Ж., Пак Л., Болсынбекова С., Серикбайулы Д., Рахманкулова А., Жалимбетова Ж., Умирова Р., Ахаева Т., Курохама Х., Накашима М.**  
 Двойная мутация в гене BRAF и промотора TERT при папиллярном раке щитовидной железы с признаками высокой степени злокачественности: клинический случай пациента молодого возраста
- Onichshuk S., Chinybayeva A., Ashirov B., Mansurova J., Karazhanova L.**  
 Clinical case of a single right ventricle in a 52-year-old female patient
- Kaskarbayev V.M., Sarsenbek M.Zh., Tolegen A., Panibratets L.G., Elubayev Zh.K., Kizatova S.T.**  
 The results of a new organizational model introduced for the care of newborns with congenital malformations: a clinical case
- Муковозова Л.А., Токаева А.З., Бекенова Н.Б., Смаил Е.М.**  
 Абсцесс селезенки и гепатит при бруцеллезе: клинический случай
- 265-268 Tussupbekova M.M., Stabayeva L.M., Imanbayeva G.N., Nygyzbayeva R.Zh., Ibraimov B.A.**  
 A clinical case of COVID 19 in the gestational period
- 269-274 Mussulmanova M., Targynova A., Mussazhanova Zh., Kaidarova S., Shalgimbayeva G., Mukanova A., Yeleubayeva Zh., Pak L., Bolsynbekova S., Serikbayuly D., Rakhmankulova A., Zhalimbetova Zh., Umirova R., Akhayeva T., Kurohama H., Nakashima M.**  
 BRAF and TERT promoter double mutations in papillary thyroid carcinoma with high-grade features: case report of young patient
- 275-278 Онищук С., Чиныбаева А., Аширов Б., Мансурова Д., Каражанова Л.**  
 Единственный правый желудочек у пациентки 52 лет. Клинический случай.
- 279-283 Каскарбаев В.М., Сарсенбек М.Ж., Толеген А., Панибратец Л.Г., Елубаев Ж.К., Кизатова С.Т.**  
 Результаты внедрения в практику новой организационной модели оказания помощи новорожденным с пороками развития: клинический случай
- 284-286 Mukovozova L.A., Tokayeva A.Z., Bekenova N.B., Smail E.M.**  
 Spleen abscess and hepatitis in brucellosis: clinical case

Received: 22 January 2023 / Accepted: 02 May 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.001

UDC 616.2

## **PREDICTIVE VALUE OF HEMOGRAM INDICES IN THE EVALUATION OF THE 30-DAY MORTALITY RISKS IN COVID-19 DEPENDING ON GENDER**

**Lyudmila G. Turgunova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6962-4247>

**Irina V. Mekhantseva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6601-8172>

**Yelena M. Laryushina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9590-690X>

**Assel R. Alina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3229-1506>

**Anar A. Turmukhambetova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4668-3295>

<sup>1</sup> Karaganda Medical University, Department of Internal Medicine, Karaganda, Kazakhstan;

<sup>2</sup> Karaganda Medical University, Department of Strategic Development and Science, Karaganda, Kazakhstan.

### **Abstract**

**The aim.** SARS-CoV-2 infection can have a profound effect on the functioning of the immune system. Differences in the prognostic significance of hemogram indices raise the question of existing gender immunological differences. The study aims to compare the significance of the hematological indices for the evaluation of the 30-day mortality risk in men and women.

**Materials and methods.** A retrospective observational study included 1419 patients with a positive PCR nasopharyngeal swab for COVID-19 hospitalized between 1 May 2021 and 30 August 2021 at Karaganda clinical hospital, Kazakhstan. Laboratory tests performed upon admission included a complete blood count to obtain NLR, NPR, PLR, and SII. A receiver operating characteristic curve was performed to analyze the efficiency of the prognosis of the 30-day mortality. Using univariate and multivariate Cox regression was analyzed the association of neutrophil indices with mortality.

**Results.** In total, 95 people (8.5%) died in 30 days, the mortality rate among men was 1.9 times higher than among women. The value of SII and TLR in predicting mortality in women was AUC 0.714 and 0.624 respectively. In men, NLR had the highest AUC of 0.736.

**Conclusion.** Elevated NLR, NPR, and SII have significant predictive value in COVID-19 mortality, especially NPR in females and NLR in males.

**Key words:** COVID-19, mortality, gender, hemogram indices, neutrophil-lymphocyte index.

### **Резюме**

## **ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ИНДЕКСОВ ГЕМОГРАММЫ В РИСКЕ РАЗВИТИЯ 30-ДНЕВНОЙ СМЕРТНОСТИ ПРИ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА**

**Людмила Г. Тургунова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6962-4247>

**Ирина В. Механцева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6601-8172>

**Елена М. Ларюшина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9590-690X>

**Асель Р. Алина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3229-1506>

**Анар А. Турмухамбетова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4668-3295>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Караганды», Кафедра внутренних болезней, г. Караганда, Республика Казахстан;

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

**Цель.** Инфекция SARS-CoV-2 может оказывать сильное влияние на функционирование иммунной системы. Различия показателей прогностической значимости гемограмм ставят вопрос о существующих гендерных иммунологических различиях. Целью исследования является сравнение значимости гематологических показателей для оценки риска 30-дневной смертности у мужчин и женщин.

**Материалы и методы.** Мы провели ретроспективное обсервационное исследование, которое включало 1419 пациентов с положительным ПЦР-мазком из носоглотки на COVID-19, госпитализированных в период с 1 мая 2021 г. по 30 августа 2021 в Областную клиническую больницу г. Караганды. Лабораторные тесты, проведенные при поступлении, включали полный анализ крови для получения NLR, NPR, PLR и SII. Кривая ROC была построена для анализа эффективности прогноза 30-дневной смертности. С помощью одномерной и многомерной регрессии Кокса была проанализирована ассоциация нейтрофильных индексов со смертностью.

**Результаты.** По результатам проведенного исследования за 30-дневный период умерло 95 человек (8,5%), смертность среди мужчин была в 1,9 раза выше, чем среди женщин. Мы обнаружили повышенные значения NLR,

NPR и SII у пациентов с фатальным исходом COVID-19 независимо от пола. Тем не менее, мы впервые сравнили прогностическую значимость индексов воспаления, основанные на подсчете клеток крови, такие как NLR, NPR, TLR и SII, для смертности у мужчин и женщин. В частности, в нашем исследовании значения AUC как NLR, так и NPR были самыми высокими среди оцениваемых комбинированных индексов для прогнозирования смертности (0,785 и 0,798) у женщин и NLR – у мужчин (0,736).

**Заключение.** Данные маркеры могут быть полезными для прогнозирования смертности, у женщин особенно NPR, у мужчин - NLR.

**Ключевые слова:** COVID-19, пол, смертность, гематологические индексы, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс.

Түйіндеме

## COVID-19 КЕЗІНДЕ ЖЫНЫСЫНА БАЙЛАНЫСТЫ 30 КҮНДІК ӨЛІМ ДАМУЫ ҚАУПІНДЕГІ ГЕМОГРАММА ИНДЕКСТЕРІНІҢ БОЛЖАМДЫ МӘНІ

**Людмила Г. Тургунова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6962-4247>

**Ирина В. Механцева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6601-8172>

**Елена М. Ларюшина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9590-690X>

**Асель Р. Алина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3229-1506>

**Анар А. Турмухамбетова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4668-3295>

**1 "Қарағанды медицина университеті" КЕАҚ, Ішкі аурулар кафедрасы,**

**Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;**

**2 "Қарағанды медицина университеті" КЕАҚ, Стратегиялық даму және ғылым факультеті,**

**Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.**

**Зерттеу мақсаты:** SARS-CoV-2 инфекциясы иммундық жүйенің жұмысына қатты әсер етуі мүмкін. Гемограммалардың болжамды маңыздылығы көрсеткіштерінің айырмашылықтары белгілі гендерлік иммунологиялық ерекшеліктер туралы сұрақ туғызады. Зерттеудің мақсаты ерлер мен әйелдердің 30 күндік өлім қаупін бағалау үшін гематологиялық көрсеткіштердің маңыздылығын салыстыру болып табылады.

**Материалдар мен әдістер:** Біз 2021 жылғы 1 мамыр мен 2021 жылғы 30 тамыз аралығында Қарағанды қаласының Облыстық клиникалық ауруханасына жатқызылған COVID-19-ға оң мұрын-жұтқыншақ ПТР-жағындысы бар 1419 пациентті қамтитын ретроспективті обсервациялық зерттеуін жүргіздік. Қабылдау кезінде жүргізілген зертханалық зерттеулер NLR, NPR, PLR және SII алу үшін толық қан анализін қамтыды. ROC қисығы 30 күндік өлім болжамының тиімділігін талдау үшін салынды. Бір өлшемді және көп өлшемді Кокс регрессиясы арқылы нейтрофильді индекстердің өліммен байланысы талданды.

**Нәтижелері және талқылауы:** Зерттеу нәтижелері бойынша 30 күндік кезеңде 95 адам қайтыс болды (8,5%), ерлер арасындағы өлім әйелдерге қарағанда 1,9 есе жоғары болды. Біз жынысына қарамастан өліммен аяқталған COVID-19 пациенттерінде NLR, NPR және SII мәндерінің жоғарылағанын анықтадық. Дегенмен, біз алғаш рет ерлер мен әйелдердің өлімі үшін NLR, NPR, TLR және SII сияқты қан жасушаларын санауға негізделген қабыну индекстерінің болжамдық маңыздылығын салыстырдық. Атап айтқанда, біздің зерттеуімізде NLR және NPR тәрізді AUC мәндері әйелдерде (0,785 және 0,798) және NLR – ерлерде (0,736) өлімді болжау үшін бағаланған біріктірілген индекстер арасында ең жоғары болды.

**Қорытынды:** Бұл маркерлер әйелдерде, әсіресе NPR, ерлерде – NLR өлімді болжау үшін пайдалы болуы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** COVID-19, жыныс, өлім, гематологиялық индекстер, нейтрофилді-лимфоцитарлық индекс.

### **Bibliographic citation:**

Turgunova L.G., Mekhantseva I.V., Laryushina Ye.M., Alina A.R., Turmukhambetova A.A. Predictive value of hemogram indices in the evaluation of the 30-day mortality risks in COVID-19 depending on gender // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 7-15. doi 10.34689/SH.2023.25.3.001

Тургунова Л.Г., Механцева И.В., Ларюшина Е.М., Алина А.Р., Турмухамбетова А.А. Прогностическая ценность индексов гемограммы в риске развития 30-дневной смертности при COVID-19 в зависимости от пола // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 7-15. doi 10.34689/SH.2023.25.3.001

Тургунова Л.Г., Механцева И.В., Ларюшина Е.М., Алина А.Р., Турмухамбетова А.А. COVID-19 кезінде жынысына байланысты 30 күндік өлім дамуы қаупіндегі гемограмма индекстерінің болжамды мәні // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3 (Т.25). С. 7-15. doi 10.34689/SH.2023.25.3.001

### Introduction

COVID-19, which had spread rapidly from China around the world in 2019, had infected more than 410,000,000 people by early 2022 and caused 5,810,880 deaths worldwide, creating a global crisis worse than all previous epidemics and pandemics [27]. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) can cause a wide variety of symptoms ranging from mild manifestations to severe pneumonia with acute respiratory failure, respiratory distress syndrome, and death [28].

The mortality rate for COVID-19 according to a meta-analysis was 17.1%, ranging from 11.5% in the general population of hospitalized patients to 40.5% among critically ill patients [14]. Mortality rates were higher among men than women, 4.7–13.8% and 2.8–10.2%, respectively [18,29]. Of the total number of deaths, males accounted for 65%–70.5% [4,6]. However, most studies did not consider gender as a decisive factor in data analysis, despite its clear implications for mortality from COVID-19.

SARS-CoV-2 infection can have a profound effect on the functioning of the immune system, leading to severe dysregulation and depletion of immune cells [15]. Inflammatory syndrome, one of the mechanisms of dysregulation of the body's immune response to COVID-19, is characterized by an increase in pro-inflammatory markers and the potential development of life-threatening multiple organ failure and mortality [16]. The research shows differences in the levels of mediators in men and women depending on the severity of the disease. In males, especially in severe cases, a high level of pro-inflammatory markers was noted. In female patients, compared with males, a favorable phenotype was revealed in the form of an increased level of the anti-inflammatory marker interleukin-10 (IL-10). IL-10 is involved in inflammation resolution and tissue repair in inflammatory diseases [21].

The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), which appears to be more sensitive than isolated absolute neutrophil or lymphocyte counts in both bacterial and viral pneumonia, is a known marker of the systemic inflammatory response. Since the beginning of the pandemic, numerous studies have shown the significance of NLR in predicting the severity of COVID-19, the risk of intubation, need for the intensive care, and mortality [5]. The results of a meta-analysis showed that there is no consensus on the optimal threshold of the NLR index. The wide variation means that optimal thresholds may differ in different populations, as NLR has previously been found to depend on ethnicity, age, and gender [23].

In addition to NLR, hemogram indices including platelet levels have shown some promise. This is due to the fact that several studies have described the prognostic value of thrombocytopenia, which is associated with a more severe course of the disease and deterioration in the function of external respiration, and supposedly it can be used to predict not only 28-day mortality but also long-term mortality after 6 months [30]. Platelet-lymphocyte ratio (PLR) has been described as a possible predictor for the severity of COVID-19, but not mortality [24]. The least studied hemogram-derived ratio is the Systemic immune-inflammation index (SII), which is defined as platelet count $\times$ NLR, and NPR (neutrophil-to-platelet ratio). Two studies have found that SII can predict COVID-19 mortality

the same as NLR, but the best prognostic marker was not determined in these studies [5,7]; in another study, SII was superior to NLR, Monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) and PLR in predicting mortality [10]. Currently, there are no studies investigating the predictive value of hemogram-derived indices on the risk of mortality in men and women with COVID-19.

**Our study aimed** to investigate the significance of NLR, TLR, NPR, and SII in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19 depending on gender.

**Materials and methods.** Our retrospective study included 1419 patients (608 men and 811 women) who were hospitalized from May to August 2021 with COVID-19 associated pneumonia in the infectious diseases center of the Karaganda regional clinical hospital and the clinic of the Karaganda Medical University. *The study included* all patients with COVID-19 who were hospitalized between May and August 2021. Inclusion Criteria: Adults over 18 years of age, PCR-positive for COVID-19 nasopharyngeal swab. *Exclusion criteria:* children under the age of 18, pregnant or lactating women. Demographic data, comorbidities, blood pressure (BP), heart rate, and oxygen saturation were collected for all patients from electronic medical records. Laboratory tests performed upon admission included complete blood count and biochemical parameters (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin, and creatinine). Charlson comorbidity index were calculated for all patients. The percentage of lung tissue damage was estimated according to the results of chest computed tomography (CT). All tests were carried out within the first two days of admission to the hospital. The observation period was 30 days from the date of admission. The primary endpoint was death (we determined mortality from all causes and from specific causes); the life status of the patients discharged before the censoring date was ascertained using phone calls made by two physicians on October 20, 2021. Of the 1419 patients, 300 patients were excluded: 98 had no results of the actual biochemical test, 169 patients did not have a chest CT scan, and 33 lacked a full leukocyte count. In the end, a total of 1119 patients (646 women and 473 men) were included in the analysis. The study was approved by the ethical committee of the Karaganda Medical University dated April 14, 2021, №18.

Statistical analyses were performed using SPSS 21.0. The Kolmogorov-Smirnov test was performed to check the variables for normal distribution. In descriptive statistics, for quantitative comparisons, the Mann-Whitney U-test for independent groups was used; categorical data were analyzed using Pearson's  $\chi^2$  test. The receiver operating characteristic (ROC) curve was performed to analyze the efficiency of the prognosis of the 30-day mortality. We exploited Youden Index values to identify the optimal cut-off values. Using univariate and multivariate Cox regression, the association of NLR, PLR, NPR, and SII levels with mortality within 30 days of hospitalization was analyzed and independent predictors and hazard ratios (HR) were established at a 95% confidence interval (CI) for each factor. Covariates with  $p < 0.05$  or ones changing the main effect estimate by  $\geq 10\%$  were included in the multivariate analysis. The critical significance level ( $p$ -level) when testing statistical hypotheses were taken as 0.05.

**Results**

In the present study, we analyzed data from 646 women and 473 men with COVID-19-associated lung disease. In total, 95 people (8.5%) died in 30 days, of which 81 people died in the hospital (7.2% mortality). The 30-day mortality rate among men was 1,9 times higher than among women: 11.8% (55 patients) versus 6.2% (40 patients), respectively ( $z=3.22$ ;  $p=0.001$ ) (Figure 1A). The structure of mortality was: mortality from cardiopulmonary insufficiency (79%) and cerebral edema (19%).

The clinical characteristics and laboratory parameters of patients are presented in Table 1. As can be seen from the table, women included in our research were generally older than men: among them, patients aged 65 years and older accounted for 39.6%, while among men – 31.9%. When comparing outcomes by age, female survivors were older than male survivors, 60.5 (51.0–70.0) years and 56.0 (41.0–66.0) respectively ( $p=0.0001$ ). There was no statistically significant difference in age among female and male non-survivors (67.0 (59–77.5) and 70 (62–78) respectively ( $p = 0.409$ )).

Table 1.

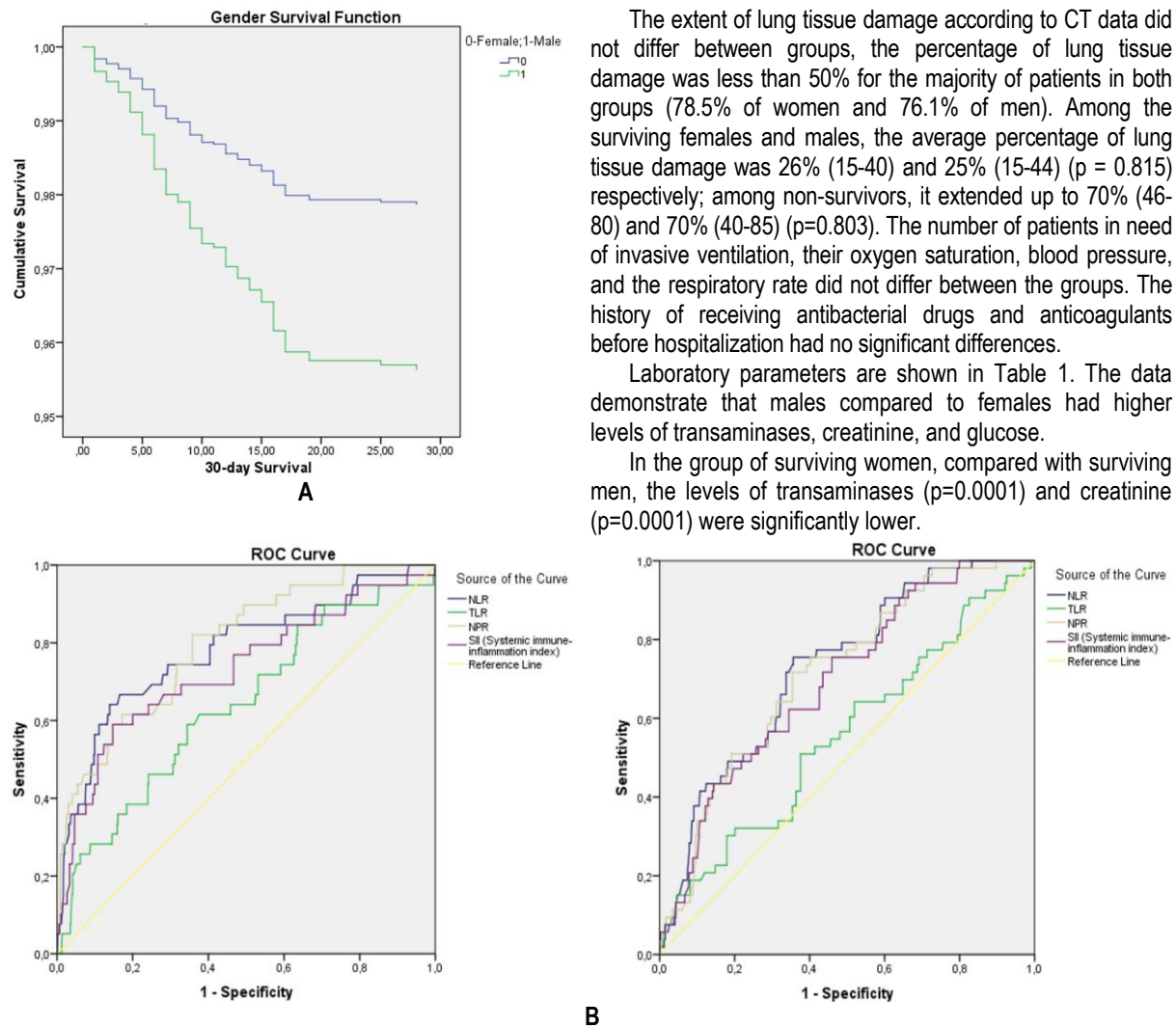
**Clinical characteristics and Laboratory parameters of patients depending on gender.**

Variables	All patients (n=1119)	Males (n=473)	Females (n=646)	P-level
	Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	
Age, years	60 (48-69)	58 (43-68)	61 (51-70)	0.0001
Younger than 65 (%)	712 (63.7)	322 (68,1)	390 (60,4)	0.004
65 years and older (%)	407 (36.3)	151 (31.9)	256 (39.6)	
Comorbidities (%)				
Arterial hypertension	581 (51.9)	228 (48.2)	353 (54.6)	0.033
Chronic heart failure	383 (34.2)	140 (29.6)	243 (37.6)	0.005
Functional class of Chronic heart failure				0,009
1	259 (23.1)	86 (18.2)	173 (26.8)	
2	81 (7.2)	36 (7.6)	45 (7.0)	
3	43 (3.8)	18 (3.8)	25 (3.9)	
Chronic obstructive pulmonary disease	20 (1.8)	14 (3,0)	6 (0,9)	0.011
Chronic kidney disease	62 (5.5)	32 (6.8)	30 (4.6)	0.125
Diabetes mellitus	184 (16.4)	66 (14.0)	118 (18.3)	0.055
Myocardial infarction	38 (3.4)	26 (5.5)	12 (1.9)	0.001
Comorbidity index				0.283
0-1	646 (57.7)	288 (60.9)	358 (55.4)	
2-3	286 (25.6)	98 (20.7)	188 (29.1)	
4	187 (16.7)	87 (18.4)	100 (15.5)	
Clinical data				
Systolic blood pressure., mmHg	120 (120-130)	120 (120-129)	120 (110-130)	0.146
Diastolic blood pressure, mmHg	80 (70-80)	80 (70-80)	80 (70-80)	0.140
Heart rate, beats/min	80 (77-89)	82 (78-90)	80 (76-88)	0.002
Saturation O <sub>2</sub> , %	95 (92-97)	95 (91-96)	95 (92-97)	0.055
Lung tissue damage, %	28 (16-50)	28 (17-50)	28 (16-48)	0.815
Computed tomography (%)				0.294
CT 1	537 (48)	232 (49)	305 (47.2)	
CT 2	330 (29.5)	128 (27.1)	202 (31.3)	
CT 3	174 (15.5)	82 (17.3)	92 (14.2)	
CT 4	78 (7)	31 (6.6)	47 (7.3)	
Aspartate aminotransferase, IU/l	28.0 (23.0-43.0)	30.1 (24.5-48.0)	27.0 (23.0-38.0)	0.0001
Alanine aminotransferase, IU/l	29 (20-37)	30 (20-43)	27 (19-34)	0.0001
Creatinine, μmol/l	86.4 (74.2-98.0)	92.0 (79.5-105.5)	83.0 (71-92)	0.0001
Glucose, mmol/l	6.2 (5.1–7.8)	6.00 (5.10–7.30)	6.47 (5.20–8.37)	0.004
NLR	2.82 (1.78-4.38)	3.19 (2.01-4.93)	2.59 (1.61-4.06)	0.0001
TLR	159.1 (113.3–215.9)	156.6 (111.8-224.8)	160.3 (114.5-209.4)	0.852
NPR	14.27 (8.91–23.72)	16.43 (10.40-27.21)	12.68 (8.12-21.28)	0.0001
SII (Systemic immune-inflammation index)	552.5 (314.7–953.9)	573.71 (328.00-1045.33)	533.08 (300.17-875.82)	0.027

The Charlson comorbidity index equal to 1 or higher was identified in 52.1% of patients: 55% of women and 48.2% of men. The Charlson comorbidity index of 1 or higher was more common in surviving females compared to males – 49.1% and 39.6% respectively ( $p=0.0001$ ); in non-surviving groups, the comorbidity index of 1 or higher was present in 80.8% of females and 77.1% of males ( $p=0.934$ ). Gender-

dependent differences in the structure of concomitant pathology were revealed in our study: the incidence of COPD and MI was significantly higher in males, while AH and CHF were more common in females. In women, 1 functional class of CHF prevailed (26.8% compared with 18.2% in men); the frequency of decompensated CHF was 3.9% and 3.8%, in women and men respectively.





**Figure 1. (A) Gender-based survival graph. (B) ROC curves for NLR, TLR, NPR, and SII for predicting the mortality of COVID-19 among females (a) and males (b).**

In the groups of non-survivors, males compared to females had higher levels of creatinine ( $p = 0.026$ ), while AST and ALT levels did not differ ( $p=0.142$ ;  $p=0.530$ ).

The values of NLR, NPR, and SII were significantly higher in men compared to women, and PLR did not differ between groups (174.6 in men compared to 192.4 in women;  $p = 0.136$ ). When comparing NLR, NPR, SII, and PLR between groups of female and male survivors, the following statistical differences were found: in the group of female survivors NLR and NPR were 2.52 (1.55–3.89) and 12.3 (7.9–20.0) respectively, this being significantly lower than the same indices in male survivors – 3.00 (1.87–4.62);  $p = 0.0001$  and 15.6 (10.0–25.3);  $p=0.0001$ , respectively. There was no considerable difference in PLR and SII between the groups of surviving females (159.1 (113.3–205.3) and 514.45 (298.38–809.18) respectively) and males (155.0 (112.0–223.0);  $p = 0.974$  and 554.00 (320.29–958.47)  $p=0.067$ ). Between the groups of non-surviving women and men, all hematological indices did not show substantial differences: NLR ( $p=0.392$ ), NPR ( $p=0.479$ ), TLR ( $p=0.136$ ), and SII ( $p=0.350$ ).

ROC analysis was performed in both groups to assess the effectiveness of hematological indices in predicting patient mortality (Figure 1B).

The extent of lung tissue damage according to CT data did not differ between groups, the percentage of lung tissue damage was less than 50% for the majority of patients in both groups (78.5% of women and 76.1% of men). Among the surviving females and males, the average percentage of lung tissue damage was 26% (15-40) and 25% (15-44) ( $p = 0.815$ ) respectively; among non-survivors, it extended up to 70% (46-80) and 70% (40-85) ( $p=0.803$ ). The number of patients in need of invasive ventilation, their oxygen saturation, blood pressure, and the respiratory rate did not differ between the groups. The history of receiving antibacterial drugs and anticoagulants before hospitalization had no significant differences.

Laboratory parameters are shown in Table 1. The data demonstrate that males compared to females had higher levels of transaminases, creatinine, and glucose.

In the group of surviving women, compared with surviving men, the levels of transaminases ( $p=0.0001$ ) and creatinine ( $p=0.0001$ ) were significantly lower.

As can be seen from Table 3, in females, all indices were statistically significant but differed from each other in terms of predicting efficacy. When the cut-off was chosen for NLR was  $>5.17$  and for NPR  $>15.26$ , the given results showed the highest comparable AUCs of 0.785 (95% CI 0.702-0.869) and 0.798 (95% CI 0.727-0.870) respectively. NLR had higher specificity than NPR, but lower sensitivity. The value of SII and PLR in predicting mortality in women was inferior to NLR and NPR: AUC 0.714 (95% CI 0.678–0.749) and 0.624 (0.528–0.720) respectively. In men, hematological parameters were less effective in predicting mortality than in women. PLR had no statistical importance ( $p=0.381$ ), while NLR had the highest AUC of 0.736 (95% CI 0.671–0.801) compared to NPR and SII.

The results of the unadjusted odds ratio for the variables (Table 2) showed that in both groups, an increase in NLR, NPR, and SII was associated with the development of 30-day mortality, while PLR showed a statistically significant relation only in females. Age, the presence of arterial hypertension (AH), chronic heart failure (CHF), diabetes mellitus (DM), and chronic kidney disease (CKD) were factors that significantly increased the risk of mortality in both groups. In men, the higher mortality risks were also connected to myocardial infarction (MI) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Table 2.

Results of univariate analysis of indicators with the risk of 30-day mortality in women and men.

Variables	Females		Males	
	cOdds Ratio (95% CI)	P-level	cOdds Ratio (95% CI)	P-level
Age	1.032 (1.008–1.056)	0.008	1.074 (1.049–1.099)	0.0001
Temperature	0.999 (0.972–1.027)	0.967	1.726 (1.217–2.447)	0.002
SBP	1.000 (0.971–1.030)	0.984	1.005 (0.979–1.031)	0.711
Diastolic blood pressure	0.979 (0.938–1.022)	0.328	0.980 (0.943–1.019)	0.317
Heart rate	1.039 (1.015–1.065)	0.002	1.052 (1.027–1.077)	0.0001
Saturation O2	0.911 (0.890–0.932)	0.0001	0.941 (0.920–0.962)	0.0001
Arterial hypertension	4.213 (1.835–9.673)	0.001	4.513 (2.313–8.805)	0.0001
Chronic heart failure	3.329 (1.703–6.510)	0.0001	6.925 (3.748–12.795)	0.0001
Chronic obstructive pulmonary disease	0.000	0.999	3.200 (0.968–10.577)	0.057
Diabetes mellitus	2.599 (1.313–5.147)	0.006	3.019 (1.572–5.799)	0.001
Myocardial infarction	3.137 (0.664–14.826)	0.149	3.773 (1.556–9.151)	0.003
Chronic kidney disease	16.682 (7.357–37.827)	0.0001	7.588 (3.517–16.369)	0.0001
Aspartate aminotransferase	1.001 (1.000–1.002)	0.027	1.007 (1.001–1.013)	0.033
Alanine aminotransferase	1.009 (1.000–1.018)	0.045	0.998 (0.988–1.007)	0.636
Creatinine	1.012 (1.006–1.019)	0.0001	1.003 (1.001–1.005)	0.0001
Extent of lung tissue damage	1.055 (1.039–1.070)	0.0001	1.048 (1.035–1.061)	0.0001

Table 3.

The value of hematological indices on admission in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19 pneumonia.

Females					
Variables	Cut-off	AUC (95% CI)	Sensitivity	Specificity	P-level
NLR	>5.17	0.785 (0.702–0.869)	75.0	70.5	0.000
TLR	>184.8	0.624 (0.528–0.720)	57.5	65.7	0.008
NPR	>15.26	0.798 (0.727–0.870)	82.1	0.642	0.000
SII	>1211.3	0.714 (0.678–0.749)	57.5	85.3	0.000
Males					
Variables	Cut-off	AUC (95% CI)	Sensitivity	Specificity	P-level
NLR	>3.58	0.736 (0.671–0.801)	76.4	64.4	0.000
TLR	>179.9	0.536 (0.450–0.623)	49.1	62.4	0.381
NPR	>19.24	0.714 (0.649–0.782)	71.7	64.6	0.000
SII	>1277.2	0.714 (0.617–0.812)	41.8	85.6	0.000

The results of multivariate Cox regression assessing the relation of hematological indices with mortality are shown in Table 4. Model 1 adjusted the hazard ratio (HR) of hematological indices for age, heart rate, presence of AH, DM, CHF, CKD, and aspartate aminotransferase (AST) level; in males, model 1 additionally included previous MI and the presence of COPD.

As a result of this adjustment, NLR, NPR, PLR, and SII retained a statistically significant correlation with the risk of mortality in women, while in males only NLR, NPR, and SII still showed significance. Model 2 corrected the HR of hematological parameters for oxygen saturation, and model 3 – was for the extent of lung tissue damage. This adjustment resulted in the loss of a statistically significant correlation with mortality of NLR (HR = 1.024; 95% CI, 0.993–1.056, p = 0.137), PLR (HR = 1.000; 95% CI, 0.998–1.002, p = 0.913) and SII (HR = 1.000; 95% CI, 1.000–1.000, p = 0.461) in women and NPR in men (HR = 1.006; 95% CI 0.998–1.014, p = 0.144).

Further adjustment for oxygen saturation and the percentage of lung tissue involvement did not affect the relationship between the NPR and mortality in females in the fully adjusted model. In males, NLR had the highest predictive value after correction (HR=1.070; 95% CI 1.016–1.126, p=0.010). SII also retained predictive value in men,

but with a negligible HR value (HR = 1.000 95% CI, 1.000–1.000, p = 0.007).

**Discussion**

In the present study, we were the first to compare the significance of the hematological indices NLR, PLR, NPR, and SII for the valuation of the 30-day mortality risk in men and women. As a result of our study, we found that NLR is a strong predictor of the prognosis for COVID-19 mortality in men at a cut-off of 3.58, AUC 0.736 (95% CI (0.671–0.801).

The studies have shown different cut-off points and predictive capabilities of NLR: optimal cut-off NLR values ranged from 3.3 to 11.75, with 64–100% sensitivity and 63.6–90.6% specificity (AUC: 0.72–0.945) [11]. This wide range of variations indicates that absolute NLR values measured across populations are unlikely to be comparable and cut-off values may vary in different populations.

Previously, the values of NLR and PLR in the population were reported to depend on age, sex, and race [3]. A study by Yuwei Liu, Xuebei Du, and Jing Chen [12] showed that each unit increase of NLR caused changes in the adjusted OR ratio for male mortality by 1.10 (P=0.016) and female mortality by 1.00 (P=0.972), but the difference for interaction was not statistically significant (P=0.240). We found no difference in NLR levels between non-surviving females and males (p = 0.392). In our study, in a

multivariate model, after adjustment for all cofounders, NLR retained predictive value for mortality risk only in men; in

women, the statistically significant relationship between NLR and mortality was lost.

Table 4.

**Hazard ratios of the indexes under investigation obtained by Cox regression analysis in males and females.**

Females				
	NLR	NPR	TLR	SII
Unadjusted HR (95% CI) P-value	1,091 (1,068-1,115) 0,0001	1,009 (1,007-1,011) 0,0001	1,002 (1,001-1,004) 0,007	1,000 (1,000-1,000) 0,0001
Model 1 HR (95% CI) P-value	1,057 (1,028-1,087) 0,0001	1,009 (1,006-1,012) 0,0001	1,002 (1,000-1,003) 0,046	1,000 (1,000-1,000) 0,005
Model 2 HR (95% CI) P-value	1,035 (1,003-1,067) 0,030	1,010 (1,006-1,013) 0,0001	1,001 (0,999-1,003) 0,433	1,000 (1,000-1,000) 0,148
Model 3 HR (95% CI) P-value	1,024 (0,993-1,056) 0,137	1,008 (1,005-1,012) 0,0001	1,000 (0,998-1,002) 0,913	1,000 (1,000-1,000) 0,461
Males				
	NLR	NPR	TLR	SII
Unadjusted HR (95% CI) P-value	1,113 (1,071-1,157) 0,0001	1,014 (1,008-1,020) 0,0001	1,002 (1,000-1,004) 0,095	1,000 (1,000-1,000) 0,001
Model 1 HR (95% CI) P-value	1,088(1,039-1,140) 0,0001	1,008 (1,001-1,016) 0,025	-	1,000 (1,000-1,000) 0,002
Model 2 HR (95% CI) P-value	1,089 (1,039-1,141) 0,0001	1,011 (1,003-1,018) 0,005	-	1,000 (1,000-1,000) 0,002
Model 3 HR (95% CI) P-value	1,070 (1,016-1,126) 0,010	1,006 (0,998-1,014) 0,144	-	1,000 (1,000-1,000) 0,007

**Model 1 – age, heart rate, presence of Arterial hypertension, Diabetes mellitus, Chronic heart failure, Chronic kidney disease, Aspartate aminotransferase level (Myocardial infarction, Chronic obstructive pulmonary disease in males), NLR (or NPR or PLR or SII); Model 2: Model 1 + Oxygen Saturation (SaO<sub>2</sub>). Model 3: Model 2 + extent of lung tissue damage.**

Tahir Belice and al. showed that higher NLR levels were more common among deceased patients and higher in men compared to women regardless of age [2]. The authors suggest that the higher neutrophil-to-lymphocyte ratio in older men diagnosed with COVID-19 may explain the increased mortality in this group. Differences in the prognostic significance of NLR raise the question of existing gender immunological differences due to sex hormones, the X chromosome, and other factors [19].

NPR, which is a novel marker of the neutrophil-to-platelet ratio, has demonstrated a possibility to predict mortality with the optimal cut-off value >15.26 in women (AUC = 0.798) better than in men with a cut-off >19.24 (AUC = 0.714). After adjustment for such cofounders as oxygen saturation, and percentage of lung tissue damage, the correlation of NPR with the risk of mortality in men was lost (p=0.144), however, in women in the full model, NPR retained its association with the fatal outcome (p=0.0001).

NPR and NLR in a predictive model (adjusted for age, gender, oxygen saturation, C-reactive protein level and the rate of NLR and NPR changes during the first week after admission) demonstrated the same results for identifying patients at risk of fatal outcomes with the accuracy of model prediction, including NLR (AUC=0.873) and NPR (AUC=0.875) [13]. In another study, an analysis of the predictive value of NPR, NLR, PLR, and SII for assessing

the risk of transfer to the intensive care unit showed that after correction with cofounders (body temperature, heart rate, blood pressure, oxygen saturation, glucose, transaminase, D-dimer, Lactate dehydrogenase), all indices lost their association with intensive care unit (ICU) hospitalization, except NPR, which still possessed a borderline value in the model (p = 0.055) [25].

In our study, PLR did not demonstrate the ability to predict mortality in males; in females, PLR showed little ability (AUC 0.624) to predict mortality in univariate analysis (p=0.046) but not in multivariate one (p=0.913). This is consistent with the results of most studies in which PLR can be used to predict disease severity but fails to predict mortality [26].

Studies examining the predictive value of SII for assessing the mortality risk in patients with COVID-19 are few. Studies by other authors have shown that lower survival is associated with high levels of NLR (AUC 0.697), PLR (AUC 0.572), and SII (AUC 0.628). After correction involving cofounders, only SII retained its correlation with survival rates (HR = 1.0001; 95% CI, 1.0000–1.0001, p = 0.029). When distributing study groups depending on the cut-off level (>1.835), the authors did not find any gender-related differences (p=0.16) [24]. In our study, the SII prediction accuracy for mortality in men and women was comparable (AUC 0.714). SII after correction with

cofounders, including oxygen saturation and percentage of lung tissue damage, retained its predictive value for a fatal outcome only in males with a small relative risk value (HR = 1.000 95% CI, 1.000-1.000,  $p = 0.014$ ), while in females association between SII and mortality in the full model did not reach statistical significance ( $p=0.461$ ).

In line with the previous studies, we observed elevated NLR, NPR, and SII values in patients with fatal COVID-19 outcomes regardless of gender. However, we were the first to compare the predictive value of blood cell count-based inflammation indices, such as NLR, NPR, PLR, and SII for mortality risk evaluation in males and females. In our study, the AUC values of both NLR (0.785) and NPR (0.798) for women and only NLR (0.736) for men were the highest among the estimated combined indices for predicting mortality. Our data suggest that in both men and women PLR and SII are inferior to NLR and, in women, also to NPR, in the predictive ability to identify patients with high mortality risk.

The results of a meta-analysis showed that males have a 5 % higher (13% in comparison to 8%) risk of mortality [17]. These data are consistent with the results of our study, in which mortality among men was 1,9 times higher than among women ( $z=3.22$ ;  $p=0.001$ ).

The known gender differences in innate and adaptive immunity, the influence of genetics, sex hormones, microbiome, and features of ACE-2 expression [8] previously have been already considered as mechanisms for a different response to COVID-19 infection in males and females. Gender-dependent differences in the leukocyte response to COVID-19 acute respiratory tract infection have been also established before [16]. The innate immune response appears to be more active in male patients, as evidenced by higher numbers of inflammatory neutrophils and monocytes circulating in the blood. Neutrophils, the most abundant circulating white blood cells, are an important component of the immune system. Experimentally excessively elevated amounts of neutrophils in coronavirus-infected rats proved to correlate with inflammation of the lung tissue, epithelial cell permeability, and hemorrhagic lesions [9]. In addition, compared to females, male rat neutrophils showed significantly higher recruitment of CXCL-1, which engages neutrophils to kill microbes as well as to activate protease and reactive oxygen species [3,22]. Thus, extensive lung tissue damage in male rats with a 4–5-fold increase in neutrophils suggests that the neutrophil immune response is pathological in males compared to females, who demonstrated only slight alveolar edema on histological examination [11].

According to previous studies, lymphopenia is a characteristic laboratory sign of SARS-CoV-2 infection. The causes and consequences of lymphopenia in acute respiratory viral infections have not been thoroughly studied, and even less can be said about gender differences. However, women generally show higher cytotoxic T-cell activity along with upregulation of CD8+ genes, which is supposedly associated with the immunostimulatory effect of estrogens. One of the studies demonstrated that women had a stronger adaptive immune response compared to men: 7 and 14 days after the identification of the infection, women had significantly higher levels of B-cells. In general, decreased levels of CD4+ and

CD8+ T-lymphocytes are associated with the severity of the disease and lead to elevated NLR, which is a sensitive biomarker of inflammation [20]. In our study, NLR among female survivors was lower compared to male survivors but did not differ between fatal groups.

It should be noted that the association of age, comorbidity, and elevated transaminases with mortality in patients with COVID-19 has been confirmed in many studies. In our study the predictive value of age in females was only confirmed in univariate analysis, but not in a multivariate one; in males, a significant relationship between age and the fatal outcome was preserved after correction with cofounders. In our study, in a multivariate model among comorbid conditions, the presence of CKD was associated with higher mortality rates in both men and women; for men MI and COPD also had a significant effect on mortality.

We were the first to demonstrate that NPR in women, NLR, and SII in men retain their association with mortality after adjustment for the percentage of lung tissue damage. This suggests that these indices may reflect specifically the lung damage that occurs in patients with COVID-19, not only the general worsening of their clinical condition due to any comorbidities.

The short follow-up period could be considered a limitation of our study, as it has been reported that patients who survive severe COVID-19 infection have an increased risk of 12-month mortality. Secondly, this was a retrospective study, however, it was the first study from Kazakhstan, so the results obtained confirm the relevance of other studies by authors from different countries. Further research is needed to better understand the factors that determine gender differences affecting the incidence and outcomes of COVID-19 infection.

**Conclusion.** Elevated NLR, NPR, and SII values are associated with the fatal outcome of COVID-19 and may be useful markers for predicting mortality, especially NPR in females and NLR in males. A better understanding of these factors will help implement a personalized approach to gender-dependent therapy.

**Funding:** This research has been funded by the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (Program No. BR11065386).

**Acknowledgments:** We thank all the participants in this study.

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

#### References:

1. Abate S.M., Checkol Y.A., Mantefardo B. Global prevalence and determinants of mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Annals of Medicine and Surgery*. 2021; 64:102204.
2. Belice T., Demir I., Yüksel A. Role of neutrophil-lymphocyte-ratio in the mortality of males diagnosed with COVID-19 // *Iranian journal of microbiology*. 2020; 12:194–197.
3. Channappanavar R., Fett C., Mack M., ten Eyck P.P., Meyerholz D.K., Perlman S. Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection // *The Journal of Immunology*. 2017; 198:4046–4053.

4. Ciarambino T., Para O., Giordano M. Immune system and COVID-19 by sex differences and age // *Women's Health*. 2021; 17:174550652110222.
5. Doganci S., Ince M.E., Ors N., Yildirim A.K. et al. A new COVID-19 prediction scoring model for in-hospital mortality: experiences from Turkey, single center retrospective cohort analysis // *European review for medical and pharmacological sciences*. 2020; 24:10247–10257.
6. Dessie Z.G., Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients // *BMC Infectious Diseases*. 2021; 21:855.
7. Fois A.G., Paliogiannis P., Scano V., Cau S. et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients // *Molecules*. 2020. 25:5725.
8. Gadi N., Wu S.C., Spihlman A.P., Moulton V.R. What's Sex Got to Do With COVID-19? Gender-Based Differences in the Host Immune Response to Coronaviruses // *Frontiers in Immunology*. 2020; 11.
9. Haick A.K., Rzepka J.P., Brandon E., Balemba O.B., Miura T.A. Neutrophils are needed for an effective immune response against pulmonary rat coronavirus infection, but also contribute to pathology // *Journal of General Virology*. 2014; 95:578–590.
10. Karimi A., Shobeiri P., Kulasinghe A., Rezaei N. Novel Systemic Inflammation Markers to Predict COVID-19 Prognosis // *Frontiers in Immunology*. 2021; 12.
11. Kilercik M., Demirelce Ö., Serdar M.A., Mikailova P., Serteser M. A new haematocytometric index: Predicting severity and mortality risk value in COVID-19 patients // *PLOS ONE*. 2021; 16:e0254073.
12. Liu Y., Du X., Chen J., Jin Y., Peng L. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 // *Journal of Infection*. 2020; 81:e6–e12.
13. López-Escobar A., Madurga R., Castellano J.M., Velázquez S. et al. Risk Score for Predicting In-Hospital Mortality in COVID-19 (RIM Score) // *Diagnostics*. 2021; 11:596.
14. Macedo A., Gonçalves N., Febra C. COVID-19 fatality rates in hospitalized patients: systematic review and meta-analysis // *Annals of epidemiology*. 2021; 57:14-21.
15. Mazzoni A., Salvati L., Maggi L., Annunziato F., Cosmi L. Hallmarks of immune response in COVID-19: Exploring dysregulation and exhaustion // *Seminars in Immunology*. 2021; 55:101508.
16. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages // *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20:355–362.
17. Nasiri M.J., Haddadi S., Tahvildari A., et al. COVID-19 Clinical Characteristics, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7:459.
18. Nguyen N.T., Chinn J., de Ferrante M., Kirby K.A., Hohmann S.F., Amin A. Male gender is a predictor of higher mortality in hospitalized adults with COVID-19 // *PLOS ONE*. 2021; 16:e0254066
19. Ortona E., Pierdominici M., Rider V. Editorial: Sex hormones and gender differences in immune responses // *Front Immunol*. 2019; 10:1076.
20. Peckham H., de Groot N.M., Raine C. et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission // *Nat Commun*. 2020; 11(1):6317.
21. Qi S., Ngwa C., Morales Scheihing D.A., al Mamun A. et al. Sex differences in the immune response to acute COVID-19 respiratory tract infection // *Biology of Sex Differences*. 2021; 12:66.
22. Sawant K., Poluri K.M., Dutta A.K., Sepuru K.M. et al. Chemokine CXCL1 mediated neutrophil recruitment: Role of glycosaminoglycan interactions // *Scientific Reports*. 2016; 6:33123.
23. Simadibrata D.M., Calvin J., Wijaya A.D., Ibrahim N.A.A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis // *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021; 42:60–69.
24. Simadibrata D.M., Pandhita B.A.W., Ananta M.E., Tango T. Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis // *Journal of the Intensive Care Society*. 2022; 23:20–26.
25. Velazquez S., Madurga R., Castellano J.M., Rodriguez-Pascual J. et al. Hemogram-derived ratios as prognostic markers of ICU admission in COVID-19 // *BMC Emergency Medicine*. 2021; 21:89.
26. Wang X., Li X., Shang Y., Wang J. et al. Ratios of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte predict all-cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study in a single medical centre // *Epidemiology and Infection*. 2020; 148:e211.
27. World Health Organization. Coronavirus. <https://covid19.who.int> (Accessed 02.01.2023)
28. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China // *JAMA*. 2020; 323:1239.
29. Yegorov S., Goremykina M., Ivanova R., Good S., Babenko D., Shevtsov A., MacDonald K.S., Zhunussov Y. Epidemiology, clinical characteristics, and virologic features of COVID-19 patients in Kazakhstan: A nation-wide retrospective cohort study // *The Lancet Regional Health – Europe*. 2021; 4:100096.
30. Zhu Y., Zhang J., Li Y., Liu F., Zhou Q., Peng Z. Association between thrombocytopenia and 180-day prognosis of COVID-19 patients in intensive care units: A two-center observational study // *PLOS ONE*. 2021; 16:e0248671.

**Correspondence to:**

**Mekhantseva Irina** - Assistant of the Department of internal medicine, NJSC "Karaganda Medical University", the Republic of Kazakhstan, Karaganda.

**Address:** Kazakhstan, 100000, Karaganda, 40 Gogol Street.

**E-mail:** mehanceva@qmu.kz

**Phone:** +7 705 600 92 11

Received: 22 February 2023 / Accepted: 29 May 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.002

UDC 575.17:578.834.1

## EFFECT OF GENETICS POLYMORPHISMS ON REINFECTION WITH COVID-19 AND PROGRESSION SEVERITY

**Assiya A. Yessenbayeva<sup>1\*</sup>, Meruyert R. Massabayeva<sup>1</sup>, Bakytbek A. Apsalikov<sup>1</sup>, Zaure S. Zholambayeva<sup>1</sup>, Meruyert O. Khamitova<sup>2</sup>, Zaituna G. Khamidullina<sup>2</sup>, Laura T. Kassym<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NCJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Relevance:** In January 2020, the World Health Organization (WHO) announced the spread of a new coronavirus infection, COVID-19. The clinical picture of COVID-19 is wide, ranging from asymptomatic infection to acute respiratory distress syndrome, most often ending in death. Some viral infections are known to be followed by lifelong immunity, while others can lead to repeated infections throughout life. There is an urgent need to better understand whether those who have had COVID-19 are protected from reinfection or not.

**The aim.** In the present study, we examined the association of *IL2*, *IL6*, and *IL10* gene polymorphisms with COVID-19 reinfection and its severity in two cases of the disease.

**Materials and methods:** A total of 301 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 took part in a retrospective study, of which 76 patients had a second illness. Genetic research was carried out by real-time PCR.

**Results:** Of the 22 initially severe patients, 7 had re-developed COVID-19 in a severe form and 15 in a mild form. Of the 54 patients who first became ill with COVID-19 in a mild form, 16 re-developed a severe form of the disease and 38 re-developed a mild form. Results of the multifactorial inheritance model of *IL2* rs1801274, *IL6* rs2069840, *IL10* rs1800872 gene polymorphisms showed no statistically significant association with recurrent COVID-19 disease episode ( $p > 0.2$ ).

**Conclusion.** Polymorphisms of cytokine genes *IL2*, *IL6*, *IL10* are not associated with the severity of COVID-19 reinfection. Our results once again confirm the lack of long-term immunity after COVID-19 infection and the risk of reinfection, regardless of the severity of the first episode.

**Keywords:** COVID-19, gene polymorphism *IL2*, *IL6*, *IL10*, reinfection.

### Резюме

## ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА ПОВТОРНОЕ ЗАРАЖЕНИЕ COVID-19 И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ

**Асия А. Есенбаева<sup>1\*</sup>, Меруерт Р. Масабаева<sup>1</sup>, Бакытбек А. Апсаликов<sup>1</sup>, Зауре С. Жоламбаева<sup>1</sup>, Меруерт О. Хамитова<sup>2</sup>, Зайтуна Г. Хамидуллина<sup>2</sup>, Лаура Т. Касым<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

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

**Введение.** В январе 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о распространении новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клиническая картина при COVID-19 широка: от бессимптомной формы инфекции до острого респираторного дистресс-синдрома, наиболее часто заканчивающегося летальным исходом. Как известно после одних перенесенных вирусных инфекции остается иммунитет на всю жизнь, а другие могут привести к повторным заражениям в течение всей жизни. Существует острая необходимость лучше понять, защищены ли те, кто болел COVID-19, от повторного заражения или нет.

**Цель.** В настоящем исследовании мы хотели изучить взаимосвязь полиморфизмов генов *IL2*, *IL6*, *IL10* с повторным заболеванием COVID-19 и тяжестью течения в двух эпизодах заболевания.

**Материалы методы:** всего в ретроспективном исследовании приняли участия 301 пациент с подтвержденным диагнозом COVID-19, из них 76 пациентов переболели повторно. Генетическое исследование проводилось методом ПЦР в реальном времени.

**Результаты.** Из 22 первично тяжелых пациента, повторно 7 человек перенесли COVID-19 в тяжелой степени и 15 в легкой. Из 54 пациентов, перенесших COVID-19 в первый раз, в легкой степени, 16 имели тяжелое течение болезни повторно и 38 человек повторно болели легко. Результаты мультипликативной модели наследования полиморфизмов генов *IL2* rs1801274, *IL6* rs2069840, *IL10* rs1800872 показали отсутствие статистически значимой ассоциации с повторным эпизодом заболевания COVID-19 ( $p > 0,2$ ).

**Вывод.** Полиморфизмы генов цитокинов *IL2*, *IL6*, *IL10* не ассоциированы с тяжестью течения COVID-19 при реинфицировании. Наши результаты еще раз подтверждают, что после перенесенной инфекции COVID-19 не остается долгосрочного иммунитета и существует риск повторного заражения.

**Ключевые слова:** COVID-19, полиморфизм генов *IL2*, *IL6*, *IL10*, повторное заболевание.

Түйіндеме

## ГЕНЕТИКАЛЫҚ ПОЛИМОРФИЗМДЕРДІҢ COVID-19 ҚАЙТА ЖҰҚТЫРУЫНА ЖӘНЕ АҒЫМНЫҢ АУЫРЛЫҒЫНА ӘСЕРІ

**Асия А. Есенбаева<sup>1\*</sup>, Меруерт Р. Масабаева<sup>1</sup>,  
Бакытбек А. Апсаликов<sup>1</sup>, Зауре С. Жоламбаева<sup>1</sup>,  
Меруерт О. Хамитова<sup>2</sup>, Зайтуна Г. Хамидуллина<sup>2</sup>, Лаура Т. Касым<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** 2020 жылдың қаңтарында Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ) жаңа COVID-19 коронавирустық инфекциясының таралғанын жариялады. COVID-19-дың клиникалық көрінісі ауқымды: инфекцияның симптомсыз түрінен жедел респираторлық дистресс синдромына дейін, көп жағдайда өліммен аяқталады. Кейбір вирустық инфекциялардан кейін өмір бойы тұрақты иммунитет сақталады, кей инфекцияларды өмірінде бірнеше рет қайта жұқтыру қаупі бар. COVID-19-бен ауырғандардың қайта жұқтырылу қаупінің бар не жоқ болуын білу өте маңызды.

**Мақсаты.** Бұл зерттеуде біз *IL2*, *IL6*, *IL10* гендерінің полиморфизмдерінің COVID-19 бен қайта жұқтырылудың, аурудың екі эпизодындағы ауырлық ағымының байланысын зерттегіміз келді.

**Материалдар мен әдістер:** Ретроспективті зерттеуге COVID-19 диагнозы расталған барлық 301 пациент қатысты, олардың 76-сы қайта ауырды. Генетикалық зерттеу ПТР әдісімен нақты уақытта жүргізілді.

**Нәтижелері:** Бастапқы COVID-19 бен ауырған 22 ауыр науқастардың 7-і ауыр дәрежеде, 15-сі жеңіл дәрежеде ауруды басынан өткізді. COVID-19 бен ауырған 54 жеңіл дәрежелі науқастардың қайта ауырған кезде 16-да аурудың ауыр ағымы және 38-де жеңіл өтті.

*IL2* rs1801274, *IL6* rs2069840, *IL10* rs1800872 гендерінің полиморфизмдерінің мультипликативті тұқым қуалау моделінің нәтижелері COVID-19 ауруының қайталанған эпизодымен статистикалық маңызды ассоциацияның жоқтығын көрсетті ( $p > 0,2$ ).

**Қорытынды.** Реинфекциялану кезінде COVID-19 ағымының ауырлығы және *IL2*, *IL6*, *IL10* цитокин гендерінің полиморфизмдері байланысты емес. Біздің нәтижелер COVID-19 инфекциясынан кейін ұзақ мерзімді иммунитет сақталмайтынын және қайта жұқтыру қаупі бар екендігін тағы да растайды.

**Түйін сөздер:** COVID-19, *IL2*, *IL6*, *IL10* гендерінің полиморфизмі, қайталанатын ауру.

### **Bibliographic citation:**

Yessenbayeva A.A., Massabayeva M.R., Apsalikov B.A., Zholambayeva Z.S., Khamitova M.O., Khamidullina Z.G., Kassym L.T. Effect of genetics polymorphisms on reinfection with COVID-19 and progression severity // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 16-21. doi 10.34689/SH.2023.25.3.002

Есенбаева А.А., Масабаева М.Р., Апсаликов Б.А., Жоламбаева З.С., Хамитова М.О., Хамидуллина З.Г., Касым Л.Т. Влияние генетических полиморфизмов на повторное заражение COVID-19 и тяжесть течения // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 16-21. doi 10.34689/SH.2023.25.3.002

Есенбаева А.А., Масабаева М.Р., Апсаликов Б.А., Жоламбаева З.С., Хамитова М.О., Хамидуллина З.Г., Касым Л.Т. Генетикалық полиморфизмдердің COVID-19 қайта жұқтыруына және ағымның ауырлығына әсері // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3 (Т.25). С. 16-21. doi 10.34689/SH.2023.25.3.002

### **Introduction**

In January 2020, the World Health Organization (WHO) announced the spread of a new coronavirus infection, COVID-19, which has since infected more than 607 million people worldwide and caused more than 6.51 million deaths. The clinical picture of COVID-19 is wide, ranging from asymptomatic infection to acute respiratory distress syndrome, most often ending in death. Age, gender, and comorbidities have an important influence on the severity and outcome of COVID-19 [11,16,35,25,33]. COVID-19 carries a high burden of mortality and morbidity. Some viral

infections are known to be followed by lifelong immunity, while others can lead to repeated infections throughout life. It depends on the virus that leads to systemic infection with viremia, which creates long-term antibody responses, thereby protecting against infection for decades or more [27,2,12]. Viruses that do not have a viremic phase infect only the superficial mucosal layer and usually result in an antibody response that is detectable within a few months or a few years. Patients were thought to develop immunity after experiencing COVID-19, as with most acute respiratory viral diseases. As children, those who recover



from infections such as measles, chickenpox or mumps are protected for life [2]. In viruses such as influenza, acquired immunity depends on the strain and requires annual vaccination [13,7]. According to a study by many authors, patients who recovered from COVID-19 were found to have antibodies to SARS-CoV-2 in their tests [22,30,31,34,37]. In 90% of SARS-Cov-2 infections, antibodies begin to be produced about a week after the onset of symptoms, which persist for less than three months [32,17]. There is an urgent need to better understand whether those who have had COVID-19 are protected from reinfection or not. In comparison, some patients have been found to have very low levels of neutralizing antibodies, which increases the likelihood of reinfection with SARS-CoV-2. Reinfection and possible hospitalization is a major and costly public health problem in a pandemic [15,28]. "Reinfection" means that a person was infected with the pathogen, fully recovered, and then reinfected. Most reinfected patients with COVID-19 had a mild form that recovered [1,6,8] but one study reported hospitalization for reinfection (about 12%) [26]. Patients who were re-hospitalized had comorbidities, among which hypertension, diabetes, chronic kidney disease, coronary heart disease, hyperlipidemia, and obesity predominated [28,18,4]. The severity of disease progression may depend on the patient's health status, demographics, and immune system development [5,9].

Some studies have found that patients with severe COVID-19 have higher levels of IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IP-10, MCP-1, TNF- $\alpha$ , macrophage inflammatory protein 1 alpha and CSF granulocytes than in patients with mild to moderate infections [19,10,24].

Serum cytokine levels that are elevated in Covid-19 patients have been associated with cytokine storm [14,20,39]. It has been reported that peripheral immune cells, cytokines, and their receptor expressions play an important role in patients suffering from critical pneumonia in COVID-19 [36]. IL-6 is one of the key cytokines contributing to host defense by stimulating acute phase reactions, hematopoiesis, and immune responses [21]. Serum IL-6 levels usually increase during infection, and a critical increase is observed in severe disease [29]. There is an increase in serum concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-2R, IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-10) in severe disease compared to moderate, mild, and asymptomatic [36]. Yang et al. studied 48 cytokines in patients with COVID-19, 14 of which were markedly elevated [38]. Among these 14 cytokines, IL-1, IL - 6, IL - 10 and MCP-3 have been identified as biomarkers of disease severity and mortality. They also found that IL-10 levels were markedly higher in patients with severe disease compared with mild COVID-19. Cytokines play an important role in the immune response of the body in response to the persistence of the virus, and polymorphisms of cytokine genes affect the overall expression and secretion of cytokines [23]. An analysis of the pathogenetic aspects of the development of severe forms of COVID-19 showed that cytokines are the most important mediators involved in the described processes.

Thus, some pro- and anti-inflammatory cytokines affect the severity of COVID-19, and we suggest that polymorphisms of the IL2, IL6, IL10 genes can be predictors

of the severity of COVID-19 both in the first episode of the disease and during re-infection with COVID-19.

**The aim.** To study the association of *IL2*, *IL6*, *IL10* genes polymorphisms with the severity of COVID-19 both in the first episode of the disease and in case of re-infection with COVID-19.

**Materials and Methods.** In total 301 patients diagnosed with COVID-19 participated in the retrospective study. The selected patients were monitored using the Integrated Medical Information System program, with the written consent of the patients. Thus, we could know about the recurrence of COVID-19. Of the 301 initially ill patients, 76 patients had a second illness, the interval between the first and second episodes of the disease was more than 90 days, a twice positive PCR test from the nasopharynx for SARS-CoV-2 during the first and second episodes of the disease.

Of the total sample, 76 people had COVID-19 again. Of these, 22 had a severe progression (lung involvement more than 50%, SpO<sub>2</sub><90, respiratory rate>30/min) and 54 mild progression of the disease (no lung involvement and clinical symptoms of the disease, SpO<sub>2</sub>>95%) at primary infection. Of the 22 initially severe patients, 7 people were reinfected with COVID-19 in a severe form and 15 in a mild one. Of the 54 patients who experienced mild COVID-19 for the first time, 16 had a severe progression of the disease again and 38 people had a mild illness again (Table 1). When comparing the two groups by sex and age, no statistically significant difference was found. The age of patients with mild and severe COVID -19 was 40 years with a standard deviation of 12.1 years, in the control group, the average age was 37 years, standard deviation of 12.3 ( $p = 0.06$ ). It should be noted that the comparison of the main and control groups by gender also did not reveal a statistically significant difference ( $p = 0.5$ ). (Table 1)

The study meets the requirements of the Declaration of Helsinki, the World Medical Association and was approved by the ethics committee of NC JSC "Semey Medical University", Protocol No. 2 dated October 28, 2020. All participants in the study were informed about the objectives of the study and the upcoming procedures; all signed informed written consent to participate in the study.

DNA extraction was performed using QIAamp DNA MiniKit kits (QIAGEN, Germany), DNA concentration was measured using NanoDrop 1000 (ThermoScientific, Waltham, MA, USA). Prepared DNA was frozen and stored at -20°C. Genotyping was performed using CFX96™ Real-Time PCR (Bio-Rad) using primers and TaqMan probes. 40 ng of genomic DNA and 20  $\mu$ l of TaqMan Genotyping MasterMix in 96-well plates (reagents manufactured by Life Technologies).

For a retrospective associated case-control study, comparing the frequencies of genotypic distributions between the study and control groups, the  $\chi^2$  test was used. To describe the ratio of frequencies of genotypes and alleles of genes, the Hardy-Weinberg equilibrium was used. Differences between samples were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . Statistical analysis was performed using SPSS version 20 (IBMCorp.) and SNP Statversion 2.2.1. All variables were tested for normal distribution using the Shapiro-Wilk test. The odds ratio (OR) with 95%

confidence interval was calculated using logistic regression to estimate the effects of these differences.

**Results**

A total of 301 patients diagnosed with COVID-19 took part in the study. When comparing the two groups by sex and age, no statistically significant difference was found.

The age of patients with mild and severe COVID-19 was 40 years with a standard deviation of 12.1 years, in the control group, the average age was 37 years, standard deviation of 12.3 (p = 0.06). It should be noted that the comparison of the two groups by gender also did not reveal a statistically significant difference (p = 0.5) (Table 1).

Table 1.

**Distribution of the main and control groups by sex and age.**

Primarily recovered from COVID-19, (n = 301)	Severe degree, (n=142)	Mild degree, (n=159)	P
Totally were reinfected with COVID-19, (n=76)	22	54	
Severe	7	16	
Mild	15	38	
Gender (male/female), (n=301)	69/73	84/76	0.5
Age: interval middle	21-72 40(12.1)	19-69 37(12.3)	0.06

The aim of the study was to find out if there is a relationship between polymorphisms genes *IL2*, *IL6*, *IL10* with recurrent COVID-19 disease and severity in two episodes of the disease.

As shown in Table 2, in dominant inheritance model, we see that genotype G/G single nucleotide polymorphism of the *IL2* gene is less common 62 (44.6%) in patients with severe COVID-19 than in patients with mild disease 64

(41.6%). Genotypes A/A and A/G - in the main group 77 (55.4%) are less common than in the comparison group 90 (58.4%). In the recessive model of inheritance, the G/GA/G genotypes in the main group are less common 124 (89.2%) than in patients with a mild progression of the disease 131 (85.1%). Genotype A/A in the main group 15 (10.8%) is less common than in the comparison group 23 (14.9%). (Table 2).

Table 2.

**Dominant and recessive model of inheritance of genotypes of gene polymorphism *IL2*, *IL6*, *IL10*. Comparison of the main group and the control group.**

Model	Genotype	Main group	Control group	OR (95% CI)	P
<i>IL2</i> rs(1801274)					
Codominant	G/G	62 (44.6%)	64 (41.6%)	1.00	0.55
	A/G	62 (44.6%)	67 (43.5%)	1.03 (0.62-1.71)	
	A/A	15 (10.8%)	23 (14.9%)	1.50 (0.71-3.19)	
Dominant	G/G	62 (44.6%)	64 (41.6%)	1.00	0.63
	A/GA/A	77 (55.4%)	90 (58.4%)	1.12 (0.70-1.81)	
Recessive	G/GA/G	124 (89.2%)	131 (85.1%)	1.00	0.28
	A/A	15 (10.8%)	23 (14.9%)	1.48 (0.73-3.00)	
	G/GA/A	77 (55.4%)	87 (56.5%)	1.00	
Overly dominant	A/G	62 (44.6%)	67 (43.5%)	0.94 (0.58-1.51)	0.79
	---	---	---	1.17 (0.83-1.65)	
Log addition	---	---	---	1.17 (0.83-1.65)	0.38

Table 3 shows in the dominant inheritance model that genotype G/G single nucleotide polymorphism of the *IL6* gene is less common 72 (50.7%) in patients with severe COVID-19 than in patients with mild disease 84 (52.8%). Genotypes C/GC/C in the main group 70 (49.3%) are less common than in the comparison group 75 (47.2%). In the

recessive model of inheritance, the G/GC/G genotypes in the main group are less common 126 (88.7%) than in patients with a mild progression of the disease 142 (89.3%). Genotype C/C in the main group 16 (11.3%) is less common than in the comparison group 17 (10.7%). (Table 3).

Table 3.

**Dominant and recessive pattern of inheritance of genotypes of gene polymorphism *IL6*. Comparison of the main group and the control group.**

Model	Genotype	Main group	Control group	OR (95% CI)	P
<i>IL6</i> rs(2069840)					
Codominant	G/G	72 (50.7%)	84 (52.8%)	1.00	0.75
	C/G	54 (38%)	58 (36.5%)	0.86 (0.52-1.42)	
	C/C	16 (11.3%)	17 (10.7%)	1.13 (0.53-2.43)	
Dominant	G/G	72 (50.7%)	84 (52.8%)	1.00	0.72
	C/GC/C	70 (49.3%)	75 (47.2%)	0.92 (0.58-1.46)	
Recessive	G/GC/G	126 (88.7%)	142 (89.3%)	1.00	0.63
	C/C	16 (11.3%)	17 (10.7%)	1.20 (0.57-2.51)	
	G/GC/C	88 (62%)	101 (63.5%)	1.00	
Overly dominant	C/G	54 (38%)	58 (36.5%)	0.84 (0.52-1.37)	0.49
	---	---	---	0.99 (0.71-1.40)	
Log addition	---	---	---	0.99 (0.71-1.40)	0.97

Table 4 shows the results of the dominant and recessive patterns of inheritance of gene polymorphism genotypes *IL10*. Genotype G/G single nucleotide polymorphism of the *IL10* gene is less common 61 (44.5%) in patients with severe COVID-19 than in patients with mild disease 64 (41.6%). Genotypes A/A and A/G - in the main group 76 (55.5%) are

less common than in the comparison group 90 (58.4%). In a recessive inheritance pattern, G/GA/G genotypes are less common in patients with severe COVID-19 122 (89%) than in patients with mild disease 131 (85.1%). Genotype A/A in the main group 15 (10.9%) is less common than in the comparison group 23 (14.9%). (Table 4)

Table 4.

**Dominant and recessive pattern of inheritance of genotypes of gene polymorphism *IL10*. Comparison of the main group and the control group.**

Model	Genotype	Main group	Control group	OR (95% CI)	P
<i>IL10</i> rs(1800872)					
Codominant	G/G	61 (44.5%)	64 (41.6%)	1.00	0.58
	A/G	61 (44.5%)	67 (43.5%)	1.03 (0.62-1.71)	
	A/A	15 (10.9%)	23 (14.9%)	1.48 (0.69-3.15)	
Dominant	G/G	61 (44.5%)	64 (41.6%)	1.00	0.64
	A/GA/A	76 (55.5%)	90 (58.4%)	1.12 (0.69-1.80)	
Recessive	G/GA/G	122 (89%)	131 (85.1%)	1.00	0.3
	A/A	15 (10.9%)	23 (14.9%)	1.45 (0.72-2.96)	
Overly dominant	G/GA/A	76 (55.5%)	87 (56.5%)	1.00	0.8
	A/G	61 (44.5%)	67 (43.5%)	0.94 (0.59-1.51)	
Log addition	---	---	---	1.16 (0.82-1.64)	0.4

Our results did not show statistically significant differences in the distribution of alleles and genotypes or different genetic patterns (dominant vs. recessive) between both patients with the first episode of the disease and with reinfection of COVID-19.

**Discussion**

COVID-19 reinfection has been reported worldwide and has been described by several authors [12]. The severity of disease progression can vary depending on the patient's health status, demographics, and immune system development. Previously, a meta-analysis by Arafkas et al. reported no cases of reinfection after COVID-19 [3]. However, cases of reinfection were observed in our study. Thus, of the 22 patients who had a severe COVID-19 in the primary episode, 7 had severe and 15 had mild disease, and of the 54 patients who had a mild COVID-19 for the first time, 16 had severe disease again and 38 had re-infection with mild disease. It should be noted that the majority of reinfected cases of COVID-19 were mild. However, there were patients in whom the disease was severe, both at the first episode and at reinfection.

In this study, we also evaluated the association of cytokine gene polymorphisms *IL2*, *IL6*, *IL10* with COVID-19 reinfection and its severity in two cases of the disease. Unfortunately, the results obtained do not confirm the association of *IL2* rs1801274, *IL6* rs2069840, and *IL10* rs1800872 polymorphisms with COVID-19 reinfection and its severity.

**Conclusions.** Our study once again confirms that there is no long-term immunity after COVID-19 infection and, consequently, there is a risk of reinfection after complete recovery. Cytokine gene polymorphisms *IL2* rs1801274, *IL6* rs2069840, *IL10* rs1800872 are not associated with the severity of COVID-19 reinfection.

**Authors' contributions.** Author contribution statement: All authors were equally involved

**Conflict of Interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding Source.** The research was funded by the Semey Medical University as part of a doctoral dissertation.

**Acknowledgements.** We gratefully acknowledge assistance and support of the management of the NAO "Semey Medical University", Semey, Kazakhstan. We also want to express our gratitude to all patients who participated in the study.

**References:**

1. Abu-Raddad L.J., Chemaitelly H., Malek J.A. et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 re-infection in an intense re-exposure setting // Clin Infect Dis. 2020. c1aa1846. 10.1093/cid/ciaa1846
2. Amanna I.J., Carlson N.E., Slifka M.K. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens // N Engl J Med 2007. 357:1903–15.
3. Arafkas M., Khosrawipour T., Kocbach P. et al. Current meta-analysis does not support the possibility of COVID-19 re-infections // J Med Virol. 2021. 93(3):1599-1604.
4. Atalla E., Kalligeros M., Giampaolo G., Mylona E.K., Shehadeh F., Mylonakis E. Readmissions among patients with COVID-19 // Int J Clin Pract. 2021. 75(3):e13700.
5. Azam M., Sulistiana R., Ratnawati M. et al. Recurrent SARS-CoV-2 RNA positivity after COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Sci Rep. 2020. 10(1):20692.
6. Breathnach A.S., Riley P.A., et al. Prior COVID-19 significantly reduces the risk of subsequent infection, but re-infections are seen after eight months // J Infect. 2021. 82(4):e11-e12. 10.1016/j.jinf.2021.01.005.
7. Brouqui P., Colson P., Melenotte C. et al. COVID-19 re-infection // Eur J Clin Invest. 2021 May. 51(5):e13537. doi: 10.1111/eci.13537.
8. Caralis P. Case Reports of COVID 19 Recurrence // J Prim Care Community Health. 2021. 12:2150132720982752.
9. Chakravarty D., Nair S.S., Hammouda N. et al. Sex differences in SARS-CoV-2 infection rates and the potential link to prostate cancer // Commun Biol. 2020. 3(1):1-2.
10. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // J Clin Invest. 2020;130(5):2620-2629
11. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A

- descriptive study // *Lancet*, 395(10223), 507–513. 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
12. *Cohen J.I., Burbelo P.D.* Reinfection With SARS-CoV-2: Implications for Vaccines // *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6;73(11):e4223–e4228. doi: 10.1093/cid/ciaa1866.
13. *Couch R.B., Kasel J.A.* Immunity to influenza in man // *Annu Rev Microbiol*. 1983. 37(1):529–549.
14. *Fajgenbaum D.C., June C.H.* Cytokine Storm // *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2255–2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131.
15. *Felix H.C., Seaberg B., Bursac Z., Thostenson J., Stewart M.K.* Why do patients keep coming back? Results of a re-admitted patient survey // *Soc Work Health Care*. 2015. 54(1):1–15.
16. *Feng Y., Ling Y., Bai C. et al.* COVID-19 with different severities: A multicenter study of clinical features // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2020. 201(11), 1380–1388. 10.1164/rccm.202002-0445OC
17. *Gudbjartsson D.F., Helgason A., Jonsson H. et al.* Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population // *N Engl J Med*. 2020. 382(24):2302–2315.
18. *Hall V.J., Foulkes S., Charlett A. et al.* SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN) // *Lancet*. 2021. 397(10283):1459–1469.
19. *Hu B., Huang S., Yin L.* The cytokine storm and COVID-19 // *J Med Virol*. 2021 Jan. 93(1):250–256. doi: 10.1002/jmv.26232.
20. *Huang C., Wang Y., Li X. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet* 2020;395:497–506.
21. *Hunter C.A., Jones S.A.* IL-6 as a keystone cytokine in health and disease // *Nat Immunol*. 2015. 16(5):448–457. doi: 10.1038/ni.3153.
22. *Kang H., Wang Y., Tong Z., Liu X.* Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of "recovered" patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection? // *J Med Virol*. 2020 Nov. 92(11):2263–2265. doi: 10.1002/jmv.26114.
23. *Lemoine M., Chevaliez S., Bastard J.P. et al.* Association between IL28B polymorphism, TNF $\alpha$  and biomarkers of insulin resistance in chronic hepatitis C-related insulin resistance // *Journal of viral hepatitis*. 2015. Vol.22, №11. P.890–896.
24. *Liu J., Li S., Liu J. et al.* Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients // *EBioMedicine*. 2020. 55:102763.
25. *Niederman M.S., Richeldi L., Chotirmall S.H., Bai C.* Rising to the challenge of COVID-19: Advice for pulmonary and critical care and an agenda for research // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2020. 201(9), 1019–1022. 10.1164/rccm.202003-0741ED.
26. *Pilz S., Chakeri A., Ioannidis J.P. et al.* SARS-CoV-2 re-infection risk in Austria // *Eur J Clin Invest*. 2021. 51(4):e13520.
27. *Slifka M.K., Ahmed R.* Long-term humoral immunity against viruses: revisiting the issue of plasma cell longevity // *Trends Microbiol*. 1996. 4:394–400.
28. *Sotoodeh Ghorbani S., Taherpour N. et al.* Epidemiologic characteristics of cases with reinfection, recurrence, and hospital readmission due to COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *J Med Virol*. 2022 Jan. 94(1):44–53. doi: 10.1002/jmv.27281.
29. *Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T.* IL-6 in inflammation, immunity, and disease // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014. 4doi: 10.1101/cshperspect.a016295. 6(10):a016295.
30. *Tian X., Li C., Huang A. et al.* Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody // *Emerg Microbes Infect*. 2020. 9:382–385.
31. *To K.K., Tsang O.T., Leung W.S. et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study // *Lancet Infect Dis*. 2020. 20:565–574.
32. *Wajnberg A. et al.* Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months // *Science*. 2020. 370(6521):1227–1230. 10.1126/science.abd7728.
33. *Wu C., Chen X., Cai C. et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern Med*, 2020. 180, 934. 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
34. *Wu F., Wang A., Liu M. et al.* Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications // *medRxiv*. 2020.2020.2003.2030.20047365.
35. *Yildirim Z., Sahin O.S., Yazar S., Bozok Cetintas V.* Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid-19 // *Cell Biol Int*. 2021 Jun. 45(6):1158–1174. doi: 10.1002/cbin.11572.
36. *Zhang W. et al.* The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the experience of clinical immunologists from China // *Clin Immunol*: 2020. 108393.
37. *Zhao J. et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 // *Clin Infect Dis*. 2020. 19. 71(16):2027–2034. doi: 10.1093/cid/ciaa344.
38. *Zhe Xu., Lei Shi., Yijin Wang, Jiyuan Zhang, Lei Huang et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet.Respir Med*. 2020. 8:420–2. 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
39. *Zhu Z., Cai T. et al.* Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019 // *Int J Infect Dis* 2020. 95:332–339.

**Contact information:**

**Yessenbayeva Assiya** - Department of General Medicine., NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

**Mailing Address:** 103, Abaya street, Semey, 071400, Republic of Kazakhstan.

**E-mail:** assiya.yessenbayeva@smu.edu.kz

**Mob.phone:** 8 777 236 16 97

Received: 27 February 2023 / Accepted: 13 May 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.003

UDC 578.834.1. : 614.253.1/253.53 :61

## PHYSICAL AND MENTAL WELL-BEING OF HEALTHCARE WORKERS DURING COVID-19 PANDEMIC: LITERATURE REVIEW

**Nurila E. Aryntayeva**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4047-4687>

**Zhanara B. Ibraeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7298-7869>,

**Tulay Koru-Sengul**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0974-8405>

**Gulshara E. Aimbetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>

**Venera U. Baisugurova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0182-7598>

**Fatima A. Bagiyarova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0000-1321>

**Abzal Zhumagaliuly**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2968-1105>

<sup>1</sup>NCJSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty, Kazakhstan.

<sup>2</sup>NCJSC «Semey Medical University», Semey, Kazakhstan.

<sup>3</sup>NCJSC «Al-Farabi Kazakh National University», Almaty, Kazakhstan.

<sup>4</sup>«University of Miami, Miller School of Medicine, Department of Public Health Sciences», Miami, Florida, United States of America.

### Abstract

**Background.** The Covid-19 pandemic has been a global challenge leading to a significant increase in morbidity and mortality not only among the general population but also among healthcare workers. Medical workers who were at the front line during the Covid-19 outbreak had an increased risk of getting infected due to direct contact with the infected patients. Common challenges faced by healthcare workers include exposure to the Covid-19 infection, prolonged workload, and mental distress. Additionally, healthcare workers had symptoms of depression, anxiety, suicidal thoughts, sleep disorders, post-traumatic stress disorder (PTSD), and drug addictions. These symptoms were caused by work stress, fear of getting infected family members, as well as the stigma associated with the infection.

**Aim:** review the relevant literature to evaluate the effects of Covid-19 pandemic on healthcare workers' mental and physical well-being.

**The research method.** Google Scholar, Web of Science and PubMed databases were used with the following keywords: "healthcare workers", "SARSCoV-2", "Covid-19", "well-being", "anxiety", "wellness", "depression", and "Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)" from 2020 to 2023. Inclusion criteria's for this research were articles published in English that primarily investigated the impact of Covid-19 on the mental and physical health of healthcare workers. Studies conducted during other pandemics, and research that studied mental health of non-healthcare workers, and articles published in other languages were excluded from this review.

**Conclusions.** Effective anti-contagious measures for medical workers, including personal protective equipment (PPE) and providing mental health support, are main protective actions to support mental health of medical workers. Prioritizing mental and physical well-being of healthcare workers is one of the key factors to prevent mental crisis of not only medical professionals but also the general population.

**Keywords:** *healthcare workers, SARSCoV-2, Covid-19, well-being, anxiety, wellness, depression, Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD).*

### Резюме

## ФИЗИЧЕСКОЕ И ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Нурила Е. Арынтаева**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4047-4687>

**Жанара Б. Ибраева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4113-8412>

**Тулэй Кору-Сенгул**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0974-8405>

**Гульшара Е. Аимбетова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>

**Венера Ю. Байсугурова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0182-7598>

**Фатима А. Багиярова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0000-1321>

**Абзал Жумагалиулы**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2968-1105>

<sup>1</sup> НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»,

г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский Университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Университет Майами, Медицинская Школа Миллера, Департамент Науки Общественного Здравоохранения, Майами, Флорида, США.

**Актуальность.** Пандемия Covid-19 стала глобальной проблемой, приведшей к значительному росту заболеваемости и смертности не только среди населения в целом, но и среди работников здравоохранения. Медицинские работники, которые находились на передовой линии во время вспышки Covid-19, имели повышенный риск заражения из-за прямого контакта с инфицированными пациентами. Основными проблемами для медицинских работников являлись: заражение инфекцией Covid-19, длительная рабочая нагрузка и ментальные расстройства. У медицинских работников были симптомы депрессии, тревоги, суицидальные мысли, нарушение сна, посттравматические стрессовые расстройства (ПТСР) и наркотические зависимости. Эти симптомы так же были вызваны стрессом на работе, страхом заразить членов семьи, а также стигматизацией, связанной с инфекцией.

**Цель.** Обзор литературы по оценке влияния пандемии Covid-19 на ментальное и физическое здоровье медицинских работников.

**Методы исследования.** Были использованы базы данных Google Scholar, Web of Science и PubMed со следующими ключевыми словами: "медицинские работники", "SARSCoV-2", "Covid-19", "здоровье", "тревога", "депрессия", "благополучие" и "посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)" с 2020 по 2023 год. Статьи, опубликованные на английском языке, в которых изучалось влияние Covid-19 на ментальное и физическое здоровье медицинских работников были включены в анализ. Исследования, проведенные во время других пандемий, и исследования, в которых изучалось ментальное здоровье работников, не связанных с здравоохранением, а также статьи, опубликованные на других языках, были исключены из этого обзора.

**Выводы.** Эффективные противоинфекционные меры для медицинских работников, включая средства индивидуальной защиты (СИЗ) и оказание поддержки в области психического здоровья, являются основными защитными мерами для поддержания и сохранения ментального и физического здоровья медицинских работников. Приоритетом должно стать внимание к ментальному и физическому здоровью медицинских работников являющимся одним из ключевых факторов предотвращения ментального кризиса не только у медицинских работников, но и у населения в целом.

**Ключевые слова:** медицинские работники, SARSCoV-2, Covid-19, благополучие, тревога, здоровье, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).

Түйіндеме

## COVID-19 ПАНДЕМИЯСЫ КЕЗІНДЕГІ МЕДИЦИНА ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРІНІҢ ФИЗИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ПСИХИКАЛЫҚ ДЕНСАУЛЫҒЫ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

**Нурила Е. Арынтаева**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4047-4687>

**Жанара Б. Ибраева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4113-8412>

**Тулэй Кору-Сенгул**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0974-8405>

**Гульшара Е. Аимбетова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>

**Венера Ю. Байсугурова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0182-7598>

**Фатима А. Багиярова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0000-1321>

**Абзал Жумагалиулы**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2968-1105>

<sup>1</sup> «С.Ж. Асфендиярова атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Аль-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Майами Университеті, Миллер Медицина Мектебі, Қоғамдық Денсаулық Сақтау Ғылымдары Департаменті, Майами, Флорида, Америка Құрама Штаттары.

**Өзектілігі.** Covid-19 пандемиясы денсаулық сақтау қызметкерлерінің аурушаңдығы мен өлімінің айтарлықтай өсуіне әкелді. Covid-19 пандемиясы кезінде науқастармен тікелей байланыста болу салдарынан медицина қызметкерлерінің инфекцияны жұқтыру қаупі жоғары болды. Медицина мамандарында Covid-19 инфекциясын жұқтыру қаупі, ұзақ жұмыс кестесі, психикалық күйзелістерге байланысты депрессия, мазасыздық, суицидтік ойлар, ұйқының бұзылуы, жарақаттан кейінгі стресстік бұзылуы (ЖКСБ) және есірткіге тәуелділік белгілері болды. Бұл симптомдар сонымен қатар жұмыстағы стресс, отбасы мүшелерін жұқтыру қорқынышы, сондай-ақ инфекцияға байланысты стигмадан туындады.

**Мақсаты.** Covid-19 пандемиясы кезінде медицина мамандарының психикалық және физикалық денсаулығын бағалау үшін тиісті әдебиеттерді шолу.

**Іздеу стратегиясы.** Google Scholar, Web of Science және PubMed дерекқорларында 2020 жылдан 2023 жылға дейінгі аралықта "медицина қызметкерлері", "SARSCoV-2", "Covid-19", "денсаулық", "мазасыздық", "сауықтыру", "депрессия" және "ЖКСБ" түйінді сөздерді пайдалану арқылы медицина қызметкерлерінің психикалық денсаулығына талдау жүргізілді. Бұл зерттеуге ағылшын тілінде жарияланған, Covid-19 пандемиясы кезінде медицина қызметкерлерінің психикалық және физикалық денсаулығын зерттеген мақалалар енгізілді. Басқа пандемия кезінде жүргізілген зерттеулер және медицина қызметкерлерінен басқа жұмысшылардың психикалық денсаулығын зерттеген зерттеулер, сондай-ақ басқа тілдерде жарияланған мақалалар осы шолудан алынып тасталды.

**Қорытынды.** Жеке қорғаныс құралдарын (ЖҚҚ) қамтамасыз ету және психикалық денсаулықты арнайы мамандармен қолдау медицина қызметкерлерінің психикалық денсаулығын сақтаудағы негізгі қорғаныс шараларының бірі болып табылады. Медицина қызметкерлерінің психикалық және физикалық денсаулығын алғашқы орынға қою тек медицина қызметкерлерінің ғана емес, жалпы халықтың психикалық дағдарысының алдын алудың негізгі болып табылады.

**Түйінді сөздер:** медицина қызметкері, SARSCoV-2, Covid-19, денсаулық, мазасыздық, әл-ауқат, депрессия, жарақаттан кейінгі стресстік бұзылу (ЖКСБ).

#### **Bibliographic citation:**

Aryntayeva N.E., Ibraeva Zh.B., Koru-Sengul T., Aimbetova G.E., Baisugurova V.U., Bagiyarova F.A., Zhumagaliuly A. Physical and mental well-being of healthcare workers during COVID-19 pandemic: literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 22-31. doi 10.34689/SH.2023.25.3.003

Арынтаева Н.Е., Ибраева Ж.Б., Кору-Сенгул Т., Аимбетова Г.Е., Байсугурова В.Ю., Багиярова Ф.А., Жумагалиулы А. Физическое и психическое здоровье медицинских работников во время пандемии COVID-19: обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 22-31. doi 10.34689/SH.2023.25.3.003

Арынтаева Н.Е., Ибраева Ж.Б., Кору-Сенгул Т., Аимбетова Г.Е., Байсугурова В.Ю., Багиярова Ф.А., Жумагалиулы А. COVID-19 пандемиясы кезіндегі медицина қызметкерлерінің физикалық және психикалық денсаулығы: әдебиеттерге шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 22-31. doi 10.34689/SH.2023.25.3.003

#### **Introduction**

According to World Health Organization (WHO) Dashboard, as of May 10, 2023, more than 765 million people had confirmed cases of Covid-19 and about 7 million people died from this disease worldwide [79]. Pneumonia was a key symptom in human beings caused by Severe Acute Respiratory Syndrome CoV-2 (SARS-CoV-2), which was reported in Wuhan, China [14]. Accordingly, China reported the first outbreak of Covid-19 which was spread from the Huanan Seafood market in Hubei Province on December 31, 2019. Shortly, it was reported that Italy, France, Germany, Spain, Iran, and the USA had confirmed cases of Covid-19 [14, 68]. Moreover, the SARS-CoV outbreak in Canton, followed by the identification of MERS-CoV in Saudi Arabia, marked the emergence of zoonotic diseases in the 21st century [9]. These diseases, including COVID-19, can be transmitted by individuals who are mildly ill, pre-symptomatic, or asymptomatic, which has placed an unprecedented burden on healthcare systems [69, 25, 82]. The psychological impact of the Covid-19 outbreak has been rated as moderate to severe by half of the general population [77]. Medical workers have been identified by the WHO as a particularly vulnerable group, prone to various physical and mental health problems due to their direct or indirect involvement with Covid-19 patients [31]. Medical workers were at a higher risk of exposure due to their frontline work with patients carrying high viral loads and insufficient personal protection equipment [27, 12, 19, 47]. The combination of severe stress, emotional strain, long

working hours, fears of infection for themselves and their loved ones, inadequate support in the workplace, and a lack of effective treatments can significantly impact the mental health of healthcare workers [45, 76].

As the number of cases were increasing, healthcare sectors needed to prepare special facilities and medical workers to fight this infection. In a study at the Wuhan hospital, about 40 patients were medical workers out of 138 infected patients. 78% of those medical workers were working in a general hospital, about 18% were working in emergency departments, and 4.9% of them were working in ICU. Moreover, a patient with gastrointestinal symptoms infected 10 medical workers with the Covid-19 infection [78]. According to the China's National Health report from February 2020, 22 medical workers died due to Covid-19 infection [73]. 20% of the healthcare workers had got infected with Covid-19 infection; unfortunately, some of them died from this infection in Italy as well. Because of the risk of getting infected, challenge of making decisions, and fear of losing co-workers and patients increases the stress levels among healthcare workers. Medical workers also reported significant fear of getting infected their family members [56]. According to the research conducted in May 2020, more than 90% of medical workers in Pakistan had a fear of transferring the Covid-19 virus to their families and friends [33]. In May 2020, the highest number of confirmed cases were reported in Spain, which was more than 30,000. 20% of active cases were accounted to medical workers [5]. Furthermore, Italy and the Netherlands had about 24,000



and 14,000 confirmed cases among healthcare workers, respectively. With 9,282 cumulative medical workers' infections, the USA was on fifth on the list [5]. Studies conducted before Covid-19 stated that medical workers were under increased stress due to problems caused by work and life issues, financial problems, and patients' dissatisfaction [48]. Due to limited understanding of the newly emerged virus and insufficient protective measures during the initial stages of the Covid-19 outbreak, healthcare workers faced a heightened vulnerability to infection. Implementing standardized protocols, prioritizing occupational safety, and establishing infection prevention and control procedures were crucial steps in safeguarding the well-being of both patients and healthcare professionals. Research conducted on previous outbreaks such as Middle East Respiratory Syndrome (MERS) and SARS has yielded valuable recommendations for mitigating the impact of infectious respiratory diseases on mental health, as well as minimizing trauma, stress, and psychological disorders associated with such outbreaks [57]. The Covid-19 outbreak had provided a new challenge that required further investigations. Since Covid-19 had a severe negative impact on medical workers' well-being, new studies will be continuously conducted worldwide.

**The aim of the study** was to analyze the relevant literature to evaluate the effects of Covid-19 on healthcare workers' mental and physical well-being.

**Search strategy.** PubMed, Web of Science and Google Scholar databases were used for this literature review. The keywords included "medical workers", "healthcare workers", "SARS-CoV-2", "well-being", "Covid-19", "wellness", "anxiety", "depression", and "Post-Traumatic Stress Disorder" from 2020 to 2023. This study specifically included research articles published in English that primarily investigated the impact of Covid-19 on the mental and physical health of healthcare workers. Studies conducted mental health of non-healthcare workers, and articles published in other languages were excluded from this review.

Research conducted and published before 2020 were also included for this study since these researches evaluated psychological impact of different emerging infectious disease outbreaks on medical workers as well. For instance, emerging outbreaks like MERS and SARS also caused stress, depression, anxiety, insomnia, burnout, and PTSD among healthcare workers. Therefore, it's essential to compare and analyze the effects of other infectious outbreaks on medical workers' physical and mental well-being.

#### **Physical well-being.**

30 infected medical workers with Covid-19 were reported at the Jiangnan University Hospital in January 2020. 22 of the infected ones were physicians, and 8 were nurses, ages 21 to 59. All these medical workers had close contact with the Covid-19 infected patient. 4 out of 30 patients were in severe conditions, and rest of the patients were in mild and moderate cases. Accordingly, high risk of getting Covid-19 infection were among those who had direct and prolonged contact with infected patients [37]. Based on the retrospective cohort study results, 72 frontline medical workers were infected with Covid-19 infection who were working at the Infectious Disease and Pulmonology

Departments [54]. According to the findings of this research, several factors were identified as increasing the risk of Covid-19 infection among healthcare workers. These factors included treating patients without personal protective equipment (PPE), frequent direct contact with infected individuals, extended working hours, the potential for infecting family members, and inadequate hygiene practices. Healthcare workers also have faced a higher risk of contracting COVID-19 due to their proximity to infected patients. Research has shown that healthcare workers have a higher prevalence of COVID-19 compared to the general population. For instance, a study by *Nguyen et al.* found that healthcare workers accounted for a substantial proportion of COVID-19 cases in the early stages of the pandemic [49]. Based on *Ran L. et al.*'s study, the Covid-19 infection prevalence among healthcare workers was ranged between 2-45% with the symptoms of cough, fever, and myalgia, diarrhea, dyspnea, nausea, vomiting, hemoptysis, headache, and chest symptoms [54]. The study conducted by *Herzberg J. et al.* stated that about 0.3% of medical workers had acquired symptomatic disease [24]. According to Covid-19 data recording in Spain, 9.5% of 4393 patients were medical workers. The prevalence rate of sepsis was higher in the general population compared to the medical workers (3.9% vs. 1.7%); however, there was no difference in complications of Covid-19 like thromboembolism, pneumonia, and Intensive unit care admission between these groups [18]. Adequate access to personal protective equipment is crucial for healthcare workers to protect themselves from infection. However, shortages and inadequate supplies of PPE have been reported during the pandemic, putting healthcare workers at greater risk. A study by *Ranney M. et al.* highlighted the concerns of healthcare workers regarding the lack of PPE and its impact on their well-being [55]. According to *Yin X. et al.*, the use of N95 masks significantly decreases the risk of getting infected with Covid-19 [83]. Other studies reported that better protective equipment includes long gowns and coveralls, but it's difficult to wear and take off this cloth, which leads to dissatisfaction among users [75]. *Gasparino R.C. et al.*'s study reported that pressure-related injuries might be caused by prolonged use of PPE including N95 [22]. As a result, medical workers started using polyurethane-lined masks which decreased injuries from 85% to 11%, which reduced the pressure across the face [84]. Moreover, air-purifying masks were more effective in preventing infection transmission during intubation [66]. *Zhang W. et al.*'s study stated that a cloth mask might be effective in case of lack of resources [39]. Additionally, the Health Action Process Approach might be essential in medical workers' hand hygiene [15]. Some studies reported that video-based trainings for resident doctors and medical students provides quick training for the usage of PPE [11, 72].

According to *Deo N. et al.*, Covid-19 patients had dermatological problems as well [17]. Dermatological problems caused by the usage of PPE were located on the nasal bridge, forehead, cheeks, and hands with the common symptoms of tightness and desquamation [35]. Wearing devices for more than 6 hours led to skin damage. Frequently washing hands (10 times/day) was more associated with dermatological problems compared to

wearing gloves [35]. Dermatological problems included allergic dermatitis, cutaneous vasculopathy, angioedema, vesicular eruptions, and erythema multiforme with a prevalence rate ranged between 5 to 20% [41].

The pandemic has necessitated longer working hours and increased workload for healthcare workers. This situation led to fatigue, sleep disturbances, and physical exhaustion. A study by *Morgantini L. et al.* reported that healthcare workers experienced higher levels of stress and burnout during the pandemic, which can negatively impact their physical well-being [46].

Healthcare workers faced challenges in accessing healthcare services due to their demanding work schedules and overwhelmed healthcare systems. This limited access to care can impact their ability to address their own health needs and exacerbate existing health conditions. A study by *Pujolar G. et al.* identified disparities in healthcare access among healthcare workers, especially those from marginalized communities [53].

#### **Mental well-being**

*Sheraton M. et al. and Pappa S. et al.* found that Covid-19 had a significant and profound impact on the mental health of medical workers [70, 51]. Based on analyzes of 13 cross-sectional studies, the pooled prevalence of depression was 23%, and anxiety was 23% as well [51]. *Luo M. et al.* also analyzed 62 studies in which the prevalence of anxiety was 33% and depression was 28% [38]. The main leading causes of anxiety among healthcare workers included long-lasting workload, risk of getting infected, and lack of adequate personal protective equipment, difficulty of making decisions like life support and triage. Sociodemographic characteristics like age, gender, and occupation (direct contact) were highly associated with increased mental crisis symptoms [60]. According to the study results of *Al Maqbali M. et al.*, the prevalence of insomnia, depression, and anxiety among nurses were 42%, 35%, and 37%, respectively [3]. During the peak of the epidemic, healthcare workers experienced detrimental effects on their mental health due to the sociopolitical impact and limited knowledge surrounding the novel infection. Therefore, financial and social support and resilience were identified as protective factors [1, 26].

According to *Wu T. et al.*, it was observed that medical workers had a higher prevalence rate of insomnia compared to the general population, with approximately 47% of healthcare professionals experienced this sleep disorder [70, 80]. Fear of getting infected, being discriminated, and the quarantine duration might cause this result [7]. The prevalence rate of acute stress disorder (ASD) was high (40%) during and after pandemics among healthcare workers; however, it was lower among female medical workers [67]. Obsessive-compulsive manifestations might be caused by the fear of getting infected with Covid-19 as well [20].

Li Y. et al.'s study revealed that a significant proportion of medical workers, particularly physicians, reported symptoms of post-traumatic stress disorder (PTSD). Approximately 2 out of 10 healthcare professionals exhibited signs of PTSD, indicating a high prevalence of this psychological condition among the medical workforce [36]. Moreover, *Salehi M. et al.* reported that the prevalence of

PTSD was 30% among patients with Covid-19, while it was 20% among healthcare workers [62].

*French I. et al.*'s study conducted a research on patients with obsessive-compulsive disorder symptoms caused by the Covid-19 infection. Based on their research fear of getting infected with Covid-19 increased the numbers of handwashing, unwillingness to go outside, fear of transferring infection, having no social networking with friends, and dropping out of the school [20].

According to *Wu Y. et al.*, frontline healthcare workers had a higher prevalence rate of burnout compared non-frontline doctors due to direct contact with infected patients and on-time decision making. To prevent mental crisis among medical workers, policies and procedures should keep in mind psychological and administrative support especially for frontline healthcare workers [81]. In contrast, *Khalafallah A.M. et al.*'s study reports that the prevalence rate of burnout was lower than it was before Covid-19 pandemic [30]. Another study from the US reported that medical workers were worried about their finances, having proper PPE, and reduced staffing due to the pandemic. As a result, a significant number of healthcare workers, approximately 60%, reported that the Covid-19 pandemic had a negative impact on their work practices. Additionally, more than 50% of healthcare professionals expressed feelings of burnout, indicating a high level of emotional and physical exhaustion due to the demands and challenges of dealing with the pandemic [28]. An increased rate of burnout among professionals caused improper functioning of medical workers. According to *Mounder R.G. et al.*'s study, an increased rate of burnout and other stress symptoms might persist after the Covid-19 pandemic [40].

#### **Discussion**

More than one million confirmed cases and about 4000 deaths among healthcare workers were reported in the US in May 2022 due to Covid-19 [13]. The COVID-19 pandemic has had a significant impact on the mental health of healthcare workers, as evidenced by multiple studies. Research by *Lai J. et al.* identified various factors associated with adverse mental health outcomes among healthcare workers exposed to COVID-19 [34]. These factors include longer working hours, higher risk perception, and concerns about personal and family safety. Furthermore, *Maunder R. et al.* conducted a study during the SARS outbreak and found that healthcare workers experienced immediate psychological and occupational effects, highlighting the potential long-lasting impact of pandemics on their mental well-being [40]. A rapid review by *Preti E. et al.* emphasized the psychological impact of epidemic and pandemic outbreaks on healthcare workers, highlighting the need for appropriate support and interventions [52]. *Santarone K. et al.* conducted a cross-sectional survey in the USA and identified occupational factors contributing to healthcare workers' infection and psychological distress during the COVID-19 pandemic [64]. Their findings underscored the importance of protecting the frontline healthcare workforce. *Shechter A. et al.* also explored the psychological distress, coping behaviors, and support preferences of healthcare workers in New York during the pandemic [65]. The study highlighted the need for comprehensive support systems to address the unique mental health challenges faced by healthcare workers.

### Recommendations

Drawing from insights gained from previous epidemics, one of the most effective approaches to preventing psychological crises among medical workers is to ensure the provision of proper PPE and comprehensive training. By equipping healthcare professionals with adequate PPE and offering them thorough training on its usage and infection control measures, their sense of safety and confidence can be enhanced, reducing anxiety and stress related to their own well-being and that of their families. This, in turn, contributes to the overall psychological well-being of medical workers, enabling them to perform their duties more effectively and mitigating the risk of psychological crises [29]. Some hospitals experienced a shortage of nursing staff during the pandemic before Covid-19. These cases should address practical measures like telemedicine to reduce the number of patients during pandemics. Short-term and long-term psychological support needs to be provided for medical workers since recurrent symptoms of PTSD increased significantly among frontline healthcare workers even after 1 year of SARS pandemic end in 2003 [29, 6]. To mitigate the risk of delayed-onset PTSD, healthcare workers who were at high risk during the Covid-19 pandemic should receive ongoing follow-up and support even after the crisis has subsided. Lessons from previous outbreaks, such as the SARS pandemic, have shown that some individuals may develop PTSD symptoms months or even years after the traumatic event. By providing continued monitoring and care, healthcare organizations can help identify and address any potential delayed-onset PTSD in their workforce, ensuring timely intervention and support [2].

Some studies reported that active coping, cognitive-behavioral skills, deep breathing, mindfulness, stress reducing strategies, gratitude, and positive attitude can prevent mental illnesses among healthcare workers [29]. Moreover, the implementation of behavioral and cognitive strategies aimed at enhancing the mental and physical well-being of healthcare workers has demonstrated positive and effective results. These strategies may include stress management techniques, mindfulness practices, physical exercise, social support systems, and access to psychological counseling or therapy. By prioritizing and implementing such interventions, healthcare organizations can promote resilience, reduce burnout, and improve the overall well-being of their workforce, ensuring better outcomes for both healthcare professionals and the patients they care for [63]. The STOPTHEBURN clinical trial also provides bi-weekly sessions on burnouts by discussing topics like illness, loss, grief, and death [6]. Stress levels were also decreased via self-efficacy trainings and burnout was reduced via relaxation, as well as mindfulness therapies were used based on the Med Stress Internet Intervention [71]. Screening healthcare workers' mental status and increasing awareness to prevent PTSD and depression should be implemented in hospitals. Based on evidence-based interventions, hospitals should provide screening tools to identify stress levels and suicidal symptoms of medical workers [43]. It is crucial to develop department cohesion during the pandemic so that medical workers

can get social support from each other and stigma about Covid-19 infection will be reduced. Furthermore, it will improve coping skills, foster resilience, and promote adaptation [42]. Effective regulation of occupational health policies is crucial for ensuring the well-being of healthcare professionals. This can be achieved through several measures, including regular screening of staff, implementing disease protocols, and establishing safe return-to-work regulations. By screening staff regularly, potential illnesses can be detected early, allowing affected professionals to stay at home while still maintaining their incomes through supportive policies. Although the focus is often on the physical health of healthcare workers, the findings from the studies emphasize the importance of regularly monitoring their mental health as well. These findings can provide valuable guidance for healthcare providers and policymakers in implementing systematic screenings for the mental well-being of healthcare workers [23, 32, 61]. In addition, the current findings can be utilized to develop or improve preventive approaches. For instance, the insights gained from this study can be applied to refine preventive strategies for individuals at Clinical High Risk for Psychosis [4, 74, 84, 8, 21, 44, 59]. It is worth noting that emerging evidence suggests a potential increase in the incidence of short-lived psychotic episodes, also known as brief and limited intermittent psychotic symptoms, as a result of COVID-19. By leveraging these findings, preventive approaches can be tailored and optimized to address the mental health needs of healthcare workers and other vulnerable populations.

On top of that, implementing appropriate scheduling practices and providing adequate rest periods can help prevent excessive fatigue and burnout among healthcare workers. Reminders for individual protective care procedures can also reinforce the importance of following safety protocols, further enhancing the overall occupational health and safety of medical professionals [50]. Furthermore, a multinational study by Chew Q. *et al.* highlighted the psychological outcomes and associated physical symptoms among healthcare workers during the COVID-19 outbreak [10]. The study emphasized the importance of social support systems and mental health resources to mitigate the negative impact of the pandemic on healthcare workers' mental well-being. Another study by Rossi R. *et al.* examined the impact of the pandemic on the mental health of healthcare workers in Italy [58]. Their findings revealed increased psychological distress among healthcare workers, emphasizing the need for comprehensive support measures. Implementing interventions is essential to improve medical workers' mental and physical well-being. Indeed, the implementation of these interventions and guidelines can play a crucial role in preventing mental health crises among healthcare workers. By effectively regulating occupational health policies, providing support for staff, and promoting a healthy work environment, hospitals and healthcare institutions can create a supportive framework that mitigates the risk of mental health issues among their workforces. This, in turn, contributes to the overall well-being and resilience of healthcare professionals, allowing them to provide optimal care to their patients while maintaining their own mental and emotional health.

### Conclusion

Medical workers had an increased risk of mental and physical complications including occupational burnout, stress, fatigue, stigma due to the prolonged working hours and direct contact with Covid-19 infected patients. Providing proper PPE and mental health support services would prevent mental and physical complications among healthcare workers. The mental and physical well-being of healthcare workers during pandemics like Covid-19 is crucial not only for their individual health but also for preventing severe complications and reducing mortality rates. By prioritizing the well-being of healthcare professionals, the healthcare system ensures that they are equipped with proper PPE and mental health support services to provide effective care to patients. This includes implementing support mechanisms, providing resources for mental health services, promoting work-life balance, and addressing the specific needs and challenges faced by healthcare workers during times of crisis. When healthcare workers are supported by the government and their well-being is prioritized, they are better equipped to cope with the challenges of reducing the pandemic, resulting in improved patient outcomes and overall healthcare system resilience.

**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. Al-Ashwal F.Y., Kubas M., Zawiah M., et al. Healthcare workers' knowledge, preparedness, counselling practices, and perceived barriers to confront COVID-19: a cross-sectional study from a war-torn country, Yemen // *PLoS One*. 2020, 15: e0243962. 10.1371/journal.pone.0243962
2. Al Falasi B., Al Mazrouei M., Al Ali M., et al. Prevalence and determinants of immediate and long-term PTSD consequences of coronavirus-related (CoV-1 and CoV-2) pandemics among healthcare professionals: a systematic review and meta-analysis // *Int J Environ Res Public Health*. 2021, 18:2182. 10.3390/ijerph18042182
3. Al Maqbali M., Al Sinani M., Al-Lenjawi B. Prevalence of stress, depression, anxiety and sleep disturbance among nurses during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *J Psychosom Res*. 2021, 141: 110343. 10.1016/j.jpsychores.2020.110343
4. Anmella G., Fico G., Roca A., Gómez M., Vázquez M., Murru A., Pacchiarotti I., Verdolini N., Vieta E. Unravelling potential severe psychiatric repercussions on healthcare professionals during the COVID-19 crisis // *J. Affect. Disord*. 2020, 273: 422–424.
5. Bandyopadhyay S., Baticulon R.E., Kadhum M., et al. Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: a systematic review // *BMJ Glob Health*. 2020, 5:12. 10.1136/bmjgh-2020-003097

6. Bateman M.E., Hammer R., Byrne A., et al. Death Cafés for prevention of burnout in intensive care unit employees: study protocol for a randomized controlled trial (Stoptheburn) // *Trials*. 2020, 21:1019. 10.1186/s13063-020-04929-4

7. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L., Wessely S., Greenberg N., Rubin G.J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence // *Lancet*. 2020, 395:912-20. 10.1016/S0140-6736(20)30460-8

8. Castagnini A.C., Fusar-Poli P. Diagnostic validity of ICD-10 acute and transient psychotic disorders and DSM-5 brief psychotic disorder // *Eur. Psychiatry*. 2017. 45:104–113.

9. Chen R., Chou K.R., Huang Y.J., Wang T.S., Liu S.Y., Ho L.Y. Effects of a SARS prevention programme in Taiwan on nursing staffs anxiety, depression and sleep quality: a longitudinal survey // *Int. J. Nurs. Stud*. 2006. 43:215–225.

10. Chew Q. H. et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020, 88, 559-565. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.049

11. Christensen L., Rasmussen C.S., Benfield T., Franc J.M. A randomized trial of instructor-led training versus video lesson in training health care providers in proper donning and doffing of personal protective equipment // *Disaster Med Public Health Prep*. 2020, 14:514-20. 10.1017/dmp.2020.56

12. Christian M.D., Loutfy M., McDonald C., Martinez K.F., Ofner M., Wong T., Wallington T., Gold W.L., Mederski B., Green K., Low D.E., Team S.I. Possible SARS coronavirus transmission during cardiopulmonary resuscitation // *Emerg. Infect. Dis*. 2004. 10:287–293.

13. CDC. COVID data tracker, 2022. Accessed: May 2022: <https://covid.cdc.gov/covid-datatracker/#datatracker-home>. (Accessed: April 6, 2022)

14. COVID-19 - China. (2020). <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreaknews/item/2020-DON233>. (Accessed: April 6, 2022)

15. Derksen C., Keller F.M., Lippke S. Obstetric healthcare workers' adherence to hand hygiene recommendations during the COVID-19 pandemic: observations and social-cognitive determinants // *Appl Psychol Health Well Being*. 2020, 12:1286-305. 10.1111/aphw.12240

16. Deng Y., Chen Y., Zhang B. Different prevalence trend of depression and anxiety among healthcare workers and general public before and after the peak of COVID-19 occurred in China: a meta-analysis // *Asian J Psychiatr*. 2021, 56:102547. 10.1016/j.ajp.2021.102547

17. Deo N., Tekin A., Bansal V., et al. Cutaneous manifestations of hospitalized COVID-19 patients in the VIRUS COVID-19 registry // *Int J Dermatol*. 2022, 61:623-5. 10.1111/ijd.16134

18. Díez-Manglano J., Solís-Marquín M.N., Álvarez García A., et al. Healthcare workers hospitalized due to COVID-19 have no higher risk of death than general population. Data from the Spanish SEMI-COVID-19

Registry // PLoS One. 2021, 16: e0247422. 10.1371/journal.pone.0247422

19. Ehrlich H., McKenney M., Elkbuli A. Protecting our healthcare workers during the COVID-19 pandemic // Am. J. Emerg. Med. 2020, 38(7): 1527–1528.

20. French I., Lyne J. Acute exacerbation of OCD symptoms precipitated by media reports of COVID-19 // Ir J Psychol Med. 2020, 37:291-4. 10.1017/ipm.2020.61

21. Fusar-Poli P., De Micheli A., Chalambrides M., Singh A., Augusto C., McGuire P. Unmet needs for treatment in 102 individuals with brief and limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS): implications for current clinical recommendations // Epidemiol. Psychiatr. Sci. 2019, 29:e67.

22. Gasparino R.C., Lima M.H., de Souza Oliveira-Kumakura A.R., da Silva V.A., de Jesus Meszaros M., Antunes I.R. Prophylactic dressings in the prevention of pressure ulcer related to the use of personal protective equipment by health professionals facing the COVID-19 pandemic: a randomized clinical trial // Wound Repair Regen. 2021, 29:183-8. 10.1111/wrr.12877

23. Fusar-Poli P., Salazar de Pablo G., Correll C.U., Meyer-Lindenberg A., Millan M.J., Borgwardt S., Galderisi S., Bechdolf A., Pfennig A., Kessing L.V., van Amelsvoort T., Nieman D.H., Domschke K., Krebs M.O., Koutsouleris N., McGuire P., Do K.Q., Arango C. Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis, and intervention // JAMA Psychiatry. 2020, 77(7):755-765.

24. Herzberg J., Vollmer T., Fischer B., et al. Prospective sero-epidemiological evaluation of SARS-CoV-2 among health care workers in a German secondary care hospital // Int J Infect Dis. 2021, 102:136-43. 10.1016/j.ijid.2020.10.026

25. Holmes E.A., O'Connor R.C., Perry V.H., Tracey I., Wessely S., Arseneault L., Ballard C., Christensen H., Cohen Silver R., Everall I., Ford T., John A., Kabir T., King K., Madan I., Michie S., Przybylski A.K., Shafran R., Sweeney A., Worthman C.M., Yardley L., Cowan K., Cope C., Hotopf M., Bullmore E. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science // Lancet Psychiatry. 2020, 7(6):547-560.

26. Hossain M.M., Tasnim S., Sultana A., et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review // F1000 Res. 2020, 9:636. 10.12688/f1000research.24457.1

27. Huang L., Lin G., Tang L., Yu L., Zhou Z. Special attention to nurses' protection during the COVID-19 epidemic // Critical Care. 2020, 24(1):120.

28. Jha S.S., Shah S., Calderon M.D., Soin A., Manchikanti L. The effect of COVID-19 on interventional pain management practices: a physician burnout survey // Pain Physician. 2020, 23: S271-82.

29. Jun J., Tucker S., Melnyk B.M. Clinician mental health and well-being during global healthcare crises: evidence learned from prior epidemics for COVID-19 pandemic // Worldviews Evid Based Nurs. 2020, 17:182-4. 10.1111/wvn.12439

30. Khalafallah A.M., Lam S., Gami A., Dornbos D.L., Sivakumar W., Johnson J.N., Mukherjee D. Burnout and career satisfaction among attending neurosurgeons during the COVID-19 pandemic // Clin Neurol Neurosurg. 2020, 198: 106193. 10.1016/j.clineuro.2020.106193

31. Koh D., Lim M.K., Chia S.E. SARS: health care work can be hazardous to health // Occup. Med.-Oxf. 2003, 53:241–243.

32. Kotlicka-Antczak M., Podgórski M., Oliver D., Maric N.P., Valmaggia L., Fusar-Poli P. Worldwide implementation of clinical services for the prevention of psychosis: The IEPA early intervention in mental health survey // Early Interv. Psychiatry. 2020, 14(6):741-750.

33. Kumar J., Katto M.S., Siddiqui A.A., Sahito B., Jamil M., Rasheed N., Ali M. Knowledge, attitude, and practices of healthcare workers regarding the use of face mask to limit the spread of the new coronavirus disease (COVID-19) // Cureus. 2020, 12: e7737. 10.7759/cureus.7737

34. Lai J., Ma S., Wang Y., et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019 // JAMA Network Open. 2020, 3(3), e203976. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976.

35. Lan J., Song Z., Miao X., et al. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019 // J Am Acad Dermatol. 2020, 82:1215-6. 10.1016/j.jaad.2020.03.014

36. Li Y., Scherer N., Felix L., Kuper H. Prevalence of depression, anxiety and post-traumatic stress disorder in health care workers during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2021, 16: e0246454. 10.1371/journal.pone.0246454

37. Liu M., He P., Liu H.G., et al. Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020, 43:E016. 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0016

38. Luo M., Guo L., Yu M., Jiang W., Wang H. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public - a systematic review and meta-analysis // Psychiatry Res. 2020, 291: 113190. 10.1016/j.psychres.2020.113190

39. MacIntyre C.R., Zhang Y., Chughtai A.A., et al. Cluster randomised controlled trial to examine medical mask use as source control for people with respiratory illness // BMJ Open. 2016, 6: e012330. 10.1136/bmjopen2016-012330

40. Maunder R.G., Heeney N.D., Kiss A., et al. Psychological impact of the COVID-19 pandemic on hospital workers over time: relationship to occupational role, living with children and elders, and modifiable factors // Gen Hosp Psychiatry. 2021, 71:88-94. 10.1016/j.genhosppsych.2021.04.012

41. Mawhirt S.L., Frankel D., Diaz A.M. Cutaneous manifestations in adult patients with COVID-19 and dermatologic conditions related to the COVID-19 pandemic in health care workers // Curr Allergy Asthma Rep. 2020, 20:75. 10.1007/s11882-020-00974-w

42. McAlonan G.M., Lee A.M., Cheung V., et al. Immediate and sustained psychological impact of an emerging infectious disease outbreak on health care workers // Can J Psychiatry. 2007, 52:241-7. 10.1177/070674370705200406

43. Melnyk B.M. Burnout, depression and suicide in nurses/clinicians and learners: an urgent call for action to enhance professional well-being and healthcare safety // Worldviews Evid Based Nurs. 2020, 17:2-5. 10.1111/wvn.12416

44. Minichino A., Rutigliano G., Merlino S., Davies C., Oliver D., De Micheli A., Patel R., McGuire P., Fusar-Poli P. Unmet needs in patients with brief psychotic disorders: Too ill for clinical high risk services and not ill enough for first episode services // *Eur. Psychiatry*. 2019, 57:26–32.
45. Moazzami B., Razavi-Khorasani N., Dooghaie Moghadam A., Farokhi E., Rezaei N. COVID-19 and telemedicine: immediate action required for maintaining healthcare providers well-being // *J. Clin. Virol.: Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.* 2020;126-104345.
46. Morgantini L., Naha U., Wang H., Francavilla S., et al. Factors contributing to healthcare professional burnout during the COVID-19 pandemic: A rapid turnaround global survey. // *PloS one*. 2020, 15(9), e0238217.
47. Nam H.-S., Yeon M.-Y., Park J.W., Hong J.-Y., Son J.W. Healthcare worker infected with Middle East Respiratory Syndrome during cardiopulmonary resuscitation in Korea, 2015 // *Epidemiol. Health*. 2017, 39: e2017052.
48. Nanda A., Wasan A., Sussman J. Provider health and wellness // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017, 5:1543–8. 10.1016/j.jaip.2017.05.025
49. Nguyen L., Drew D., Graham M., Joshi A., et al. Coronavirus Pandemic Epidemiology Consortium. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study // *The Lancet. Public health*. 2020, 5(9), e475–e483. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30164-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30164-X)
50. Occupational safety and health in public health emergencies: a manual for protecting health workers and responders. (2023). <https://www.who.int/publications/item/9789241514347>. (Accessed: April 6, 2023)
51. Pappa S., Ntella V., Giannakas T., Giannakoulis V.G., Papoutsis E., Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *Brain Behav Immun*. 2020, 88:901-7. 10.1016/j.bbi.2020.05.026
52. Preti E., Di Mattei V., Perego G., et al. The psychological impact of epidemic and pandemic outbreaks on healthcare workers: Rapid review of the evidence. *Current Psychiatry Reports*. 2020, 22(8), 43. doi: 10.1007/s11920-020-01166-z.
53. Pujolar G., Oliver-Anglès A., Vargas I., Vázquez M.L. Changes in Access to Health Services during the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review // *Int J Environ Res Public Health*. 2022, 19(3):1749. Published 2022 Feb 3. doi:10.3390/ijerph19031749
54. Ran L., Chen X., Wang Y., Wu W., Zhang L., Tan X. Risk factors of healthcare workers with coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study in a designated hospital of Wuhan in China // *Clin Infect Dis*. 2020, 71:2218–21. 10.1093/cid/ciaa287
55. Ranney M., Griffeth V., Jha A. Critical Supply Shortages - The Need for Ventilators and Personal Protective Equipment during the Covid-19 Pandemic // *The New England journal of medicine*. 2020, 382(18), e41. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2006141>
56. Remuzzi A., Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? // *Lancet*. 2020, 395:1225–8. 10.1016/S0140-6736(20)30627-9
57. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry*. 2020, 7:611-27. 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
58. Rossi R., et al. COVID-19 pandemic and lockdown measures impact on mental health among the general population in Italy. An N=18147 web-based survey // *Frontiers in Psychiatry*. 2021, 12, 663172. doi: 10.3389/fpsyt.2021.663172
59. Rutigliano G., Merlino S., Minichino A., Patel R., Davies C., Oliver D., De Micheli A., McGuire P., Fusar-Poli P. Long term outcomes of acute and transient psychotic disorders: The missed opportunity of preventive interventions // *Eur. Psychiatry*. 2018, 52:126–133.
60. Sahebi A., Nejati-Zarnaqi B., Moayedi S., Yousefi K., Torres M., Golitaleb M. The prevalence of anxiety and 2022 Mushtaq et al. *Cureus* 14(5): e25065. DOI 10.7759/cureus.25065 6 of 7 depression among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: an umbrella review of metaanalyses // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021, 107: 110247.10.1016/j.pnpbp.2021.110247
61. Salazar de Pablo G., Catalan A., Fusar-Poli P. Clinical validity of DSM-5 attenuated psychosis syndrome: advances in diagnosis, prognosis, and treatment // *JAMA Psychiatry*. 2019, 77(3):311-320.
62. Salehi M., Amanat M., Mohammadi M., Salmanian M., Rezaei N., Saghazadeh A., Garakani A. The prevalence of post-traumatic stress disorder related symptoms in Coronavirus outbreaks: a systematic-review and metaanalysis // *J Affect Disord*. 2021, 282:527-38. 10.1016/j.jad.2020.12.188
63. Sampson M., Melnyk B.M., Hoying J. The MINDBODYSTRONG intervention for new nurse residents: 6-month effects on mental health outcomes, healthy lifestyle behaviors, and job satisfaction // *Worldviews Evid Based Nurs*. 2020, 17:16-23. 10.1111/wvn.12411
64. Santarone K., McKenney M., Elkbuli A., et al. Protecting the frontline: A cross-sectional survey analysis of the occupational factors contributing to healthcare workers' infection and psychological distress during the COVID-19 pandemic in the USA // *BMJ Open*. 2020, 10(10), e042752. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042752.
65. Shechter A., Diaz F., Moise N. et al. Psychological distress, coping behaviors, and preferences for support among New York healthcare workers during the COVID-19 pandemic // *General Hospital Psychiatry*, 66, 1-8. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2020.06.007.
66. Schumacher J., Arlidge J., Dudley D., Sicinski M., Ahmad I. The impact of respiratory protective equipment on difficult airway management: a randomised, crossover, simulation study // *Anaesthesia*. 2020, 75:1301-6. 10.1111/anae.15102
67. Serrano-Ripoll M.J., Meneses-Echavez J.F., Ricci-Cabello I., et al. Impact of viral epidemic outbreaks on mental health of healthcare workers: a rapid systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord*. 2020, 277:347-57. 10.1016/j.jad.2020.08.034
68. Shah A., Kashyap R., Tosh P., Sampathkumar P., O'Horo J.C. Guide to understanding the 2019 novel

coronavirus // Mayo Clin Proc. 2020, 95:646-52. 10.1016/j.mayocp.2020.02.003

69. Shah K., Kamrai D., Mekala H., Mann B., Desai K., Patel R.S. Focus on mental health during the coronavirus (COVID-19) pandemic: applying learnings from the past outbreaks // Cureus. 2020, 12(3):e7405.

70. Sheraton M., Deo N., Dutt T., Surani S., Hall-Flavin D., Kashyap R. Psychological effects of the COVID 19 pandemic on healthcare workers globally: a systematic review // Psychiatry Res. 2020, 292: 113360.10.1016/j.psychres.2020.113360

71. Smoktunowicz E., Lesnierowska M., Carlbring P., Andersson G., Cieslak R. Resource-based internet intervention (Med-Stress) to improve well-being among medical professionals: randomized controlled trial // J Med Internet Res. 2021, 23: e21445. 10.2196/21445

72. Suppan L., Abbas M., Stuby L., et al. Effect of an e-learning module on personal protective equipment proficiency among prehospital personnel: web-based randomized controlled trial // J Med Internet Res. 2020, 22: e21265. 10.2196/21265

73. The Lancet Editorial: COVID-19: protecting healthcare workers // Lancet. 2020, 395:922. 10.1016/S0140-6736(20)30644-9

74. Valdés-Flórida M.J., López-Díaz Á., Palermo-Zeballos F.J., Martínez-Molina I., Martín-Gil V.E., Crespo-Facorro B., Ruiz-Veguilla M. Reactive psychoses in the context of the COVID-19 pandemic: clinical perspectives from a case series // Rev. Psiquiatr. Salud Ment. 2020, 13(2):90-94.

75. Verbeek J.H., Rajamaki B., Ijaz S., et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff // Cochrane Database Syst Rev. 2020, 4:CD011621. 10.1002/14651858.CD011621.pub4

76. Vieta E., Perez V., Arango C. Psychiatry in the aftermath of COVID-19 // Rev Psiquiatr Salud Ment. 2020 in press, 13(2):105-110.

77. Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., Ho C.S., Ho R.C. Immediate psychological responses and

associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020, 17(5):1729.

78. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020, 323:1061-9. 10.1001/jama.2020.1585 2022

79. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. (2022). Accessed: May 10, 2023: <https://covid19.who.int/>.

80. Wu T., Jia X., Shi H., Niu J., Yin X., Xie J., Wang X. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // J Affect Disord. 2021, 281:91-8. 10.1016/j.jad.2020.11.117

81. Wu Y., Wang J., Luo C., et al. A comparison of burnout frequency among oncology physicians and nurses working on the frontline and usual wards during the COVID-19 epidemic in Wuhan, China // J Pain Symptom Manage. 2020, 60: e60-5. 10.1016/j.jpainsymman.2020.04.008

82. Xiang Y.T., Jin Y., Cheung T. Joint International collaboration to combat mental health challenges during the coronavirus disease 2019 pandemic // JAMA Psychiatry. 2020, 77(10):989-990.

83. Yin X., Wang X., Xu S., He C. Comparative efficacy of respiratory personal protective equipment against viral respiratory infectious diseases in healthcare workers: a network meta-analysis // Public Health. 2021, 190:82- 8. 10.1016/j.puhe.2020.11.004

84. Zhang W., Liu X., Wang S., Cai J., Niu Y., Shen C. Mechanism and prevention of facial pressure injuries: A novel emergent strategy supported by a multicenter controlled study in frontline healthcare professionals fighting COVID-19 // Wound Repair Regen. 2021, 29:45-52. 10.1111/wrr.12862

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238217>

85. Zulkifli N., Sivapatham S., Guan N. Brief psychotic disorder in relation to coronavirus, COVID-19 outbreaks: a case report // Malays. J. Psychiatry. 2020. 2020:29.

#### Contact information:

**Aryntayeva Nurila Esimzhankyzy** - Ph.D. candidate at the NCJSC "Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Almaty, Republic of Kazakhstan

**Postal address:** Republic of Kazakhstan, Almaty, Tole bi street, 94

**E-mail:** nurila.aryntay@gmail.com, nxa428@umail.miami.edu

**Phone:** +77774005436



Получена: 17 Февраля 2023 / Принята: 07 Июня 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.004

УДК 615.1 : 575.857:548.55

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ABCB1 НА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ АПИКСАБАНА В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

**Аян Абдрахманов**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

**Елена Жолдыбаева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9677-00>

**Айжана Шаймердинова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9479-8006>

**Риб Елена**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6265-8121>

**Светлана Абильдинова**<sup>1</sup>, **Гульнара Туякова**<sup>1</sup>, **Жанасыл Сулеймен**<sup>1</sup>,

**Махаббат Бекбосынова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

<sup>1</sup> НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Больница Медицинского центра Управления Делами Президента, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Национальный центр биотехнологии, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Медицинский университет Астана, г. Астана, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Фибрилляция предсердий представляет собой нарушение ритма сердца. Аликсабан - антикоагулянт прямого действия, механизм действия которого заключается в ингибировании активности фактора свертывания крови Ха. В литературе показано, что полиморфизмы генов ABCB1 являются наиболее распространенными генетическими вариантами, которые способствуют изменению пиковых и минимальных уровней лекарственных препаратов с доказанным клиническим эффектом.

**Цель исследования.** Изучение влияния полиморфизма генов ABCB1 на концентрации аликсабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в казахской популяции.

**Методы.** Геномную ДНК из образцов периферической крови выделяли, используя коммерческий набор Thermo Scientific GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific) согласно инструкции производителя. Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре Nanodrop 1000. Генотипирование SNP проводили с использованием технологии TaqMan.

**Результаты.** В данной работе не обнаружено статистически значимых различий в пиковых или минимальных концентрациях аликсабана в плазме крови с различными генотипами полиморфизмов гена ABCB1 (rs4148738, rs1045642, rs2032582, rs1128503) в казахской популяции.

**Выводы:** Анализ влияния генетических факторов на активность ферментов, участвующих в метаболизме препарата поможет расширить возможности персонализированной медицины для индивидуализации лечения. Необходимо проведение более масштабных исследований для изучения влияния носительства полиморфизмов ABCB1 на метаболизм аликсабана в различных этнических популяциях.

**Ключевые слова:** ген ABCB1; генотипирование; однонуклеотидные полиморфизмы; аликсабан; фармакогенетика.

### Abstract

## EVALUATION OF THE ABCB1 GENE POLYMORPHISMS EFFECTS ON THE APIXABAN'S PHARMACOKINETIC PARAMETERS IN THE KAZAKH POPULATION

**Ayan Abdrakhmanov**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

**Elena Zholdybaeva**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9677-00>

**Aizhan Shaimerdinova**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9479-8006>

**Yelena Rib**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6265-8121>

**Svetlana Abildinova**<sup>1</sup>, **Gulnara Tuyakova**<sup>1</sup>, **ZhanasyI Suleimen**<sup>1</sup>,

**Makhabbat Bekbosynova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

<sup>1</sup> NJSC "National Scientific Cardiosurgical Center", Astana c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Hospital of the Medical Center of the Office of the President, Astana c., Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> National Biotechnology Center of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Astana c., Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Astana Medical University, Astana c., Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Atrial fibrillation is a heart rhythm disorder. Apixaban is a direct-acting anticoagulant whose mechanism of action is to inhibit the activity of clotting factor Xa. The literature shows that polymorphisms of the ABCB1 gene are the most common genetic variants that contribute to the change in peak and trough levels of drugs with a proven clinical effect.

**Purpose of the study.** Study of the effect of ABCB1 gene polymorphisms on apixaban concentrations in patients with atrial fibrillation in the Kazakh population.

**Methods.** Genomic DNA was isolated from peripheral blood samples using a commercial Thermo Scientific GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific) according to the manufacturer's instructions. DNA concentration was measured on a Nanodrop 1000 spectrophotometer. SNP genotyping was performed using TaqMan technology.

**Results.** In this study, no statistically significant differences were found in peak or minimum concentrations of apixaban in blood plasma with different genotypes of ABCB1 gene polymorphisms (rs4148738, rs1045642, rs2032582, rs1128503) in the Kazakh population.

**Conclusions:** Analysis of the influence of genetic factors on the activity of enzymes involved in the metabolism of the drug will help expand the possibilities of personalized medicine for individualizing treatment. It is necessary to conduct more extensive studies to study the effect of the carriage of ABCB1 polymorphisms on the metabolism of apixaban in various ethnic populations.

**Keywords:** ABCB1 gene; genotyping; single nucleotide polymorphisms (SNP); apixaban; pharmacogenetic.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА АВСВ1 ГЕН ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ АПИКСАБАННЫҢ ФАРМАКОКИНЕТИКАЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ ЫҚПАЛЫН БАҒАЛАУ

**Аян Абдрахманов**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

**Елена Жолдыбаева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9677-00>

**Айжана Шаймердинова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9479-8006>

**Риб Елена**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6265-8121>

**Светлана Абильдинова**<sup>1</sup>, **Гульнара Туякова**<sup>1</sup>, **Жанасыл Сулеймен**<sup>1</sup>,

**Махаббат Бекбосынова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

<sup>1</sup> «Ұлттық ғылыми кардиохирургиялық орталық» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Президент Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Ұлттық биотехнология орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Жүрекшелердің фибрилляциясы - жүрек ырғағының бұзылуы. Аликсабан тікелей әсер ететін антикоагулянт, оның әсер ету механизмі Ха ұю факторы белсенділігін тежеу болып табылады. Әдебиеттер АВСВ1 гендерінің полиморфизмдері дәлелденген клиникалық әсері бар, дәрілік заттардың ең жоғары және ең төменгі деңгейлерінің өзгеруіне ықпал ететін ең көп таралған генетикалық нұсқалар болып табылатынын көрсетеді.

**Зерттеу мақсаты.** АВСВ1 гендік полиморфизмінің қазақстандық популяциядағы жүрекшелер фибрилляциясы бар науқастарда Аликсабан концентрациясына әсерін зерттеу

**Әдістері.** Перифериялық қаннан геномдық ДНҚны бөлу өндірушінің нұсқауларына сәйкес коммерциялық Thermo Scientific GeneJET (Thermo Fisher Scientific) шағын жинағы арқылы жүзеге асты. ДНҚ концентрациясы Nanodrop 1000 спектрофотометрінде өлшенді. SNP генотипі TaqMan технологиясы арқылы орындалды.

**Нәтижелер.** Берілген жұмыс бойынша қазақ популяциясында АВСВ1 генінің полиморфизмдері (rs4148738, rs1045642, rs2032582, rs1128503) мен қан плазмасындағы аликсабанның ең жоғары немесе ең төменгі концентрациясында статистикалық маңызды айырмашылықтар табылған жоқ.

**Қорытынды:** Препараттың метаболизміне қатысатын ферменттердің белсенділігіне генетикалық факторлардың әсерін талдау, емдеуді жекелендіру үшін жекелендірілген медицинаның мүмкіндіктерін кеңейтуге көмектеседі. АВСВ1 полиморфизмдерін тасымалдаудың аликсабан метаболизміне әсерін зерттеу үшін әртүрлі этникалық популяцияларда ауқымды зерттеулер жүргізу қажет.

**Түйінді сөздер:** АВСВ1 гені; генотиптеу; бір нуклеотидті полиморфизм; аликсабан; фармакогенетика.

**Библиографическая ссылка:**

Абдрахманов А., Жолдыбаева Е., Шаймердинова А., Риб Е., Абильдинова С., Туякова Г., Сулеймен Ж., Бекбосынова М. Оценка влияния полиморфизма гена ABCB1 на фармакокинетические параметры апиксабана в казахской популяции // Наука и Здоровоохранение. 2023. 3(Т.25). С. 32-39. doi 10.34689/SH.2023.25.3.004

Abdrakhmanov A. Zholdybaeva Ye., Shaimerdinova A., Rib Ye., Abildinova S., Tuyakova G., Suleimen Zh., Bekbosynova M. Evaluation of the ABCB1 gene polymorphisms effects on the Apixaban's pharmacokinetic parameters in the Kazakh population // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 32-39. doi 10.34689/SH.2023.25.3.004

Абдрахманов А., Жолдыбаева Е., Шаймердинова А., Риб Е., Абильдинова С., Туякова Г., Сулеймен Ж., Бекбосынова М. Қазақ популяциясында ABCB1 ген полиморфизмінің Аликсабанның фармакокинетикалық көрсеткіштеріне ықпалын бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 32-39. doi 10.34689/SH.2023.25.3.004

**Введение**

Фибрилляция предсердий представляет собой самое распространенное нарушение ритма сердца. Применение антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП неклапанного генеза представляет собой актуальную медико-социальную проблему современного общества и здравоохранения, как в Республике Казахстан, так и в странах мирового сообщества.

Апиксабан - прямой антикоагулянт, механизм действия которого заключается в ингибировании активности фактора свертывания крови Ха. Данное лекарственное средство было одобрено для профилактики инсультных состояний у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, а также при терапии тромбозов [1,2]. Время полувыведения – от 8 до 15 ч., биодоступность составляет около 50%, препарат достигает пика концентрации в плазме достигается через 3–4 часа после перорального приема [3-6]. Основные способы выведения апиксабана включают в большей степени фекальные и в меньшей степени почечные пути, благодаря чему он может безопасно использоваться у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью [7]. Так же препарат предпочтительно применяют у пациентов с факторами риска как предшествующий инсульт, высокое артериальное давление, сахарный диабет, сердечная недостаточность или возраст  $\geq 75$  лет [3]. Было выявлено влияние пола и массы тела на концентрации препарата в крови [8,9]. Метаболизм апиксабана в основном происходит через семейства цитохромов P450 (CYP) 3A4/5 с незначительным участием CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, и CYP2J2, а так же в его метаболизме участвуют Р-гр и белок устойчивости к раку молочной железы, BCRP (кодируемый ген ABCG2). Недавно было показано, что генетические варианты гена SULT1A, кодирующий сульфотрансферазу так же влияют на метаболизм апиксабана [10,11]. Индукторы CYP3A4 и р-гр могут приводить к снижению уровня апиксабана в плазме и, тем самым, являться причиной недостаточного терапевтического эффекта апиксабана. Обратная ситуация возникает при одновременном применении с сильными ингибиторами CYP3A4 и р-гр (кетоконазол, ритонавир, кларитромицин и др.), что приводит к повышению уровня апиксабана в среднем в 2 раза и склонности к чрезмерному кровотечению [3,7]. Проведенные ранее исследования показали, что к изменчивости уровня апиксабана приводят не только

лекарственные взаимодействия, но и фармакогенетика: ген ABCB1 и его полиморфизмы были связаны с вариабельностью уровней концентрации апиксабана [12-16]. Ген ABCB1 кодирует трансмембранный транспортер Р-гр, следовательно генетические вариации ABCB1 могут привести к изменению функции белка-переносчика и изменению его субстратов в плазме крови.

**Целью** данного исследования являлось изучение влияния полиморфизма гена ABCB1 на концентрации апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в казахской популяции.

**Методы и материалы**

**Дизайн исследования:** клиническое, проспективное, контролируемое. Исследование проводилось в период 2021-2022 гг.

**Клинические образцы.** В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, (n=150) казахской национальности, с верифицированным диагнозом неклапанная ФП. Всеми добровольцами было подписано информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом Национального научного кардиохирургического центра г.Астана, протокол № 01-74 от 10 июня 2021г.

**Критериями исключения** являлись:

- 1) клапанная фибрилляция предсердий;
- 2) наличие тромбоза ушка левого предсердия;
- 3) Язвенная болезнь в анамнезе или клинически активное кровотечение;
- 4) тяжелая печеночная недостаточность или тяжелая почечная дисфункция;
- 5) онкологические заболевания;
- 6) аллергическая реакция к дабигатрану;
- 7) одновременный прием сильнодействующих ингибиторов Р-гр (системный кетоконазол, циклоспорин и такролимус);
- 6) онкологические заболевания
- 7) аллергия на данный препарат
- 8) отказ от участия в исследовании.

**Выделение ДНК.** Для выделения ДНК из образцов периферической крови применялся коммерческий набор Thermo Scientific GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific). Генотипирование SNP проводили с использованием технологии TaqMan.

*Измерение концентрации ДНК.* Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре Nanodrop 1000, Thermo Scientific.

*SNP генотипирование.* Генотипирование проводили на основе ПЦР в режиме реального времени, используя технологию TaqMan. Набор (Custom TaqMan SNP Genotyping Assays, Applied Biosystems) включает два аллель-специфических зонда TaqMan MGB с дифференциальной меткой и пару праймеров для ПЦР, которые амплифицируют и обеспечивают специфичность для интересующего аллеля.

*Измерение концентрации препарата в плазме крови.*

Все исследования проводились строго согласно утверждённой схеме, на анализаторе "AST-TOP 500", Instrumentation laboratory, США, с оригинальными наборами реагентов этой же фирмы. Ежедневно проводился обязательный контроль качества, при внедрении методик исследования и при смене лотов реагентов проводилась калибровка.

Для определения концентрации аписабана цитратную плазму центрифугировали при 3000 об/мин. в течении 10 минут. Образцы венозной крови собирали через 1-3 часа после приема аписабана (5 мг) (Эликвис, Pfizer, США) для измерения пиковой концентрации, затем через 10-11 часов измеряли минимальную концентрацию. При поступлении

пациенты обследовались на стандартный набор коагулограммы (МНО, АЧТВ, ПВ, ПИ).

*Статистический анализ.*

Независимое влияние генетических полиморфизмов на концентрацию аписабана в плазме определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для статистической значимости был выбран уровень значимости ( $\alpha$ ), равный 0,05. Соответствие распределения частот исследуемых генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверялось с помощью  $\chi^2$ . Результаты соответствовали закону Харди-Вайнберга при  $p > 0,05$

**Результаты**

Клинические характеристики, исследуемых образцов представлены в таблице 1.

Средний возраст участников составил 58,9 лет, и 60% из них были мужчины. При оценке риска инсульта по шкале CHA2DS2-VASc больше половины пациентов имели 1 балл, 24,7% - 2 балла, 14,7% - 3 балла, и всего лишь 3 пациента имели высокие риски развития инсульта и системной тромбоэмболии. Из сопутствующих заболеваний у пациентов чаще всего встречалась артериальная гипертензия (75,3% больных), сахарный диабет 2 типа у 14%, ишемическая болезнь сердца у 8,7%, предшествующий инсульт у 5,3%, так же 14,7% пациентов имели курение в анамнезе.

Таблица 1.

**Клинические характеристики пациентов с ФП.**

(Table 1. Clinical characteristics of patients with AF).

Характеристики	Исследуемая группа (n=150)	
Возраст	589	
ИМТ, kg/m2 (%)	27.8	
Мужчин, n (%)	90 (60%)	
Женщин, n (%)	60 (40%)	
CHA2DS2-VASc*, (оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий)	0	11 (7.3)
	1	77 (51.3)
	2	37 (24.7)
	3	22 (14.7)
	4	2 (1.3)
	7	1 (0.7)
АГ (артериальная гипертензия) наличие, n (%)	113 (75,3 %)	
Сахарный диабет второго типа, n (%)	21 (14 %)	
Ишемическая болезнь сердца, n(%)	13 (8,7%)	
Атеросклероз сосудов, тромбоз n(%)	9(6.0 %)	
Инсульт в анамнезе n(%)	8 (5,3 %)	
Курение n(%)	22 (14,7%)	

Исследуемую группу генотипировали по полиморфизмам гена ABCB1.

Результаты фармакогенетического теста показали следующее распределение частот встречаемости аллелей и генотипов для полиморфизма rs4148738: CC - 32 пациента (21,3%), CT — 64 пациента (42,7%), TT — 54 пациента (36%); для rs1045642: AA — 33 пациента (22%), AG — 70

пациентов (46,7%), GG — 47 (31,3%); для полиморфизма rs2032582: CC — 53 пациента (35,3%), CA — 52 пациента (34,7%), AA — 45 пациентов (30%), и для полиморфизма rs1128503: AA — 53 пациента (35,3%), AG — 62 пациентов (41,3%), GG — 35 (23,3%).

Результаты распределения частот встречаемости аллелей и генотипов представлены в таблице 2.

Таблица 2.

**Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов гена ABCB1.**  
(Table 2. Frequency distribution of alleles and genotypes of ABCB1 gene polymorphisms).

Гены	ОНП (одиночный нуклеотидный полиморфизм)	Генотип	n (%)	Минорный аллель	MAF (частота минорного аллеля) (%)
ABCB1	rs4148738	CC	32 (21.3)	C	40.4
		CT	64 (42.7)		
		TT	54 (36)		
ABCB1	rs1045642	AA	33 (22)	A	38.3
		AG	70 (46.7)		
		GG	47 (31.3)		
ABCB1	rs2032582	CC	53 (35.3)	A	56.3
		CA	52 (34.7)		
		AA	45 (30)		
ABCB1	rs1128503	AA	53 (35.3)	A	62.6
		AG	62 (41.3)		
		GG	35 (23.3)		

Соответствие распределения частот исследуемых генотипов равновесию Харди – Вайнберга проверялось с помощью  $\chi^2$ . Два полиморфизма не соответствовали равновесию Харди – Вайнберга и были исключены из дальнейшего анализа. У всех исследуемых образцов была измерена максимальная и минимальная концентрация

апикасбана в плазме. Среди участников исследования пиковые концентрации апикасбана в крови были выше 150 нг/мл. В дальнейшем проводился анализ ассоциации плазменных концентраций препарата с представленными генотипами. Результаты продемонстрированы в таблице 3.

Таблица 3.

**Максимальные и минимальные концентрации апикасбана в плазме в зависимости от полиморфизмов гена ABCB1.** (Table 3. Maximum and minimum plasma concentrations of apixaban depending on ABCB1 gene polymorphisms).

1	Апикасбан_ макс концентрация		Апикасбан_ мин концентрация	
	Ср.зн ± ср.квд. отклонение	Значение p(p-value)	Ср.зн ± ср.квд. отклонение	Значение p (p-value)
2	3	4	5	
<b>rs4148738</b>				
Аддитивная модель		0.185		0.416
CC	186.76±89.27		114.4±48.73	
CT	155.39±68.41		94.62±40.92	
TT	163.51±81.04		102.22±47.31	
Доминантная модель		0.180		0.456
CC	186.76±89.27		114.4±48.73	
CT+TT	159.04±74.13		98.03±43.88	
Рецессивная модель		0.666		0.599
CC+CT	165.74±76.9		101.15±44.39	
TT	163.51±81.04		102.22±47.31	
Allelic		0.519		0.831
C	170.95±80.3		104.43±45.67	
T	160.43±76.13		99.33±44.87	
<b>rs1045642</b>				
Аддитивная модель		0.422		0.993
AA	180.96±86.32		108.08±45.88	
AG	158.6±71.9		96.4±45.26	
GG	163.28±81.31		104.74±45	
Доминантная модель		0.330		0.909
AA	180.96±86.32		108.08±45.88	
AG+GG	160.44±75.43		99.68±45.15	
Рецессивная модель		0.670		0.922
AA+AG	165.69±77.06		100.1±45.56	
GG	163.28±81.31		104.74±45	
Аллель		0.704		0.878
A	169.37±79.33		102.02±45.6	
G	161.24±76.89		101.1±45.02	

Продолжение Таблицы 3.

1	2	3	4	5
<b>rs2032582</b>				
Аддитивная модель		0.063		0.374
CC	164±81.13		101.31±46.77	
CA	151.82±63.15		92.73±39.83	
AA	181.24±88.26		111.94±48.16	
Доминантная модель		0.656		0.711
CC	164.01±81.13		101.31±46.77	
CA+AA	165.47±76.85		101.64±44.71	
Рецессивная модель		0.120		0.417
CC+CA	157.97±72.69		97.06±43.48	
AA	181.24±88.26		111.94±48.16	
Allelic		0.413		0.705
C	160±75.42		98.49±44.5	
A	170.47±80.66		104.9±45.91	
<b>rs1128503</b>				
Аддитивная модель		0.251		0.373
AA	175.13±86.27		102.97±48.92	
AG	158.75±69.18		103.1±45.87	
GG	160.49±80.47		96.72±39.2	
Доминантная модель		0.172		0.324
AA	175.13±86.27		102.97±48.92	
AG+GG	159.39±73.16		100.73±43.42	
Рецессивная модель		0.796		0.197
AA+AG	166.36±77.68		103.04±47.1	
GG	160.49±80.47		96.72±39.2	
Аллель		0.397		0.153
A	169.14±80.34		103.02±47.54	
G	159.69±74.9		99.65±42.21	

Из таблицы 3 видно, что относительно полиморфизмов rs4148738, rs1045642, rs2032582, rs1128503 гена ABCB1 не было обнаружено статистически значимых различий в пиковых или минимальных концентрациях апиксабана в плазме крови среди различных генотипов на основе анализа ANOVA.

**Обсуждение**

Интенсивные научные работы в рамках полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) и крупных популяционных когортных исследований выдвинули фармакогенетическое тестирование на передний план персонализированной медицины. Область фармакогенетики включает использование генетического фона пациента в сочетании с другой клинической информацией для создания индивидуального плана лечения с большей эффективностью и безопасностью для него.

По литературным данным в исследовании проведенном среди итальянской этнической группы (Dimaiteo C. и др) впервые было продемонстрировано влияние полиморфизма (rs4148738) гена ABCB1 на пиковые концентрации апиксабана [6]. В исследовании среди японской популяции рассматривали связь концентраций апиксабана в плазме крови с полиморфизмами генов ABCB1, ABCG2 и CYP3A5. Результаты показали, что только генотипы ABCG2 421A/A и CYP3A5\*, и функция почек являются

внутренними факторами, влияющими на фармакокинетику апиксабана, и могут приводить к повышению концентрации препарата, а полиморфизмы гена ABCB1 не влияли на активность метаболизма препарата [14].

Похожие результаты наблюдались в исследовании A. Крюкова и др., где не было выявлено влияния полиморфизма гена ABCB1(rs1045642 и rs4148738) на пиковые и минимальные концентрации препарата, при этом фармакокинетика апиксабана в группах с разными генотипами статистически значимо не различалась. Однако нужно учитывать, что исследование проводилось на небольшой выборке [17].

В другом исследовании Roşian A. не выявлено ассоциаций ABCB1 rs1045642 и rs4148738 с вариабельностью концентраций апиксабана в плазме [15]. Markus Gulilat с командой исследователей продемонстрировали, что при терапии амиодароном, умеренный ингибитор ABCB1/CYP3A4, является значительным предиктором для концентрации апиксабана у пациентов с ФП европеоидной расы, вариабельность объясняется генотипом A полиморфизма гена ABCG2 [19]. Attelind S. et al. выявили в своем исследовании связь фармакокинетики апиксабана с геном переносчика лекарств ABCG2 (rs2231142) [16].

Lähteenmäki J. и коллеги выявили то, что полиморфизмы гена ABCB1 могут являться

потенциальными факторами, которые могут служить причиной кровотечения у людей, находящихся на длительной терапии апиксабаном [18].

За время наблюдения (в течение года), у пациентов не наблюдались случаи кровотечений. Мы исключили клинические факторы, которые могли бы повлиять на фармакокинетические параметры препарата (пациенты старше 75 лет, ХБП в анамнезе, совместный прием сильных индукторов и ингибиторов р-гр). Причиной в отсутствие связи между фармакокинетикой и полиморфизмами ABCB1 в нашем исследовании могут быть влияние других генетических полиморфизмов, такие как CYP3A4/5; ABCG2, кодирующих ферменты, которые так же участвуют в метаболизме апиксабана. Для этого необходимо проведение дальнейших фармакогенетических исследований с параллельным анализом фармакокинетических и клинических особенностей препарата у разных этнических групп.

#### Заключение

Мы не обнаружили статистически значимых различий в пиковых и минимальных концентрациях апиксабана в плазме крови с различными вариантами полиморфизма гена ABCB1 (rs4148738, rs1045642, rs2032582, rs1128503) в казахской популяции. Необходимо проведение более масштабных исследований для изучения влияния носительства полиморфизмов ABCB1 на метаболизм апиксабана в различных этнических популяциях.

#### Финансирование

Данное исследование финансировалось Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, Грант № AR09259271.

#### Конфликт интересов

Все авторы ознакомились с содержанием статьи и не имеют конфликта интересов.

#### Вклад авторов:

Абдрахманов А.С. научное руководство, внесение замечаний в драфт версию, утверждение итоговой версии.

Жолдыбаева Е.В. поиск литературы, сбор данных, статистическая обработка, написание драфт версии, описательная часть, переписка с редакцией журнала.

Шаймердинова А.К. поиск литературы, сбор данных, статистическая обработка, написание драфт версии, описательная часть, переписка с редакцией журнала.

Риб Е.А. систематизация ретроспективных данных, рецензия статьи.

Абильдинова С.Х. сбор данных, формальный анализ.

Туякова Г.Ш., научное руководство, внесение замечаний в драфт версию, утверждение итоговой версии.

Сулеймен Ж.А. поиск литературы, сбор данных, описательная часть.

Бекбосынова М.С. научное руководство.

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

#### Литература:

1. Alalwan A.A., Voils S.A., Hartzema A.G. Trends in utilization of warfarin and direct oral anticoagulants in older adult patients with atrial fibrillation // *Am. J. Health-Syst. Pharm. Ajpg Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 2017. 74. 1237–1244.

2. Cherubini A., Carrieri B., Marinelli P. Advantages and disadvantages of direct oral anticoagulants in older patients // *Geriatr. Care.* 2018. 4. 7227.

3. Kanuri S.H., Kreutz R.P. Pharmacogenomics of Novel Direct Oral Anticoagulants: Newly Identified Genes and Genetic Variants // *J Pers Med.* 2019 Jan 17. -9(1):7. - doi: 10.3390/jpm9010007. PMID: 30658513; PMCID: PMC6463033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658513/> (Дата обращения: 23.12.2022)

4. Satybaldyeva M.A., Reshetnyak T.M. New oral anticoagulants in the therapy of antiphospholipid syndrome // *Rheumatology Science and Practice.* 2016-54(2):219-226. (rus)

5. Benilde Cosmi, Luisa Salomone, Michela Cini, Giuliana Guazzaloca and Cristina Legnani. Observational Study of the Inter-Individual Variability of the Plasma Concentrations of Direct Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) and the Effect of rs4148738 Polymorphism of ABCB1 // *Journal of Cardiology and Therapeutics,* 2019. 7. 8-14. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:213685940> (Дата обращения: 29.11.2022)

6. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G. et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability // *Thromb Res.* Aug 2016. 144:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.05.025> (Дата обращения: 18.01.2023)

7. Raghavan N., Frost C.E., Yu Z., He K., Zhang H., Humphreys W.G., Pinto D., Chen S., Bonacorsi S., Wong P.C. et al. Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans // *Drug Metab. Dispos.* 2009, 37. 74–81.

8. Frost C.E., Song Y., Shenker A., Wang J., Barrett Y.C., Schuster A., Harris S.I., LaCreta F. Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban // *Clin Pharmacokinet.* 2015 Jun.54(6):651-62. doi: 10.1007/s40262-014-0228-0. PMID: 25573421. PMCID: PMC4449375. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25573421/> (Дата обращения: 18.01.2023)

9. Kaufman A.L., Spitz J., Jacobs M., Sorrentino M., Yuen S., Danahey K., Saner D., Klein T.E., Altman R.B., Ratain M.J., O'Donnell P.H. Evidence for Clinical Implementation of Pharmacogenomics in Cardiac Drugs // *Mayo Clin Proc.* 2015 Jun. 90(6):716-29. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.016. -PMID: 26046407. -PMCID: PMC4475352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26046407/> (Дата обращения: 19.01.2023)

10. Kampouraki E., Kamali F. Pharmacogenetics of anticoagulants used for stroke prevention in patients with atrial fibrillation // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology,* 2019 Jun. 15(6):449-458. - DOI:10.1080/17425255.2019.1623878.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31120800/> (Дата обращения: 23.12.2022)

11. Raymond J., Imbert L., Cousin T., Dufloy T., Varin R., Wils J., Lamoureux F. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review // *J Pers Med.* 2021 Jan 11.11(1). 37. doi: 10.3390/jpm11010037. PMID: 33440670. PMCID: PMC7826504. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33440670/> (Дата обращения: 25.01.2023)

12. Adela-Nicoleta Rosian, Mihaela Iancu, Adrian Pavel Trifa, Stefan Horia Ro\_sian, Cristina Mada, Cornelia Paula Gocan, Teodora Nita, Sabina Istratoaie , Paul-Mihai

- Boarescu. Anca Dana Buzoianu. An Exploratory Association Analysis of ABCB1 rs1045642 and ABCB1 rs4148738 with Non-Major Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients Treated with Dabigatran or Apixaban // *Journal of Personalized Medicine*. 2020. 10.133. doi:10.3390/jpm10030133  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32961964/> (Дата обращения: 29.11.2022)
13. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., Paoletti O., Tiscia G.L., Santacroce R., Correale M., Brunetti N., Grandone E., Testa S., Margaglione M. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability // *Thromb Res*. 2016 Sep. 145: 24-6. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.005. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27434880. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27434880/> (Дата обращения: 23.12.2022)
14. Ueshima S., Hira D., Kimura Y., Fujii R., Tomitsuka C., Yamane T., Tabuchi Y., Ozawa T., Itoh H., Ohno S., Horie M., Terada T., Katsura T. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation // *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jun. 84(6):1301-1312. doi: 10.1111/bcp.13561. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29457840. - PMID: PMC5980466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29457840/> (Дата обращения: 29.11.2022)
15. Roşian A., Roşian Ş., Kiss B, Ştefan M., Trifa A., Ober C., Anchin O, Buzoianu A. Interindividual Variability of Apixaban Plasma Concentrations: Influence of Clinical and Genetic Factors in a Real-Life Cohort of Atrial Fibrillation Patients // *Genes (Basel)*. 2020 Apr 17. - 11(4):438. doi: 10.3390/genes11040438. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316515> (Дата обращения: 25.01.2023)
16. Attelind S., Hallberg P., Wadelius M., Hamberg A., Siegbahn A., Granger C., Lopes R.D., Alexander J.H., Wallentin L., Eriksson N. Genetic determinants of apixaban plasma levels and their relationship to bleeding and thromboembolic events // *Front. Genet*. 2022. 13:982955. doi:10.3389/fgene.2022.982955 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36186466/> (Дата обращения: 19.01.2023)
17. Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., Ryzhikova K.A., Grishina E.A., Ryabova A.V., Loskutnikov M.A., Smirnov V.V., Konova O.D., Matsneva I.A., Bochkov P.O. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. // *Pharmgenomics Pers Med*. 2018. Vol 22, №11. P.43-49. doi: 10.2147/PGPM.S157111.
18. Lähteenmäki J., Vuorinen A.L., Pajula J., Harno K., Lehto M., Niemi M., van Gils M. Pharmacogenetics of Bleeding and Thromboembolic Events in Direct Oral Anticoagulant Users // *Clin Pharmacol Ther*. 2021. Vol.110, №3. P.768-776. doi: 10.1002/cpt.2316.
19. Gulilat M., Keller D., Linton B., Pananos A.D., Lizotte D., Dresser G.K., Alfonsi J., Tirona R.G., Kim R.B., Schwarz U.I. Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care // *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Feb. 49(2):294-303. doi: 10.1007/s11239-019-01962-2

**Контактная информация:**

Шаймердинова Айжана Кайратовна - докторант PhD, Медицинский Университет Астана, НАО «Национальный научный кардиохирургический центр» Республика Казахстан;

Почтовый индекс: 010000, Республика Казахстан, г. Астана, Туран 38

Email: ai12-10@mail.ru

Телефон: 87479025570



Received: 27 February 2023 / Accepted: 10 June 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.005

UDC 616.12:616.125/126:616.12-008.313.2

## THE FIRST EXPERIENCE OF CRYOABLATION USING ARTICURE CRYOICE IN KAZAKHSTAN FOR ATRIAL FIBRILLATION IN COMBINATION WITH HEART VALVE REPLACEMENT

Zhanar N. Nurbay<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2020-3353>

Rustem M. Tuleutayev<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6003-3010>

Marat O. Pashimov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-9316-9549>

Aueshan T. Djumabekov<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-35024411>

Maxat A. Zhakayev<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2634-4584>

<sup>1</sup> AO "Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Medicine", Almaty c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Kazakh Medical University "Kazakhstan School of Public Health", Almaty c., Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction:** Atrial fibrillation (AF) remains one of the most common arrhythmias worldwide, accounting for up to 30% of all cardiac rhythm disorders. It leads to impaired heart function and increased risk of systemic embolism and stroke [1]. Cryoablation is currently the only energy source that does not alter collagen tissue, preserving normal tissue architecture. This makes it an excellent energy source for ablation near valve tissue or the fibrous skeleton of the heart. Histologically, the damage shows dense formation of uniform scars and no thrombus formation over the lesions.

**Aim:** To analyze the early results of cryoablation in patients with valve pathology and rhythm disturbances.

**Materials and Methods:** The study was conducted at the Research Institute of Cardiology and Internal Medicine from 2019 to 2022. Fifty patients underwent cryoablation using ArtiCure cryoICE in combination with valve pathology and atrial fibrillation. All patients underwent echocardiography, transesophageal echocardiography, 24-hour Holter ECG, ECG, and cardiac CT before and after the procedure. The clinic used the innovative technique of left atrial appendage (LAA) clipping with AtriCLIP Flex. The cryoablation with ArtiCure cryoICE was performed in the left atrial and pulmonary vein cavities for 120 seconds, freezing the tissue to -70°C.

**Results:** The results were assessed through ECG and 24-hour Holter ECG readings taken at 2 days after the procedure, before discharge, and at 3 and 6 months. After 6 months, sinus rhythm was restored in 90% of the patients, 6% had persistent AF, and 4% (2 patients) required a permanent pacemaker implantation. The majority (80%) underwent LAA clipping with the AtriCure system of various sizes (No. 35, 40, 45, 50). A smaller portion (20%) had LAA sutured due to anatomical peculiarities.

**Conclusions:** The data from this small sample suggest a positive outcome of cryoablation using the ArtiCure cryoICE system for open-heart surgeries in patients with atrial fibrillation.

**Keywords:** Cryoablation of left and right atrium, left atrial appendage clipping, open-heart surgeries.

### Резюме

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ В КАЗАХСТАНЕ КРИОАБЛЯЦИИ ARTICURE CRYOICE ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С ПРОТЕЗИРОВАНИЕМ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Жанар Н. Нурбай<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2020-3353>

Рустем М. Тулеутаев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6003-3010>

Марат О. Пашимов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-9316-9549>

Ауесхан Т. Джумабеков<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-35024411>

Максат А. Жакаев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2634-4584>

<sup>1</sup> АО «Научно-Исследовательский Институт Кардиологии и Внутренних болезней», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Казахский медицинский университет «Высшая Школа Общественного Здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение.** На сегодняшний день, как и в прежние времена, фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из самых распространенных аритмий в мире, до 30% всех нарушений ритма сердца, приводящих к ухудшению функции сердца и повышению риска системных эмболий, а также развитию инсультов [1]. Криоабляция является единственным доступным в настоящее время источником энергии, который не изменяет тканевой коллаген, т.е. сохраняется нормальная архитектура ткани. Это делает его отличным источником энергии для абляции вблизи

клапанной ткани или фиброзного скелета сердца. Гистологически, повреждения показывают плотное образование однородных рубцов и отсутствие образования тромба над повреждениями.

**Цель исследования:** Анализ ранних результатов криоабляции у пациентов с коррекцией клапанной патологии и нарушений ритма сердца.

**Материалы и методы:** В АО «Научно-исследовательском институте кардиологии и внутренних болезней» с 2019 по 2022 г. 50 пациентам выполнена криоабляция ArtiCure cryoI CE при сочетании клапанной патологии и фибрилляции предсердий. Всем пациентам выполнялись исследования – ЭХОКГ, ЧПЭХОКГ, Суточный Холтер ЭКГ, ЭК, КТ сердца до и после операции. На сегодняшний день наша клиника имеет возможность применять последнюю инновационную технику клипирования ушка левого предсердия с помощью Атриоклипа «AtriCLIP Flex». Устройством ArtiCure cryo ICE выполняется криоабляция полости ЛП и ПП по линиям по 120 сек, с заморозкой ткани до  $-70^{\circ}\text{C}$ .

**Результаты:** Результаты оценивались по ЭКГ и суточному Холтеру ЭКГ на 2-е сутки после операции, перед выпиской, через 3 и 6 мес. Через 6 мес после операции по данным Суточного холтера ЭКГ синусовый ритм восстановился у 90% пациентов, у 6% пациентов сохранилась постоянная форма ФП и 4% (2 пациентам) имплантирован ЭКС. В большей степени (80%) выполнено клипирование ушка ЛП системой «Atri Cure», различного размера (№35, 40, 45, 50). В меньшей степени ушивание ушка (20%), что связано с анатомическими особенностями ушка ЛП.

**Выводы:** данные на небольшом числе больных свидетельствуют о положительном результате криоабляции фибрилляции предсердий системой Arti Cure cryoI CE при операциях на открытом сердце.

**Ключевые слова:** Криоабляция левого и правого предсердия, клипирование ушка ЛП, открытые операции на сердце.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАНДА ЖҮРЕК ҚАҚПАҢДАРЫНЫҢ ПРОТЕТИКАСЫНЫҢ ҮЙЛЕСІНДЕГІ ЖҮРЕКТЕРДІҢ ФИБРИЛЛЯЦИЯСЫ АРНАЛҒАН ARTICURE CRYOICE КРИОАБЛЯЦИЯСЫНЫҢ АЛҒАШҚЫ ТӘЖІРИБЕСІ

**Жанар Н. Нурбай**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2020-3353>

**Рустем М. Тулеутаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6003-3010>

**Марат О. Пашимов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-9316-9549>

**Ауесхан Т. Джумабеков**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-35024411>

**Максат А. Жакаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2634-4584>

<sup>1</sup> «Кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Қоғамдық денсаулық сақтау мектебі» Қазақстан медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Бүгінгі күні, бұрынғыдай, жүрек аритмиясы (ЖК) әлемдегі ең жиі кездесетін аритмиялардың бірі болып қала береді, бұл жүрек қызметінің нашарлауына және жүйелі эмболия қаупінің жоғарылауына әкелетін барлық жүрек аритмияларының 30% -на дейін. сондай-ақ инсульттің дамуы [1]. Криоабляция қазіргі уақытта қол жетімді жалғыз энергия көзі болып табылады, ол тіндік коллагенді өзгертпейді, яғни. қалыпты ұлпа архитектурасы сақталған. Бұл оны жүректің клапан тінінің немесе талшықты қаңқасының жанында абляция үшін тамаша энергия көзі етеді. Гистологиялық тұрғыдан зақымданулар тығыз, біркелкі тыртықты көрсетеді және зақымдану үстінде тромб түзілмейді.

**Зерттеудің мақсаты:** Қақпақша патологиясы мен жүрек ырғағының бұзылыстары түзетілген науқастардағы криоабляцияның алғашқы нәтижелерін талдау.

**Материалдар мен әдістер:** 2019 жылдан 2022 жылға дейін Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институтында 50 пациент клапан патологиясы мен жүрекшелер фибрилляциясының комбинациясы бар ArtiCure cryoICE криоабляциясынан өтті. Барлық науқастар зерттеулерден өтті – ЭХОКГ, ТЭХОКГ, Күнделікті Холтер ЭКГ, ЭК, Операцияға дейін және одан кейін жүректің КТ. Бүгінгі таңда біздің клиникада AtriCLIP Flex Atrioclip көмегімен сол жақ жүрекше қосалқысын кесудің соңғы инновациялық техникасын қолдану мүмкіндігі бар. ArtiCure крио ICE құрылғысы 120 секундтық сызықтар бойымен LA және RA қуысының криоабляциясын орындайды, тіндерді  $-70^{\circ}\text{C}$  дейін мұздатады.

**Нәтижелер:** ЭКГ және күнделікті Холтер ЭКГ операциядан кейінгі 2-ші күні, шығарар алдында, 3 және 6 айдан кейін бағаланды. Операциядан кейін 6 айдан кейін 24 сағаттық ЭКГ Холтер деректері бойынша синус ырғағы 90% науқастарда қалпына келді, науқастардың 6% тұрақты ЖФ түрі болды, ал науқастардың 4% (2 науқас) кардиостимуляторды имплантациялады. Көбінесе (80%) LA қосымшасы әртүрлі өлшемдегі (№ 35, 40, 45, 50) AtriCure жүйесімен кесілген. Аз дәрежеде құлақты тігу (20%), бұл LA құлақтың анатомиялық ерекшеліктерімен байланысты.

**Қорытынды:** пациенттердің аз саны туралы деректер ашық жүрек хирургиясында ArtiCure cryoICE жүйесімен жүрекшелер фибрилляциясының криоабляциясының оң нәтижесін көрсетеді.

**Түйінді сөздер:** Сол және оң жүрекшенің криоабляциясы, LA қосымшасын кесу, ашық жүрекке операция.

**Библиографическая ссылка:**

Nurbay Zh.N., Tuleutayev R.M., Pashimov M.O., Djumabekov A.T., Zhakayev M.A. The first experience of cryoablation using Articure cryoice in Kazakhstan for atrial fibrillation in combination with heart valve replacement // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 40-46. doi 10.34689/SH.2023.25.3.005

Нурбай Ж.Н., Тулеутаев Р.М., Пашимов М.О., Джумабеков А.Т., Жакаев М.А. Первый опыт в Казахстане криоабляции Articure Cryoice при фибрилляции предсердий в сочетании с протезированием клапанов сердца // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 40-46. doi 10.34689/SH.2023.25.3.005

Нурбай Ж.Н., Тулеутаев Р.М., Пашимов М.О., Джумабеков А.Т., Жакаев М.А. Қазақстанда жүрек қақпаңдарының протетикасының үйлесіндегі жүректердің фибрилляциясы арналған Articure Cryoice криоабляциясының алғашқы тәжірибесі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 40-46. doi 10.34689/SH.2023.25.3.005

**Introduction**

Currently, atrial fibrillation (AF) remains one of the most prevalent arrhythmias worldwide, accounting for up to 30% of all cardiac rhythm disorders. It leads to impaired heart function, an increased risk of systemic embolisms, and the development of strokes, making it a matter of significant importance for the healthcare system [13].

AF is frequently associated with conditions such as arterial hypertension, rheumatic heart diseases, coronary artery disease (CAD), and hypertrophic cardiomyopathy. The appearance of AF often serves as a primary indication for surgical correction of heart valve defects, particularly mitral valve defects.

Based on global literature and recent analyses, the incidence of cardiac rhythm disorders is rising both among patients receiving medical treatment and those without it. At present, cardiac rhythm disorders have been identified in more than 2.2 million individuals in North America alone. In the European Union, despite its smaller population, over 4.5 million people are affected. While it is challenging to track precise data in Kazakhstan, recent estimates suggest that approximately 500,000 individuals require treatment for cardiac rhythm disorders.

Adhering to the latest recommendations regarding the treatment of cardiac rhythm disorders does not guarantee complete freedom from atrial fibrillation (AF) recurrences after various types of surgical correction of valve defects and cardiac rhythm disorders [12].

Persistent and long-standing persistent forms of AF in open heart surgeries require mandatory surgical treatment. The most effective treatment method for AF in patients with valve defects is the Maze procedure in its various modifications [7]. However, there is currently no consensus on the optimal tactical approach for patients with paroxysmal AF in the context of valve defects. Some authors advocate for the complete Maze IV procedure, while others, based on the understanding that the main triggers are located at the pulmonary vein ostia, limit the treatment to left atrial lesions or even pulmonary vein isolation.

In the early 2000s, the first few cases of cryodestruction using the Maze procedure were performed. Cryoablation was introduced to replace surgical ablation lines, which were associated with numerous complications, with the aim of preventing impulse conduction. Over time, the Maze procedure was refined into several variants: Maze III, and later it was modified into Maze IV. The latter technique showed the best results and became widely used by many surgeons for an extended period [15].

Cryoablation is currently the only available energy

source that does not alter tissue collagen, meaning the normal tissue architecture is preserved. This makes it an excellent energy source for ablation near valvular tissue or the fibrous skeleton of the heart. Histologically, the injuries show the formation of dense, homogeneous scars and the absence of thrombus formation over the lesions.

In Kazakhstan, the restoration of cardiac rhythm primarily occurs in electrophysiological and cardiothoracic surgery departments using radiofrequency ablation, which is considered an outdated technique worldwide. The use of the cryoablation system ArtiCure cryoICE has not been implemented in Kazakhstan, except in our clinic.

**Aim.** To analyze the early results of cryoablation in patients with valve pathology and atrial fibrillation.

**Materials and Methods**

From 2019 to 2022, cryoablation using ArtiCure cryoICE was performed on 50 patients with a combination of valve pathology and atrial fibrillation at the Research Institute of Cardiology and Internal Medicine. This study was conducted as part of the scientific and technical program BR 11065383, "Development of innovative and highly effective technologies to reduce premature mortality from cardiovascular diseases, chronic respiratory diseases, and diabetes." The patients had a history of atrial fibrillation for no more than 2 years. The method is based on lowering tissue temperatures to  $-70^{\circ}\text{C}$ , leading to bimodal necrosis and scar formation. Cryoablation can be performed in any cardiothoracic operating room, as it requires minimal space. Any cardiothoracic surgeon can perform the procedure after appropriate training in standard cardiothoracic surgical operations. The ArtiCure cryoICE device, comprising a power module, a disposable probe (soft or rigid), and an N<sub>2</sub>O-filled balloon, is required for cryoablation [1,2,5,7,10]. The procedure is conducted under conditions of artificial circulation and cardioplegia, with the heart in a "dry" state, as circulating blood is a powerful heat sink and absorbs cold energy. All patients underwent various pre- and post-operative examinations, including echocardiography, transesophageal echocardiography, 24-hour Holter monitoring, electrocardiography, and cardiac CT.

**Results**

The echocardiographic assessment provided valuable information regarding valve pathology and guided further treatment. Doppler imaging allowed for the evaluation of heart valves - regurgitation grade, orifice area, and gradients. Holter monitoring of ECGs helped detect heart rhythm, maximum and minimum heart rates, ventricular extrasystoles, supraventricular ectopic activity, pauses, and dynamic changes in the ST segment. Cardiac CT was particularly useful for assessing the internal structures of the

heart, especially the left atrial appendage, its size, type, and the presence of thrombi. In our clinic, the latest generation of equipment is used, and the use of the AtriClip "AtriCLIP Flex" provides an innovative technique for clipping the left atrial appendage. The technique is relatively straightforward and involves measuring the base of the left atrial appendage with a special ruler under full artificial circulation to ensure that the appendage is empty. A range of clip sizes from 35 to 45 is available. A rigid clip is then applied to the orifice of the left atrial appendage, and proper placement is crucial to avoid thrombus formation below the orifice or coronary artery injury (wraparound), which could lead to ischemia. The system allows for unlimited opening and closing of the rigid ring in case of improper placement (Fig.1).



**Figure.1. Left atrial appendage clipping device.**

In all patients, valve pathology correction was performed, with 47 patients undergoing mitral valve replacement, and 45 patients undergoing tricuspid valve repair in conjunction with mitral valve surgery. Aortic valve replacement was carried out in 3 patients, but to a lesser extent. Left atrial appendage isolation was performed on all patients (50), with 40 patients undergoing AtriCure clip system isolation of various sizes, and 10 patients receiving left atrial appendage closure due to anatomical reasons (short left atrial appendage - 2 patients,

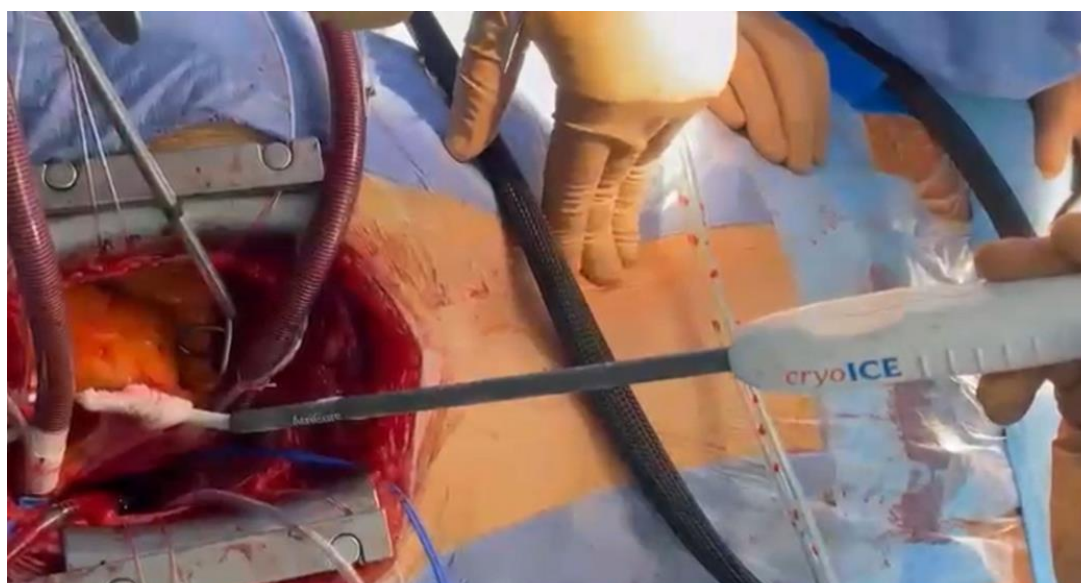
presence of thrombi in the left atrial appendage - 8 patients), which contraindicated AtriCure clip system isolation.

The patients included in the study underwent transthoracic and transesophageal echocardiography (intraoperatively). Transesophageal echocardiography allowed for additional clarification and confirmation of the extent of the surgery, and in some cases, interesting anatomical findings were revealed.

The preparation of patients for cryoablation of atrial fibrillation does not fundamentally differ from existing open-heart surgery procedures. After the operation begins, the first stage in parallel with artificial circulation involves ablation of the pulmonary vein ostia and ligation or clip application to the left atrial appendage. For cryoablation, the pulmonary vein ostia are identified on both sides, and the left and right atria are widely exposed. Cryoablation of the left atrial cavity is performed three times in different directions for 120 seconds each, freezing the tissue to  $-70^{\circ}\text{C}$ . The first ablation line is from the right upper pulmonary vein to the left upper pulmonary vein. The second line is from the right lower pulmonary vein to the left pulmonary vein. The third line is from the right lower pulmonary vein towards the left atrial appendage, and the fourth line is from the right pulmonary veins towards the mitral annulus. Ablation of the right atrium (in the direction of the superior vena cava, inferior vena cava, from the anterior wall to the tricuspid valve) is performed for 120 seconds, and endocardial cryoablation is performed over the coronary sinus for 120 seconds [3,4,6,8,9,16]. No other ablation lines are created (Figure 2).

The majority of patients came from Almaty city (40%) and Almaty region (40%), followed by West Kazakhstan region (12%), and other regions (East Kazakhstan region, Kyzylorda region, etc.) accounting for 2%.

The anthropometric data revealed the following: patients' heights ranged from 152 to 178 cm, with an average of 165 cm. Patient weights ranged from 52 to 112 kg, with an average of 74 kg. The patients' ages ranged from 46 to 76, with a median age of 63 years. The distribution by gender is presented in Figure 3.



**Figure2. ArtiCure cryoICE device.**

The main complaint of the patients was dyspnea of varying severity, which was encountered in 100% of the cases. Dizziness was also reported by all patients. Edema

of the lower extremities was present in 56% of the patients (28 patients), considering the concomitant valve pathology and heart failure decompensation (Figure 4).

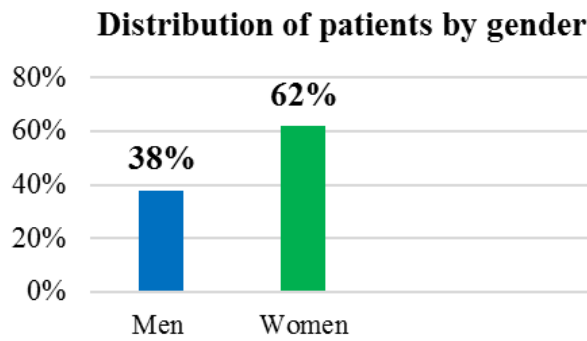


Figure 3. Distribution of patients by gender.

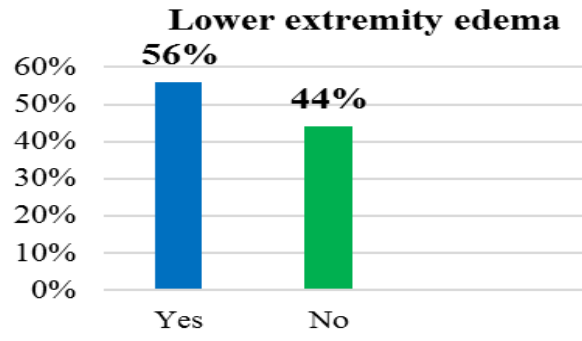


Figure 4. Frequency of occurrence of lower extremity edema

Considering the age of the patients, arterial hypertension was detected in 92% of cases (Figure 5). The duration of the disease varied significantly among patients, ranging from 1 to 20 years, with a median of 7 years.

The systolic blood pressure in the patients ranged from 120 to 200 mmHg, with a median of 161 mmHg. The diastolic blood pressure in the patients varied from 70 to 120 mmHg, with a median of 95 mmHg.

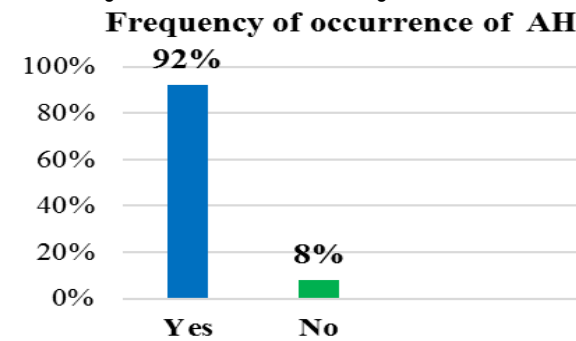


Figure 5. Frequency of occurrence of arterial hypertension.

The heart rate (HR) in the patients ranged from 56 to 150 beats per minute (bpm), with an average of 98 bpm. Based on this data, it can be noted that the patients exhibited a tendency towards tachycardia.

According to the results of the 24-hour Holter ECG monitoring, all 50 patients had heart rhythm disorders. In 93% of cases, a persistent form of atrial fibrillation was detected, while in 7% of cases, a paroxysmal form of atrial fibrillation was observed. None of the patients had implanted pacemakers at the time of the operation. In most cases, patients with a history of rhythm disturbance exceeding 24 months were excluded from the study, with only two cases having a duration of 28 months.

Anginoid chest pain was reported by 46% of the patients. 90% of the patients did not show any changes on the Holter ECG, while 4 patients experienced significant pain symptoms. After performing coronary angiography, pathological changes in the coronary vessels were detected

in 4 cases, necessitating additional coronary artery bypass grafting in addition to the main operation.

Echocardiographic assessment of the left atrium (LA) and left ventricle (LV) was crucial and could have influenced the final results. In all cases, there was noted an enlargement of the heart chambers, which was associated with both valve pathology and the prolonged duration of heart rhythm disturbances. Patients with left atrial enlargement (12 patients) were excluded from the study as, despite undergoing the procedure for restoring heart rhythm, they would not achieve the desired results in terms of rhythm restoration.

**The results**

The results were evaluated based on ECG and 24-hour Holter ECG monitoring at 2 days after the operation, before discharge, at 3 and 6 months (Table 1). In the first 24 hours, considering the post-operative heart edema in patients, the results were low: sinus rhythm was restored in 24% of patients, 70% of patients were under temporary external pacing, and 6 patients still had atrial fibrillation. The next assessment of rhythm was conducted at the time of discharge (on average, at 5-7 days). According to the 24-hour Holter ECG monitoring, sinus rhythm was restored in 86% of patients, atrial fibrillation persisted in 14% of patients, and none of the patients required temporary external pacing. The third assessment of rhythm was carried out after 3 months during an outpatient consultation with the cardiac surgeon. According to the 24-hour Holter ECG monitoring, sinus rhythm was maintained in 86% of patients, atrial fibrillation persisted in 10% of patients, and 4% (2 patients) required permanent pacemaker implantation due to the development of AV block and bradyarrhythmias. The fourth and final evaluation of results was conducted after 6 months post-operation (patients underwent 2 stages of rehabilitation). According to the 24-hour Holter ECG monitoring, sinus rhythm was restored in 90% of patients, persistent atrial fibrillation was present in 6% of patients, and 4% of patients (2 patients) had a pacemaker implanted.

Table 1.

**Change in heart rhythm after performing open heart cryoablation surgery in combination with valvular pathology.**

Cardiac rhythm	Sinus rhythm	Atrial fibrillation	Temporary pacing	Implanted pacemaker
After surgery	24%	6%	70%	0%
After discharge	86%	14%	-	0%
After 3 months after surgery	86%	10%	-	4%
After 6 months after surgery	90%	6%	-	4%



Given the rhythm disturbances and the risk of thrombus formation, all patients underwent left atrial appendage (LAA) isolation through either clipping or suturing (see Figure 6).

According to Figure 6, in the majority of cases (80%), left atrial appendage (LAA) occlusion was performed using the "AtriCure" clip system of various sizes (see Figure 7). In fewer cases (20%), LAA closure was achieved through suturing, which was due to anatomical peculiarities of the LAA and the impossibility of using a clip (e.g., in 2 patients, the LAA was too short and small to accommodate a clip,

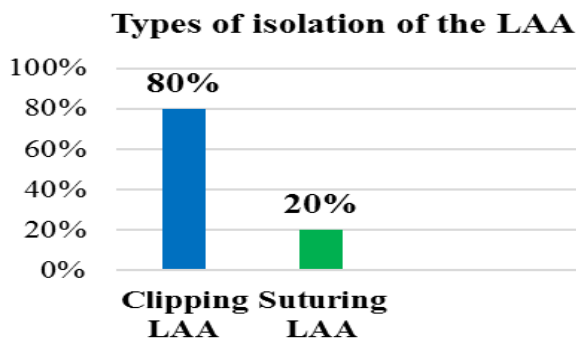


Figure 6. Types of isolation of the left atrial appendage

**Discussion of Results:**

Cryoablation is one of the primary energy sources used in the surgical treatment of atrial fibrillation and offers several advantages. It causes minimal tissue damage at the periphery of the surgical intervention and carries the lowest risk of thrombosis compared to radiofrequency waves. Additionally, it does not harm endothelial cells. There is no or very low risk of damaging other organs, such as the esophagus and phrenic nerve.

The research involving 50 patients who underwent cardiothoracic surgeries with combined cryoablation of the left and right atria demonstrated a high effectiveness of this treatment method for atrial fibrillation (AF). After the operation, AF was absent in 90% of the patients after 6 months. Based on these findings, it is recommended to perform concomitant surgical cryoablation of AF during scheduled cardiothoracic surgeries. This approach myocardial contractility (positive inotropic effect) without increasing the myocardium's oxygen demand. It also induces reverse remodeling of the myocardium (improves left ventricular ejection fraction and enhances physical tolerance) and improves the heart's self-regulation.

This technique does not require the operating room to be re-equipped nor specialized personnel, as any cardiothoracic surgeon with operative skills can perform it after appropriate training. The method allows for use in minimally invasive procedures, reducing the duration of artificial circulation and aortic occlusion. Restoring sinus rhythm reduces the need for medication and the side effects of drugs (due to decreased intake). Additionally, the technique improves economic indicators by promoting more effective sinus rhythm restoration and reducing heart failure progression, thereby lowering the risk of rehospitalization and thromboembolic complications. It enhances and prolongs the quality of life by reducing the risk of stroke.

Although this method is being used for the first time in Kazakhstan, it has shown promising results, which are planned to be further analyzed in future studies.

and in 8 patients, the presence of thrombi in the LAA made clip placement an absolute contraindication). In all 50 cases, after the procedure, cardiac CT scans were performed to confirm the hermetic closure of the LAA by the AtriCure clip. In the majority of cases, the size 45 clip was used, while size 35 and 50 clips were used in a smaller proportion, depending on the anatomical characteristics of each patient (see Figure 7). This approach allowed for individualized treatment and ensured optimal results for patients with different LAA characteristics.

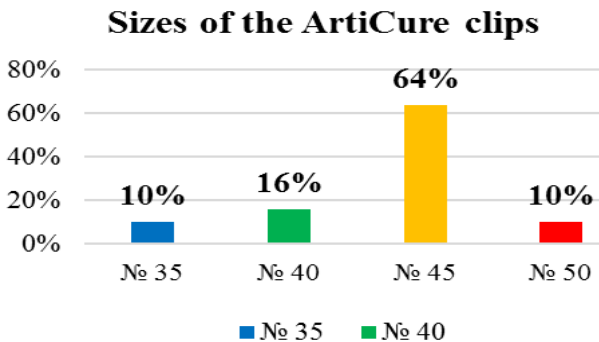


Figure 7. Shows the sizes of the clips used for LAA clipping.

**Conclusions:**

In summary, the data from a small number of patients indicate a positive outcome of cryoablation for atrial fibrillation using the ArtiCure cryoICE system during open-heart surgeries. However, definitive conclusions regarding the efficacy and safety of this procedure will be formulated upon completion of further research.

**Conflict of Interest:**

The authors declare no conflicts of interest, and all authors made an equal contribution to the preparation of this material.

**Funding:** The study did not receive any external funding from other organizations.

**Publication information:** This material has not been published in other publications and is not under consideration in other publications.

**Literature:**

1. Ad N., Henry L., Hunt S. The concomitant cryosurgical Cox- Maze procedure using Argon based cryoprobes: 12-month results // J Cardiovasc Surg (Torino). 2011. 52(4): 593-599.
2. Camm C.F., Nagendran M., Xiu P.Y., Maruthappu M. How effective is cryoablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? // Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011. 13(4):410-414. doi: 10.1510/icvts.2011.271676.
3. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation a global burden of disease 2010 study // Circulation. 2014. 129: 837-847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
4. Damiano R.J., Schwartz F.H., Bailey M.S., Maniar H.S., Munfakh N.A., Moon M.R., et al. The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence // J Thorac Cardiovasc Surg. 2011. 141(1):113-121. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.067.
5. Expert Committee of Atrial Fibrillation Prevention and Treatment of Specialized Committee Heart Rhythm of Chinese Medical Doctor Association, China Society of Pacing and Electrophysiology. The current understanding

and treatment suggestions for atrial fibrillation // Chin J of Cardiac Arrhythm. 2015. 19(5):321-384.

6. *Funatsu T., Kobayashi J., Nakajima H., Iba Y., Shimahara Y., Yagihara T.* Long-term results and reliability of cryothermic ablation-based maze procedure for atrial fibrillation concomitant with mitral valve surgery // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009. 36(2):267-271. doi:10.1016/j.ejcts.2009.03.032.

7. *Garrido M.J., Williams M., Argenziano M.* Minimally invasive surgery for atrial fibrillation: toward a totally endoscopic, beating heart approach // *J Card Surg.* 2004. Vol.19(3). P 216-220.

8. *Higuchi K.* A modified cryo-maze procedure via the superior transseptal approach // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015. 23(1):114-116. doi: 10.1177/0218492313519116.

9. *Kim J.B., Bang J.H., Jung S.H., Choo S.J., Chung C.H., Lee J.W.* Left atrial ablation versus biatrial ablation in the surgical treatment of atrial fibrillation // *Ann Thorac Surg.* 2011. 92(4):1397-1404. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.05.066.

10. *Lee R., Mc Carthy P.M., Wang E.C., Vaduganathan M., Kruse J., Malaisrie S.C. et al.* Midterm survival in patients treated for atrial fibrillation: a propensity-matched comparison to patients without a history of atrial fibrillation // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012. 143(6):1341-1351. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.02.006.

11. *Melby SJ, Schuessler RB, Damiano RJ.* Ablation technology for the surgical treatment of atrial fibrillation. *ASAIO J.* 2013;59(5):461-468.

12. *Nattel S.* New ideas about atrial fibrillation 50 years on // *Nature.* 2002. Vol. 415. P. 219-226

13. *Pedersen O.D., Bagger H., Keller N. et al.* Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigation of arrhythmia and mortality on dofetilide (DIAMOND) substudy // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P 292-296.

14. *Obadia J. F., El Farra M., Bastien O. H. et al.* Outcome of atrial fibrillation after mitral valve repair // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997. Vol. 114. P. 179-185.

15. *Vasamreddy C.R., Lickfett V.K., Jayam L. et al.* Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter // *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004. Vol. 15(6). P. 692-7.

16. *Yanagawa B., Holmes S.D., Henry L., Hunt S., Ad N.* Outcome of concomitant Cox-maze III procedure using an argon-based cryosurgical system: a single-center experience with 250 patients // *Ann Thorac Surg.* 2013. 95(5):1633-1639. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.02.015.

17. *January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. et al.* AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // *J Am Coll Cardiol.* 2014. 64(21):e1-76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.

#### Контактная информация:

**Нурбай Жанар**, MD, докторант PhD, Председатель совета молодых ученых, Врач кардиохирург АО «НИИ Кардиологии и внутренних болезней» г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Айтеке би 120.

**e-mail:** zhanar256@gmail.com

**Mob.phone:** 8 701 800 82 96

Получена: 26 Февраля 2023 / Принята: 21 Мая 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.006

УДК 616-089:611.018.26:616-092.9

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО ДИАМЕТРА КАНЮЛИ ДЛЯ ЛИПОСАКЦИИ У КРОЛИКОВ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Илона Л. Пак**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4388-1982>

**Мейрамбек С. Аскар**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5978-2989>

**Дмитрий А. Ключев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2012-2227>

**Евгений К. Камышанский**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8975-3612>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан.

### Резюме

**Актуальность:** Определение диаметра канюли, наиболее подходящего для липосакции, имеет большое значение с точки зрения как качества и состава полученного материала, так и удобства практического применения. Ранее опубликованные работы показали, что использование канюль с диаметром 2,5 мм и более, способствует сохранению более естественной структуры жировой ткани по сравнению с канюлями 1 и 2 мм. Имеется прямая зависимость между процентом содержания соединительно-тканых волокон в липоаспирате и диаметром канюли. Отсутствие четких критериев при выборе канюли для липосакции является одним из ограничений для получения общепринятых протоколов липосакции с последующим использованием жировой ткани.

**Цель:** Клиническое и гистоморфометрическое определение оптимального диаметра канюли для забора пахового липоаспирата в экспериментальном исследовании на кроликах.

**Материалы и методы:** Дизайн исследования – эксперимент. Исследование проводилось на кроликах, животные были разделены на 4 группы. Всем кроликам проводилась липосакция по методу Колумана. Были использованы канюли диаметром 1.0мм, 2.0мм, 3.0мм, 4.0мм. Во время операции подсчитывалось количество возвратно-поступательных движений в 1 минуту и количество случаев закупорки канюли. Далее проводились макроскопическая и гистоморфометрическая оценки жирового липоаспирата.

**Результаты:** Средний объем полученного материала в группах со средним и большим диаметром канюли составил 2,5см<sup>3</sup> и 2,8см<sup>3</sup>, а в группах с минимальным и малым диаметром канюли 0,5см<sup>3</sup> и 1,6см<sup>3</sup>. Во всех группах среднее относительное количество жировой ткани составило 90-95%, а среднее относительное количество фиброзной ткани - менее 10%.

В группах с минимальным, малым диаметром канюли средний размер фрагментов стромы был менее 1мм, а в группе с большим диаметром канюли в 37,5% случаев средний размер фрагментов был 1-1,5 мм, а 25% случаев превышал 1,5 мм. Артефакты во всех группах занимали не более 10% площади, менее 2% артефакты занимали в группах со средним и большим диаметром канюли в 50% и 80% случаев соответственно.

**Выводы:** Гистоморфометрический анализ и оценка по системе субъективных критериев показали, что выбор канюли диаметром 3 мм позволяет получить липоаспират с равномерно распределенной фиброзной тканью оптимального размера.

**Ключевые слова:** гистология, анализ, жировая ткань, эксперимент, фрагмент.

### Abstract

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL DETERMINATION OF THE OPTIMAL CANNULA DIAMETER FOR LIPOSUCTION IN RABBITS: EXPERIMENTAL STUDY

**Ilona L. Pak**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4388-1982>

**Meirbek S. Askarov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5978-2989>

**Dmitriy A. Klyuev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2012-2227>

**Yevgeniy K. Kamyshansky**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8975-3612>

<sup>1</sup> Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan.

**Relevance:** Determining the diameter of the cannula most suitable for liposuction is of great importance from the point of view of both the quality and composition of the resulting material and the convenience of practical use. Previously published studies have shown that the use of cannulas with a diameter of 2.5 mm or more contributes to the preservation of a more natural structure of adipose tissue compared to cannulas 1 and 2 mm. There is a direct relationship between the percentage of connective-woven fibers in the lipoaspirate and the diameter of the cannula. The lack of clear criteria of choosing a



cannula for lipoaspiration is one of the limitations for obtaining generally accepted lipoaspiration protocols with subsequent use of adipose tissue.

**Objective:** Clinical and histomorphometric determination of the optimal cannula diameter for inguinal lipoaspirate sampling in an experimental study on rabbits.

**Materials and methods:** Study design – experiment. The study was conducted on rabbits, the animals were divided into 4 groups. All rabbits underwent liposuction using the Columan method. Cannulas with a diameter of 1.0mm, 2.0mm, 3.0mm, 4.0mm were used. During the operation, the number of reciprocating movements per 1 minute and the number of cases of blockage of the stables were counted. Next, macroscopic and histomorphometric assessments of the fat lipoaspirate were carried out.

**Results:** The average volume of the obtained material in the groups with medium and large cannula diameter was 2.5 cm<sup>3</sup> and 2.8 cm<sup>3</sup>, and in the groups with minimum and small cannula diameter 0.5 cm<sup>3</sup> and 1.6 cm<sup>3</sup>. In all groups, the average relative amount of adipose tissue was 90-95%, and the average relative amount of fibrous tissue was less than 10%.

In groups with a minimal, small cannula diameter, the average size of stroma fragments was less than 1mm, and in the group with a large cannula diameter in 37.5% of cases, the average size of fragments was 1-1.5 mm, and 25% of cases exceeded 1.5 mm. Artifacts in all groups occupied no more than 10% of the area, less than 2% of artifacts they were occupied in groups with medium and large diameter cannula in 50% and 80% of cases, respectively.

**Conclusions:** Histomorphometric analysis and evaluation according to a system of subjective criteria showed that the choice of a cannula with a diameter of 3 mm makes it possible to obtain a lipoaspirate with evenly distributed fibrous tissue of optimal size.

**Keywords:** *histology, analysis, adipose tissue, experiment, fragment.*

Түйіндеме

## ҚОЯНДАРДАҒЫ ЛИПОСАКЦИЯ ҮШІН ОҢТАЙЛЫ КАНЮЛА ДИАМЕТРІН КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ АНЫҚТАУ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫ ЗЕРТТЕУ

**Илона Л. Пак<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4388-1982>

**Мейрамбек С. Аскаров<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5978-2989>

**Дмитрий А. Ключев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2012-2227>

**Евгений К. Камышанский<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8975-3612>

<sup>1</sup> «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ,  
Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** Липосакцияға ең қолайлы канюляның диаметрін анықтау, алынған материалдың сапасы мен құрамы жағынан да, тәжірибелік қолдану ыңғайлылығы тұрғысынан да үлкен маңызға ие.

Осыған дейін жарияланған жұмыстарда диаметрі 2,5 мм немесе одан да үлкен канюляларды қолдану, 1 және 2 мм канюлялармен салыстырғанда май тінінің табиғи құрылымын сақтауға ықпал ететінін көрсетті. Липоаспираттағы дәнекер тін талшықтарының пайызы мен канюляның диаметрі арасында тікелей байланыс бар.

Липоаспирацияға арналған канюляны таңдаудың нақты критерийлерінің жоқтығы, майлы тіндерді қолдану үшін липоаспирацияның жалпы қабылданған хаттамаларды алудың шектеулерінің бірі болып табылады.

**Мақсат:** Қояндарға жүргізілген экспериментті зерттеуде шап липоаспиратын жинау үшін оңтайлы канюля диаметрін клиникалық және гистоморфометриялық анықтау.

**Материалдар мен әдістері:** Зерттеу дизайны - эксперимент. Зерттеу қояндарға жүргізілді, жануарлар 4 топқа бөлінді. Барлық қояндарға Колуман әдісі бойынша липосакция жасалды. Диаметрі 1,0 мм, 2,0 мм, 3,0 мм, 4,0 мм канюлялар қолданылды. Операция кезінде 1 минут ішіндегі кері-алды қозғалыс саны және канюляның бітеліп қалу сандары есептелді.

Одан әрі майлы липоаспиратқа макроскопиялық және гистоморфометриялық бағалау жүргізілді.

**Нәтижелер:** Орташа және үлкен канюля диаметрі бар топтарда алынған материалдың орташа көлемі 2,5 см<sup>3</sup> және 2,8 см<sup>3</sup>, ал ең минималды және кіші диаметрі 0,5 см<sup>3</sup> және 1,6 см<sup>3</sup> топтарда алынған. Барлық топтарда май тінінің орташа салыстырмалы мөлшері 90-95%, ал талшықты тіннің орташа салыстырмалы мөлшері 10% -дан аз болды. Канюляның минималды диаметрі бар топтарда строма фрагменттерінің орташа мөлшері 1 мм-ден аз болды, ал үлкен диаметрі бар топта 37,5% жағдайда фрагменттің орташа өлшемі 1-1,5 мм, ал 25% жағдайда 1,5 мм-ден асты.

Барлық топтардағы артефактілер аумағы 10%-дан аспады, 2%-дан азын орташа және үлкен канюля диаметрі бар топтардағы артефактілер сәйкесінше 50% және 80% жағдайда алды.

**Қорытындылар:** Гистоморфометриялық талдау және субъективті критерийлер жүйесі бойынша, бағалау диаметрі 3 мм канюляны таңдау оңтайлы өлшемдегі біркелкі таралған талшықты тінді липоаспират алуға мүмкіндік беретінін көрсетті.

**Түйін сөздер:** *гистология, талдау, майлы тін, эксперимент, фрагмент.*

**Библиографическая ссылка:**

Пак И.Л., Аскарлов М.С., Ключев Д.А., Камышанский Е.К. Клинико-морфологическое определение оптимального диаметра канюли для липосакции у кроликов: экспериментальное исследование // Наука и Здоровоохранение. 2023. 3(Т.25). С. 47-54. doi 10.34689/SH.2023.25.3.006

Pak I.L., Askarov M.S., Klyuev D.A., Kamyshansky E.K. Clinical and morphological determination of the optimal cannula diameter for liposuction in rabbits: experimental study // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 47-54. doi 10.34689/SH.2023.25.3.006

Пак И.Л., Аскарлов М.С., Ключев Д.А., Камышанский Е.К. Қояндардағы липосакция үшін оңтайлы канюла диаметрін клиникалық және морфологиялық анықтау: эксперименталды зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 47-54. doi 10.34689/SH.2023.25.3.006

**Введение**

Определение диаметра канюли, наиболее подходящего для забора липоасpirата, имеет большое значение с точки зрения как качества и состава полученного материала, так и удобства практического применения канюли. Размер канюли является одним из основных факторов, влияющих на качественные характеристики полученного липоасpirата для дальнейшего использования жировой ткани [1,3,8,6,10]. На сегодняшний день вопрос о наилучшем диаметре канюли для забора липоасpirата остается дискуссионным. Ранее опубликованные работы показали, что использование канюль с диаметром 2,5 мм и более, способствует сохранению более естественной структуры жировой ткани по сравнению с канюлями диаметром 1 и 2 мм [8,10,5]. Имеется прямая зависимость между процентом содержания соединительно-тканых волокон в липоасpirате и диаметром канюли. Отсутствие четких критериев при выборе канюли для липоасpirации является одним из ограничений для получения общепринятых протоколов липоасpirации с последующим использованием жировой ткани.

**Целью исследования** было клиническое и гистоморфометрическое определение оптимального диаметра канюли для забора пахового липоасpirата в экспериментальном исследовании на кроликах.

**Материалы и методы**

Дизайн исследования – эксперимент. Использование животных для этого исследования было одобрено комиссией по биоэтике НАО «Медицинский

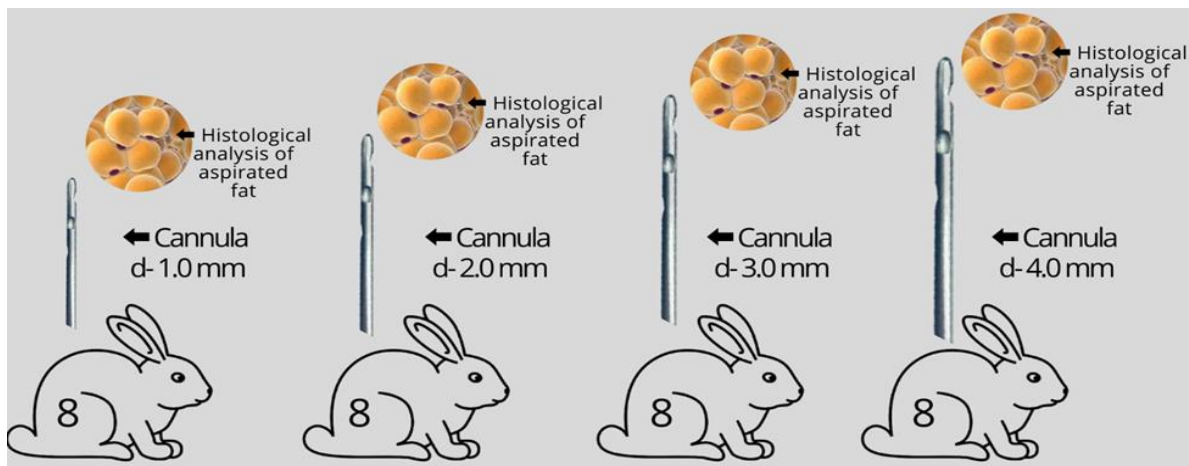
университет Караганды», Протокол №53 от 15.03.2021 года и были соблюдены требования национального законодательства [2,1] и рекомендации Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [10].

*Модели животных*

В настоящем исследовании использовали 32 кролика калифорнийской породы, все животные молодые (возраст до 7 месяцев) массой 2940 ± 159 г. Пол животных в эксперименте не учитывался.

*Хирургические процедуры*

Животные были разделены на четыре равные группы по 8 животных в каждой. Все кролики получили одинаковые хирургические процедуры. Общая анестезия индуцировалась с помощью комбинации кетамина 35 мг/кг и ксилазина 5 мг/кг, который вводили внутримышечно. Жировую ткань получали методом Колумана из жировой клетчатки паховой области животных. Липоасpirат собирали методом ручной аспирации с использованием канюль (Newmed, Пакистан) и шприцев Luer-Lock, объемом 10 мл. Были использованы канюли с одним центральным и двумя боковыми отверстиями, внутренний диаметр канюли и диаметр каждого из отверстий составлял 1.0мм, 2.0мм, 3.0мм, 4.0мм. Все хирургические вмешательства выполнялись одним и тем же хирургом. Во время процедуры забора жировой ткани для каждого случая подсчитывали частоту возвратно-поступательных движений в 1 минуту и частоту случаев закупорки канюль.



**Рисунок 1. Схема забора и анализа липоасpirата.**  
(Figure 1. Adipose tissue sampling scheme).

*Макроскопическое исследование*

Фрагменты жировой ткани, полученные из каждого образца, были исследованы под увеличением в операционной после экстракции и сфотографированы. Далее липоаспираты оставляли на 10 минут для декантации, надосадочную жидкость экстрагировали, а затем жировую ткань помещали в шприцы объемом 5 см<sup>3</sup> для измерения объема. Полученное количественное значение переводили в полуколичественную шкалу в соответствии со следующей градацией (0 баллов - менее 1см<sup>3</sup>, 1 балл - 1-2см<sup>3</sup>, 2 балла - 2-3см<sup>3</sup>, 3 балла - более 3 см<sup>3</sup>). После измерения каждый образец направляли на гистологическое исследование.

*Гистологическое исследование.**Подготовка и обработка объектов исследования*

Объектом для гистологического исследования являлась жировая и стромально-сосудистая фракции полученного липоаспирата после декантации. Материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине. Далее укладывали в гистологические кассеты толщиной не более 5 мм, проводили в тканевом процессоре карусельного типа для получения парафиновых блоков. С каждого парафинового блока получали репрезентативные гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали по стандартному протоколу гематоксилином и эозином.

*Морфометрическое исследование*

Критерии полуколичественной оценки гистологических срезов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Система полуколичественной оценки гистологических срезов.**

(Table 1. The system of semi-quantitative evaluation of histological sections).

Критерии оценки	Шкала оценки			
	0	1	2	3
Описание				
<i>Качественные характеристики полученного липоаспирата</i>				
Относительное количество жировой ткани в липоаспирате, %	< 50	50-75	75-90	> 90
Относительное количество фиброзной ткани в липоаспирате, %	< 10	50-75	75-90	> 90
Размер фрагментов стромы (фиброзной ткани, коллагеновых волокон), мм	-	< 1	1-1,5	> 1,5
Относительное количество артефактов (деструктурированная жировая ткань), %	< 2	2-10	10-30	< 30
<i>Практичность использования на единицу времени (1 мин)*</i>				
Трудозатраты на выполнение одной операции	Легкое напряжение без усилия	Требует умеренного напряжения и затрат сил	Требует усиленного напряжения и затрат сил	Сложно применять в рутинной практической деятельности
Частота возвратно-поступательных движений	< 300	300-400	400-500	> 500
Частота закупорки канюли	-	1-2	3-4	> 5
* - средний балл, включающий среднее арифметическое трудозатрат на единицу времени, частоты возвратно-поступательных движений, частоты повторного введения канюли после промывания				

Относительное количество жировой и стромально-сосудистой фракций в составе липоаспирата рассчитывали по суммарной площади, занимаемой тканями на гистологических срезах по отношению к площади гистологического среза. К артефактам относили ткань с нарушенным морфологическим паттерном, характерным для механического повреждения (деструкция жировой ткани).

Основные морфометрические измерения и фотографирование проводилось с помощью микроскопа «Carl Zeiss» с цифровым цветным микрофотографированием и программным обеспечением «Image». Гистоморфометрическая оценка гистологических препаратов проводилась слепым методом двумя независимыми патологами на увеличении объектива микроскопа (x100), за результат был принят балл, составляющий среднее арифметическое значение.

Статистический анализ проводили при помощи критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность (Йетса), при небольшом количестве наблюдений (меньше 5) использовался точный критерий Фишера. Статистическую обработку данных проводили с

использованием программного обеспечения для статистического анализа IBM SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y). Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты****Сравнительная характеристика качества полученного материала в исследуемых группах**

В таблице 2 и диаграмме 1 представлены средние баллы полуколичественной оценки качественных характеристик полученного липоаспирата при использовании канюль различного диаметра.

Средний объем полученного материала в группах со средним и большим диаметром канюли составил 2,5см<sup>3</sup> и 2,8см<sup>3</sup> соответственно, а в группах с минимальным и малым диаметром канюли 0,5см<sup>3</sup> и 1,6см<sup>3</sup>.

Во всех исследуемых группах среднее относительное количество жировой ткани в липоаспирате во всех группах составило 90-95%, а среднее относительное количество фиброзной ткани - менее 10%.

В группах с минимальным, малым диаметром канюли средний размер фрагментов стромы (фиброзной ткани, коллагеновых волокон) был менее 1мм, а в группе с

большим диаметром канюли в 37,5% случаев средний размер фрагментов был 1-1,5 мм, а 25% случаев превышал 1,5 мм,

Артефакты (деструктурированная жировая ткань) во всех группах занимали не более 10% площади, при

этом менее 2% артефакты занимали в группах со средним и большим диаметром канюли в 50% и 80% случаев соответственно.

Таблица 2.

**Сравнительная характеристика качественных показателей полученного липоасpirата и клинической оценки практичности процедуры забора жировой ткани при использовании канюль различного диаметра.**

(Table 2. Comparative characteristics of the qualitative indicators of the obtained lipoaspirate and the clinical evaluation of the practicality of the procedure for taking adipose tissue using cannulas of different diameters).

Критерии оценки	Тип канюли			
	1	2	3	4
<b>Качественные характеристики полученного липоасpirата</b>				
Объем полученного материала, см <sup>3</sup>	0,5±0,5	1,6±0,5	2,5±0,5	2,8±0,5
Относительное количество жировой ткани в липоасpirате, %	2,9±0,4	2,8±0,5	2,9±0,4	2,6±0,5
Относительное количество фиброзной ткани в липоасpirате, %	0,1±0,4	0,3±0,5	0,3±0,5	0,5±0,5
Размер фрагментов стромы (фиброзной ткани, коллагеновых волокон), мм	0,4±0,5	0,6±0,5	0,9±0,4	1,8±1,0
Артефакты (деструктурированная жировая ткань), %	1,0±0,0	0,4±0,5	0,5±0,5	0,4±0,5
<b>Практичность использования на единицу времени (5 мин)*</b>				
Трудозатраты на единицу времени	2,9±0,3	2,6±0,5	1,3±0,5	1,1±0,4
Частота возвратно-поступательных движений	2,9±0,4	2,9±0,2	0,9±0,6	0,6±0,5
Частота введения (закупорки) канюли	2,8±0,5	2,5±0,5	1,0±0,9	0,9±0,6
* - средний балл, включающий среднее арифметическое трудозатрат на единицу времени, частоты возвратно-поступательных движений, частоты повторного введения канюли после промывания				

**Сравнительная субъективная оценка практичности использования канюль с различным диаметром**

В таблице 2 представлены средние балы полуколичественной оценки субъективной оценки практичности использования канюль с различным диаметром.

Средний балл практичности использования в группах с минимальным и малым диаметром канюли составил 2,9 балла и 2,7 балла соответственно, в группах со средним и большим диаметром канюль - 1,1 балла и 0,9 балла.

Трудозатраты на единицу времени в группах с минимальным и малым диаметром канюли в среднем оценивались в 2,9 балла и 2,6 балла соответственно, а в группах со средним и большим диаметром - 1,3 балла и 1,1 балла.

Частота возвратно-поступательных движений при аспирации жировой ткани в группах с минимальным и малым диаметром канюли составила 2,9 балла, а в группах со средним и большим диаметром канюль – 0,9 балла и 0,6 балла.

В группе с минимальным и малым диаметром канюли средняя частота возвратно-поступательных движений при аспирации более 500 наблюдалась в 87,5% случаев и 62,5% случаев. Частота возвратно-поступательных движений при аспирации в группах со средним и большим диаметром канюли менее 300 выявлена 25% и 37,5% случаев соответственно.

Частота введения (закупорки) канюли в группах с минимальным и малым диаметром канюли составила

2,8 балла и 2,5 балла, в группах со средним и большим диаметром канюль – 1,0 балла и 0,9 балла. При этом в группе с минимальным и малым диаметром канюли более 5 случаев закупорки канюли наблюдалось в 75% и 50% случаев соответственно, а в группах со средним и большим диаметром канюли случаи закупорки канюли, встречались только в 25% и 37,5% случаев.

**Выводы**

Нами проведено сравнительное морфологическое исследование качественных характеристик пахового липоасpirата кроликов и субъективной оценки процедуры забора жировой ткани при использовании канюль различного диаметра в эксперименте на животных.

Наиболее значимым результатом исследования является установление в эксперименте канюли диаметром 3 мм, как наиболее подходящей и удобной для процедуры получения пахового липоасpirата кроликов.

Важным результатом нашего эксперимента явилось то, что канюля диаметром 3 мм позволяет за единицу времени (1 мин) забрать достаточный объем липоасpirата с оптимальным соотношением жировой и фиброзной ткани. Мы обнаружили, что при применении канюли диаметром 3мм можно за 1 минуту получить средний объем материала, статистически значимо не отличающийся от объема, полученного канюлей диаметром 4мм, но значительно превышающий объем материала, получаемый при использовании канюль минимального и малого диаметра (p<0,05).

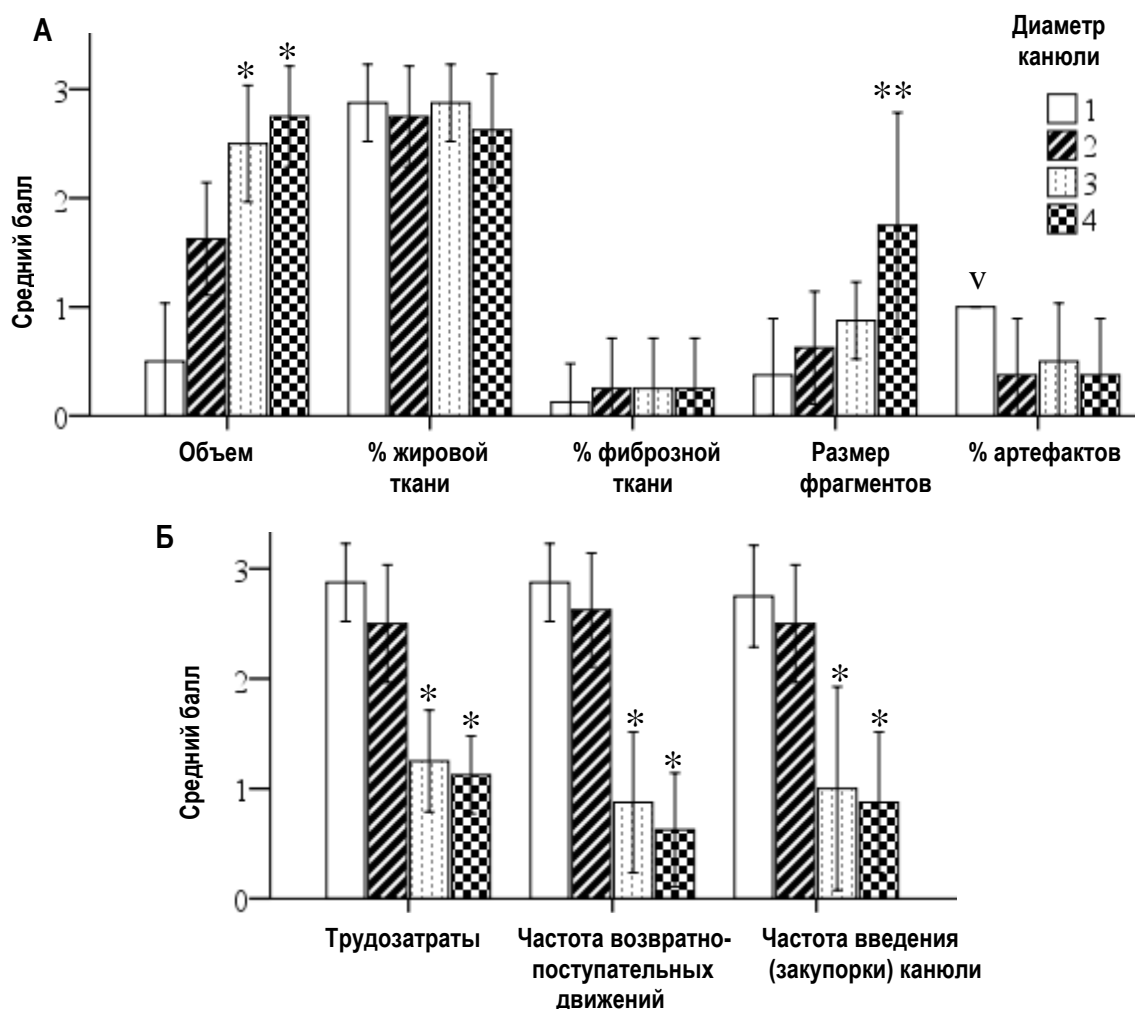


Диаграмма 1. Сравнительная характеристика качественных характеристик полученного липоаспирата и субъективной оценки процедуры забора жировой ткани при использовании канюль различного диаметра.

**А. Качественные характеристики полученного материала.**

**Б. Субъективная оценка процедуры забора жировой ткани.**

\* - статистически значимые отличия от канюли с диаметром 1 мм и 2 мм ( $p < 0,05$ )

\*\* - статистически значимые отличия от канюли с диаметром 1 мм, 2 мм и 3 мм ( $p < 0,05$ )

v - статистически значимые отличия от канюли с диаметром 2 мм, 3 мм и 4 мм ( $p < 0,05$ )

(Diagram 1. Comparative characteristics of the qualitative characteristics of the obtained lipoaspirate and the subjective assessment of the procedure for taking adipose tissue using cannulas of different diameters.

A. Qualitative characteristics of the obtained material.

B. Subjective assessment of the procedure for taking adipose tissue.

\* - statistically significant differences from a cannula with a diameter of 1 mm and 2 mm ( $p < 0,05$ )

\*\* - statistically significant differences from a cannula with a diameter of 1 mm, 2 mm and 3 mm ( $p < 0,05$ )

v - statistically significant differences from a cannula with a diameter of 2 mm, 3 mm and 4 mm ( $p < 0,05$ ).

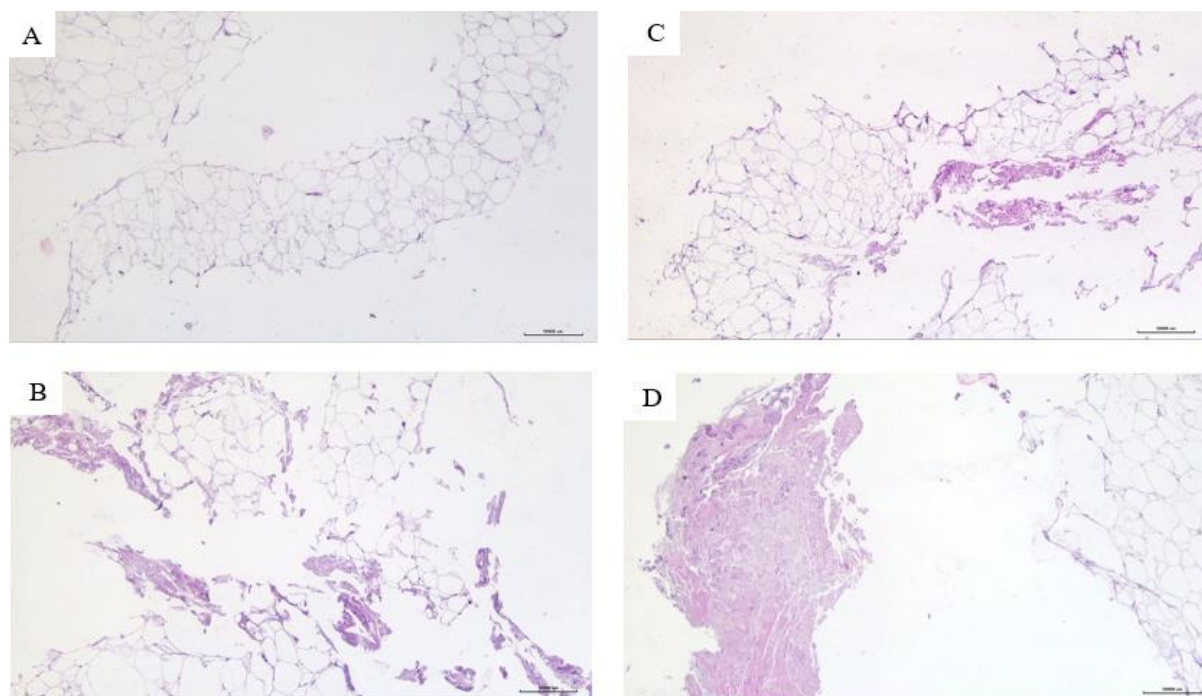
Количество фиброзной ткани имеет важное клиническое значение для последующего использования липоаспирата. Было показано, что кроме жировой ткани для улучшения свойств липоаспирата необходима фиброзная ткань, обеспечивающая механическую поддержку и богатая стромально-сосудистым компонентом [11,7,4]. Размер фрагментов фиброзной ткани также оказывает влияние на качество полученного липоаспирата и возможности его применения. Идеальный микрофрагмент фиброзной ткани должен быть достаточно большим, чтобы содержать достаточное количество мезенхимальной ткани, но не должен препятствовать диффузии питательных веществ. В нашем исследовании показано,

что использование канюль диаметром 3 мм и 4 мм позволяет забрать липоасpirат, содержащий около 10% фиброзной ткани (8,9% и 9,3% соответственно), однако размер фрагментов фиброзной ткани при использовании канюли №3 представлен фрагментами не превышающими 1,5 мм (в среднем около 1 мм), тогда как при использовании канюли 4 мм определялись отдельные крупные фрагменты фиброзной ткани (до 2,5 мм), распределенные неравномерно ( $p < 0,05$ ).

Механическое фракционирование жировой ткани приводит к ухудшению ее нативных свойств, так как каждое повторное механическое повреждение приводит к образованию большого количества разрушенных адипоцитов и клеточного мусора, которые могут повлиять

на приживление трансплантата и окончательный результат хирургического вмешательства. Мы считаем, что выбор канюли диаметром 3 мм позволяет получить

липоаспират с равномерно распределенной фиброзной тканью оптимального размера, не требующий дополнительной обработки - «ready-to-use».



**Рисунок 2.** Гистологический паттерн полученного липоаспирата. Окраска гематоксилин и эозин. x100. А. Мелкие фрагменты жировой ткани. Группа с диаметром канюли 1 см. Окраска гематоксилин и эозин. x100. В. Мелкие фрагменты деструктурированной жировой ткани и фиброзной ткани. Группа с диаметром канюли 2 мм. Окраска гематоксилин и эозин. x100. С. Мелкие фрагменты жировой ткани и фиброзной фракции до 1мм. Группа с диаметром канюли 3мм. Окраска гематоксилин и эозин. x100. D. Мелкие фрагменты жировой ткани и крупный фрагмент фиброзной фракции более 1,5мм. Группа с диаметром канюли 4мм. Окраска гематоксилин и эозин. x100.

*(Figure 2. Histological pattern of the obtained lipoaspirate. Staining hematoxylin and eosin. x 100. A. Small fragments of adipose tissue. A group with a cannula diameter of 1 cm. Staining hematoxylin and eosin. x 100. B. Small fragments of degraded adipose tissue and fibrous tissue. A group with a cannula diameter of 2 mm. Staining hematoxylin and eosin. x 100. C. Small fragments of adipose tissue and fibrous fraction up to 1 mm. A group with a cannula diameter of 3 mm. Staining hematoxylin and eosin. x 100. D. Small fragments of adipose tissue and a large fragment of a fibrous fraction of more than 1.5 mm. A group with a cannula diameter of 4 mm. Staining hematoxylin and eosin. x 100).*

Также мы показали, что использование канюли с крупным диаметром субъективно характеризуется более высоким практическим удобством в применении. Использование данных канюль при заборе жировой ткани не требовало дополнительных усилий и изменения темпа рабочих движений. Мы обнаружили, что при использовании канюли диаметром 3мм трудозатраты, частота возвратно-поступательных движений при аспирации жировой ткани и частота случаев закупорки канюли статистически значимо не отличались от данных критериев при использовании канюли диаметром 4 мм, но были значительно ниже, чем при использовании канюль минимального и малого диаметра ( $p < 0,05$ ). Таким образом, использование канюли диаметром 3,0мм является оптимальным для практического применения, способствуя снижению трудозатрат хирурга и уменьшению механической травматизации области оперативного вмешательства.

К сильным сторонам данного исследования относится определение в эксперименте на животных наиболее подходящего диаметра канюли для забора наибольшего количества липоаспирата, пригодного для последующего использования.

Также в исследовании имеется ряд ограничений, в частности нами было исследовано ограниченное

количество канюль с различным диаметром, не проводилась сравнительная характеристика процедуры забора жировой ткани несколькими хирургами с различных анатомических областей. Дальнейшие исследования в данном направлении позволят расширить знания для последующего улучшения процедуры забора жировой ткани и ее использования.

Гистоморфометрический анализ и оценка по системе разработанных субъективных критериев показали, что выбор канюли диаметром 3 мм для забора пахового липоаспирата у кроликов позволяет получить липоаспират с равномерно распределенной фиброзной тканью оптимального размера - «ready-to-use».

**Вклад авторов:**

Пак И.Л. - поиск литературы, сбор данных, статистическая обработка, написание драфт версии, описательная часть, переписка с редакцией журнала.

Камышанский Е.К. - научное руководство, внесение замечаний в драфт версию, утверждение итоговой версии.

Аскарлов М.С. - систематизация ретроспективных данных, рецензия статьи.

Клюев Д.А. - сбор данных, формальный анализ

**Финансирование:** Сторонними организациями финансирование не осуществлялось.

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



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

#### Литература:

1. Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 11.12.2020 г. № ҚР ДСМ-248/2020. «Об утверждении правил проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, клиничко-лабораторных испытаний медицинских изделий для диагностики вне живого организма (in vitro) и требования к клиническим базам и оказания государственной услуги Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий» Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 14 декабря 2020 года № 21772. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021772/info>, (Дата обращения: 09.12.2022)

2. Стандарт надлежащей лабораторной практики (GLP). Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 мая 2015 года № 392 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик» Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 30 июня 2015 года № 11506. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506>, (Дата обращения: 28.01.2023)

3. Beck D.O., Davis K., Rohrich R.J. Enhancing lipoaspirate efficiency by altering liposuction cannula design // *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014. №2. P.222.

4. Bluguermann C., Wu L., Petrigliano F., McAllister D., Miriuka S., Evseenko D.A. Novel aspects of parenchymal-mesenchymal interactions: From cell types to molecules and beyond // *Cell Biochem Funct*. 2013. №31. P.271–280.

5. Campbell G.-L., Laudenslager N., Newman J. The effect of mechanical stress on adipocyte morphology and metabolism // *Am. J. Cosmet. Surg*. 1987. №4. P. 89-94.

6. Canizares O., Thomson J.E., Allen R.J. et al. The effect of processing technique on fat graft survival. *Plast Reconstr Surg*. 2017. №140. P.933.

7. Del Vecchio D., Rohrich R.J. A classification of clinical fat grafting: different problems, different solutions // *Plast Reconstr Surg*. 2012. №130. P.511-22.

8. Erdim M., Tezel E., Numanoglu A., et al. The effects of the size of liposuction cannula on adipocyte survival and the optimum temperature for fat graft storage: an experimental study // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009. №62. P.1210.

9. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for. Experimental and Other Scientific Purposes\*. Strasbourg, 18.III.1986. <https://rm.coe.int/168007a67b>, (accessed: 14.02.2022)

10. Gause T.M., Kling R.E., Sivak W.N. et al. Particle size in fat graft retention: A review on the impact of harvesting technique in lipofilling surgical outcomes. *Adipocyte*. 2014. №3. P.273–279

11. Kato H., Mineda K., Eto H., Doi K., Kuno S., Kinoshita K., Kanayama K., Yoshimura K. Degeneration, regeneration, and cicatrization after fat grafting: dynamic total tissue remodeling during the first 3 months // *Plast Reconstr Surg*. 2014. №133. P.303-13.

12. Kirkham J.C., Lee J.H., Medina M.A., 3rd, et al. The impact of liposuction cannula size on adipocyte viability // *Ann Plast Surg*. 2012. 69. p.479.

13. Ozsoy Z., Kul Z., Bilir A. The role of cannula diameter in improved adipocyte viability: a quantitative analysis // *Aesthet Surg J*. 2006. №26(3). P.287-9.

#### References: [1-2]

1. Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 11, 2020 No. KR DSM-248/2020. "On approval of the Rules for Conducting Clinical Trials of Medicines and Medical Devices, clinical and laboratory tests of Medical Devices for diagnostics outside a Living Organism (in vitro) and Requirements for Clinical Databases and the Provision of Public Services for the Issuance of Permits for Conducting clinical trials and (or) testing of pharmacological and Medicinal Products, medical Devices" [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 11, 2020 No. ҚР ДСМ-248/2020. "On approval of the rules for conducting clinical trials of medicines and medical devices, clinical and laboratory tests of medical devices for diagnostics outside a living organism (in vitro) and requirements for clinical facilities and the provision of public services Issuance of a permit for conducting clinical trials and (or) testing of pharmacological and medicinal products, medical devices" Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on December 14, 2020 No. 21772. registered with the Ministry of Justice Of the Republic of Kazakhstan on December 14, 2020 No. 21772. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021772/info>, (accessed: 04.02.2022)] [in Russian]

2. Standart nadlezhashhej laboratornoj praktiki (GLP). Prikaz Ministra zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya Respubliki Kazahstan ot 27 maja 2015 goda № 392 «Ob utverzhdenii nadlezhashhih farmacevitcheskih praktik» Zaregistrovan v Ministerstve justicii Respubliki Kazahstan 30.06.2015 goda № 11506. [The Standard of Good Laboratory Practice (GLP). from the Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated May 27, 2015 No. 392 "On approval of appropriate pharmaceutical practices" was registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan] on 30.06.2015 No.11506. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506>, (accessed: 28.01.2023) [in Russian]

#### Контактная информация:

Пак Илона Леонидовна - докторант PhD, НАО «Медицинский Университет Караганды», Республика Казахстан;

Почтовый индекс: 050006, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40

Email: dr.park@bk.ru

Телефон: 87007409999





Түйіндеме

## ЛИПОФИЛИНГ ҮШІН ТРОМБОЦИТТЕРМЕН БАЙЫТЫЛҒАН ПЛАЗМАНЫ ОПЕРАЦИЯ АЛДЫНДА ҚОЛДАНУ

Илона Л. Пак<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4388-1982>

Мейрамбек С. Аскараров<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5978-2989>

Дмитрий А. Ключев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2012-2227>

Евгений К. Камышанский<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8975-3612>

<sup>1</sup> «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ,  
Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** Липофилинг күн сайын адам денесінің кез келген бөлігін дерлік көлемде толтырудың танымал әдісіне айналуға. Дегенмен, майлы тіндерді толтырғыш ретінде пайдалану май жасушаларының талшықты алмасуы және апоптозы нәтижесінде май трансплантатының төмен өмір сүру деңгейі түрінде ұзақ мерзімді перспективада өзінің шектеулеріне ие.

**Мақсаты:** бұл зерттеудің мақсаты стандартты липофилинг протоколы бар топтарда және қояндардағы тромбоциттерге бай плазмамен имплантация аймағын имплантацияға дейін өңдеу кезінде май трансплантатының өмір сүру жылдамдығын салыстырмалы морфологиялық бағалау болды.

**Әдістері:** ғылыми жұмыста 24 аталық қоян қолданылды, оларда құлақ қалқаншасы аймағына майлы аутоотрансплантат тері астына имплантация жасалды. Барлық жағдайлар тромбоциттерге бай плазмамен емдеу әдісіне байланысты 3 топқа бөлінді. 3 ай (90 күн) экспозициядан кейін май аутоотрансплантатының макроскопиялық және гистологиялық зерттеуі жүргізілді.

**Нәтижелер:** имплантация аймағын операцияға дейінгі және аутоотрансплантаттың операция ішілік өңдеу топтарын интраоперациялық ем жүргізбеген топпен салыстырғанда көлемнің статистикалық маңызды сақталуы және гистологиялық қалыпты май аутоотрансплантаты байқалды.

**Қорытынды:** тромбоциттерге бай плазманы имплантация алдында қолдану операция ішілік өңдеудің стандартты әдісін айтарлықтай жақсартады, имплантация аймағында гипоксиялық-ишемиялық, фиброздық және қабыну зақымдану дәрежесінің төмендеуімен ангиогенезді жоғарылату арқылы аутоотрансплантат майының өмір сүру жылдамдығын арттырады.

**Түйінді сөздер:** липофилинг, PRP, гистология, имплантация, талдау, майлы тін, эксперимент, фрагмент.

### Библиографическая ссылка:

Пак И.Л., Аскараров М.С., Ключев Д.А., Камышанский Е.К. Предоперационное применение плазмы обогащенной тромбоцитами при липофиллинге // Наука и Здоровоохранение. 2023. 3(Т.25). С. 55-63. doi 10.34689/SH.2023.25.3.007

Pak I.L., Askarov M.S., Klyuev D.A., Kamyshansky E.K. Preoperative use of platelet-rich plasma for lipofilling // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 55-63. doi 10.34689/SH.2023.25.3.007

Пак И.Л., Аскараров М.С., Ключев Д.А., Камышанский Е.К. Липофилинг үшін тромбоциттермен байытылған плазманы операция алдында қолдану // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 55-63. doi 10.34689/SH.2023.25.3.007

### Введение

Главный недостаток жировой аутоотрансплантации - это низкая выживаемость трансплантата, вызывающая необходимость повторных трансплантаций. Через 3 месяца после оперативного вмешательства остаточный объем жирового трансплантата составляет от 20% до 80-90% введенного объема [19,7]. В научной литературе существует три основных гипотезы об этиологии и факторах послеоперационного уменьшения объема трансплантата, к ним относят: жизнеспособность введенных жировых клеток, нарушение ангиогенеза и степень фиброза.

Применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), является многообещающим подходом для увеличения выживаемости жирового трансплантата [14,20]. PRP - это концентрированная плазма, полученная из собственной крови пациента, которая содержит высокие концентрации тромбоцитов по сравнению с кровью. Текущее научно

подтвержденное использование PRP включает лечение хронических язв, применение в челюстно-лицевой хирургии, ортопедической и травматологической хирургии, косметической и пластической хирургии, хирургии ожогов. Показано, что местное применение PRP на поврежденной коже животных и человека обладает регенерирующими свойствами.

**Цель исследования** - изучить влияние предоперационной обработки зоны имплантации PRP и интраоперационного добавления PRP к липотрансплантату на выживаемость трансплантата, его макроскопический и гистологический паттерны в эксперименте на кроликах.

### Материалы и методы

#### Дизайн исследования

Протокол слепого рандомизированного исследования in vivo был одобрен комиссией по биоэтике НАО «Медицинский университет Караганды» (протокол № 53 от 15.03.2021) и контролировался

ветеринаром, чтобы не нарушать этические принципы исследования на животных и избежать травм или страданий. Условия содержания животных во время эксперимента соответствовали международным и национальным рекомендациям [1,2,11].

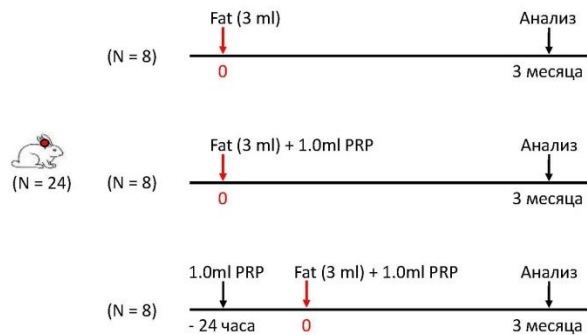
Размер выборки был рассчитан с использованием метода Монте-Карло с марковскими цепями [3] с учетом наличия животных в виварии клиники медицинского университета, обоснованного увеличения количества случаев и этических соображений по минимизации использования животных в экспериментах.

Животные случайным образом были разделены на три равные группы по 8 животных:

группа без PRP (-/-) - жировой трансплантат без обработки;

группа PRP (-/+) - жировой трансплантат с интраоперационной PRP-обработкой;

группа PRP (+/+) - предоперационная обработка зоны имплантации PRP (за 24 часа до операции в зону имплантации была сделана инъекция 1 мл PRP) и жировой трансплантат с интраоперационной PRP-обработкой (Рисунок 1)



**Рисунок 1. Дизайн исследования.**  
(1. Research design)

Всем животным проведена операция липофилинг по методу Колумана [4-6], забор жировой ткани производился из паховой области кроликов, имплантировался в уши кроликов. Животные были умерщвлены через 3 месяца после хирургического вмешательства. Ни одного животное не умерло в период исследования.

**Животные**

В работе были использованы 24 самца беспородных белых кроликов в возрасте 5-6 месяцев, массой тела 3.1-3.5кг. Они размещались в клетках по одному животному в стерильной среде с регулируемой температурой 22±2С° с 12-часовым циклом свет/темнота и минимальной относительной влажности 40%. Крыс кормили стандартным гранулированным кормом, доступ к воде был свободным.

**Подготовка PRP**

PRP получали с использованием специальных пробирок, содержащих 1 мл цитрата натрия в качестве антикоагулянта. 10 мл периферической крови, взятой из краевой вены уха кролика, центрифугировали в течение 10 минут при 1700 G. Использовали средний слой PRP, после этого полученную массу будем центрифугировать при 800 g в течение еще 10 мин, чтобы отделить осадок

PRP от бедной тромбоцитами плазмы, получая PRP с плотностью тромбоцитов 1,2 × 10<sup>8</sup> клеток [13].

**Хирургические процедуры**

Все кролики получили одинаковые хирургические процедуры. Общая анестезия индуцировалась с помощью комбинации кетамина 35 мг/кг и ссилазина 5 мг/кг, который вводили внутримышечно. Липоаспират собирали из паховой области животных с использованием канюль с одним центральным и двумя боковыми отверстиями, внутренний диаметр канюли и диаметр каждого из отверстий составлял 3.0мм. Объем липоаспирата измеряли стерильным шприцем. Кожа ушей кроликов была выбрана в качестве реципиентного участка для имплантации жирового аутоотрансплантата. Отсутствие подкожной жировой клетчатки в этой области облегчает иссечение трансплантатов. Подкожная имплантация 3мл (2.76mlg) липоаспирата выполнялась канюлей 3.0мм. Все хирургические вмешательства выполнялись одним и тем же лицом.

**Макроскопическое исследование**

Жировые аутоотрансплантаты были исследованы в операционной сразу после иссечения и сфотографированы. Жировой аутоотрансплантат из левого уха каждого из животных отделяли от фиброзной ткани и фасций. После визуальной макроскопической оценки измеряли объем жирового трансплантата путём погружения его в мерную пробирку с физиологическим раствором [18,30,31] и затем взвешивали его с помощью настольных электронных весов.

**Гистологическое исследование**

**Подготовка и обработка объектов исследования**

Объектом для гистологического исследования являлся иссеченный из контралатерального (правого) уха каждого из животных жировой трансплантат.

После фиксации в 10% формалине материал подвергался обработке химическими реактивами (изопропиловый спирт, ксилол, парафиновая среда) в тканевом процессоре по стандартизованному протоколу лаборатории. После ориентации материала в гистокассетах, материал заливался в парафин с формированием блоков для гистологической нарезки материала.

Окраску гематоксилином и эозином использовали для определения общего морфологического паттерна, оценки воспаления и ангиогенеза.

Для гистологической оценки фиброза использовали окраску трихромом Массона, служащую для обнаружения повышенного количества коллагена.

**Гистоморфометрическая оценка гистологического паттерна, воспаления и ангиогенеза**

Морфометрический анализ проводился двумя независимыми исследователями без информации о принадлежности животного к группе и проведенном вмешательстве.

Гистопатологический анализ проводился на продольном сечении жировой ткани, включающем центральную «некротическую» зону и парацентральную «регенерирующую» зону для каждого образца в каждой группе на увеличении x400.

**Гистопатологические паттерны:**

«физиологическая жировая ткань» - жировая ткань без морфологических отклонений, состоящая из адипоцитов правильной формы и одинакового размера;

«кистозная дегенерация» - жировая ткань, состоящая из кист малого/среднего размера, а также адипоцитов, имеющих больший диаметр по сравнению с нормальными адипоцитами и неправильную форму;

«фиброзная ткань» - аморфная и дезорганизованная соединительная ткань, развивающаяся, как правило, из-за некротического события, а также соединительная ткань, сходная с физиологической соединительной тканью.

Каждый гистопатологический паттерн оценивался на всей площади среза в парацентральной и центральной зоне: 0 баллов – отсутствует, 1 балл – менее 15%, 2 балла – 15-30%, 3 балла – 30-50%, 4 балла – 50-90%, 5 баллов – более 85% площади гистологического среза.

**Интерпретация шкалирования паттерна жирового аутооттрансплантата:**

0-1 балл - паттерн ткани минимальный или отсутствует;

2-3 балла – фокальный паттерн;

4 балла – диффузный паттерн;

5 баллов – преобладающий паттерн.

**Воспаление** - количественная оценка воспалительных клеток (полиморфоядерные гранулоциты, лимфоциты и макрофаги) проводилась на всей площади среза парацентральной и центральной зоны: 0 – отсутствует, 1 – до 10 клеток, 2 – от 11 до 30 клеток, 3- от 31 до 50 клеток, 4

– более 50 клеток, подсчет в наиболее изменённом участке гистологического среза  $\times 100$ .

**Ангиогенез** оценивали путём подсчёта среднего количества сосудов для каждого образца в центральной и парацентральной зоне в каждой группе на 10 полей зрения на увеличении  $\times 10$ .

Основные морфометрические измерения и фотографирование проводилось с помощью микроскопа «Carl Zeiss» с цифровым цветным микрофотографированием и программным обеспечением «Image». Гистоморфометрическая оценка гистологических препаратов проводилась слепым методом двумя независимыми патологами на увеличении объектива микроскопа ( $\times 40$ ,  $\times 100$ ), за результат был принят балл, составляющий среднее арифметическое значение.

**Статистический анализ**

Статистический анализ проводили при помощи критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность (Йетса), использовался критерий Манна-Уитни. Статистическую обработку данных проводили с использованием IBM SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y.). Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты**

**Макроскопическое исследование выживаемости жировых аутооттрансплантатов.** Макроскопическое исследование выживаемости жировых аллотрансплантатов показало гетерогенные морфологические изменения в исследуемых группах (Таблица 1, Рисунок 2).

Таблица 1.

**Сравнительная морфологическая характеристика выживаемости массы и объема жирового аллотрансплантата.**

(Table 1. Comparative morphological characteristics of the survival rate of the mass and volume of the fat allograft).

	А			В			С		
	без PRP (-/-) n = 8	PRP (-/+) n = 8	$p$	без PRP (-/-) n = 8	PRP (+/+) n = 8	$p$	PRP (-/+) n = 8	PRP (+/+) n = 8	$p$
Weight	%	15.5 (14.75-18.25)	0.005	15.5 (14.75-18.25)	43.5 (38.75-51.0)	0.0001	26.5 (21.75-34.0)	43.5 (38.75-51.0)	0.015
	gr	0.43 (0.41-50.0)		0.43 (0.41-50.0)	1.20 (1.07-1.41)		0.73 (0.60-0.94)	1.20 (1.07-1.41)	
Volume	%	8.5 (6.5-10.5)	0.0001	8.5 (6.5-10.5)	42.0 (34.25-47.75)	0.0001	25.5 (22.8-34.3)	42.0 (34.25-47.75)	0.010
	ml	0.26 (0.20-0.32)		0.26 (0.20-0.32)	1.26 (1.03-1.43)		0.77 (0.68-1.03)	1.26 (0.91-1.43)	

без PRP (-/-) - группа без PRP обработки зоны трансплантации и жирового аллотрансплантата;

PRP (-/+) – группа только с интраоперационной PRP обработкой жирового аллотрансплантата;

PRP (+/+) - группа с предоперационной PRP обработкой зоны трансплантации и интраоперационной PRP обработкой жирового аллотрансплантата.

\* данные представлены как Me (Q1; Q3).

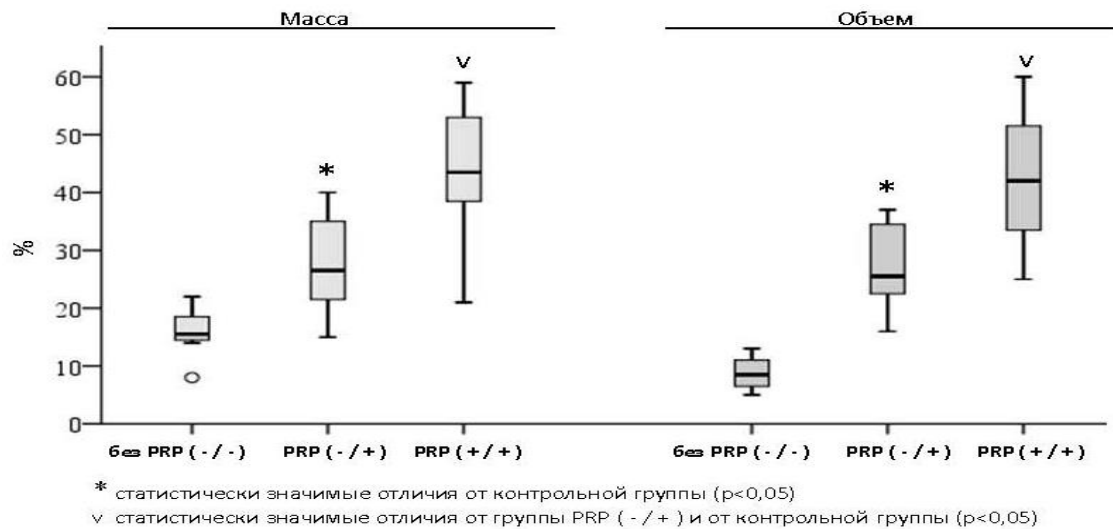
Статистически значимыми считались результаты со значениями  $p < 0.05$ .

В группе аутооттрансплантации жировой ткани без PRP (-/-) макроскопический паттерн жирового аутооттрансплантата характеризовался выраженным снижением массы (сохранение  $\approx 1/7$  исходной массы) и еще более значительным уменьшением объема (сохранение  $\approx 1/12$  исходной массы) жирового аллотрансплантата (15.5(14.75-18.25) и 8.5(6.5-10.5) % соответственно).

В группе интраоперационной обработки аутооттрансплантата PRP (-/+) макроскопический паттерн

жирового аутооттрансплантата характеризовался сохранением около 1/4 массы и объема жирового аутооттрансплантата (26.5(21.75-34.0) и 25.5(22.8-34.3) % соответственно).

В группе предоперационной обработки зоны имплантации (PRP) и интраоперационной обработки аутооттрансплантата (PRP) наблюдалось сохранение около 1/2 массы и объема жирового аутооттрансплантата (43.5(38.75-51.0) и 42.0(34.25-47.75) % соответственно).



**Рисунок 2. Сравнительная морфологическая характеристика выживаемости жировых аллотрансплантатов.**  
 (Figure 2. Comparative morphological characteristics of the survival rate of fat allografts).

**Гистологическое исследование**

Сравнительная гистоморфометрическая оценка гистологического паттерна жирового аллотрансплантата в экспериментальных группах исследования

В группе аутотрансплантации жировой ткани без PRP (-/-) гистологический паттерн в центральной и парацентральной зоне жирового аутотрансплантата характеризовался абсолютным преобладанием фиброзной ткани над жировой тканью. Среднее значение площади фиброзной ткани составило  $3.63 \pm 0.52$ , что характерно для крупноочагового и диффузного повреждения. Диффузное повреждение наблюдалась в 5 случаях (62.5%), фокальное 3 в случаях (37.5%). Случаев с минимальным паттерном фиброза и случаев с отсутствием фиброза выявлено не было. Физиологическая жировая ткань в 100% случаев была представлена очагово ( $2.5 \pm 0.53$ ), также отмечалось большое количество кист малого и среднего размера и адипоцитов неправильной формы, имеющих больший диаметр по сравнению с нормальными адипоцитами. Очаги фокальной и диффузной кистозной дегенерации были представлены фокально 5(62.5%) и диффузно 3(37.5%), средний балл составил  $2.38 \pm 0.52$ .

В группе интраоперационной обработки аутотрансплантата PRP (-/+) гистологический паттерн в центральной и парацентральной зоне жирового аутотрансплантата характеризовался умеренным преобладанием жировой ткани над фиброзной тканью. Морфологически жировая ткань преимущественно состояла из адипоцитов правильной формы и одинакового размера. Среднее значение площади физиологической жировой ткани составило  $3.88 \pm 0.64$ : в 1 случае (12.5%) физиологическая жировая ткань была преобладающим паттерном, в 5 случаях (62.5%) диффузным паттерном, в 2 случаях (25%) была представлена фокально. Кистозная дегенерация с формированием мелких кист была представлена фокально  $1.38 \pm 0.52$ . Фиброзная ткань была представлена единичными тяжами с миксоидной дегенерацией, расположенными преимущественно в центральной зоне. Среднее значение площади фибротического повреждения ткани составило  $1.13 \pm 0.64$ , что характерно для минимального и фокального

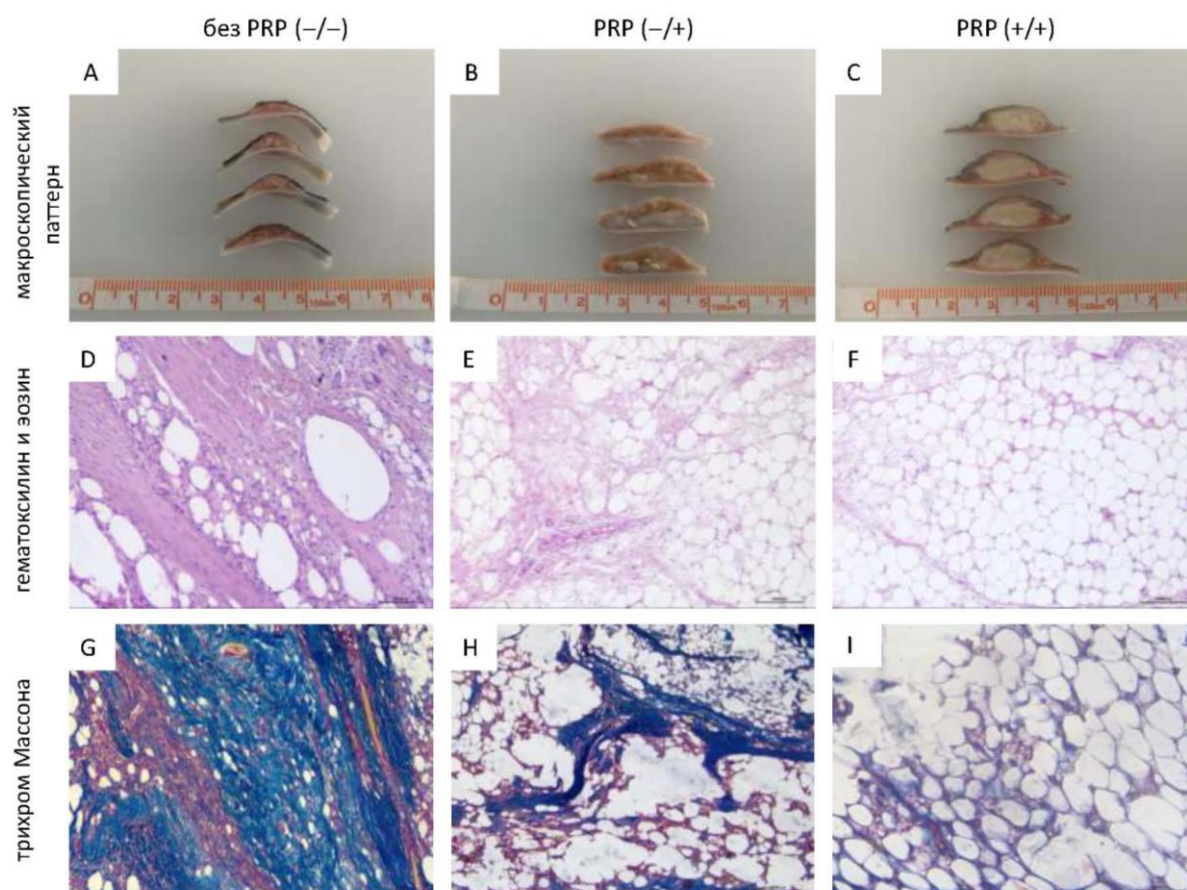
повреждения. Минимальное повреждение наблюдалась в 5 случаях (62.5%), фокальное повреждение в 2 случаях (25.0%). В 1 случае (12.5%) фиброза выявлено не было.

В группе группа с предоперационной PRP обработкой зоны трансплантации и интраоперационной PRP обработкой жирового аллотрансплантата (+/+) гистологический паттерн в центральной и парацентральной зоне жирового аутотрансплантата характеризовался преимущественно физиологической жировой тканью без морфологических отклонений. Среднее значение площади физиологической жировой ткани составило  $4.38 \pm 0.74$ : в 4 случаях (50%) физиологическая жировая ткань была преобладающим паттерном, в 3 случаях (37.5%) диффузным паттерном, в 1 случае (12.5%) жировая ткань была представлена фокально. Среднее значение площади фибротического повреждения ткани составило  $0.63 \pm 0.74$ , что характерно для отсутствия и минимального повреждения. В 4 случаях (50%) в центральной и парацентральной зонах жирового аутотрансплантата фиброз отсутствовал и в остальных случаях отмечался минимальный нитевидный паттерн фиброзных септ, разделяющие жировую ткань на псевдодольки.

Сравнительная гистоморфометрическая характеристика реактивного воспалительного паттерна. В группе аутотрансплантации жировой ткани без PRP (-/-) в 7 случаях (87.5%) было выявлено хроническое неактивное воспаление: очаговое (балл 2) в 37.5% случаев и в 50 % случаев наблюдались только рассеянные единичные воспалительные клетки (балл 1). Случаев с диффузной инфильтрацией иммунными воспалительными клетками выявлено не было.

В группе интраоперационной обработки аутотрансплантата PRP (-/+) в 4 случаях (50%) наблюдались единичные лимфоциты (балл 1), в 4 случаях (50%) иммунных воспалительных клеток не наблюдалось.

В группе группа с предоперационной PRP обработкой зоны трансплантации и интраоперационной PRP обработкой жирового аутотрансплантата (+/+) в 3 случаях (37.5%) наблюдались единичные лимфоциты (балл 1), в 5 случаях (37.5%) иммунные воспалительные клетки отсутствовали.



**Рисунок 2. Макроскопический и гистологический паттерны через 3 месяца после липотрансплантации.**

(Figure 2. Macroscopic and histological patterns 3 months after lipotransplantation).

D, G - диффузный фиброз, представленный аморфной и дезорганизованной соединительной тканью с единичными адипоцитами и жировыми крупными вакуолями, образованными из разрушенных адипоцитов и очаговыми скоплениями иммунных воспалительных клеток.

E, H - физиологическая жировая ткань с очаговой кистозной дегенерацией и тяжистыми разрастаниями соединительной ткани с миксоидной дегенерацией и пучками тонкостенных микрососудов.

F, I - преимущественно физиологическая жировая ткань без морфологических отклонений, состоящая из адипоцитов правильной формы и одинакового размера, с единичными кистами, микрососудами и очаговыми разрастаниями соединительной ткани.

#### Сравнительная гистоморфометрическая характеристика ангиогенеза

В группе аутоперитрансплантации жировой ткани без PRP (-/-) и группе интраоперационной обработки аутоперитрансплантата PRP (-/+) отмечались единичные, неравномерно распределенные преимущественно в парацентральной зоне, тонкостенные сосуды микрососуды ( $1.63 \pm 0.91$  и  $2.25 \pm 0.46$ ). В группе группа с предоперационной PRP обработкой зоны трансплантации и интраоперационной PRP обработкой жирового аутоперитрансплантата (+/+) отмечались пучки сосудов ( $4.88 \pm 1.81$ ), распределенные более равномерно и расположенные как в центральной, так и парацентральной зонах жирового аутоперитрансплантата.

#### **Обсуждение**

В данном исследовании проведена сравнительная оценка выживаемости жирового аутоперитрансплантата с характеристикой макроскопического и гистологического паттернов центральной и парацентральной зоны трансплантата при предоперационной PRP-обработке зоны имплантации и интраоперационной PRP-обработке трансплантата в эксперименте на кроликах.

Во-первых, мы показали, что применение метода предоперационной PRP-обработки зоны имплантации улучшает выживаемость жирового аутоперитрансплантата в сравнении с группой без PRP обработки ( $p=0.0001$  и  $p=0.0001$  для массы и объема соответственно) и группой с интраоперационной PRP-обработкой жирового трансплантата ( $p=0.015$  и  $p=0.01$  для массы и объема соответственно).

Ранее несколько исследований на животных продемонстрировали положительное влияние PRP на исход жирового трансплантата [16,23,24,25,26]. Мы полагаем, что в нашем исследовании механизм улучшения выживаемости жировой ткани может быть связан с взаимным синергическим усилением действия PRP-обработки места имплантации предоперационно и обработки жирового трансплантата интраоперационно.

Во-вторых, мы показали, что предоперационная PRP-обработка зоны имплантации улучшает гистологический паттерн жирового аутоперитрансплантата за счет меньшего образования фиброза и минимизации воспалительной активности ( $p<0.05$ ). В группе PRP (-/-), центральная и парацентральная области имплантата, не занятые интактными адипоцитами через



3 месяца были заняты фиброзом или кистами. Эти вакуоли и кисты, возникающие из разрушенных адипоцитов возможно, будут резорбированы макрофагами и позже вызовут фиброз. Это еще больше уменьшит объем остаточного жирового трансплантата. Поскольку мы наблюдали значительно более высокую

долю этих нежелательных тканей в жировых трансплантатах без предимплантационной PRP подготовки, мы полагаем, что более длительный период наблюдения может показать более значительное уменьшение объема жирового трансплантата в группах PRP (-/-) и PRP (-/+).

Таблица 2.

**Гистоморфометрическая характеристика жирового аллотрансплантата.**

(Table 2. *Histomorphometric characteristics of the fat allograft*).

	A			B			C		
	Без PRP (-/-) n = 8	PRP (-/+) n = 8	<i>p</i>	без PRP (-/-) n = 8	PRP (+/+) n = 8	<i>p</i>	PRP (-/+) n = 8	PRP (+/+) n = 8	<i>p</i>
<b>Гистологические паттерны*</b>									
Физиологическая									
жировая ткань	2.5±0.53	3.88±0.64	<b>0.002</b>	2.5±0.53	4.38±0.74	<b>0.001</b>	3.88±0.64	4.38±0.74	0.195
Кистозная									
дегенерация	3.13±0.83	1.38±0.52	<b>0.001</b>	3.13±0.83	0.50±0.53	<b>0.001</b>	1.38±0.52	0.50±0.53	<b>0.021</b>
Фиброзная ткань	2.25±0.46	1.13±0.64	<b>0.005</b>	2.25±0.46	0.63±0.74	<b>0.001</b>	1.13±0.64	0.63±0.74	0.195
<b>Воспаление**</b>									
Полиморфноядерные									
гранулоциты	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лимфоциты и макрофаги	1.25±0.71	0.50±0.53	0.065	1.25±0.71	0.38±0.52	<b>0.028</b>	0.50±0.53	0.38±0.52	0.721
<b>Ангиогенез***</b>									
	1.63±0.91	2.25±0.46	0.195	1.63±0.91	4.88±1.81	<b>0.005</b>	2.25±0.46	4.88±1.81	<b>0.010</b>

без PRP (-/-) - группа без PRP обработки зоны трансплантации и жирового аллотрансплантата;

PRP (-/+) – группа только с интраоперационной PRP обработкой жирового аллотрансплантата;

PRP (+/+) - группа с предоперационной PRP обработкой зоны трансплантации и интраоперационной PRP обработкой жирового аллотрансплантата.

\* «физиологическая жировая ткань» - жировая ткань без морфологических отклонений, состоящая из адипоцитов правильной формы и одинакового размера;

«кистозная дегенерация» - жировая ткань, состоящая из кист малого/среднего размера, а также адипоцитов, имеющих больший диаметр по сравнению с нормальными адипоцитами и неправильную форму;

«фиброзная ткань» - аморфная и дезорганизованная соединительная ткани, развивающаяся, как правило, из-за некротического события, а также соединительная ткань, сходная с физиологической соединительной тканью.

0 баллов – отсутствует, 1 балл – менее 15%, 2 балла – 15-30%, 3 балла – 30-50%, 4 балла – 50-85%, 5 баллов – более 85% площади гистологического среза.

\*\* 0 – отсутствует, 1 – до 10 клеток, 2 – от 11 до 30 клеток, 3- от 31 до 50 клеток, 4 – более 50 клеток, подсчет в наиболее измененном участке гистологического среза x100

\*\*\* среднее количество сосудов на 10 полей зрения x10

данные представлены как M±SD. Статистически значимыми считались результаты со значениями *p* <0,05.

Гистоморфометрический анализ репаративного паттерна не выявил активного воспалительного, аллергического или некротического паттерна в зоне имплантации с применением PRP-обработки трансплантата и места имплантации. В группе PRP (+/+) количество иммунных воспалительных клеток было статистически значимо ниже в сравнении с группой сравнения без PRP (-/-) (*p*=0.028). Биоконкомплекс PRP-трансплантат является биосовместимым и не вызывает иммунологического ответа макроорганизма, а повышенная концентрация факторов в PRP может играть решающую противовоспалительную роль за счет подавления провоспалительного фактора, что улучшает выживаемость жирового трансплантата. Это согласуется с научными данными о том, что PRP обладает противовоспалительными свойствами, которые могут уменьшить воспаление и отек, которые способствуют дегенерации жирового трансплантата [9].

В-третьих, результаты этого исследования убедительно подтверждают гипотезу авторов о том, что применение метода предоперационной PRP-

обработки зоны имплантации увеличивает васкуляризацию зоны имплантации, что улучшает выживаемость жирового трансплантата. При анализе ангиогенеза мы выявили, что относительное количество микрососудов в группе с PRP (+/+) статистически значимо выше в сравнении с группой сравнения без PRP (-/-) (*p*=0.05), а также с группой PRP (-/+) (*p*=0.01). В группе с предоперационной PRP-обработки зоны имплантации микрососуды имели относительно равномерное распределение как в центральной и парацентральной зоне жирового аутоотрансплантата, тогда как в группах сравнения активный ангиогенез носил неравномерный и хаотичный характер, преимущественно на периферии.

Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований в которых показано, что PRP вызывал усиление ангиогенеза [8,12,28,29], увеличивая плотность сосудов и улучшая их распределение [10,15,17,21,22,27]. Улучшение ангиогенеза может быть связано с факторами роста, присутствующими в PRP.

Васкуляризация тканей - одно из ключевых условий сохранения жирового трансплантата. Сразу после трансплантации пересаженная жировая ткань претерпевает состояние острой ишемии. Ишемия считается основной причиной гибели адипоцитов в жировых трансплантатах и может сделать клетки нежизнеспособными в течение 24 часов [16]. Объединение жировых трансплантатов с PRP увеличивает реваскуляризацию жировых трансплантатов и повышает долю выживших клеток. Первоначально клетки выживают за счет плазматической диффузии питательных веществ и кислорода из окружающих тканей. Неоваскуляризация начинается примерно через 48 часов после трансплантации за счет вставания и повторного соединения капилляров и сосудов между ложем реципиента и трансплантатом [16].

Часть трансплантата, которая не васкуляризуется в течение первых трех дней некротизируется и образует жировые кисты, фиброз и кальцификаты [10,15,27], приводящие к уменьшению объема имплантированного жира. В нашем исследовании васкуляризация в группе PRP (+/+) была значительно лучше в отличие от групп с PRP (-/+) и без PRP, что способствовало поддержанию объема и выживаемости жирового трансплантата. Это различие можно объяснить тем фактом, что предимплантационная PRP-обработка зоны имплантации, вызывающая предимплантационное местное действие и активацию активных факторов (например, цитокинов, факторов роста), может быть более эффективной для активации и ускорения неоваскуляризации в первые дни после имплантации жирового трансплантата, когда роль и значение кислорода наиболее значима, что имеет решающее значение для выживаемости жировой ткани. Мы полагаем, что механизм улучшения выживаемости жировой ткани может быть связан со взаимным усилением двух компонентов, как предимплантационной PRP-подготовкой, так и интраоперационной PRP-обработкой жирового трансплантата, взаимно улучшающих друг друга.

Таким образом, мы показали, что предимплантационная PRP-обработка зоны имплантации улучшает стандартную методику интраоперационной PRP обработки, повышает потенциал ангиогенеза и уменьшает степень гипоксически-ишемического, фибротического и воспалительного повреждения в зоне жировой аутоотрансплантации в эксперименте на кроликах. Мы полагаем, что основной эффект сохранения гистологического паттерна жировой ткани связан с формированием локо-регионального благоприятного микроокружения с активным перфузионным и диффузионным потенциалом стромального каркаса, что способствует сохранению объема жирового трансплантата.

#### **Вклад авторов:**

Пак И.Л. - поиск литературы, сбор данных, статистическая обработка, написание драфт версии, описательная часть, переписка с редакцией журнала.

Камышанский Е.К. - научное руководство, внесение замечаний в драфт версию, утверждение итоговой версии.

Аскарлов М.С. - систематизация ретроспективных данных, рецензия статьи.

Клюев Д.А. - научное руководство, формальный анализ.

**Финансирование:** Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

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

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

#### **Литература:**

1. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-248/2020. «Об утверждении правил проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, клинико-лабораторных испытаний медицинских изделий для диагностики вне живого организма (in vitro) и требования к клиническим базам и оказания государственной услуги Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий» Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 14 декабря 2020 года № 21772. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021772/info>, (Дата обращения: 02.04.2022)
2. Стандарт надлежащей лабораторной практики (GLP). Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 мая 2015 года №392 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик» Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 30 июня 2015 года № 11506. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506>, (Дата обращения: 19.04.2022)
3. *Allgoewer A., Mayer B.* Sample size estimation for pilot animal experiments by using a Markov Chain Monte Carlo approach // *Altern Lab Anim*, (2017). 45(2), pp. 83-90;
4. *Coleman S.R.* Hand rejuvenation with structural fat grafting // *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2002. 110, 1731 discussion 1745.
5. *Coleman S.R.* Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations // *Aesthetic Plastic Surgery*, (1995). 19, p. 421
6. *Coleman S.R.* Structural fat grafts: the ideal filler? // *Clin. Plastic Surgery* (2001). 28, p. 111
7. *Delay E., Garson S., Tousson G. et al.* Fat injection to the breast: technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years // *Aesthet Surg J.*, 2009. 29, pp. 360-376
8. *DeRossi R., Coelho A.C., Mello G.S. et al.* Effects of platelet-rich plasma gel on skin healing in surgical wound in horses // *Acta Cir Bras*. 2009. Jul-Aug, 24(4):276-281.
9. *El-Sharkawy H., Kantarci A., Deady J. et al.* Platelet-rich plasma: growth factors and pro-and anti-inflammatory properties // *J Periodontol*. 2007. 78: 661-669.
10. *Eto H., Kato H., Suga H. et al.* The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes // *Plast Reconstr Surg*. 2012. May, 129(5):1081-1092
11. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes\**. Strasbourg, 18.III.1986. <https://irm.coe.int/168007a67b>, (Дата обращения: 02.02.2023)
12. *Findikcioglu F., Findikcioglu K., Yavuzer R., et al.* Effect of intraoperative platelet-rich plasma and fibrin glue

application on skin flap survival // *J Craniofac Surg*. 2012. Sep, 23(5):1513–1517.

13. *Hersant B., Bouhassira J., SidAhmed-Mezi M., Vidal L., Keophiphath M., Chheangsun B., Niddam J., Bosc R., Le Nezet A., Meningaud J-P., Rodriguez A.M.* // *An International Journal of Surgical Reconstruction*, Should platelet-rich plasma be activated in fat grafts? An animal study, 2018. 71(5), pp. 681-690.

14. *Jin R., Zhang L., Zhang Y.G.* Does platelet-rich plasma enhance the survival of grafted fat? An update review // *Int J Clin Exp Med*. 2013. 6, pp. 252-258

15. *Kato H., Mineda K., Eto H., et al.* Degeneration, regeneration, and cicatrization after fat grafting: dynamic total tissue remodeling during the first 3 months // *Plast Reconstr Surg*, 2014. 133, pp.303e-313e

16. *Liao H.T. Marra K.G., Rubin J.P.* Application of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review // 2014. *Tissue Eng Part B Rev*. 20: 267-276

17. *Li Y., Mou S., Xiao P. et al.* Delayed two steps PRP injection strategy for the improvement of fat graft survival with superior angiogenesis // *Sci Rep* (2020). 10, 5231. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61891-6>

18. *Minn K.W., Min K.H., Chang H. et al.* Effects of fat preparation methods on the viabilities of autologous fat grafts // *Aesthetic Plast Surg.*, 2010, vol. 34 (pg. 626-631.

19. *Missana M.C. et al.* Autologous fat transfer in reconstructive breast surgery: indications, technique and results // *Eur J Surg Oncol*, 2007. 33, pp. 685-690

20. *Modarressi A.* Platelet rich plasma (PRP) improves fat grafting outcomes // *World J Plast Surg*, 2013. 2, pp. 6-13.

21. *Nakamura S., Ishihara M., Takikawa M., et al.* Platelet-rich plasma (PRP) promotes survival of fat-grafts in rats // *Ann Plast Surg*, 2010. 65, pp.101-106

22. *Nishimura T., Hashimoto H., Nakanishi I., Furukawa M.* Microvascular angiogenesis and apoptosis in the survival of free fat grafts // *Laryngoscope*. 2000. Aug, 110(8):1333-8. doi: 10.1097/00005537-200008000-00021. PMID: 10942136.

23. *Oh D.S., Cheon Y.W., Jeon Y.R. et al.* Activated platelet-rich plasma improves fat graft survival in nude mice: a pilot study // *Dermatol Surg*. 2011. 37: 619-625

24. *Pires Fraga M.F., Nishio R.T., Ishikawa R.S. et al.* Increased survival of free fat grafts with platelet-rich plasma in rabbits // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010. 63: e818-e822

25. *Por Y.C., Yeow V.K., Louri N. et al.* Platelet-rich plasma has no effect on increasing free fat graft survival in the nude mouse // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009. 62: 1030-1034

26. *Rodriguez-Flores J., Palomar-Gallego M.A., Enguita-Valls A.B. et al.* Influence of platelet-rich plasma on the histologic characteristics of the autologous fat graft to the upper lip of rabbits // *Aesthetic Plast Surg*. 2011. 35: 480-486

27. *Serra-Mestre J.M., Serra-Renom J.M., Martinez L., et al.* Platelet-rich plasma mixed-fat grafting: a reasonable

prosurvival strategy for fat grafts // *Aesthetic Plast Surg*, (2014). 38, pp.1041-1049

28. *Sönmez T.T., Vinogradov A., Zor F. et al.* The effect of platelet rich plasma on angiogenesis in ischemic flaps in VEGFR2-luc mice // *Biomaterials*. 2013. Ap, 34(11):2674–2682.

29. *Takikawa M., Sumi Y., Ishihara M. et al.* PRP&F/P MPs improved survival of dorsal paired pedicle skin flaps in rats // *J Surg Res*. 2011. Sep, 170(1):e189–96.

30. *Thanik V.D., Chang C.C., Lerman O.Z. et al.* A murine model for studying diffusely injected human fat // *Plast Reconstr Surg*. 2009. 124:74e81

31. *Torio-Padron N., Paul D., von Elverfeldt D., Stark G.B., Huotari A.M.* Resorption rate assessment of adipose tissue-engineered constructs by intravital magnetic resonance imaging // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011. Jan, 64(1):117e22

#### References: [1-2].

1. *Prikaz Ministra zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 11 dekabrya 2020 goda № ҚР DSM-248/2020. «Ob utverzhenii pravil provedeniya klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv i meditsinskikh izdelii, kliniko-laboratorykh ispytaniy meditsinskikh izdelii dlya diagnostiki vne zhivogo organizma (in vitro) i trebovaniya k klinicheskim bazam i okazaniya gosudarstvennoi uslugi Vydacha razresheniya na provedenie klinicheskogo issledovaniya i (iii) ispytaniya farmakologicheskikh i lekarstvennykh sredstv, meditsinskikh izdelii» Zaregistrovan v Ministerstve yustitsii Respubliki Kazakhstan 14 dekabrya 2020 goda № 21772 [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 11, 2020 No. ҚР ДСМ-248/2020. "On approval of the rules for conducting clinical trials of medicines and medical devices, clinical and laboratory tests of medical devices for diagnostics outside a living organism (in vitro) and requirements for clinical facilities and the provision of public services Issuance of a permit for conducting clinical trials and (or) testing of pharmacological and medicinal products, medical devices" Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on December 14, 2020 No. 21772]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021772/info>, (accessed: 02.04.2022)*

2. *Standart nadlezhashchei laboratornoi praktiki (GLP). Prikaz Ministra zdavookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Respubliki Kazakhstan ot 27 maya 2015 goda №392 «Ob utverzhenii nadlezhashchikh farmatsevticheskikh praktik» Zaregistrovan v Ministerstve yustitsii Respubliki Kazakhstan 30 iyunya 2015 goda № 11506 [Good Laboratory Practice (GLP) standard. Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated May 27, 2015 No. 392 "On Approval of Good Pharmaceutical Practices" Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on June 30, 2015 No. 11506]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506>, (accessed: 19.04.2022)*

#### Контактная информация:

**Пак Илона Леонидовна** - докторант PhD, НАО «Медицинский Университет Караганды», Республика Казахстан;

**Почтовый индекс:** 050006, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40

**Email:** dr.park@bk.ru

**Телефон:** 8 700 740 99 99



Получена: 23 Января 2023 / Принята: 02 Июня 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.008

УДК 616:579.6 -615.33 – 161.1

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ В ДВУХ КЛИНИКАХ ГОРОДА БАКУ**

**Нигяр Ф. Муталибова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1868-4995>

**Садраддин А. Атакишизаде**<sup>1</sup>,

**Махира З. Гулиева**<sup>3,4</sup>,

**Сахиб Г. Керимов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8773-8670>,

**Эмин А. Дадашев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7757-848X>

<sup>1</sup> Азербайджанский Государственный Института Усовершенствования врачей им. А. Алиева, Кафедра микробиологии и эпидемиологии, г. Баку, Азербайджан;

<sup>2</sup> Азербайджанский Медицинский Университет, Учебно-хирургическая клиника, г. Баку, Азербайджан;

<sup>3</sup> Международный госпиталь Бонадея, г. Баку, Азербайджан;

<sup>4</sup> Университет Хазар, г. Баку, Азербайджан.

### **Резюме**

**Цель исследования.** В настоящей работе было проведено сравнительное изучение этиологической структуры патогенов, обнаруженных у пациентов международного госпиталя Бонадея г. Баку и учебно-хирургической клиники Азербайджанского Медицинского Университета, и их устойчивости к антибиотикам.

**Материалы и методы.** Обсервационное исследование 107 больных в госпитале Бонадея проводилось с декабря 2020 по июль 2021 года, 171 больного в учебно-хирургической клинике Азербайджанского Медицинского Университета с января по ноябрь 2017 года. Изученные бактериальные штаммы были выделены из мочи, мокроты, раневых отделяемых, крови больных вышеуказанных клиник. Выявление возбудителя проводили с использованием автоматизированного микробиологического анализатора Vitek2 и масс-спектрометра Vitek MS, чувствительность к антибиотикам выявляли диско-диффузионным методом. Для культивирования бактерий были использованы среды Мюллера-Хинтона, Сабуро, кровяной и зозин-метиленовый агар,

**Результаты.** Большинство выявленных возбудителей было представлено бактериями *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.coli*, *Acinetobacter spp.* Резистентность микрофлоры к антибиотикам в указанных стационарах значительно различалась, что, вероятнее всего связано с интенсивностью использования данных препаратов в каждом из них.

**Выводы.** Результаты исследований могут быть использованы для разработки эмпирических схем антибиотикотерапии в многопрофильных стационарах. Достаточно высокий уровень антибиотикорезистентности определяет необходимость раннего выявления механизмов резистентности как для назначения целенаправленной антибактериальной терапии, так и с целью эпидемиологического контроля.

**Ключевые слова:** инфекции, связанные с медицинским вмешательством, антибиотикорезистентность.

### **Abstract**

## **COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF ETIOLOGICAL STRUCTURE AND SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS OF INFECTION AGENTS IN TWO CLINICS OF BAKU**

**Nigyar Mutalibova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1868-4995>

**Sadraddin Atakishizade**<sup>2</sup>,

**Mahira Guliyeva**<sup>3,4</sup>,

**Sakhib Karimov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8773-8670>

**Emin Dadashev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7757-848X>

<sup>1</sup> Azerbaijan State Advanced Training Institute for doctors named after A. Aliyev, Department of microbiology and epidemiology, Baku, Azerbaijan;

<sup>2</sup> Azerbaijan Medical University, Educational-surgical clinic, Baku, Azerbaijan;

<sup>3</sup> International hospital Bonadea, Baku, Azerbaijan;

<sup>4</sup> Khazar University, Baku, Azerbaijan.

**Aim.** In this work, a comparative study of the etiological structure of pathogens found in patients of the Bonadea International Hospital in Baku and the educational-surgical clinic of the Azerbaijan Medical University and their resistance to antibiotics was carried out.

**Materials and methods.** An observational study of 107 patients at the Bonadea International Hospital was conducted from December 2020 to July 2021, 171 patients at the educational-surgical clinic of the Azerbaijan Medical University from January to November 2017. The design of the clinical study was a parallel group study. The studied bacterial strains were isolated from urine, sputum, wound discharge, blood of patients from the above clinics. The pathogen was identified using an automated Vitek2 microbiological analyzer and a Vitek MS mass spectrometer; antibiotic sensitivity was detected by the disk diffusion method. For the cultivation of bacteria, we used the media of Mueller-Hinton, Sabouraud, blood and eosin-methylene agar.

**Results.** Most of the identified pathogens were represented by *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter* spp. The resistance of microflora to antibiotics in these hospitals varied significantly, which is most likely associated with the intensity of the use of these drugs in each of them.

**Conclusion.** The research results can be used to develop empirical antibiotic therapy regimens in multidisciplinary hospitals. A sufficiently high level of antibiotic resistance determines the need for early detection of resistance mechanisms both for the appointment of targeted antibiotic therapy and for the purpose of epidemiological control.

**Key words:** infections associated with medical intervention, antibiotic resistance.

Түйіндеме

## БАКУ ҚАЛАСЫНДАҒЫ ЕКІ КЛИНИКАДА ИНФЕКЦИЯ ҚОЗДЫРҒЫШТАРЫНЫҢ ЭТИОЛОГИЯЛЫҚ ҚҰРЫЛЫМЫНЫҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ СИПАТТАМАСЫ ЖӘНЕ АНТИБИОТИКТЕРГЕ СЕЗІМТАЛДЫҒЫ

Нигяр Ф. Муталибова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1868-4995>

Садраддин А. Атакишизаде<sup>1</sup>,

Махира З. Гулиева<sup>3,4</sup>,

Сахиб Г. Керимов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8773-8670>,

Эмин А. Дадашев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7757-848X>

<sup>1</sup> А.Алиев атындағы Әзірбайжан мемлекеттік дәрігерлерді жетілдіру институты, микробиология және эпидемиология кафедрасы, Баку, Әзірбайжан;

<sup>2</sup> Әзірбайжан медициналық университеті, оқу-хирургиялық клиника, Баку, Әзірбайжан;

<sup>3</sup> Бонадей халықаралық ауруханасы, Баку, Әзірбайжан;

<sup>4</sup> Хазар университеті, Баку, Әзірбайжан.

**Зерттеу мақсаты.** Бұл жұмыста Бонадеядағы халықаралық аурухана науқастарында, Баку және Әзірбайжан медициналық университетінің оқу-хирургиялық клиникасында анықталған қоздырғыштардың этиологиялық құрылымына салыстырмалы зерттеу жүргізілді.

**Материалдар мен әдістер.** 2020 жылдың желтоқсанынан 2021 жылдың шілдесіне дейін Бонадей ауруханасының 107 пациентіне, ал 2017 жылдың қаңтарынан қарашасына дейін Әзірбайжан медициналық университетінің оқу-хирургиялық клиникасының 171 пациентіне обсервациялық зерттеу жүргізілді. Бұл науқастардың зәрінен, қақырығынан, жарадан және қанынан бактериялардың зерттелген штамдары бөлініп алынды. Қоздырғыш Vitek2 автоматтандырылған микробиологиялық анализаторы мен Vitek MS масс-спектрометрі арқылы анықталды, антибиотиктерге сезімталдық дискілік диффузия әдісімен анықталды. Бактерияларды өсіру үшін Мюллер-Хинтон, Сабуро, қан және эозин-метилен агары қолданылды.

**Нәтижелер.** Анықталған қоздырғыштардың көпшілігі - *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.coli*, *Acinetobacter* spp. Бұл ауруханаларда микрофлораның антибиотиктерге төзімділігі айтарлықтай өзгерді, бұл аталған клиникаларда осы препараттарды қолданудың қарқындылығына байланысты болуы мүмкін.

**Қорытынды.** Зерттеу нәтижелері мультидисциплинарлық ауруханаларда антибиотикалық терапияның эмпирикалық схемаларын әзірлеу үшін пайдаланылуы мүмкін. Антибиотиктерге төзімділіктің жоғары деңгейі сезімталдыққа байланысты антибиотикалық терапияны тағайындау мақсатында да, эпидемиологиялық бақылау мақсатында да төзімділік механизмдерін ерте анықтау қажеттілігін көрсетті.

**Түйін сөздер:** медициналық араласумен байланысты инфекциялар, антибиотиктерге төзімділік.

### Библиографическая ссылка:

Муталибова Н.Ф., Атакишизаде С.А., Гулиева М.З., Керимов С.Г., Дадашев Э.А. Сравнительная характеристика этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам возбудителей инфекций в двух клиниках города Баку // Наука и Здоровоохранение. 2023. 3(Т.25). С. 64-70. doi 10.34689/SH.2023.25.3.008

Mutalibova N., Atakishizade S., Guliyeva M., Karimov S., Dadashov E. Comparative characteristics of etiological structure and sensitivity to antibiotics of infection agents in two clinics of Baku // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 64-70. doi 10.34689/SH.2023.25.3.008

Муталибова Н.Ф., Атакишизаде С.А., Гулиева М.З., Керимов С.Г., Дадашев Э.А. Сравнительная характеристика этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам возбудителей инфекций в двух клиниках города Баку // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 64-70. doi 10.34689/SH.2023.25.3.008

**Актуальность.**

Лечение инфекционных патологий в начале XXI века все больше осложняется множественной лекарственной устойчивостью, появлением новых патогенных свойств микроорганизмов, неэффективностью антимикробной терапии у пациентов с ослабленным иммунитетом [2,3,14,17]. Доступность недорогой, эффективной, нетоксичной антибактериальной терапии широкого спектра на протяжении почти 70 лет способствовала развитию культуры терапевтического эмпиризма, в котором не учитывались диагностические технологии [4,18,19]. По данным ВОЗ, примерно в 75% случаев использование антибиотиков не является необходимым и целесообразным [8]. Неудачи в лечении инфекций, связанные с резистентностью патогенных возбудителей, а также появление новых инфекционных заболеваний, являются одной из актуальнейших проблем международного медицинского сообщества.

Понятие неадекватного использования антибиотиков включает как их ненужное назначение, необоснованное продление или сокращение курса лечения, так и применение антибиотиков широкого спектра действия без выявления этиологического агента инфекции [1,5,15].

У пациентов, инфицированных бактериями, устойчивыми к инфекционным заболеваниям, отмечаются более негативные клинические исходы и высокий риск смерти, чем у инфицированных чувствительными к антибиотикам штаммами тех же бактерий [6,11,12].

ВОЗ определила список приоритетных возбудителей для научных исследований и разработок в области создания новых антибиотиков. К возбудителям высокого уровня приоритетности относят представителей *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Enterococcus faecium* и т.д. [16,20]. Во многих странах Евросоюза и Северной Америки разработаны национальные программы по борьбе с распространением антимикробной резистентности.

С учетом растущих показателей полирезистентности микроорганизмов, остается много нерешенных вопросов в области антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций [5,9,13]. С этой точки зрения на первый план выходит необходимость детального изучения этиологической структуры различных бактериальных инфекций и разработки эффективных схем лечения в различных стационарах.

**Цель:** сравнительное изучение этиологической структуры патогенов, обнаруженных у пациентов

международного госпиталя Бонадея города Баку и учебно-хирургической клиники Азербайджанского Медицинского Университета, и их устойчивости к антибиотикам.

**Материалы и методы.** Обсервационное исследование 107 больных в госпитале Бонадея проводилось с декабря 2020 по июль 2021 года, 171 больного в учебно-хирургической клинике Азербайджанского Медицинского Университета с января по ноябрь 2017 года. Дизайн исследования - исследование в параллельных группах (parallel group design).

Изученные бактериальные штаммы были выделены из мочи, мокроты, раневых отделяемых, крови больных вышеуказанных клиник. В госпитале Бонадея выявление возбудителя проводили с использованием автоматизированного микробиологического анализатора Vitek2 и масс-спектрометра Vitek MS (производство Франции, 2015 год) в лаборатории хирургической клиники Азербайджанского Медицинского Университета выявление возбудителя проводилось так же с использованием автоматизированного микробиологического анализатора Vitek2 (производство Франции, 2015 г.). Для культивирования бактерий были использованы среды Мюллера-Хинтона, Сабуро, кровяной и зозин-метиленовый агар.

Чувствительность выделенных микроорганизмов к антибиотикам определялась диско-диффузионным методом с учетом предложений EUCAST.

Руководство учреждений с ходом проведения исследования ознакомлено и не имеет возражений по поводу опубликования данных в открытой печати.

Тема исследования утверждена на заседании департамента естественных наук Университета Хазар (протокол №1 от 30.06.2020 г).

Статистическая обработка результатов проводилась по методу Уилл-Коксона.

**Результаты**

На базе лабораторий вышеуказанных клиник были обследованы образцы мокроты, крови, мочи и раневого отделяемого 171 больного из учебно-хирургической клиники (УХК) Азербайджанского Медицинского Университета, и 107 больных госпиталя Бонадея (ГБ).

Исследование мочи больных из обеих клиник (таб.1) показало, что больше, чем в трети случаев возбудителем инфекции являлась кишечная палочка. В 18,2% случаев в УХК была выявлена *Klebsiella pneumoniae*, в госпитале Бонадея этот показатель составил 31,5%.

Таблица 1.

**Микроорганизмы, выделенные из мочи больных госпиталя Бонадея (ГБ) и учебно-хирургической клиники (УХК).**

(Table 1. Microorganisms isolated from the urine of patients in the Bonadea Hospital (BH) and the Educational-surgical clinic (ESC)).

N	Микроорганизмы	Количество		%		p
		ГБ	УХК	ГБ	УХК	
1.	<i>Escherichia coli</i>	12	18	37,5	40,9	<0,01
2.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	8	31,5	18,2	<0,01
3.	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	3	6,3	6,8	<0,05
4.	<i>Proteus spp.</i>	2	2	6,3	4,5	<0,05
5.	<i>Citrobacter spp.</i>	1	1	3,1	2,3	<0,05
6.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	8	6,3	18,2	<0,01
7.	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2	3,1	4,5	<0,01
8.	<i>Enterococcus spp.</i>	1	1	3,1	2,3	<0,05
9.	<i>Candida spp.</i>	1	1	3,1	2,3	<0,05

В мокроте больных из госпиталя Бонадея в 28,6% случаев была обнаружена *Klebsiella pneumoniae*. В обеих клиниках в почти одинаковом количестве случаев

в мокроте был выявлен золотистый стафилококк (таб.2).

Таблица 2.

**Микроорганизмы, выделенные из мокроты больных госпиталя Бонадея (ГБ) и учебно-хирургической клиники (УХК).**  
(Table 2. Microorganisms isolated from the sputum of patients in the Bonadea Hospital (BH) and the Educational-surgical clinic (ESC)).

N	Микроорганизмы	Количество		%		p
		ГБ	УХК	ГБ	УХК	
1.	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	11	21,4	22	<0,01
2.	<i>Escherichia coli</i>	1	4	7,1	8	<0,01
3.	<i>Enterobacter spp.</i>	1	3	7,1	6	<0,01
4.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	5	28,6	10	<0,01
5.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	9	14,3	18	<0,01
6.	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	6	7,1	12	<0,01
7.	<i>Candida spp.</i>	2	12	14,3	24	<0,01

Бактериемия в крови больных из ГБ в основном была представлена золотистым стафилококком и клебсиеллой. И в УХК у больных золотистый стафилококк так же превалировал в числе случаев

бактериемии (таб. 3). Кроме того, в равном количестве случаев в УХК в крови больных были выявлены *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacter cloacae*.

Таблица 3.

**Микроорганизмы, выделенные из крови больных госпиталя Бонадея (ГБ) и учебно-хирургической клиники (УХК).**  
(Table 3. Microorganisms isolated from the blood of patients at the Bonadea Hospital (BH) and the Educational-surgical clinic (ESC)).

N	Микроорганизмы	Количество		%		P
		ГБ	УХК	ГБ	УХК	
1.	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	12	28,6	38,7	<0,01
2.	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	6	14,3	19,4	<0,01
3.	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	6	14,3	19,4	<0,01
4.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	5	28,6	6,5	<0,01
5.	<i>Candida albicans</i>	1	2	14,3	6,5	<0,05

В раневом отделяемом у больных из УХК в четверти случаев был выявлен золотистый стафилококк. В обоих стационарах выявляемость кишечной палочки из

раневого отделяемого составила свыше 20 % (таб. 4). В 20% случаев раневой инфекции в ГБ возбудителем являлась *Klebsiella pneumoniae*.

Таблица 4.

**Микроорганизмы, выделенные из очагов инфекций, связанных с хирургическими вмешательствами у больных госпиталя Бонадея (ГБ) и учебно-хирургической клиники (УХК).**

(Table 4. Microorganisms isolated from foci of infections associated with surgical interventions in patients of the Bonadea hospital (BH) and the Educational-surgical clinic (ESC)).

N	Микроорганизмы	Количество		%		P
		ГБ	УХК	ГБ	УХК	
1.	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	14	15,0	25,0	<0,01
2.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	9	10,0	16,1	<0,01
3.	<i>Escherichia coli</i>	5	13	25,0	23,2	<0,01
4.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	7	20,0	12,5	<0,01
5.	<i>Enterobacter spp.</i>	1	2	5,0	3,6	<0,05
6.	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	2	5,0	3,6	<0,05
7.	<i>Enterococcus spp.</i>	1	2	5,0	3,6	<0,05
8.	<i>Proteus spp.</i>	2	1	10,0	1,8	<0,05
9.	<i>Candida spp.</i>	1	6	5,0	10,7	<0,01

Как показано на рисунке 5, резистентность *S.aureus* к антибиотикам отличается в ГБ и УХК. Однако резистентность к ампициллину в обоих стационарах была практически одинаковой. При этом устойчивость стафилококка к цефокситину была невысокой и в ГБ, и в УХК.

Резистентность *P.aeruginosa* к гентамицину была почти одинакова в обеих клиниках (рис. 2), однако разная чувствительность была проявлена к меропенему.

Сравнение резистентности возбудителя *A.baumannii* к антибиотикам в обоих стационарах выявила 100%-ную устойчивость к гентамицину (рис. 7). В УХК была обнаружена так же 100%-ная устойчивость *A.baumannii* к амикацину.

У возбудителя *Klebsiella pneumoniae* резистентность к цефтазидиму и пиперациллину была почти одинакова в обеих клиниках (рис 8).

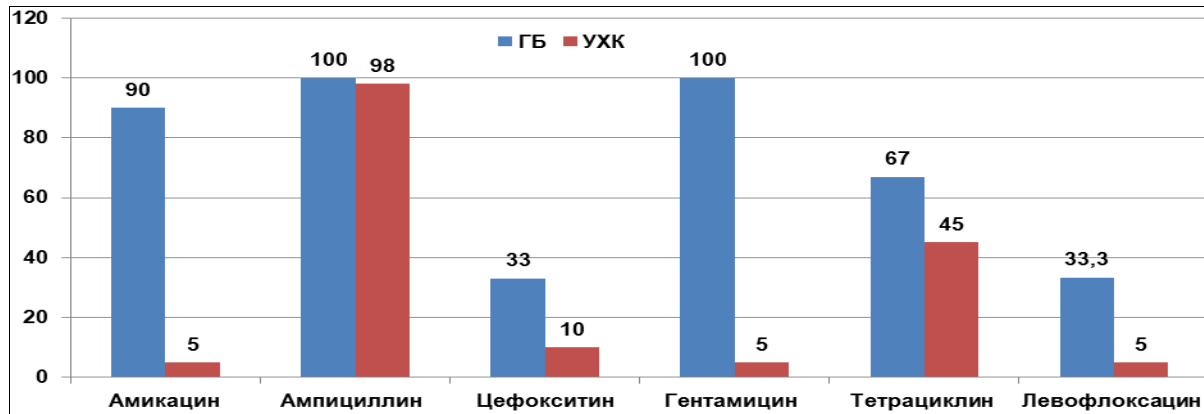


Рисунок 1. Сравнение резистентности *S.aureus* к антибиотикам, (%).  
(Figure 1. Comparison of the *S.aureus* resistance to antibiotics, (%))

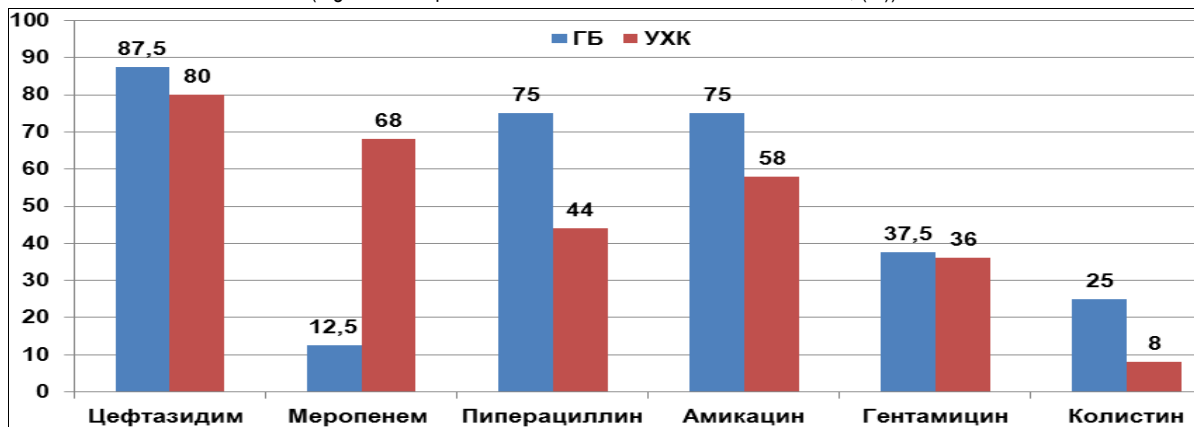


Рисунок 2. Сравнение резистентности *P.aeruginosa* к антибиотикам, (%).  
(Figure 2. Comparison of the *P.aeruginosa* resistance to antibiotics, (%))

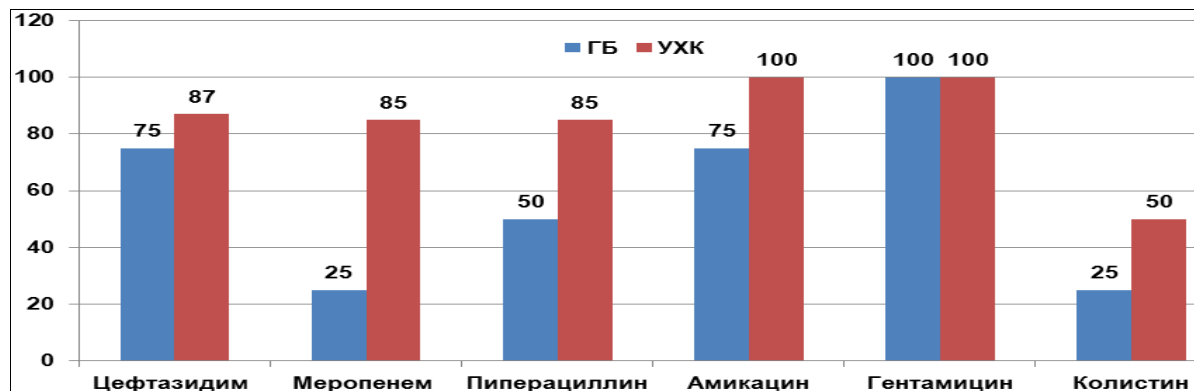


Рисунок 3. Сравнение резистентности *A.baumannii* к антибиотикам, (%).  
(Figure 3. Comparison of the *A.baumannii* resistance to antibiotics, (%))

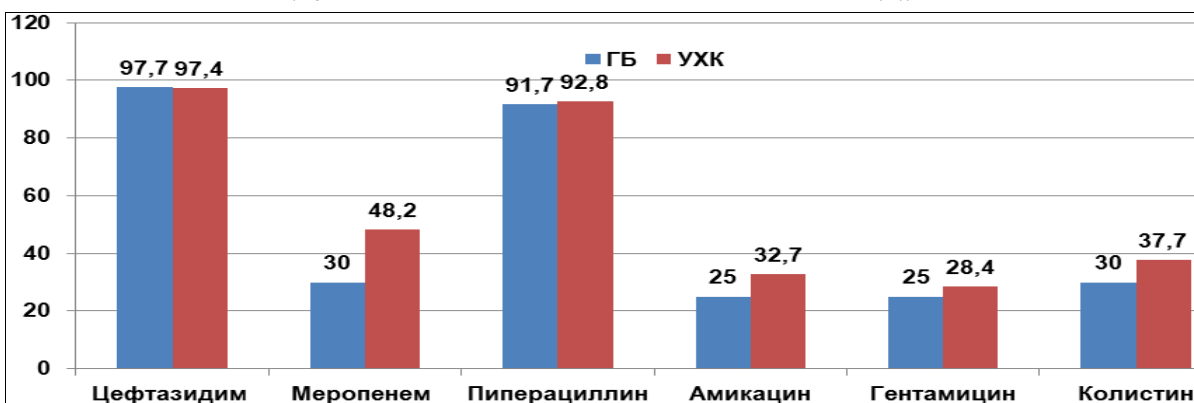


Рисунок 4. Сравнение резистентности *K. pneumoniae* к антибиотикам, (%).  
(Figure 4. Comparison of the *K. pneumoniae* resistance to antibiotics, (%))

### Обсуждение

Результаты исследований показывают, что ведущим этиологическим фактором инфекций в обеих клиниках являются грамотрицательные организмы. В обоих стационарах основными возбудителями пневмоний являются бактерии, представленные видами *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*. Возбудителями инфекций мочевыводящих путей в большинстве случаев в УХК были *E.coli*, *K.pneumoniae* и *P.aeruginosa*, а в ГБ - *E.coli*, *K.pneumoniae*. Бактерии видов *S.aureus*, *A.baumannii* и *Enterobacter cloacae* являются основными возбудителями внутрибольничных септических инфекций в УХК, в ГБ бактериемия чаще всего была вызвана бактериями видов *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *E.cloacae*. Микроорганизмы, выделенные из очагов инфекций, связанных с хирургическими вмешательствами у больных госпиталя Бонадея (ГБ) и учебно-хирургической клиники (УХК) были представлены в основном бактериями видов *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, а также грибами рода *Candida*. Однако выявленные бактерии в большинстве случаев имели разную чувствительность к антибиотикам, при этом в обоих стационарах изоляты *S.aureus* проявили высокую резистентность к ампициллину, *K.pneumoniae* достаточно высокую резистентность к цефтазидиму и пиперациллину, а штаммы *A.baumannii* были абсолютно устойчивыми к гентамицину. В учебно-хирургической клинике выделенные штаммы *A.baumannii* проявили 100%-ную резистентность к амикацину, а в госпитале Бонадея изоляты *S.aureus* были полностью устойчивы к ампициллину и гентамицину.

Более высокая выявляемость *S.aureus* из очагов инфекций, связанных с хирургическими вмешательствами у больных в УХК, свидетельствовала о том, что в указанной клинике лечились пациенты преимущественно с хирургическими инфекциями мягких тканей. О высокой встречаемости штаммов *S.aureus* среди выявленных патогенов от больных учебно-хирургической клиники можно судить и по результатам бактериологического исследования крови – 38,7% от общего числа посевов.

Учитывая, что антибиотики пенициллинового ряда все еще остаются препаратами выбора при терапии стафилококковых инфекций, вызывает серьезную обеспокоенность факт выявления абсолютной устойчивости к ампициллину изолятов *S.aureus*, выделенных от больных госпиталя Бонадея, и достаточно высокой (98%) резистентности стафилококковых штаммов, выделенных от больных УХК. Применение цефалоспоринов II поколения (цефокситин) в нашем исследовании оказалось недостаточно эффективным (рис 1). Полученные результаты исследования устойчивости выделенных нами бактериальных изодятов к антибиотикам пенициллинового ряда наряду с данными о возрастающем количестве [8,19] резистентных штаммов *S.aureus* требуют резервирования стационарами относительно новых антибиотиков (линезолид, хинупристин/далфопристин), обладающих хорошей антистафилококковой активностью, для пациентов, у

которых традиционная терапия является неэффективной или непереносимой.

Следует отметить, что в ходе исследований не выявлено ни одного штамма бактерий, проявившего высокую степень резистентности ко всем тестируемым антибиотикам. При этом выявленные отличия в резистентности микрофлоры (рис.1,2,3,4) к антибиотикам в указанных стационарах, возможно, связаны с интенсивностью использования данных препаратов в каждом из них. Установленный факт свидетельствует о необходимости постоянного мониторинга этиологической структуры возбудителей инфекций и их антибиотикочувствительности в различных стационарах. В госпитале Бонадея, где лечились больные с более тяжелыми хирургическими инфекциями, применялись новые комбинации антибиотиков.

### Заключение

Результаты проведенного нами исследования выявили общие тенденции этиологической структуры инфекций, связанных с хирургическими вмешательствами, а также внутрибольничных инфекций мочевыводящих путей, с данными по нозокомиальным инфекциям, представленными исследователями из разных стран [7,9,10,13].

Значительный уровень антибиотикорезистентности определяет необходимость раннего выявления механизмов резистентности как для назначения целенаправленной антибактериальной терапии, так и с целью эпидемиологического контроля.

Для каждого многопрофильного стационара, где есть отделения, в которых лечатся больные с хирургической инфекцией, должна быть рекомендована разработка протоколов эмпирической антибиотикотерапии на основе данных изучения этиологической структуры возбудителей той или иной инфекции и их устойчивости к антибиотикам. Вследствие различной степени тяжести течения инфекций у пациентов, интенсивность использования антибиотиков и их комбинаций, спектр госпитальных штаммов микроорганизмов могут варьировать в широких пределах в различных отделениях и стационарах, что требует разработки эмпирических схем антибиотикотерапии для конкретного отделения стационара. Исходя из результатов проведенного исследования, актуализируется вопрос обеспечения каждого конкретного стационара запасом антибактериальных препаратов, эффективных в отношении мультирезистентных штаммов, но мало применяемых ввиду дороговизны.

Кроме того, в крупных многопрофильных стационарах должна быть эффективная программа инфекционного контроля, включающая в себя обученный медицинский персонал, врачей, специализирующихся на инфекционном контроле, микробиологическую поддержку и поддержку управления данными.

**Вклад авторов:** Все авторы внесли равноценный вклад при проведении исследования и написании статьи.

**Финансирование:** Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

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

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

#### Литература:

1. *Alten J.A., Rahman A.K.M.F., Zaccagni H.J., Shin A., Cooper D.S., Blinder J.J. et al.* The epidemiology of healthcare-associated infections in pediatric cardiac Intensive Care Units // *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;37(8):768–772 DOI:10.1097/inf.0000000000001884
2. *Bilal Aslam, Wei Wang, Muhammad I.A. Mohsin Kh., Saima M., Muhammad H. et al.* Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis // *Infect Drug Resist.* 2018; 11: 1645–1658 DOI:10.2147/idr.s173867
3. *Chang H.H., Cohen T., Grad Y.H., Han-age W.P., O'Brien T.F., Lipsitch M.* Origin and Proliferation of Multiple-Drug Resistance in Bacterial Pathogens // *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR.* 2015. V. 79. № 1. P. 101-116. DOI: 10.1128/MMBR.00039-14.
4. *Dyar O.J., Huttner B., Schouten J., Pulcini C.* What is antimicrobial stewardship? // *Clinical Microbiology and Infection.* 2017; 23(11):793-798 DOI:10.1016/j.cmi.2017.08.026
5. *Hazra A., Dasgupta S., Das S., Chawan N.S.* Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India // *Indian J Crit Care Med.* 2015;19(1):14–20 DOI:10.4103/0972-5229.148633
6. *King D.T., Sobhanifar S., Stinyadka N.C.J.* One ring to rule them all: Current trends in combating bacterial resistance to the beta-lactams // *Protein Science.* 2016; 25(4):787-803. DOI:10.1002/pro.2889
7. *Koningstein M., van der Bij A.K., de Kraker M.E., Monen J.C., Muilwijk J., de Greeff S.C. et al.* Recommendations for the empirical treatment of complicated urinary tract infections using surveillance data on antimicrobial resistance in the Netherlands // *PLoS One.* 2014; 9(1):e86634. DOI:10.1371/journal.pone.0086634
8. *Leung E., Weil D.E., Raviglione M., Nakatani H.* The WHO policy package to combat antimicrobial resistance // *Bulletin of the World Health Organization.* 2011; 89(5):390–392. DOI:10.2471/blt.11.088435
9. *Li Y, Gong Z, Lu Y, Hu G, Cai R, Chen Z.* Impact of nosocomial infections surveillance on nosocomial infection rates: a systematic review // *IJS.* 2017; 42:164–169 DOI:10.1016/j.ijsu.2017.04.065
10. *Magill S.S., O'Leary E., Janelle S.J., Thompson D.L., Dumyati G., Nadle J., et al.* Changes in prevalence of health care-associated infections in US Hospitals // *NEJM.* 2018; 379(18):1732–1744 DOI:10.1056/nejmoa1801550
11. *McKinnell J., Classi P., Blumberg P. et al.* Clinical predictors of antibiotic failure in adult outpatients with community-acquired pneumonia // *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195: A2644.
12. *Meropol S.B., Haupt A.A., Debanne S.M.* Incidence and outcomes of infections caused by multidrug-resistant enterobacteriaceae in children, 2007-2015 // *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017:093. DOI:10.1093/jpids/piw093
13. *Mitova Y., Angelova S., Doicheva V., Donkov G., Mincheva Ts.* Clinical and etiological structure of nosocomial infections in Bulgaria for the period 2011-2016 // *Acta Medica Bulgarica,* 2017; 44 (2):26-30 DOI:10.1515/amb-2017-0015
14. *Nathan C., Cars O.* Antibiotic resistance-problems, progress, and prospects // *NEJM* 2014; 371(19):1761–1763 DOI:10.1056/nejmp1408040
15. *Portis E., Lindeman C., Johansen L., Stoltman G.* Antimicrobial susceptibility of porcine *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* from the United States and Canada, 2001 to 2010 // *J. Swine Health Prod.* 2013; 21 (1): 30–41.
16. *Potter R.F., D'Souza A.W., Dantas G.* The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae // *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy.* 2016. № 29. P. 30-46. DOI: 10.1016/j.drug.2016.09.002.
17. *Roca I., Akova M., Baquero F., Carlet J., Cavalieri M., Coenen S., et al.* The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention // *New Microbes New Infect.* 2015; 6:22–29 DOI:10.1016/j.nmni.2015.02.007
18. *Vega N.M., Gore J.* Collective antibiotic resistance: mechanisms and implications // *Current Opinion in Microbiology.* 2014; 21:28-34 DOI:10.1016/j.mib.2014.09.003
19. *Yakovlev S.V., Sidorenko S.V., Rafalsky V.V., Spichak T.V.* Strategy and tactics for the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Eurasian clinical guidelines. M.: Publishing house "Pre100 Print". 2016.144p (in Russian).
20. <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

#### Контактная информация:

**Муталибова Нигяр Фаиг гызы**, доктор философии по медицине, заведующая кафедрой микробиологии и эпидемиологии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования врачей им. А. Алиева

**Почтовый адрес:** AZ1149, Азербайджан, г. Баку, ул. Неапольская, 15, кв.28

**e-mail:** nigar73mutalibova@yahoo.com

**Моб. телефон:** 99455 3148201

Received: 02 April 2023 / Accepted: 29 May 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.009

UDK 615.03:616.61

## TICK-BORNE ENCEPHALITIS SURVEILLANCE IN KAZAKHSTAN, 2019-2021

**Ulyana A. Kirpicheva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0428-113X>

**Zhanna Zh. Shapiyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7748-9436>

**Elmira S. Utegenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2000-3404>

<sup>1</sup> Scientific and Practical Centre for Sanitary-Epidemiological Expertise and Monitoring, the Branch of the National Center for Public Health, Ministry of Health, Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** Tick-borne encephalitis is an urgent vector-borne disease, caused by Ixodidae ticks bites and consuming raw goat and cow's milk infected with TBE virus. TBE incidence in Kazakhstan is cyclical, which is associated with the epidemic process and social factors affecting the foci of infection. The appearance of a new focus of infection is noted. Over the last 10 years the average long-term incidence rate amounted to 0.19 per 100000 people.

**Methods.** The purpose of this study was to describe and evaluate the existing surveillance system for TBE in Kazakhstan. We investigated TBE surveillance in Kazakhstan by studying the main documents of the system: official data on morbidity, case reports, guidelines and regulatory legal acts, annual reports of territorial Departments of sanitary and epidemiological control.

**Results.** The results of the study revealed some gaps, such as shortage or low qualification of personnel, the speed of information transfer between the levels of the system, the lack of a systematized electronic database, the low level of usage of statistical methods in the analysis and interpretation of the collected data.

**Conclusion.** Since the results of the study were revealed to public health makers, there was improvement of the TBE surveillance system. In last year studies have been actively conducted, forecasting of the epidemiological situation was performed, and recommendations for preventive measures were issued.

**Key words:** Tick-borne encephalitis; Ixodid ticks; Public health surveillance; TBE.

### Резюме

## НАДЗОР ЗА КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ В КАЗАХСТАНЕ ЗА 2019-2021 ГОДЫ

**Ульяна А. Кирпичева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0428-113X>

**Жанна Ж. Шапиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7748-9436>

**Эльмира С. Утегенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2000-3404>

<sup>1</sup> Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга, Филиал Национального центра общественного здоровья Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение.** Клещевой энцефалит – актуальное для Казахстана острое трансмиссивное заболевание, вызываемое укусами иксодовых клещей и употреблением в пищу козьего и коровьего молока, зараженного вирусом клещевого энцефалита. В Казахстане заболеваемость носит циклический характер, что связано с эпидемическим процессом и социальными факторами, влияющими на очаги инфекции. Отмечается появление новых очагов инфекции. За последние 10 лет средний долгосрочный показатель заболеваемости составил 0.19 на 100 000 человек. Целью исследования было описать и оценить действующую систему эпиднадзора за клещевым энцефалитом в Республике Казахстан.

**Методы.** Мы описали систему эпиднадзора за клещевым энцефалитом в Республике Казахстан. При описании использовались основные документы системы: официальные данные о заболеваемости, отчеты о вероятных и подтвержденных случаях, нормативно-правовые акты, ежегодные отчеты территориальных департаментов санитарно-эпидемиологического контроля.

**Результаты.** Результаты исследования выявили некоторые пробелы, такие как нехватка или недостаточная подготовка специалистов в системе, низкая скорость передачи информации между уровнями системы, отсутствие систематизированной электронной базы данных, низкий уровень использования статистических методов при анализе и интерпретации собранных данных.

**Заключение.** С тех пор как результаты исследования были доведены до сведения органов общественного здравоохранения, система эпиднадзора была усовершенствована. В последний год активно проводятся исследования, осуществляется прогнозирование эпидемиологической ситуации, и выдаются рекомендации по профилактическим мерам.

**Ключевые слова:** Клещевой энцефалит, Иксодовые клещи, Система эпиднадзора, TBE.



Түйіндеме

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ КЕНЕ ЭНЦЕФАЛИТІН  
ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ҚАДАҒАЛАУ ЖҮЙЕСІ, 2019-2021 жж.****Ульяна А. Кирпичева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0428-113X>**Жанна Ж. Шапиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7748-9436>**Эльмира С. Утегенова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2000-3404>

<sup>1</sup> ҚР ДСМ «Қоғамдық денсаулық сақтау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК «Санитариялық-эпидемиологиялық сараптама және мониторинг ғылыми-практикалық орталығы» филиалы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Кене энцефалиті - иксод кенелерінің шағуынан және кене энцефалиті вирусын жұқтырған ешкі мен сиыр сүтін тұтынудан туындайтын Қазақстан үшін өзекті жіті трансмиссивті ауру. Қазақстанда бұл аурудың циклдік сипаты болады, бұл эпидемиялық процеске және инфекция ошақтарына әсер ететін әлеуметтік факторларға байланысты. Инфекцияның жаңа ошақтарының пайда болуы байқалады. Соңғы 10 жылда сырқаттанушылықтың орташа ұзақ мерзімді көрсеткіші 100 000 адамға шаққанда 0.19 құрайды. Зерттеудің мақсаты Қазақстан Республикасындағы кене энцефалитін қадағалаудың қолданыстағы жүйесін сипаттау және бағалау болды.

**Материалдар мен әдістер:** Біз Қазақстандағы кене энцефалитін эпидқадағалау жүйесін сипаттадық. Біз жүйенің негізгі мына құжаттарын қолдандық: сырқаттанушылық туралы ресми деректер, ықтимал және расталған жағдайлар туралы есептер, нормативтік-құқықтық актілер, аумақтық санитариялық-эпидемиологиялық бақылау департаменттерінің жыл сайынғы есептері.

**Нәтижелері:** Зерттеу нәтижелері жүйеде мамандардың жетіспеушілігі немесе даярлығының жеткіліксіз болуы, жүйе деңгейлері арасында ақпараттың берілу жылдамдығының төмендігі, жүйеленген электрондық деректер базасының болмауы, жиналған деректерді талдау және интерпретациялау кезінде статистикалық әдістерді қолдану деңгейінің төмендігі сияқты кейбір олқылықтарды анықтады.

**Қорытынды:** Зерттеу нәтижелері қоғамдық денсаулық сақтау органдарына мәлімделгеннен бері эпидқадағалау жүйесі жетілдірілді. Кене энцефалитінің мониторингін бекіту туралы бұйрықтың жобасы жолданды, 2019–2021 жылдардағы расталған жағдайлар бойынша электрондық база құрылды. Соңғы жылы зерттеулер белсенді түрде жүргізіліп жатыр, эпидемиологиялық ахуалды болжау жүзеге асырылады және алдын алу шаралары бойынша ұсынымдар берілуде.

**Түйінді сөздер:** Кене энцефалиті, Иксод кенелері, Эпидемиологиялық қадағалау жүйесі, TBE.

**Bibliographic citation:**

Kirpicheva U.A., Shapiyeva Zh.Zh., Utegenova E.S. Tick-borne encephalitis surveillance in Kazakhstan, 2019-2021 // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 71-78. doi 10.34689/SH.2023.25.3.009

Кирпичева У.А., Шапиева Ж.Ж., Утегенова Э.С. Надзор за клещевым энцефалитом в Казахстане за 2019-2021 годы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 71-78. doi 10.34689/SH.2023.25.3.009

Кирпичева У.А., Шапиева Ж.Ж., Утегенова Э.С. Қазақстан Республикасындағы кене энцефалитін эпидемиологиялық қадағалау жүйесі, 2019-2021 жж. // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 71-78. doi 10.34689/SH.2023.25.3.009

**INTRODUCTION**

Tick-borne encephalitis (TBE) is a transmissible infectious disease resulting from the bite of ixodid ticks and from consuming raw goat and cow's milk infected with the TBE virus. TBE is common in forest and forest-steppe zones of temperate climates. The distribution area of the TBE virus covers a vast territory of the Eurasian continent, including Europe, Russia, Far East Asia, and Japan. About 10-12 thousand cases of TBE have registered annually in the world, but according to WHO data, the incidence may be significantly higher due to the sub-clinical course of cases in endemic areas [1-3, 6, 17, 23].

Over the last 10 years, 344 cases of TBE were registered in the Republic of Kazakhstan (hereinafter – Kazakhstan), including 3 deaths, with a maximum incidence rate of 0.27 per 100000 people in 2016 and a minimum of 0.13 per 100000 people in 2021. The average long-term incidence rate amounted to 0.19 per 100000 people. Annually 25-35 cases of TBE and 1-2 cases of mixed

infection of TBE and Lyme disease are registered. TBE incidence in Kazakhstan is cyclical, which is associated with the epidemic process and social factors affecting the foci of infection [4-5, 10].

Ixodid tick species composition, virus incidence, abundance in nature, and cases of tick bites affect the level of incidence among the TBE population. The number of people exposed to tick bites coincides with the ixodid ticks' periods of activity in the foci (Figure 1). Annually the amount is up to 13 thousand people, of which 40-50% are children. Up to 70% of tick bites are registered in the East Kazakhstan and Almaty regions which are historically endemic [11, 14, 13, 24].

Recent studies indicate the spread of the TBE viral area and vectors beyond the endemic territories in Kazakhstan. There is registration of TBE cases in previously non-endemic territories: Akmola (since 2010), Kostanay (since 2015), and North Kazakhstan regions (since 2018) (Figure 2) [12, 15-16, 20-21].

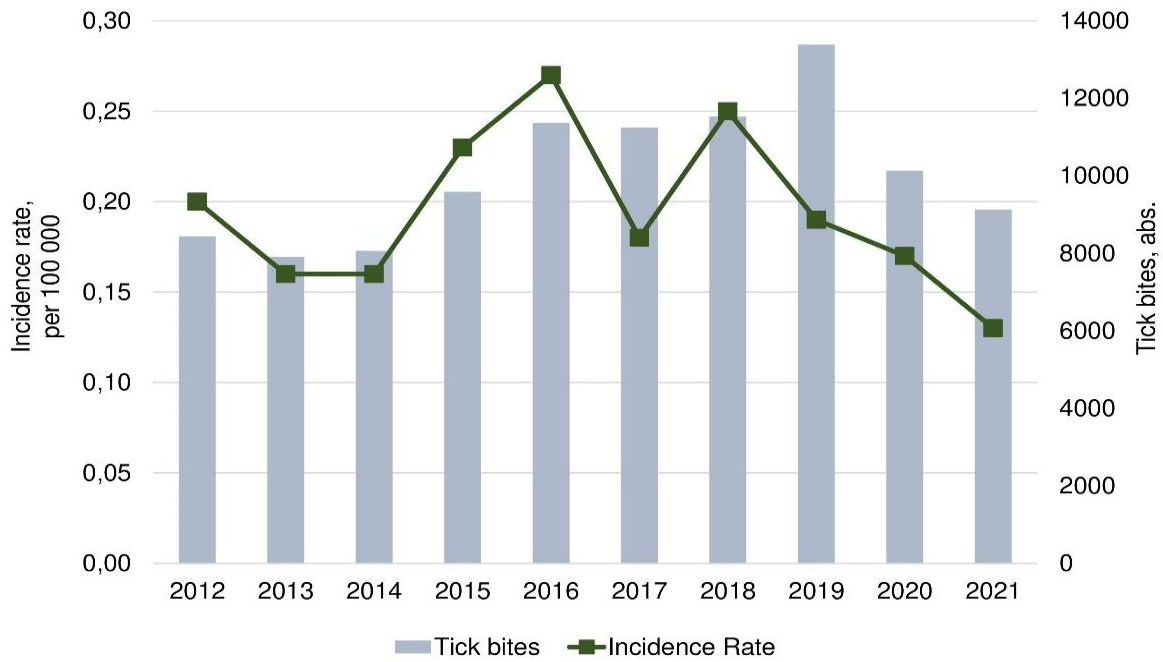


Figure 1. Tick-borne encephalitis incidence and people exposed to tick bites in an endemic area, Kazakhstan, 2012-2021.

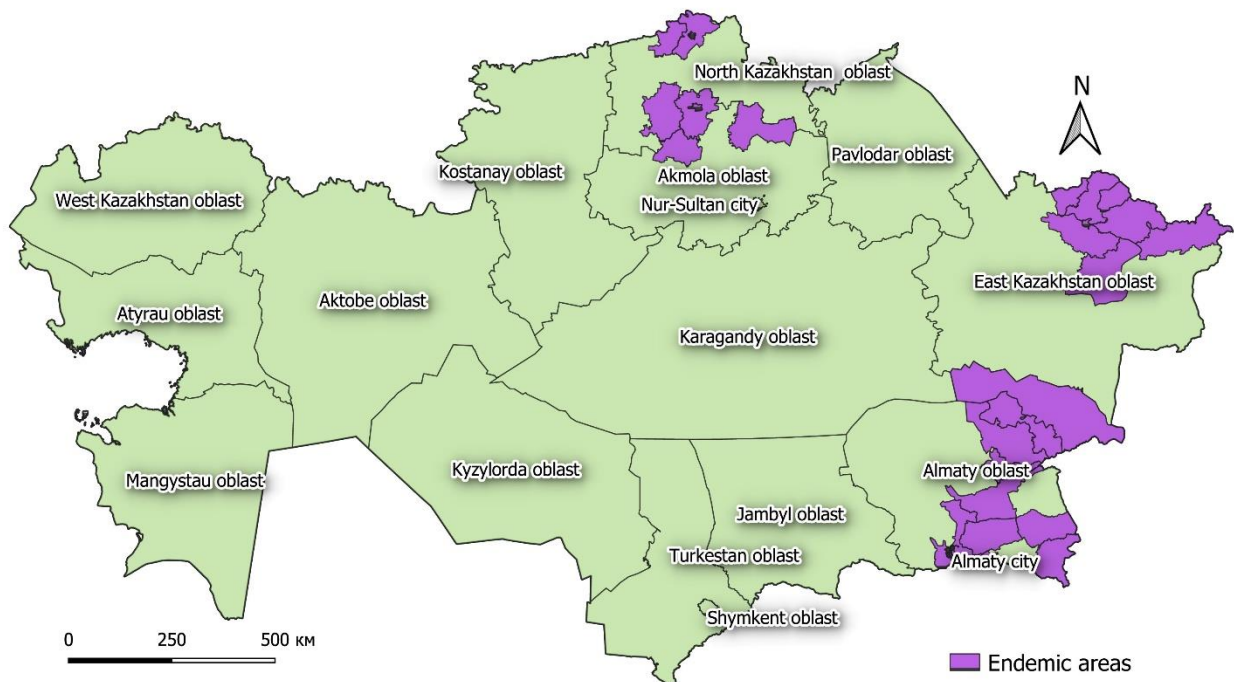


Figure 2 – Tick-borne encephalitis endemic area based on 2019-2021 morbidity data, Kazakhstan.

Based on the above, TBE is a concerning infection in Kazakhstan and is under epidemiological surveillance. The surveillance system in the country has changed significantly since 1991-1993, due to the widespread alignment and collection of data, usage of computer equipment, and modern technologies.

The main purpose of TBE surveillance is to study the spread and predict epizootic and epidemic manifestations in natural foci to implement control and preventive measures

[8]. The entire population of endemic regions of the country is under supervision.

TBE cases are detected due to passive surveillance. The possible definition of a TBE case is not used. For the diagnosis of a probable TBE case corresponding clinical picture and epidemiological data is essential (bite and/or contact with a tick and/or visit an endemic region within 3-30 days before the symptoms). Healthcare worker (hereinafter – HCW) after making a preliminary diagnosis "Probable TBE case", enters

the patient's data into the medical system, and submits an emergency notification to the CSEC's district territorial division. Probable cases are required to undergo laboratory diagnostics to confirm or dismiss TBE [9].

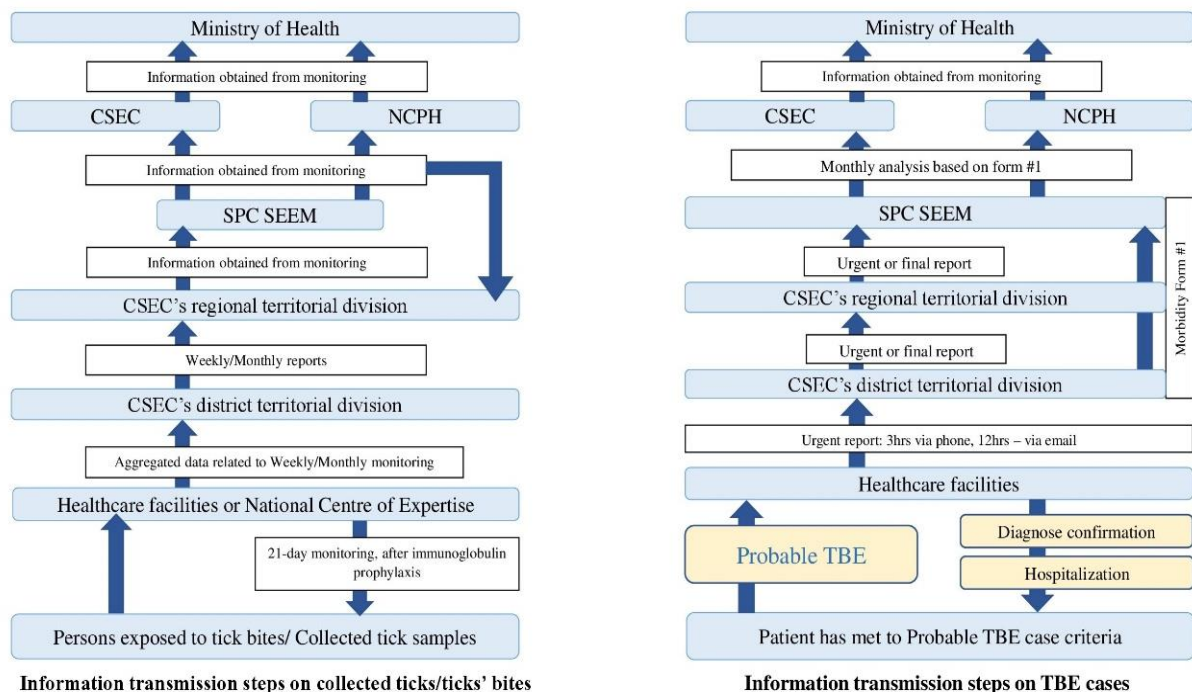
CSEC district territorial division's specialists conduct an epidemiological investigation of each TBE case, followed by a completion examination form of infectious disease. They send an urgent and final report to the CSEC head department and SPC SEEM.

TBE is confirmed by positive laboratory results: detection of IgM antibodies to the TBE virus by ELISA in blood serum or cerebrospinal fluid; a fourfold or more increase in the IgG titer to the TBE virus; detection of the TBE virus RNA by PCR. Samples investigation is carried out in clinical diagnostic laboratories and CSEC's territorial laboratories of the "National Centre of Expertise" (hereinafter – NCE).

During the epidemic season, HCWs in endemic areas record people exposed to tick bites. Emergency prevention

is carried out for persons who have reported tick bites in endemic areas, as well as in the case of a positive result of the tick for the TBE virus. Yearly data show 90% coverage of prophylactic immunoglobulin treatment in bitten individuals. Persons who do not receive immunoglobulin mostly are previously vaccinated, live in non-endemic territories, and/or have medical contraindications. There is also preventive immunization among persons living in natural foci, as well as decreed groups and people entering endemic territories.

To fulfill surveillance tasks during the epidemic season CSEC's territorial division and SPC SEEM conduct weekly and monthly monitoring. Due to weekly monitoring data are collected and analyzed on TBE cases, tick bites, and laboratory studies. Data is collected by demographic, epidemiological, clinical manifestation and preventive measures characteristics. Information is transmitted in aggregated form along the "vertical" line from the lower to upper departments of the surveillance system (Figure 3).



Notes: CSEC - Committee of Sanitary and Epidemiological Control of the Ministry of Healthcare of Kazakhstan,  
SPC SEEM - Scientific and Practical Centre of Sanitary Epidemiological Monitoring,  
NCPH - National Center of Public Health

**Figure 3. Information steps in Tick-borne encephalitis surveillance system in Kazakhstan.**

As part of surveillance monthly entomological monitoring is also carried out. The phenology and biology of ixodid ticks' observations and collection of ticks at stationary points in nature are carried out by CSEC's district territorial divisions and NCE laboratories' specialists. In 2012 to justify preventive measures introduced ticks collection from an exposed person. Collected ticks are examined to determine the species composition and tick virology rate. Aggregated data is sent to SPC SEEM monthly.

As part of TBE surveillance, CSEC's district territorial divisions provide data on extensive reporting forms on TBE epidemiology, clinical picture, diagnosis, entomological data, and anti-epidemic and acaricidal measures. SPC SEEM collects, analyses, interprets, and disseminates

surveillance data at the national level. During supervision, a descriptive epidemiological analysis, assessment, and forecasting of the epidemiological situation are performed, and recommendations for preventive measures are issued.

The combination of socioeconomic and climatic factors, expansion of foci, and susceptible hosts actively contribute to the occurrence of TBE cases, while the natural focality of TBE creates conditions for the widespread of the disease in previously non-endemic areas. The latest published data confirm the increase in morbidity and the need for further scientific research, which is an important component of the surveillance system [28].

The purpose of this study was to describe and evaluate the existing TBE surveillance system in Kazakhstan.

## Methods

We conducted an evaluation study of the TBE surveillance system in Kazakhstan following the Guidelines for Evaluating Surveillance Systems developed by the Centers for Disease Control and Prevention (hereinafter – CDC) in February-April 2022 [7].

We used 2019-2021 weekly, monthly, semi-annual, and annual reports, morbidity data, of the territorial division of the Committee of Sanitary and Epidemiological Control of the Ministry of Healthcare of Kazakhstan (hereinafter – CSEC) of the endemic area and the "Scientific and Practical Center of Sanitary Epidemiological Monitoring", National Center of Public Health (hereinafter – SPC SEEM). We used the following normative legal acts: Order No. KR DSM-44 "Sanitary and epidemiological requirements for the organization and implementation of sanitary, anti-epidemic and preventive measures to prevent parasitic diseases", Order No. RK DSM-169/2020 "On approval of the rules for registration and investigation, record keeping and reporting of cases of infectious, parasitic diseases and (or) poisoning, adverse events after immunization", Order No. 623 "On approval of standards in areas of medical activity to identify cases of especially dangerous human infections during their registration", Order No. 9 "Clinical protocol for the diagnosis and treatment of tick-borne encephalitis". To obtain additional information, we consulted with territorial surveillance department officials.

Tests for statistical significance were not carried out. The description of the system was studied against the following attributes: simplicity, flexibility, timeliness, stability, and representativeness. Each attribute, depending on its completeness, was evaluated as good or bad.

## Results

### Simplicity

The TBE surveillance system in Kazakhstan is relatively complex. The usage of the TBE standard case definition is complicated by the nonspecific clinical manifestations, low alertness of medical workers both in endemic and high-potential prevalence areas, and lack of epidemiological connection to TBE foci. It is complicated to identify probable cases of tick-borne encephalitis.

The system has several reporting levels, and e-mail is used to transmit information. Data is stored locally at each level in excel format and aggregated by SPC SEEM. The Electronic Integrated Disease Surveillance System (hereinafter – EIDSS) is being implemented, but it is not currently used for TBE surveillance. In this regard, it is difficult to quickly transmit information from one to another level of the system due to absence of unified electronic database.

At the same time, there is an insufficient level of training for conducting operational and retrospective analysis using modern epidemiological methods at regional and district levels. While in shortage of parasitological and entomological specialists, their functions are performed by epidemiologists or sanitary doctors who do not have appropriate training.

### Flexibility

Since TBE surveillance is fully coordinated and funded by the Ministry of Health (hereinafter - MH), all changes occur quickly and are fully implemented. In general, the TBE surveillance model is identical to other infectious

disease surveillance and can be easily adapted for any health-related condition.

### Data quality

Most of the information is fully provided in reports form. Specialists at different levels are well-trained in filling out the relevant forms. At the same time, there were isolated issues related to updates in data collection forms. As the analysis showed, there is no approved form for urgent reports. There was a lack of reliable information in CSEC's regional territorial divisions' urgent reports about TBE cases, such as place of tick exposure, date of onset of the symptoms, concomitant diseases, etc. Consequently, the lack of information in the reports affects the quality of the analysis.

Despite the approval of regulatory documents in the system, there have been cases of incorrect use of the standard case definition, including diagnosing a "Suspected case of tick-borne encephalitis".

Information exchange from one level of the system to another is carried out manually using paper and electronic resources. Collected information ensures the planning and adjustment of existing preventive and anti-epidemiological measures for TBE.

TBE surveillance data is used in planning preventive measures and in research projects of MH and other non-governmental organizations. MH managed to use the legal norms of the country and the penalties for non-submission and/or incomplete presentation of data to perform this task.

### Representativeness

The surveillance system mainly covers the population of endemic territories of the country. TBE cases, due to the nonspecific symptoms, could be missed in non-endemic territories. Therefore, it cannot be said that the system is representative of the entire Kazakhstan population. Nevertheless, the data collection forms include demographic, epidemiological, clinical, and diagnostic data that can fully describe the affected population.

According to the 2019-2021 CSEC's regional territorial divisions' data, there was a decrease in confirmed cases (referred to as cases) of TBE: 2019 – 35 cases, 2020 – 31 cases, and 2021 – 24 cases. Similarly, during this period, there was a decrease in the number of people exposed to tick bites - from 13 to 9 thousand people.

Studies of ticks for virus transmission and determination of the species composition are carried out concerning ticks collected in nature by CSEC's district territorial divisions' specialists and NCE specialists. At the same time, determining species composition is non-systematic due to the lack of entomologists in the administrative territory. Studies for the detection of TBE virus antigen are carried out mostly using the ELISA method, to a lesser extent – PCR. In 2021, the number of PCR studies significantly increased compared to previous years up to 380 specimens collected in nature and 579 taken from exposed persons. The effectiveness of the studies conducted differs significantly in comparison to research methods and years (Table 1). Determination of the species composition due to the 2019-2021 period was carried out only in the Almaty region. The species composition was represented by *Ix. persulcatus*, *D. marginatus*, and *D. reticulatus*. In other areas, species composition was not identified due to a lack of entomologists.



Table 1.

**Ixodic ticks' investigation for TBE virus by ELISA and PCR methods, Kazakhstan, 2019-2021.**

Year	ELISA						PCR					
	Ticks collected in nature			Ticks collected from exposed people			Ticks collected in nature			Ticks collected from exposed people		
	Total	Pos*	%	Total	Pos*	%	Total	Pos*	%	Total	Pos*	%
2019	1293	18	1,4%	454	73	16,1%	61	0	0%	62	5	8,1%
2020	7796	5	0,1%	437	4	0,9%	69	0	0%	28	3	10,7%
2021	7614	0	0%	720	32	4,4%	380	0	0%	579	5	0,9%

\*Positive

The main problem in carrying out entomological monitoring is providing the collection, species determination, and tracking by NCE laboratories' specialists, who mostly, do not have special entomology training. According to monthly data, the species' composition was not always determined. The latest phenological observation data for 2020–2021 show certain changes in the onset of the main TBE carriers, associated mainly with natural and climatic factors, which requires regular observations. However, due to the lack of entomological specialists, a potentially unfavorable situation is developing in terms of TBE incidence.

**Timeliness**

According to the 2019-2021 annual reports, 60% of TBE cases sought medical help 1-7 days after the onset of symptoms, third of cases sought medical help 8-10 days after the onset of symptoms. A few cases were referred to a month after the onset of symptoms. This is a consequence of the population's low alertness and the remoteness of people from medical organizations. The diagnosis of a "Confirmed case of tick-borne encephalitis" was made in 50% of cases three days after hospitalization, which indicates low alertness of HCW in identifying probable TBE cases.

In addition, during the 2019-2021 epidemic season, there were cases of delays in weekly and monthly reports from the CSEC's regional territorial divisions, which was due to the high load of specialists in implementing preventive measures against COVID-19.

**Discussion**

In general, we assessed TBE surveillance as a complex, flexible and acceptable system. The system detects cases among people and monitors people exposed to ticks' bites and vectors. Within surveillance, anti-epidemic and preventive measures are being implemented, data collection, interpretation, and dissemination are being carried out, and studies are being conducted. EIDSS is being implemented. However, there were some gaps.

During the assessment, we found an insufficient number of trained parasitologists and entomologists. Certain difficulties arose due to the multilevel nature of the system. When there is yet no integrated system for data entry and storage, there were delays in transferring data from one level to another, and there were differences in the transmitted data.

The nonspecific clinical manifestations and the subclinical course of TBE cases make it difficult to identify probable cases. In this regard, there may be omissions of TBE cases, especially in the high-potential prevalence

areas. Registered mixed TBE and Lyme borreliosis cases indicate the combined circulation of pathogens and the necessity for mandatory confirmation of the diagnosis by molecular methods [18-19, 26-27].

Recent surveillance data for TBE in European countries noted a significant increase in incidence in the period 2020-2021. At the same time, the decrease in incidence and persons exposed to ticks' bites in Kazakhstan could be due to the influence of restrictive measures during the COVID-19 pandemic: decreased outings to nature and contact with TBE foci. There also was an increased burden on healthcare facilities (HCF), including laboratory services, when the alertness of medical, laboratory, and surveillance workers was directed against COVID-19 [22, 25].

**Conclusion**

Due to changing trends in the epidemic process, expansion of information resources, the emergence of new foci, and a combined circulation of tick infectious pathogens, there is a necessity for continuous improvement of the TBE surveillance system.

Special attention should be paid to strengthening the personnel potential of the surveillance system in terms of training at all levels of the system on TBE issues. It is also necessary to encourage the use of analytical epidemiology methods in the preparation of an annual report, as well as the use of geoinformation systems and interactive technologies to monitor the activity of foci of infection. The effectiveness and quality of the surveillance system are influenced by the involvement of epidemiological research institutes to conduct epidemiological seminars, conferences, and studies.

Since the results of the study were revealed to public health makers, there was improvement of the TBE surveillance system. Last year studies have been actively conducted to evaluate the risk factors and vectors of TBE in high-potential prevalence area in Kazakhstan. While surveillance forecasting of the epidemiological situation is performed, recommendations for preventive measures are issued.

As conclusion, we recommend further studying the surveillance system at the HCF and laboratory levels and expanding the active TBE surveillance in endemic and high-potential prevalence areas.

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

**Contribution of authors.** All authors were equally involved in the writing of this article.

**Funding:** No funding was provided.

**Literature:**

1. ВОЗ. Клещевой энцефалит [Электронный ресурс] [https://www.who.int/immunization/diseases/tick\\_encephalitis/ru/](https://www.who.int/immunization/diseases/tick_encephalitis/ru/) (Дата обращения 12.02.2023)

2. Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. Клещевые трансмиссивные инфекции. – Новосибирск: Наука, 2015. – 224 с.

3. Клещевой энцефалит в Европе [Электронный ресурс]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/tick-borne-encephalitis/facts/> (Дата обращения 12.02.2023)

4. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами: учебное пособие / под редакцией А.Л. Гинцбурга, В.Н. Злобина. – Москва: Комментарий, 2013. – 463 с.

5. Линецкая Ю. Штаммы весенне-летнего энцефалита в Алматинской области. – Алматы: Казахский государственный медицинский университет им. В.М. Молотова (ныне Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиарова). – 1949 г. С198

6. Международная классификация болезней 10-го пересмотра МКБ 10 [Электронный ресурс] // Новосибирск. <https://mkb-10.com/> (Дата обращения 12.02.2023)

7. Огурцов А.А. Оптимизация эпидемиологического надзора и профилактических мероприятий в сочетанных очагах клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза: диссертация кандидата медицинских наук: 14.00.30. – Омск, 2004. – 212 с.

8. Приказ Министра здравоохранения РК Об утверждении Санитарных правил “Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических и санитарно-профилактических мероприятий по предупреждению паразитарных заболеваний” №КР ДСМ-44 от 16 мая 2022 года. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2200028086> (Дата обращения 12.02.2023)

9. Приказ Министра здравоохранения РК об утверждении “Стандартов в области медицинской деятельности по определению случаев особо опасных инфекций человека при их учете и регистрации” №623 от 15.12.2006 г. [https://online.zakon.kz/Document/?doc\\_id=30086939](https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30086939) (Дата обращения 12.02.2023)

10. Рудаков Н.В., Егембердиева Р.А., Дуйсенова А.К., Сейдуллаева Л.Б. Клещевые трансмиссивные инфекции человека: учебное пособие. – Омск: Издательский центр Омский научный вестник, 2016. 192.

11. Холодильников И.С., Белова О.А., Мотузова О.В., Гмыль А.П., Орлова О.Е., Романова Л.Ю., Бойко В.А., Крючков Р.А., Шамсутдинов А.Ф., Карганова Г.Г. Оценка зараженности клещей вирусом клещевого энцефалита с использованием различных методов исследования. Неоднозначность трактовки результатов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. №3 (76). – С. 29-36.

12. Шапиева Ж.Ж., Жетписбаева Г.Б. Некоторые актуальные вопросы эпидемиологии клещевого энцефалита // Здоровье. 2008. № 2. С. 260-262.

13. Щучинова Л.Д., Злобин В.И. Организация профилактики клещевого энцефалита на высокоэндемичной территории Республики Алтай // Современные проблемы науки и образования. 2017. №5. С63

14. Banović P., Obregón D., Mijatović D., Simin V., Stankov S., Budakov-Obrovčić Z., Bujandrić N., Grujić J., Sević S., Turkulov V., Díaz-Sánchez A.A., Cabezas-Cruz A. Tick-Borne Encephalitis Virus Seropositivity among Tick Infested Individuals in Serbia // Pathogens. 2021. Vol. 10. № 3. P.1–12.

15. Bogović P., Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management // World Journal of Clinical Cases. 2015. Vol. 3. № 5. P. 430.

16. Frey S. Vectors, molecular epidemiology and phylogeny of TBEV in Kazakhstan and central Asia // Parasit Vectors. – 2020. – №13(1):504.

17. Hay J. et al. Biosurveillance in Central Asia: Successes and Challenges of Tick-Borne Disease Research in Kazakhstan and Kyrgyzstan // Front Public Health. 2016. Vol. 4. P. 4.

18. Jenkins V.A., Silbernagl G., Baer L. R., Hoet B. The epidemiology of infectious diseases in Europe in 2020 versus 2017–2019 and the rise of tick-borne encephalitis (1995–2020) // Ticks Tick Borne Dis. 2022. Vol. 13. № 5. P. 101972.

19. Kriz B., Benes C., Daniel M. Alimentary transmission of tick-borne encephalitis in the Czech Republic (1997-2008) // Epidemiol Mikrobiol Immunol. 2009. Vol. 58. № 2. P. 98-103.

20. Monthly Summary Reports [Electronic resource]. <https://rk-ncph.kz/ru/sanepidem/ezhemesyachnaya-situatsiya> (Дата обращения 12.02.2023)

21. Scientific and Practical Centre for Sanitary-Epidemiological Expertise and Monitoring [Electronic resource]. <http://rk-ncph.kz/ru/>. (Дата обращения 12.02.2023)

22. Perfylyeva Y.V., Shapiyeva Z.Z., Ostapchuk Y.O., Berdygulova Z.A., Bissenbay A.O., Kulemin M.V., Ismagulova G.A., Skiba Y.A., Sayakova Z.Z., Mamadaliyev S.M., Maltseva E.R., Dmitrovskiy A.M. Tick-borne pathogens and their vectors in Kazakhstan // Ticks Tick Borne Dis. 2020. №11(5):101498.

23. Riccardi N., Antonello R.M., Luzzati R., Zajkowska J., Bella S., Giacobbe D.R. Tick-borne encephalitis in Europe: a brief update on epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment // Eur J Intern Med. Elsevier. 2019. Vol. 62. P. 1–6.

24. Stefanoff P., Eidson M., Morse D.L., Zielinski A. Evaluation of tickborne encephalitis case classification in Poland // Euro Surveill. 2005. Vol. 10. № 1. P. 23–25.

25. Tick-borne encephalitis [Electronic resource]. [https://www.who.int/health-topics/tick-borne-encephalitis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/tick-borne-encephalitis#tab=tab_1) (Дата обращения 12.02.2023)

26. Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems / Centers for Disease Control [Электронный ресурс]. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5013a1.htm>. (Дата обращения 12.02.2023)

27. Yoshii K. Epidemiology and pathological mechanisms of tick-borne encephalitis // J Vet Med Sci.

Japanese Society of Veterinary Science. 2019. Vol. 81. №3. P. 343.

28. Zeman P., Pazdiora P., Benes C. Spatio-temporal variation of tick-borne encephalitis incidence in the Czech Republic: Is the current explanation of the disease's rise satisfactory? // *Ticks Tick Borne Dis.* 2010. Vol.1. №3. P.129–140.

#### References:

1. VOZ. Kleshchevoi entsefalit [Tick-borne encephalitis] [https://www.who.int/immunization/diseases/tick\\_encephalitis/ru/](https://www.who.int/immunization/diseases/tick_encephalitis/ru/) (accessed 12.02.23)

2. Zlobin V.I., Rudakov N.V., Malov I.V. Kleshhevye transmissivnye infektsii [Tick-borne vector-borne infections]. Novosibirsk: Nauka, 2015. 224 p. [in Russian]

3. Kleshchevoi entsefalit v Evrope [Tick-borne encephalitis in Europe]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/tick-borne-encephalitis/facts/> (accessed 12.02.23)

4. Korenberg Je.I., Pomelova V.G., Osin N.S. Prirodnoochagovyye infektsii, peredayushchiesya iksodovymi kleshhami: uchebnoe posobie [Natural focal infections transmitted by ixodic ticks: textbook] pod redaktsiei A.L. Ginsburga, V.N. Zlobina. – Moskva: Kommentarii, 2013. – 463 p. [in Russian]

5. Linetskaya Ju. Shtammy vesenne-letnego entsefalita v Almatinskoi oblasti [Strains of spring-summer encephalitis in Almaty region]. – Almaty: Kazakhskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet im. V.M. Molotova (nyne Kazakhskii natsional'nyi meditsinskii universitet im. S.D. Asfendiyarova). – 1949 g. 198p. [in Russian]

6. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei 10-go peresmotra MKB 10 [Elektronnyi resurs] // Novosibirsk. <https://mkb-10.com/> (accessed 12.02.23)

7. Ogurtsov A.A. Optimizatsiya epidemiologicheskogo nadzora i profilakticheskikh meropriyatii v sochetannykh ochagakh kleshhevogo entsefalita i iksodovogo kleshhevogo borrelioz: dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk: 14.00.30 [Optimization of epidemiological surveillance and preventive measures in combined foci of tick-borne encephalitis and ixodic tick-borne borreliosis: dissertation]. Omsk, 2004. 212p. [in Russian]

8. Prikaz Ministra zdravookhraneniya RK Ob utverzhdenii Sanitarnykh pravil "Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k organizatsii i provedeniyu sanitarno-protivoepidemicheskikh i sanitarno-

profilakticheskikh meropriyatii po preduprezhdeniyu parazitarnykh zabolevanii" №KR DSM-44 ot 16 maya 2022 goda [8. Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan on approval of Sanitary rules "Sanitary and epidemiological requirements for the organization and conduct of sanitary and anti-epidemic and sanitary preventive measures to prevent parasitic diseases]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2200028086> (accessed 12.02.23)

9. Prikaz Ministra zdravookhraneniya RK ob utverzhdenii "Standartov v oblasti meditsinskoi deyatel'nosti po opredeleniyu sluchaev osobo opasnykh infektsii cheloveka pri ikh uchete i registratsii" №623 ot 15.12.2006 g. [The Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan on the approval of "Standards in the field of medical activity for the identification of cases of particularly dangerous human infections during their registration and registration]. [https://online.zakon.kz/Document/?doc\\_id=30086939](https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30086939) (accessed 12.02.23)

10. Rudakov N.V., Egemberdieva R.A., Dujsenova A.K., Sejdullaeva L.B. Kleshhevye transmissivnye infektsii cheloveka: uchebnoe posobie [Tick-borne human vector-borne infections]. – Omsk: Izdatel'skii tsentr Omskii nauchnyi vestnik, 2016. – 192 p. [in Russian]

11. Holodilov I.S., Belova O.A., Motuzova O.V., Gmyl' A.P., Orlova O.E., Romanova L.Ju., Bojko V.A., Kryuchkov R.A., Shamsutdinov A.F., Karganova G.G. Otsenka zarazhennosti kleshhei virusom kleshhevogo entsefalita s ispol'zovaniem razlichnykh metodov issledovaniya. Neodnoznachnost' traktovki rezul'tatov [Assessment of tick infection with tick-borne encephalitis virus using various research methods. Ambiguity of interpretation of the results]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* [Epidemiology and vaccine prevention]. 2014. №3 (76). pp. 29-36. [in Russian]

12. Shapieva Zh.Zh., Zhetpisbaeva G.B. T.S.S. Nekotorye aktual'nye voprosy epidemiologii kleshhevogo entsefalita [Some topical issues of epidemiology of tick-borne encephalitis]. *Zdorov'e* [Health]. 2008. №2. pp. 260-262. [in Russian]

13. Shhuchinova L.D., Zlobin V.I. Organizatsiya profilaktiki kleshhevogo entsefalita na vysokoendemichnoi territorii Respubliki Altai [Organization of prevention of tick-borne encephalitis in the highly endemic territory of the Altai Republic]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2017. № 5. P63 [in Russian]

#### Corresponding Author:

**Kirpicheva Ulyana** – (Epidemiologist) Scientific and Practical Centre for Sanitary-Epidemiological Expertise and Monitoring, the Branch of the National Center for Public Health, Ministry of Health, Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Mailing address:** Republic of Kazakhstan, Abai region, Semey, str Pavlova 29/3 r 21.

**E-mail:** ulyana.9355@gmail.com

**Mob.:** ++7 771 648 29 58



Получена: 05 Мая 2023 / Принята: 22 Июня 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.010

UDC 579.61

## **ANALYSIS OF QUALITY INDICATORS IN THE PREANALYTICAL PHASE OF LABORATORY DIAGNOSTICS AT THE CLINICAL DIAGNOSTIC LABORATORY OF THE «NATIONAL RESEARCH ONCOLOGY CENTER», ASTANA, KAZAKHSTAN**

**Nazym M. Yelemessova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-9804-7793>

**Gulzhan R. Kerimbekova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9988-1351>

**Zaukiya K. Khamitova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2409-5644>

**Akmaral K. Mussakhanova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0399-5045>

<sup>1</sup> National Research Oncology Center, the Clinical Diagnostic Laboratory, Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> National Medical University Astana, Department of Public Health and Management, Astana, the Republic of Kazakhstan.

### **Abstract**

**Background.** The primary focus of the clinical diagnostic laboratory is to ensure the attainment of high-quality results for patient laboratory analyses.

**Aim:** This study aims to evaluate the effectiveness of employing quality indicators during the preanalytical phase in the "NROC LLP" laboratory through a comparative analysis of the first and second quarters of 2022. By examining this aspect, valuable insights can be gained to enhance the overall efficiency and reliability of laboratory procedures.

**Results.** The preanalytical phase encompasses a complex set of processes and actions that occur from the moment laboratory tests are prescribed to the initiation of analytical measurements (such as sample loading into analyzers, etc.). This stage involves not only laboratory staff but also the entire medical personnel of the departments. By implementing quality indicators during the preanalytical phase, the functioning of the procedural unit, blood sampling techniques, and proficiency in handling documentation can be assessed. Additionally, this study shed light on the organization of work within the laboratory during this stage. The research methods employed were derived from "Quality Indicators in Laboratory Medicine" proposed by the IFCC Working Group under the guidance of M. Plebani, as well as the current regulations of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan.

**Conclusions.** Based on our research, quality indicators tend to improve when regular work is conducted with laboratory staff and the average medical personnel of our Center. Quality performance during this stage enables accurate diagnosis and facilitates appropriate patient treatment.

**Keywords:** *laboratory diagnostics, preanalytical stage, quality indicator.*

### **Резюме**

## **АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА НА ПРЕАНАЛИТИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В КЛИНИЧЕСКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ «НАЦИОНАЛЬНОГО НАУЧНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА», АСТАНА, КАЗАХСТАН**

**Назым М. Елемесова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-9804-7793>

**Гульжан Р. Керимбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9988-1351>

**Зукиья К. Хамитова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2409-5644>

**Акмарал К. Мусаханова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0399-5045>

<sup>1</sup> Национальный научный онкологический центр, Клинико-диагностическая лаборатория, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра общественного здравоохранения и менеджмента, г. Республика Казахстан.

**Актуальность.** В настоящее время основной задачей клинико-диагностической лаборатории является получение качественных результатов лабораторных анализов больного.

**Цель исследования:** Оценить эффективность применения индикаторов качества преаналитического этапа в лаборатории «ТОО ННОЦ» путем сравнительного анализа I-II кварталов 2022 года.

**Результаты:** Преаналитический этап – это комплекс процессов и действий, осуществляемый от момента назначения лабораторных анализов до начала проведения аналитического измерения (загрузки проб в анализаторы

и т. д.). На этом этапе участие принимают не только сотрудники лаборатории, а весь медицинский персонал отделений. Внедряя индикаторы качества преаналитического этапа можно увидеть работу процедурного кабинета, техника забора крови, умение работать с документацией. Также показали, как у нас организована работа в лаборатории на этом этапе. Методы исследования были взяты из «Индикаторы качества лабораторной диагностики» (предложены рабочей группой ИКЛД под руководством М. Плебани, действующих приказов Министерства здравоохранения Республики Казахстан).

**Выводы:** Индикаторы качества по нашему исследованию имеют тенденцию к улучшению, если на регулярной основе проводить работу с сотрудниками лаборатории и среднего медперсонала нашего Центра. Качественная работа на этом этапе дает возможность для постановки правильного диагноза и в дальнейшем лечении пациента.

**Ключевые слова:** лабораторная диагностика, преаналитический этап, индикатор качества

Түйіндеме

## «ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМИ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ОРТАЛЫҚТЫҢ» КЛИНИКАЛЫҚ- ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ЗЕРТХАНАСЫНДА ЗЕРТХАНАЛЫҚ ДИАГНОСТИКАНЫҢ АНАЛИТИКАЛЫҚ КЕЗЕҢІНДЕГІ САПА КӨРСЕТКІШТЕРІН ТАЛДАУ, АСТАНА, ҚАЗАҚСТАН

**Назым М. Елемесова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-9804-7793>

**Гульжан Р. Керимбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9988-1351>

**Заукия К. Хамитова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2409-5644>

**Акмарал К. Мусаханова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0399-5045>

<sup>1</sup> Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Клиникалық-диагностикалық зертхана, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> "Астана медицина университеті" КЕАҚ, Қоғамдық денсаулық сақтау және менеджмент кафедрасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Қазіргі уақытта клиникалық-диагностикалық зертхананың негізгі міндеті пациенттің зертханалық талдауларының сапалы нәтижелерін алу болып табылады.

**Зерттеу мақсаты:** 2022 жылдың I-II тоқсандарын салыстырмалы талдау арқылы "ННОЦ ЖШС" зертханасында аналитикалық кезеңге дейінгі сапа индикаторларын қолданудың тиімділігін бағалау.

**Нәтижелер:** Аналитикаға дейінгі кезең-бұл зертханалық талдаулар тағайындалған сәттен бастап Аналитикалық өлшеу басталғанға дейін (сынамаларды анализаторларға жүктеу және т.б.) жүзеге асырылатын процестер мен әрекеттер жиынтығы. Бұл кезеңге тек зертхана қызметкерлері ғана емес, бөлімшелердің барлық медициналық қызметкерлері қатысады. Аналитикалық кезеңнің сапа индикаторларын енгізе отырып, процедуралық кабинеттің жұмысын, қан алу техникасын, құжаттамамен жұмыс істеу қабілетін көруге болады. Сондай-ақ, осы кезеңде зертханада жұмысты қалай ұйымдастырғанымызды көрсеттік. Зерттеу әдістері "Зертханалық диагностика сапасының индикаторлары" (М.Плебанидің басшылығымен ЗДСИ жұмыс тобы ұсынған, қолданыстағы Бұйрықтар Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі).

**Қорытындылар:** Сапа көрсеткіштері. егер біздің орталықтың зертхана қызметкерлерімен және орта медициналық қызметкерлермен тұрақты негізде жұмыс жүргізілсе, біздің зерттеуіміз жақсарады. Осы кезеңдегі сапалы жұмыс дұрыс диагноз қоюға және пациентті одан әрі емдеуге мүмкіндік береді.

**Түйін сөздер:** зертханалық диагностика, аналитикалық кезең, сапа көрсеткіші.

### **Bibliographic citation:**

Yelemessova N.M., Kerimbekova G.R., Khamitova Z.K., Mussakhanova A.K. Analysis of Quality Indicators in the Preanalytical Phase of Laboratory Diagnostics at the Clinical Diagnostic Laboratory of the "National Research Oncology Center", Astana, Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 80-85. doi 10.34689/SH.2023.25.3.010

Елемесова Н.М., Керимбекова Г.Р., Хамитова З.К., Мусаханова А.К. Анализ показателей качества на преаналитическом этапе лабораторной диагностики в клиническо-диагностической лаборатории «Национального научного онкологического центра», Астана, Казахстан // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 80-85. doi 10.34689/SH.2023.25.3.010

Елемесова Н. М., Керимбекова Г.Р., Хамитова З.К., Мусаханова А.К. "Ұлттық ғылыми онкологиялық орталықтың" клиникалық-диагностикалық зертханасында зертханалық диагностиканың аналитикалық кезеңіндегі сапа көрсеткіштерін талдау, Астана, Қазақстан // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б.80-85. doi 10.34689/SH.2023.25.3.010

**Abbreviations:**

**CARIC** - Center for Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care

**OR** - Oncohematological Resuscitation

**DBMT** - Department of Bone Marrow Transplantation

**CHS** - Center for Hepatopancreatobiliary Surgery, Oncological Hepatology, and Organ Transplantation

**CCC** - Center for Chemotherapy and Chemoreduction

**HEMO** - Hematology

**CVS** - Center for Vascular Surgery

**MPD** - Multi-profile Paid Department

**COO** - Center for Orthopedics and Osteoncology

**CDC** - Consultative Diagnostic Center with Day Hospital

**CMS** - Center for Multi-profile Surgery

**Introduction**

Laboratory medicine is currently one of the most extensive branches of clinical medicine in terms of the number of tests conducted. According to WHO data, laboratory investigations account for 75-90% of the total number of various tests performed on patients in healthcare facilities [1].

The preanalytical (Pre-A) phase is responsible for 46-77% of all errors in the overall testing process, with the following breakdown:

- Patient identification errors: 40.8%
- Blood collection errors: 12.2%
- Sample preparation errors: 30%
- Biological material transportation errors: 17%

Every laboratory should have a policy in place for error detection and prevention. The frequency of errors should be systematically determined using standardized methods [2-4].

In this study, our aim was to establish a system in our laboratory for the collection and assessment of Pre-A errors based on Quality Indicators (QIs) developed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Working Group on Laboratory Errors and Patient Safety (WG-LEPS) [3-5].

Obtaining high-quality results of patient laboratory analyses is a unified process that encompasses various stages, starting from the formulation of test requests, collection of biomaterial, transportation, conducting the investigations, and concluding with the utilization of the results to provide the patient with quality medical care. The quality of this process should be ensured through collaborative efforts between physicians, the average medical personnel, and laboratory specialists [6].

The unified process of laboratory testing is commonly divided into three stages: the preanalytical, analytical, and postanalytical phases.

The preanalytical stage is a complex set of processes and actions that occur from the moment laboratory tests are prescribed to the initiation of analytical measurements (such as sample loading into analyzers, etc.). The preanalytical stage partly takes place outside the laboratory and includes the following steps [7-8]:

- Patient consultation and prescription of necessary laboratory tests by the physician.
- Completion of the test request form.

- Provision of instructions to the patient by the physician or medical nurse regarding the specific requirements for test preparation or collection of biological material.

- Collection of biological samples from the patient in the procedural unit or inpatient department.

- Transportation of the biomaterial to the laboratory.

The following quality indicators for the preanalytical stage have been implemented in the laboratory:

- 1) Errors in patient identification
- 2) Incorrect sample type
- 3) Number of samples unsuitable for testing, including clotted samples
- 4) Hemolyzed samples

All samples that fall into the above-mentioned categories are recorded in a non-conformity log by a registrar or laboratory technician. At the end of each month, the quality manager analyzes these cases and prepares an analytical report, which is then shared with the staff of clinical departments for review and implementation of corrective measures [9-11].

**Methods:**

We have identified the most common pre-analytical errors as follows:

- 1) Errors in patient identification
- 2) Incorrect sample type
- 3) Number of samples unsuitable for testing, including clotted samples
- 4) Hemolyzed samples.

We have standardized the terminology and structured the reporting system in our Hospital Information System (HIS) and Laboratory Information System (LIS). Data were collected monthly over a period of 6 months from 2021 to 2022. The collected data were analyzed; quality indicators (QI) were calculated.

The results were evaluated based on desired levels of effectiveness proposed by the WG-LEPS IFCC and regulatory acts of the Republic of Kazakhstan [3-5].

Quality indicators in laboratory diagnostics are evaluated in accordance with the regulatory documents and standards of the Republic of Kazakhstan:

"Approval of the Standard for the Organization of Laboratory Diagnostics." Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan No. KR DSM-257/2020, dated December 11, 2020. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on December 14, 2020, No. 21768.

"Approval of Reporting Documentation Forms in the Healthcare Sector and Instructions for Their Completion." Order of the Acting Minister of Health of the Republic of Kazakhstan No. KR DSM-175/2020, dated October 30, 2020. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on November 4, 2020, No. 21579.

"Approval of Reporting Documentation Forms in the Healthcare Sector." Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan No. KR DSM-313/2020, dated December 22, 2020. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on December 23, 2020, No. 21879.

**Results:**

The quality indicators (QI) for the 1st and 2nd quarters of 2022 in the clinical diagnostic laboratory revealed that "Quantity of samples unsuitable for testing, clotting" and

"Hemolyzed samples" had the highest deviations from the recommended references. Therefore, these errors should be prioritized in quality improvement efforts.

Table 1. reflects the quality indicators for the Center, highlighting the improving trend in the indicators. The values correspond to the reference standards specified in the Standard.

Table 1.

#### Quality Indicators for the 1st and 2nd Quarter of 2022 in the Clinical Diagnostic Laboratory

№	Indicator	Recommended value	1 <sup>st</sup> quarter	2 <sup>nd</sup> quarter
1	Identification errors	0,1%	0%	0,024%
2	Incorrect sample type	0,03%	0,014%	0,009%
3	Quantity of samples unsuitable for testing, clotting	0,1%	0,06%	0,03%
4	Hemolyzed samples	0.06%	0,03%	0,004 %

Information source: Rejection log and material collection report  
Frequency of information: Monthly

Table 2. shows that over a 6-month period in 2021, a total of 151,955 samples were received at the pre-analytical stage from the departments, out of which 173 samples were categorized as unsuitable, accounting for 0.11%. In the same 6-month period in 2022, a total of 151,723 samples were received at the pre-analytical stage from the departments, out of which 119 samples were categorized

as unsuitable, accounting for 0.078%. There is a trend of improvement in the coefficient. The number of samples categorized as "hemolyzed" decreased by a factor of seven, and the number of samples categorized as "unsuitable for testing, clotting" decreased by 44 samples. The implementation of "identification errors" was initiated in April 2022 based on the recommendation of the Center's auditor.

Table 2.

#### Number of samples rejected during the pre-analytical stage.

	2021 (6 months)	2022 (6 months)
Total samples received during the pre-analytical stage	151955	151723
Incorrect sample type	22	14
Hemolyzed samples	50	7
Identification errors	0	37
Quantity of samples unsuitable for testing, clotting	98	54
Others	3	7
Total	173 (0,11%)	119 (0,078%)

During the investigated period, the number of samples categorized as unsuitable decreased by 54 samples. It is worth noting that no identification errors were addressed in 2021, whereas in 2022 there were 37 samples with identification errors. Taking this into account, the overall

number of samples categorized as unsuitable for testing, clotting, hemolysis, and incorrect sample type decreased by 44 samples. However, there was an increase of 4 units in the number of samples categorized as hemolyzed.

Table 3.

#### Comparative analysis of pre-analytical stage errors by departments for the 1st and 2nd quarters.

	Quantity of samples unsuitable for testing, clotting		Hemolyzed samples		Incorrect sample type		Identification errors
	0,1 1 кв.	0,1 2 кв.	0,06 1 кв.	0,06 2 кв.	0,03 1 кв.	0,03 2 кв.	
Acceptable indicator range							0,1 2 кв.
Center	0,06	0,04	0,03	0,004	0,014	0,009	0,024
CARIC	0	0,01	0	0,015	0,02	0,024	0,02
OR	0,029	0	0	0	0	0	0,012
CMS			0	0,004	0,004	0,012	0,015
HEMO	0,012	0,01	0,01	0,006	0,002	0,024	0,012
DBMT	0,09	0	0	0,003	0,021	0,024	0,024
CVS	0,22	0,23	0	0	0,003	0	0,021
CHS	0,1	0,04	0,13	0,002	0	0	0,050
CCC	0,17	0,28	0,068	0,003	0,011	0,012	0,027
COO	0,12	0,07	0,016	0	0,023	0	0,041
CDC	0,22	0	0	0	0	0,003	0,029
MPD	0,027	0	0,173	0,011	0,07	0,0	0,013

The recommended value for the "Quantity of samples unsuitable for testing, clotting" according to the Standard is 0.1%. However, in the CDL of "NROC" LLP, the values are

0.04% for the 1st quarter and 0.06% for the 2nd quarter. The highest indicators were observed in the CVS department with 0.22% and 0.23%, respectively. In the

CCC department, the values were 0.17% and 0.28%, while in the COO department, they were 0.12% and 0.07%, respectively. These findings demonstrate a notable enhancement in the respective indicator.

Over the course of 6 months, the indicator "Hemolyzed samples" at the Center was 0.01%, 0.03% for the first quarter, and 0.004% for the second quarter, falling within the recommended range according to the Standard of 0.06%. The table shows that the departments with the highest percentage of samples categorized as hemolyzed are MPD with 0.17% and 0.11%, CHS with 0.13% and 0.02%, and HEMO with 0.01% for the first quarter and 0.006% for the second quarter.

Regarding the indicator "Incorrect sample type," the recommended range according to the Standard is 0.03%. At the Center, the values were 0.014% for the first quarter and 0.009% for the second quarter. There were no violations observed for this indicator.

For the indicator "Identification errors," with recommended values of 0.1% according to the Standard, the Center had a value of 0.024%. The departments with the most identification errors were CHS with 0.05%, COO with 0.041%, and CDC with 0.029%.

#### Discussion:

Our findings demonstrate that quality indicators can be valuable for evaluating the Pre-A process, particularly in identifying frequently occurring errors. However, it is essential for the Hospital Information System (HIS) and Laboratory Information System (LIS) to be structured to collect error data, and the competence of laboratory staff in data management and utilization of quality control tools should be improved.

#### Summary by departments and recommendations for corrective actions:

Overall, there is an improvement in the indicators across all departments. The number of samples rejected has decreased. In the CVS, MPD, CHS, and HEMO 1, 2 departments, it is recommended to focus on refining blood collection techniques. Additionally, for identification purposes, it is advised that the average healthcare personnel diligently fill out the paper requisitions and cross-verify them with the Comprehensive Medical Information System (CMIS).

#### Conclusions:

The analysis of quality indicators demonstrates an observable improvement when comparing the first and second quarters. It is noteworthy that efforts should persist in addressing indicators that deviate from the established standards.

The pre-analytical stage plays a pivotal role in the overall process of laboratory testing, consuming a considerable amount of time. Even minor errors encountered during the pre-analytical stage inevitably led to the distortion of the quality of final laboratory test results. Thus, regardless of the laboratory's proficiency in subsequent analyses, the presence of errors during the pre-analytical stage impedes the attainment of reliable results.

All samples that have been rejected undergo thorough analysis, accompanied by collaborative efforts with the procedural unit's staff. At the conclusion of each quarter, departments are duly informed of any pre-analytical stage violations through the dissemination of an analytical report.

In the year 2022, a seminar was conducted involving the participation of the average healthcare personnel from the center after the analysis of the first-quarter performance. To enhance the quality indicators, it is imperative to engage in regular endeavors aimed at capacitating departmental healthcare personnel through ongoing professional development initiatives and refining their techniques for biomaterial collection. The implementation of seminars and workshops targeting the average healthcare personnel has yielded positive outcomes in the improvement of quality indicators. Moreover, it is crucial to emphasize the significance of patient preparation for sample collection, elucidating the pivotal role it plays in ensuring accurate test results.

Consequently, it is evident that the pre-analytical stage encompasses paramount importance in laboratory diagnostics, acting as a primary determinant in mitigating the occurrence of erroneous results and, subsequently, avoiding inappropriate treatment approaches.

**Authors' contributions.** Author contribution statement: All authors were equally involved

**Conflict of Interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding Source.** The research was funded by the Semey Medical University as part of a doctoral dissertation.

**Acknowledgements.** We gratefully acknowledge assistance and support of the management of the NAO "Semey Medical University", Semey, Kazakhstan. We also want to express our gratitude to all patients who participated in the study.

#### Literature:

1. Библиотека Всемирной Организации здравоохранения. Каталог публикуемых данных. Система управления качеством в лаборатории: справочник. ISBN 978 92 4 454827 1 (NLM classification: QY 25) ©, 2013, ([http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)) (Дата обращения: 13.01 2023).

1. Alcantara T.Y., Rezgui R., Cruz, Ch.P., Alshammay M.H., Almotairi Ya.A., Alcantara Je.C., Alshaghdali Kh. "Detecting Preanalytical Errors Using Quality Indicators in a Hematology Laboratory" // Quality Management in Health Care. 31(3): p. 176-183, July / September 2022. DOI: 10.1097/QMH.0000000000000343 [accessed Feb 04 2023].

2. "Approval of Reporting Documentation Forms in the Healthcare Sector and Instructions for Their Completion." Order of the Acting Minister of Health of the Republic of Kazakhstan No. KR DSM-175/2020, dated October 30, 2020. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on November 4, 2020, No. 21579. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021579> (accessed Jan 13 2023).

3. "Approval of Reporting Documentation Forms in the Healthcare Sector." Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan No. KR DSM-313/2020, dated December 22, 2020. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on December 23, 2020, No. 21879. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021879> (Accessed Jan 16 2023).

4. "Approval of the Standard for the Organization of Laboratory Diagnostics." Order of the Minister of Health of

the Republic of Kazakhstan No. KR DSM-257/2020, dated December 11, 2020. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on December 14, 2020, No. 21768. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021768> (Accessed Jan 11 2023).

5. Emekli Dİ, Aslan D, Zorbozan N, Yakşi O, Tekten BÖ, Kilit AC, Aydemir E, Yasar MF, Demirci ZŞ, Çelik K, Eyyupkoca F. Evaluation of the performance of the pre-analytical phase of the testing process in medical laboratory accreditation. // *Northwestern Medical Journal*. 2022 May 1. [https://www.researchgate.net/publication/303696909\\_Quality\\_Indicators\\_in\\_preanalytical\\_phase\\_for\\_continuous\\_quality\\_improvement\\_in\\_clinical\\_laboratories#fullTextFileContent](https://www.researchgate.net/publication/303696909_Quality_Indicators_in_preanalytical_phase_for_continuous_quality_improvement_in_clinical_laboratories#fullTextFileContent) (accessed Feb 04 2023).

6. Gisslén, Magnus, Veronica Svedhem, Lindborg L., Flamholc L., Norrgren H., Wendahl S., Axelsson M., Sönnnerborg A. "Sweden, the first country to achieve the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)/World Health Organization (WHO) 90-90-90 continuum of HIV care targets" // *HIV medicine* 18, no. 4 (2017): 305-307. <https://doi.org/10.1111/hiv.12431> Accessed Feb 06 2023.

7. Kazakov S.P., Suslova L.A. Development of pre-analytical quality assessment criteria for vacuum blood collection systems impacting clinical patient testing // *Medical Immunology*, 2020, Vol. 22, No. 3, pp. 585-598. doi: 10.15789/1563-0625-DOP-1920.

8. Lippi G., Betsou F., Cadamuro J., Cornes M., Fleischhacker M., Fruekild P., Neumaier M., Nybo M.,

Padoan A., Plebani M., Sciacovelli L. Preanalytical challenges—time for solutions // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2019. 57(7), pp. 974-981.

9. Moussaoui M., Firsiwi K., Jbari B., El Morhit M. Quality analysis of the preanalytical phase of laboratory tests: Case of the civil hospital (Tetouan–Morocco) *CHEMAO-ELFIHRI Wafa*, Vol. 8(1), pp. 1-7, January 2017 DOI: 10.5897/JMLD2016.0131 [accessed Feb 04 2023].

10. Sciacovelli L., Lippi G., Sumarac Z., West Ja., del Pino Castro I-G., Furtado K., Ivanov A., Plebani M. On behalf of the Working Group "Laboratory Errors and Patient Safety" of International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Quality Indicators in Laboratory Medicine: the status of the progress of IFCC Working Group "Laboratory Errors and Patient Safety" project, DOI 10.1515/cclm-2016-0929, Received October 13, 2016; accepted November 1, 2016; previously published online December 19, 2016.

#### References: [1]

1. Библиотека Всемирной Организации здравоохранения. Каталог публикуемых данных. Система управления качеством в лаборатории: справочник [Library of the World Health Organization. Catalog of published data. Laboratory Quality Management System: A Handbook]. ISBN 978 92 4 454827 1 (NLM classification: QY 25) ©, 2013, ([http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)) (Accessed: 13.01.2023). [in Russian]

#### \* Corresponding author:

**Mussakhanova Akmaral** - Associate Professor of the Department of Public Health and Management, National Medical University Astana, Candidate of Medical Sciences, Astana, Kazakhstan,

**Mailing address:** 010000, Dostyk Avenue 125, Astana, Kazakhstan

**e-mail:** makmaral1@mail.ru

**mobile phone:** +77772452200,

Received: 28 February 2023 / Accepted: 28 May 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.011

UDK 617.7:331.108.23:(574)

## REGIONAL DISTRIBUTION OF OPHTHALMOLOGISTS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**Aliya K. Kabylbekova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8207-3542>

**Altyn M. Aringazina**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

**Ardak M. Auyezova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5620-1651>

**Neilya A. Aldasheva**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2096-9738>

**Aigerim S. Tuletova**<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Kazakhstan's Medical University, Kazakhstan School of Public Health, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Almaty Management University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Caspian International School of Medicine, Caspian University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Kazakh Eye Research Institute, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup> Astana Branch of Kazakh Eye Research Institute, Astana, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** It is estimated, that 36 million people are blind worldwide and about one-fifth of the world's population experience vision loss. The majority of vision loss (90%) is preventable or treatable. Thus, access to the eye care is critical in improving eye health status of the whole population. The study of ophthalmologist density allows in general to judge the availability of eye care to the population. Along with this, the staffing level of specialists has a significant impact on the quality of medical care.

**Aim:** to analyze the ratio of ophthalmologists per 1 million population across the regions of Kazakhstan in the period of 2015-2020 years, as well as a separately study the staffing rate of pediatric ophthalmologists

**Materials and methods.** A comparative retrospective descriptive analysis of the ratio of ophthalmologists per 1 million population across the regions of Kazakhstan for the period of 2015-2020 was carried out according to the data from the statistical collections "Health of the population of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations". A descriptive analysis of the staffing of pediatric ophthalmologists was performed according to the information system "Resource Management System" on the date of October 1<sup>st</sup>, 2020.

**Results.** In 2015, the ratio of ophthalmologists was 81.5 ophthalmologists per 1 million population. The ratio of ophthalmologists increased in 2016 to 89.9 per 1 million population. Then it showed downward trend during the study period. However, there was a significant variation among the regions of our country, as well as between urban and rural population. During the study period the highest ophthalmologist density was observed in Almaty city, the lowest in Almaty region. In 2020, the average national provision of ophthalmologists for urban population was 114.5 per 1 million population, while for rural population it was 19.2. In 2015, the ratio of pediatric ophthalmologists was 10.6 per 1 million pediatric population. The staffing rate of pediatric ophthalmologists varied significantly by region from 0% (Atyrau region) to 100% (Zhambyl and Turkestan regions).

**Conclusion.** There is high regional disparity in distribution of ophthalmologists in the Republic of Kazakhstan, with significantly more specialists concentrated in urban areas. The staffing rate of pediatric ophthalmologists is also unequal between the regions.

**Key words:** ophthalmologist, health workforce, urban population, rural population.

### Резюме

## КАДРОВАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РАЗРЕЗЕ РЕГИОНОВ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

**Алия К. Кабылбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8207-3542>

**Алтын М. Арингазина**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

**Ардак М. Ауезова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5620-1651>

**Нейля А. Алдашева**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2096-9738>

**Айгерим С. Тулетова**<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Алматы Менеджмент университет, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Международная школа медицины Каспийского университета, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> Астанинский филиал Казахского научно-исследовательского института глазных болезней, г. Астана, Республика Казахстан.



**Введение.** По расчетам, в мире 36 миллионов человек слепы и около одной пятой населения планеты страдает от нарушения зрения. Большую часть состояний, приводящих к потере зрения (90%), можно предотвратить или вылечить. Таким образом, доступ к офтальмологической помощи имеет решающее значение для улучшения состояния здоровья глаз всего населения. Изучение обеспеченности населения офтальмологами позволяет в целом судить о доступности офтальмологической помощи населению. Наряду с этим существенное влияние на качество медицинской помощи оказывает укомплектованность специалистами.

**Цель исследования:** проанализировать обеспеченность врачами-офтальмологами на 1 миллион населения по регионам Республики Казахстан в период 2015-2020 гг., а также отдельно изучить укомплектованность детскими офтальмологами в разрезе регионов.

**Материалы и методы исследования.** Проведен сравнительный ретроспективный описательный анализ обеспеченности врачами-офтальмологами на 1 миллион населения по регионам Республики Казахстан за период 2015-2020 гг. по данным статистических сборников «Здоровье населения Казахстана и деятельность организаций здравоохранения». Проведен описательный анализ укомплектованности детскими офтальмологами по данным информационной системы «Система управления ресурсами» на 01.10.2020.

**Результаты.** В 2015 году обеспеченность всего населения врачами-офтальмологами составила 81,5 на 1 миллион населения. Данный показатель увеличился в 2016 году до 89,9 на 1 миллион населения. Затем он показал тенденцию к снижению в течение периода исследования. Однако существовала значительная вариация между регионами нашей страны, а также между городским и сельским населением. За исследуемый период самая высокая плотность врачей-офтальмологов наблюдалась в г. Алматы, самая низкая – в Алматинской области. В 2020 г. среднереспубликанский показатель обеспеченности врачами-офтальмологами городского населения составил 114,5 на 1 миллион населения, сельского – 19,2. В 2015 г. обеспеченность детскими офтальмологами составила 10,6 на 1 миллион детского населения. Укомплектованность детскими офтальмологами значительно варьировала по регионам от 0% (Атырауская область) до 100% (Жамбылская и Туркестанская области).

**Заключение.** В Республике Казахстан существует большая региональная диспропорция в распределении врачей-офтальмологов, при этом значительно больше специалистов сосредоточено в городах. Укомплектованность детскими офтальмологами также неодинакова между регионами.

**Ключевые слова:** офтальмологи, кадры здравоохранения, городское население, сельское население

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ АЙМАҚТАР БОЙЫНША ОФТАЛЬМОЛОГИЯ ҚЫЗМЕТІНІҢ ДӘРІГЕРЛЕРМЕН ҚАМТАМАСЫЗ ЕТІЛУІ

**Алия К. Кабылбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8207-3542>

**Алтын М. Арингазина**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

**Ардак М. Ауезова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5620-1651>

**Нейля А. Алдашева**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2096-9738>

**Айгерим С. Тулетова**<sup>5</sup>

<sup>1</sup> «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақстан медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Алматы Менеджмент Университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Каспий университетінің Халықаралық медицина мектебі, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Көз аурулары Қазақ ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> Көз аурулары Қазақ ғылыми-зерттеу институтының Астана қаласындағы филиалы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Дүние жүзінде 36 миллион адам соқыр және әлем халқының бестен бір бөлігінің көру қабілеті нашар деп есептеледі. Көру қабілетінің жоғалуына әкелетін көптеген жағдайлардың (90%) алдын алуға немесе емдеуге болады. Осылайша, көз күтіміне қолжетімділік бүкіл халықтың көз денсаулығының жағдайын жақсарту үшін маңызды. Халықты офтальмологтармен қамтамасыз етуді зерттеу жалпы халыққа офтальмологиялық көмектің қолжетімділігін бағалауға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, мамандардың штаттық көрсеткіші медициналық көмектің сапасына айтарлықтай әсер етеді.

**Зерттеу мақсаты:** 2015-2020 жылдар кезеңінде Қазақстан Республикасының өңірлері бойынша офтальмологтардың 1 миллион тұрғынға шаққандағы қатынасын талдау, сондай-ақ балалар офтальмологтарының штаттық көрсеткішін жеке зерттеу.

**Зерттеудің материалдары мен әдістері:** «Қазақстан халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі» статистикалық жинақтарының мәліметтері бойынша 2015-2020 жылдар кезеңінде Қазақстан Республикасының өңірлері бойынша офтальмологтардың 1 миллион халықты қамтамасыз етуді салыстырмалы ретроспективті сипаттамалық талдау жүргізілді. 2020 жылғы 1 қазандағы жағдай бойынша «Ресурстарды басқару жүйесі» ақпараттық жүйесі бойынша балалар офтальмологтарының штаттық кестесіне сипаттамалық талдау жүргізілді.

**Нәтижелер:** 2015 жылы офтальмологтардың қатынасы 1 миллион халыққа шаққанда 81,5 құрады. Бұл арақатынас зерттеу кезеңінде салыстырмалы түрде тұрақты болып қалды. Тек 2016 жылы ол 1 миллион халыққа шаққанда 89,9-ға дейін өсті. Содан кейін ол зерттеу кезеңінде төмендеу тенденциясын көрсетті. Зерттеу кезеңінде офтальмологтардың ең жоғары тығыздығы Алматы қаласында, ең төмені Алматы облысында байқалды. 2020 жылы қала тұрғындарын офтальмологтармен қамтамасыз етудің орташа республикалық көрсеткіші 1 миллионға шаққанда 114,5 болса, ауыл тұрғындары үшін 1 миллионға шаққанда 19,2 құрады. 2015 жылы балалар офтальмологтарымен қамтамасыз ету 1 миллион балаға 10,6 құрады. Балалар офтальмологтарының штаттық көрсеткіші аймақтар бойынша 0%-тен (Атырау облысы) 100%-ке дейін (Жамбыл және Түркістан облыстары) ауытқиды.

**Қорытынды:** Қазақстан Республикасында халықты офтальмологтармен қамтамасыз ету көрсеткіші аймақтар бойынша айтарлықтай өзгереді, бұл ретте қалаларда мамандар әлдеқайда көп шоғырланған. Балалар офтальмологтарының штаттық көрсеткіші де аймақтар арасында тең емес.

**Түйінді сөздер:** офтальмологтар, денсаулық сақтау қызметкерлері, қала халқы, ауыл халқы

#### **Bibliographic citation:**

Kabyzbekova A.K., Aringazina A.M., Auyezova A.M., Aldasheva N.A., Tuletova A.S. Regional distribution of ophthalmologists in the Republic of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 85-93. doi 10.34689/SH.2023.25.3.011

Кабылбекова А.К., Арингазина А.М., Ауезова А.М., Алдашева Н.А., Тулетова А.С. Кадровая обеспеченность офтальмологической службы в разрезе регионов Республики Казахстан // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 85-93. doi 10.34689/SH.2023.25.3.011

Кабылбекова А.К., Арингазина А.М., Ауезова А.М., Алдашева Н.А., Тулетова А.С. Қазақстан Республикасының аймақтар бойынша офтальмология қызметінің дәрігерлермен қамтамасыз етілуі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 85-93. doi 10.34689/SH.2023.25.3.011

#### **Introduction**

It is estimated, that 36 million people are blind worldwide and about one-fifth of the world's population experience vision loss [2]. The majority of vision loss (90%) is preventable or treatable [20]. According to the Vision Atlas of the International Agency of Blindness, there were an estimated 2.3 million people of vision loss in the Republic of Kazakhstan (further Kazakhstan) in 2020. Of these, 60 000 people were blind [20].

Globally there are approximately 14 million blind children [12]. Childhood blindness, being although rare, has lifelong implication. It may restrict children's educational opportunities and employment in the future [7]. It was estimated that about a half of the conditions leading to the pediatric blindness is avoidable [4]. Thus, access to the eye care is critical in improving eye health status of whole population, especially in children, due to the fact that the most of conditions leading to the visual impairment and blindness are asymptomatic and children usually do not complain of visual difficulties. Therefore, it is crucial to identify and manage those diseases early on.

The human factor is a key link that ensures the effectiveness of the entire healthcare system. Demographic, political, socio-economic, technological, epidemiological changes intensify the problems of health care institutions associated with the imbalance of human resources [5, 6, 9]. To date, the following problems remain relevant for healthcare organizations in Kazakhstan: the level of training, staffing with qualified specialists, as well as the lack of medical personnel in rural areas [6, 9, 21].

The study of ophthalmologist density allows in general to judge the availability of eye care to the population. Along with this, the staffing level of specialists has a significant impact on the quality of medical care.

**The aim of our study** was to analyze the ratio of ophthalmologists per 1 million population across the regions of Kazakhstan in the period of 2015-2020 years, as well as a separately study the staffing rate of pediatric ophthalmologists.

**Materials and methods.** A comparative retrospective descriptive analysis of the ratio of ophthalmologists per 1 million population across the regions of Kazakhstan for the period of 2015-2020 was carried out according to the data from the statistical collections "Health of the population of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations". The analysis of the relative annual change of workforce density was performed using Clopper-Pearson method with a 95% confidence interval. A descriptive analysis of the staffing of pediatric ophthalmologists was performed according to the information system "Resource Management System" on the date of October 1st, 2020.

#### **Results**

In 2015, the population of Kazakhstan was 17 670 600 people and there were 1441 ophthalmologists [13]. This represents the ratio of 81.5 ophthalmologists per 1 million population. In 2020, there were 1425 ophthalmologists and the population of our country was 18 879 552 people [15]. This ratio of ophthalmologists increased in 2016 to 89.9 per 1 million population. Then it showed downward trend during the study period (Figure 1).

Figure 2 represents the average workforce density across the provinces of Kazakhstan during the study period. The highest average ratio was observed in Almaty city (227.1 per 1 million population), Astana (176.1) and Aktobe region (93.1). The lowest average workforce density was in Almaty region (34.7 per 1 million population), Kostanay (43.5), Turkestan (44.4) and Zhambyl regions (44.5). The actual numbers of ophthalmologist's ratio across the regions of Kazakhstan in different years is presented in Table 1.

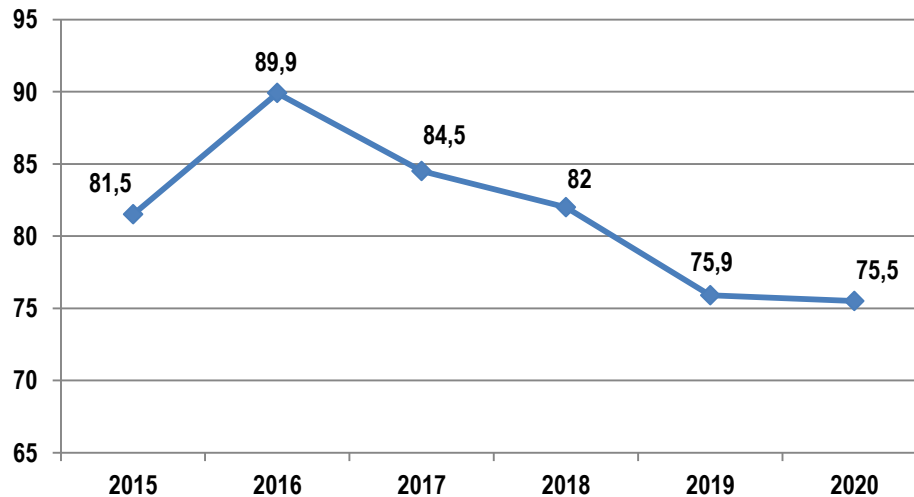


Figure 1. Ophthalmologist density per 1 million population in the Republic of Kazakhstan over study period [13–18].

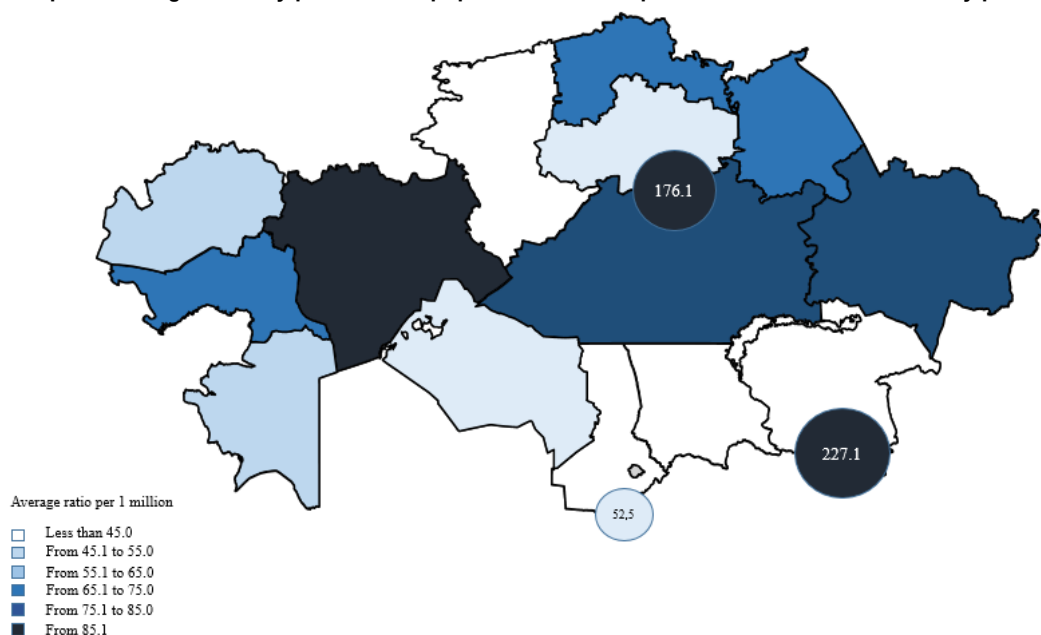


Figure 2. Average workforce density across the provinces of Kazakhstan per 1 million population over study period [13–18]

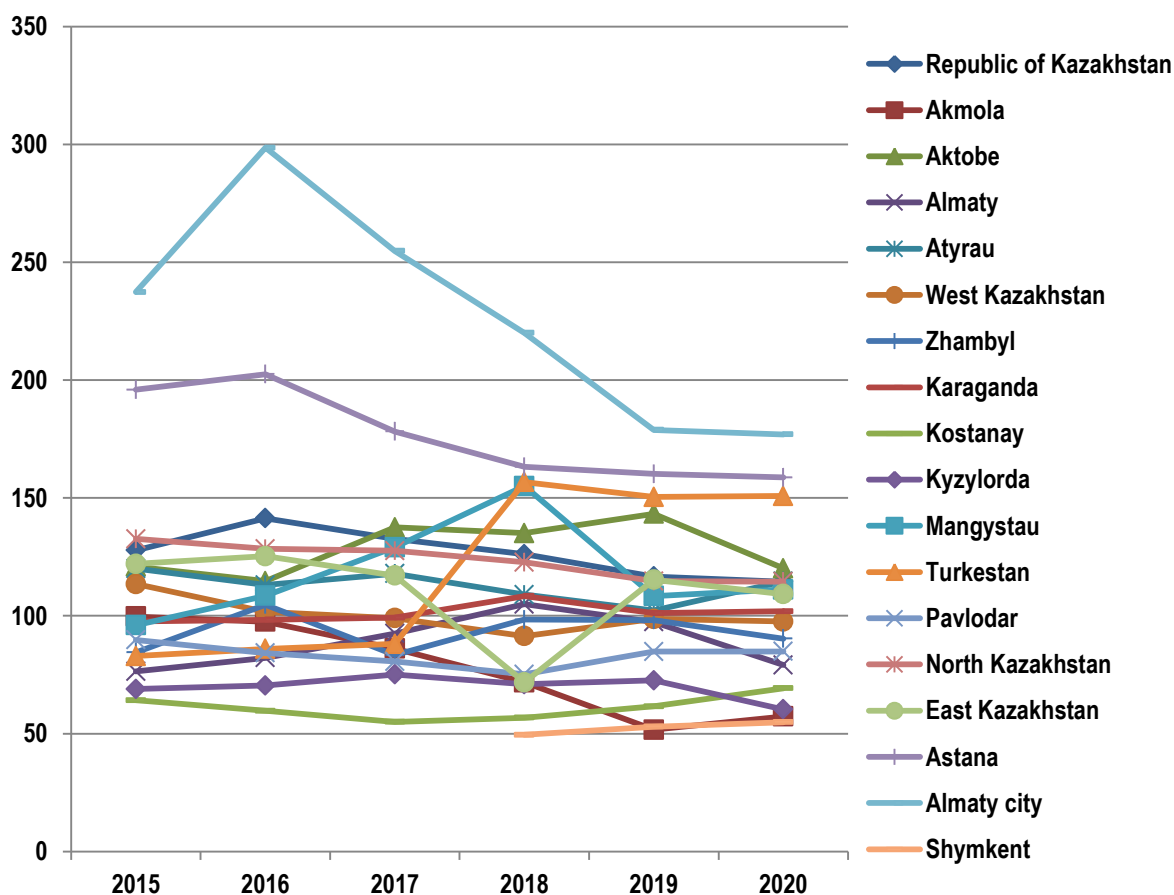
Table 1 represents the ophthalmologist distribution in relation to the entire population (urban and rural) in the regions of Kazakhstan. During the study period the highest ophthalmologist density was observed in Almaty city, the lowest in Almaty region. The ratio of ophthalmologists was higher than national average level in 5 regions (Almaty city, Astana, East Kazakhstan, Karaganda and Aktobe), remaining 12 regions were below the national average (Akmola, Almaty, Atyrau, West Kazakhstan, Zhambyl, Kostanay, Kyzylorda, Mangystau, Pavlodar, North Kazakhstan, Turkestan and Shymkent city) [13–18].

We separately analyzed the ratio of ophthalmologists to urban and rural population. In 2015, 57% of the population of Kazakhstan lived in cities (10 066 500 people). The number of ophthalmologists in the cities accounted for 1286 people [13]. By 2020, 1277 ophthalmologists provided ophthalmic care for the people living in the cities (11 045 014 population) [15]. Figure 3 represents the provision of urban population with ophthalmologists per 1 million population during 2015-

2020 years. A downward trend was noted in the national average. It was found that the maximum ratio during the entire study period was observed in the Almaty city: 237.3 (2015), 298.6 (2016), 254.8 (2017), 220.0 (2018), 178.9 (2019) and 177.0 (2020). There was also a decrease in the ratio in the following regions: Akmola, Atyrau, Kyzylorda, Mangystau, North Kazakhstan, East Kazakhstan regions, as well as in the cities of Astana and Almaty. A relatively stable ratio of ophthalmologists was observed in Karaganda, West Kazakhstan, Pavlodar, Turkestan regions and the city of Shymkent. In 2020 the highest ratio was in Almaty city (177.0) and the lowest in Shymkent city (54.9) followed by Akmola (57.3) and Kyzylorda regions (60.3). Compared with the national average, 4 regions (Almaty city, Astana, Turkestan and Aktobe regions) were above and 9 regions were below the national average (Akmola, Almaty, West Kazakhstan, Zhambyl, Karaganda, Kostanay, Kyzylorda, Pavlodar regions and Shymkent city). The remaining 4 regions were in the line with the national average [13–18].

Table 1. Provision of whole population with ophthalmologists per 1 million population over study period (Health of the Population of the Republic of Kazakhstan and the Activities of Health Organizations in 2015-2020. Statistical compendium [13-18])

Region	Ratio of ophthalmologists		Relative change (95%CI)	Ratio	Relative change (95%CI)	Ratio	Relative change (95%CI)	Ratio	Relative change (95%CI)	Ratio	Relative change (95%CI)
	2015	2016									
Akmola	57.8	61.3	6.75% (1.66-16.89)	54.2	-11.58% (-22.38-(-4.79))	46.0	-15.13% (-27.56-(-6.77))	31.2	-32.17% (-47.66-(-19.07))	38.1	21.50% (8.77-39.80)
Aktobe	86.2	80.4	-6.73% (-14.38-(-2.38))	93.3	16.04% (8.72-26.02)	101.2	8.47% (3.61-16.21)	106.6	5.34% (1.76-11.86)	90.6	-15.01% (-23.23-(-8.83))
Almaty	32.3	32.3	-	36.2	12.07% (3.02-28.86)	38.7	6.91% (1.17-20.50)	34.1	-11.89% (-26.44-(-3.68))	34.6	1.47% (0.00-12.90)
Atyrau	69.0	65.8	-4.64% (-12.75-(-0.97))	67.7	2.89 (0.21-10.80)	69.4	2.51% (0.18-9.83)	63.5	-8.50% (-17.91-(-3.02))	68.5	7.87% (2.61-17.43)
West Kazakhstan	72.2	67.0	-7.2% (-15.9-(-2.38))	64.9	-3.13% (-10.70-(-0.36))	59.8	-7.86% (-17.83-(-2.60))	60.9	1.84% (0.05-9.39)	62.0	1.81% (0.05-9.23)
Zhambyl	44.1	50.2	13.83% (5.25-27.63)	39.4	-21.51% (-35.52-(-11.07))	47.1	19.54% (8.56-35.39)	44.2	-2.34% (-11.79-(-0.06))	42.1	-4.75% (-15.88-(-0.58))
Karaganda	81.6	83.2	2.33% (0.17-8.79)	83.3	0.12% (-0.84-5.49)	90.7	8.88% (3.65-17.32)	85.0	-6.28% (-13.50-(-2.22))	85.8	0.94% (0.00-6.39)
Kostanay	43.0	42.1	-2.09% (-12.88-0.00)	38.8	-7.84% (-20.74-(-1.65))	43.5	12.11% (3.75-26.79)	46.1	5.98% (1.01-17.73)	47.4	2.82% (0.07-13.09)
Kyzylorda	41.8	47.9	14.59% (5.55-29.03)	49.8	3.97% (0.29-14.58)	50.4	1.20% (0.00-9.57)	53.5	5.56% (0.94-16.21)	47.9	-10.47% (-21.97-(-3.73))
Mangystau	52.7	59.1	12.14% (4.60-24.33)	62.1	5.08% (1.06-14.13)	72.3	16.43% (8.17-28.08)	51.5	-28.77% (-40.66-(-18.67))	52.8	2.52% (0.06-11.79)
Pavlodar	72.5	68.7	-5.24% (-13.37-(-1.28))	66.3	-3.49% (-11.39-(-0.43))	61.0	-7.99% (-17.49-(-2.65))	66.5	9.02% (3.20-19.15)	66.6	0.15% (-1.03-6.78)
North Kazakhstan	68.5	69.2	1.02% (0.00-7.46)	68.1	-1.59% (-8.16-(-0.04))	68.5	0.59% (-0.86-7.31)	63.8	-6.86% (-15.77-(-2.10))	66.2	3.76% (0.46-12.22)
East Kazakhstan	85.3	87.1	2.11% (0.15-8.14)	83.1	-4.59% (-11.34-(-1.27))	86.3	3.85% (0.80-10.67)	81.0	-6.14% (-13.61-(-2.03))	77.0	-4.94% (-12.16-(-1.36))
Astana	193.7	202.5	4.54% (2.04-8.56)	178.2	-12.00% (-17.32-(-7.84))	163.2	-8.42% (-13.50-(-4.79))	160.2	-1.84% (-5.28-(-0.38))	158.7	-0.94% (-3.94-(-0.07))
Almaty city	233.1	298.6	28.10% (22.43-34.34)	254.8	-17.19% (-22.41-(-12.76))	220.0	-13.66% (-18.51-(-9.68))	178.9	-18.68% (-24.48-(-13.75))	177.0	-1.06% (-4.09-(-0.08))
South Kazakhstan (Turkistan since 2018)	46.5	46.9	0.86% (-1.18-10.45)	47.1	0.43% (0.00-8.98)	41.8	-11.25% (-24.09-(-3.77))	41.7	-0.24% (-9.24-0.01)	42.1	0.96% (-1.29-11.48)
Shymkent city (since 2018)	-	-	-	-	-	49.5	-	53.0	7.07% (1.74-18.08)	54.9	3.58% (0.26-13.26)
Republic of Kazakhstan	81.5	89.9	10.31% (4.56-19.18)	84.5	-6.01% (-13.28-(-1.98))	82.0	-2.96% (-9.17-(-0.50))	75.9	-7.44% (-15.45-(-2.78))	75.5	-0.53% (-6.60-0.78)



**Figure 3. Provision of urban population with ophthalmologists per 1 million population over study period (Health of the Population of the Republic of Kazakhstan and the Activities of Health Organizations in 2015-2020. Statistical compendium [13–18]).**

In 2015, 155 ophthalmologists provided care to the rural population of Kazakhstan (7 576 500 people) [13]. By 2020, the number of ophthalmologists accounted for 148 (rural population 7 728 176 people) [15]. Figure 4 represents the provision of rural population with ophthalmologists per 1 million population during the study period. Although the national average remained relatively stable, there were fluctuations of the ratio of ophthalmologists within the regions. A downward trend was noted in the western regions of Kazakhstan (Atyrau, West Kazakhstan regions) and an upward trend was noted in the Kyzylord region. Ratio of ophthalmologists showed an upward trend in East Kazakhstan region until 2019 (the highest rate of 44.2 per 1 million population) with a sharp drop in 2020 (23.4). In other regions, the indicator of provision with ophthalmologists remained relatively stable. Low rates of provision with ophthalmologists of the rural population for the entire period of the study were noted in the Zhambyl and Turkestan regions (12.1 and 14.3 per 1 million population, respectively). In 2020, the ratio of ophthalmologists was the highest in Kyzylorda region. Six regions were below

the national average (Aktobe, Atyrau, Zhambul, Kostanay, Mangystau and Turkestan regions). The remaining 7 regions were just above with the national average [13–18].

Next, we analyzed the staffing of pediatric ophthalmologists across the regions of our country. According to the information system "Resource Management System", the number of pediatric ophthalmologists in Kazakhstan on the date of October 1<sup>st</sup>, 2020 was 67. In 2020, the number of children 0-17 year old was 6 295 590 [15]. This gives the ratio 10.6 pediatric ophthalmologist per 1 million pediatric population. The national average staffing rate of pediatric ophthalmologists was 73% (table 2). The staffing rate of pediatric ophthalmologists varied significantly by region. The highest rate was noted in the Zhambyl and Turkestan regions (100%). In Atyrau region, this indicator was the lowest (0%). Compared with the national average, 8 regions were above (Aktobe, Almaty, Zhambul, Karaganda, Pavlodar, East Kazakhstan, Turkestan regions and Almaty city) and 8 regions were below (Akmola, Atyrau, West Kazakhstan, Kostanay, Kyzylorda, Mangystau, North Kazakhstan regions and Astana).

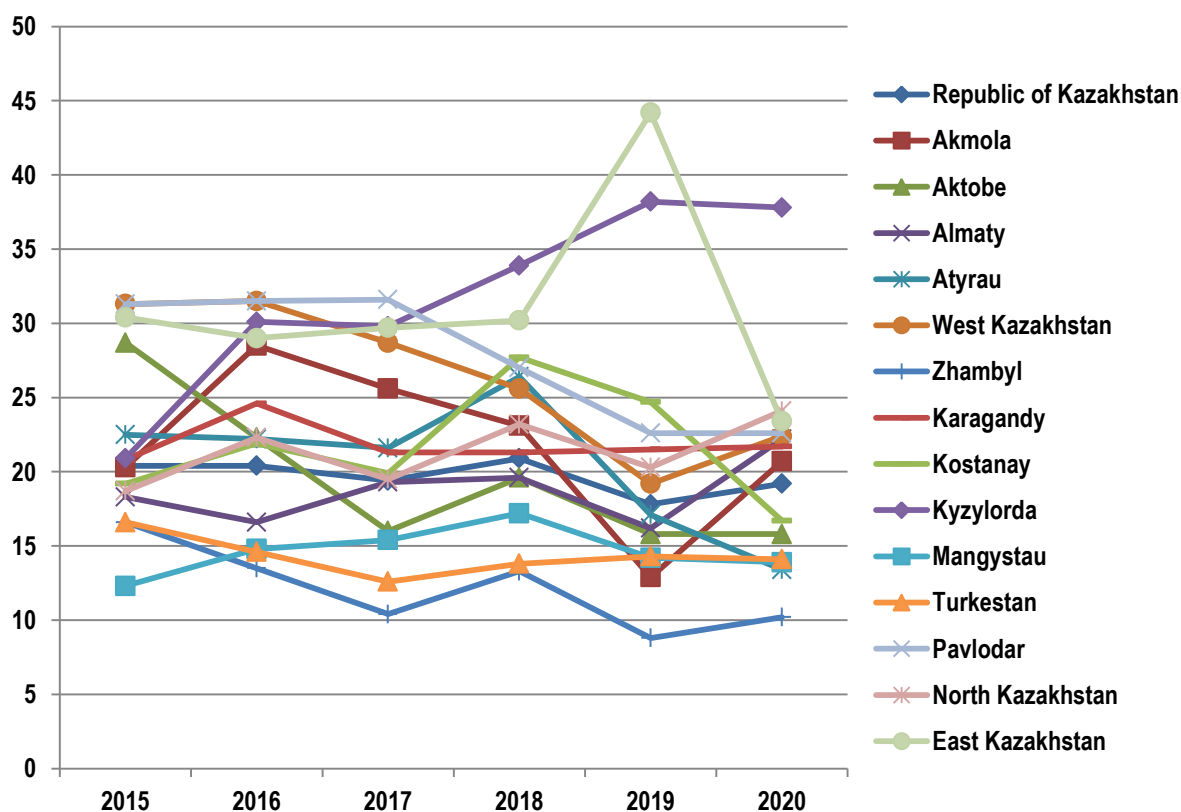


Figure 4. Provision of urban population with ophthalmologists per 1 million population over time (Health of the Population of the Republic of Kazakhstan and the Activities of Health Organizations in 2015-2020. Statistical compendium[13–18]).

Table 2.

Information regarding the number of pediatric ophthalmologists and the staffing level of pediatric ophthalmologists on the date of October 1<sup>st</sup>, 2020.

Region	Established staff positions	Occupied staff positions	Individuals (number)	Staffing rate of pediatric ophthalmologists (%)
Akmola	2.50	0.50	0	20%
Aktobe	6.25	4.75	5	76%
Almaty	4.00	3.75	2	94%
Atyrau	0.50	0.00	0	0%
West Kazakhstan	4.75	3.25	2	68%
Zhambyl	3.00	3.00	2	100%
Karaganda	13.75	10.75	8	78%
Kostanay	4.00	1.25	1	31%
Kyzylorda	7.00	3.50	3	50%
Mangystau	6.50	3.75	4	58%
Pavlodar	10.75	8.00	8	74%
North Kazakhstan	0.75	0.50	0	67%
East Kazakhstan	12.75	10.50	7	82%
Turkestan	10.50	10.50	10	100%
Astana	13.50	8.50	6	63%
Almaty city	23.00	18.25	9	79%
<b>Republic of Kazakhstan</b>	<b>123.50</b>	<b>90.75</b>	<b>67</b>	<b>73%</b>

**Discussion**

The Republic of Kazakhstan is the ninth-largest country in the world with one of the lowest population densities (less than 6.93 people per square kilometer) [6]. On June 19, 2018, by decree of the President of Kazakhstan, the South Kazakhstan region was renamed Turkestan, and its

administrative center was transferred from Shymkent to Turkestan; Shymkent was withdrawn from the South Kazakhstan region, having received the status of a city of republican significance [19]. In our study we found that in 2020 the ratio of ophthalmologists in Kazakhstan was 75.5 per 1 million population or 1 ophthalmologist per 13 245

population. The World Health Organization recommended target ratios of 1 per 50 000 population for Asia [22]. Although our finding exceeds this indicator, we observe a significant variation among the regions of our country. The ratio of ophthalmologist was higher than the national average level in 5 regions, which have large medical universities. Similarly, L. Bellan et al. found that despite the stable levels of national estimates of distribution of ophthalmologists in Canada, there were significant regional disparity [1].

In 2015, the International Council of Ophthalmology (ICO) carried out a survey study to gather the data about global distribution of ophthalmologists and analyze their relationship to income of the countries, prevalence rates of blindness and visual impairment and gross domestic product (GDP) per capita [11]. It was found that there were 232 866 ophthalmologists in 194 countries. Ophthalmologist density was positively associated with income of the countries, inversely correlated to the prevalence rates of blindness and visual impairment and positively correlated with GDP per capita. The ratio of ophthalmologists was estimated per million population. In 2015, the population of Kazakhstan was 17 670 600 people and there were 1441 ophthalmologists. This gives an ophthalmologist density of 81.5 per million population in 2015 in Kazakhstan. According to the ICO survey, this ratio is comparable with ophthalmologist density in high income countries, like Finland (81.8 per million population), Israel (80.6 per million), Norway (81.0 per million), Saudi Arabia (80.7 per million) [11].

According to the Order of the Minister of Healthcare of the Republic of Kazakhstan "On approval of the minimum standards for the provision of regions with medical workers" No. KR DSM -205/2020 dated November 25, 2020, the standard for the provision of cities of republican, regional significance with ophthalmologists is 0.4 per 10,000 or 40 per 1 million population, and cities of regional significance, towns and villages - 0.2 - 0.3 per 10,000 or 20-30 per 1 million population. At the same time, the index specified in this order is representing the minimum value. We found that the national average for urban population was much above the recommended minimum ratio (114,5 per 1 million population in 2020), while the ratio of ophthalmologists in rural areas was six time lower – 19.2 per 1 million in 2020. However, there were large regional variations. The ophthalmologist density in rural areas in our study was much lower than in urban areas. Likewise, P. W. Feng et al. reported that in the United States of America (USA) rural counties had a lower mean ophthalmologist density (5.8 per 1 million individuals) compared with nonmetropolitan (21.9 per 1 million population) and metropolitan counties (62.9 per 1 million) in 2017 [3]. H. Hong et al. found that on average, there were 52 ophthalmologists per 1 million population in Latin America with high inequality in distribution of ophthalmologists between and within countries. More ophthalmologists were concentrated in more developed, socially advantaged areas [8]. The study of national trends of eye care workforce in USA reported that possible explanations of rural/urban disparity are less sufficient healthcare infrastructure in rural areas and the fact that most residencies are located in cities and

specialists may prefer to settle in urban location for lifestyle reasons [3].

The staffing rate of pediatric ophthalmologists in our study was variable depending on the region. In some regions, for instance, Akmola and Kostanay regions the staffing rate was low, Atyrau region had no pediatric ophthalmologist. In southern regions (Zhambyl and Turkestan) the staffing rate was 100%. Overall, the pediatric ophthalmologist's ratio was 10.6 per million pediatric population. This ratio is close to the median ratio of pediatric ophthalmologists across the states of USA (11.7), according to the recent study by K.E. Lee et al. [10]. Also they found that many states face a shortage of pediatric ophthalmologists due to the several reasons: insurance issues, rising numbers of retirement among specialists, declining interest of residents in pediatric ophthalmology [10].

### Conclusion

The results of the study showed that during the study period, despite the relatively stable average national indicator of the provision of the entire population (urban, rural) with ophthalmic care, there were significant fluctuations in this indicator by region. It should also be noted that the provision of the rural population with ophthalmologists remains lower than the urban one. The staffing of pediatric ophthalmologists also varies significantly by region (from 0 to 100%). The average national value of this indicator on the date of October 1<sup>st</sup>, 2020 was 73%.

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

**Contribution of authors.** All authors were equally involved in the writing of this article.

**Funding:** No funding was provided.

### Literature:

1. Bellan L. et al. The landscape of ophthalmologists in Canada: Present and future // *Can. J. Ophthalmol.* 2013. 48, 3, 160–166. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2013.01.017>.
2. Bourne R.R.A. et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Heal.* 2017. 5, 9. e888–e897 [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30293-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30293-0).
3. Feng P.W. et al. National Trends in the United States Eye Care Workforce from 1995 to 2017 // *Am. J. Ophthalmol.* 2020. 218, 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.05.018>.
4. Gilbert C., Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020 - The right to sight // *Bull. World Health Organ.* 2001. 79, 3, 227–232. <https://doi.org/10.1590/S0042-96862001000300011>.
5. Guilbert J.J. The World Health Report 2006: Working together for health. 2006, [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43432/9241563176\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43432/9241563176_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y), <https://doi.org/10.1080/13576280600937911>.
6. Gulis G., Aringazina A. et al. Population health status of the Republic of Kazakhstan: Trends and implications for public health policy // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. 18, 22.



<https://doi.org/10.3390/ijerph182212235>.

7. *Harrabi H. et al.* Visual Difficulty and Employment Status in the World // *PLoS One*. 2014. 9, 2, e88306. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0088306>.

8. *Hong H. et al.* The Challenge of Universal Eye Health in Latin America: Distributive inequality of ophthalmologists in 14 countries. *BMJ Open*. 2016. 6, 11, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012819>.

9. *Kharin A. et al.* Analysis of approaches, strategies and experience of different countries in the planning of human resources for health: literature review. *West Kazakhstan Med. J.* 2020. 62, 3, 131–138.

10. *Lee K.E. et al.* The Economic Downturn of Pediatric Ophthalmology and Its Impact on Access to Eye Care. 2022. <https://doi.org/10.3928/01913913-20221108-01>.

11. *Resnikoff S. et al.* Estimated number of ophthalmologists worldwide (International Council of Ophthalmology update): will we meet the needs? // *Br J Ophthalmol.* 2020. 104, 588–592. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314336>.

12. *Solebo A.L. et al.* Epidemiology of blindness in children // *Arch. Dis. Child.* 2017. 102, 9, 853–857. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-310532>.

13. Health of the Population of the Republic of Kazakhstan and the Activities of Health Organizations in 2015. Statistical compendium, [http://www.mz.gov.kz/sites/default/files/pages/sbornik\\_zh\\_2015\\_dlya\\_razmeshcheniya\\_na\\_sayte.pdf](http://www.mz.gov.kz/sites/default/files/pages/sbornik_zh_2015_dlya_razmeshcheniya_na_sayte.pdf), (last accessed 2023.01.13).

14. Health of the Population of the Republic of Kazakhstan and the Activities of Health Organizations in 2019. Statistical compendium, [https://www.nrchd.kz/files/sbornik\\_2019.pdf](https://www.nrchd.kz/files/sbornik_2019.pdf), (last accessed 2023.01.13).

15. Health of the Population of the Republic of Kazakhstan and the Activities of Health Organizations in

2020. Statistical compendium, <https://pharm.reviews/literatura/item/6758-statisticheskij-sbornik-2020>, (last accessed 2023.01.13).

16. Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2016: statistical collection, <https://www.nrchd.kz/files/sbornik/2016-2017.pdf>, (last accessed 2023.01.13).

17. Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2017: statistical collection, [https://www.nrchd.kz/files/sbornik\\_2018-converted.pdf](https://www.nrchd.kz/files/sbornik_2018-converted.pdf), last accessed (2023.01.13).

18. Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2018: statistical collection, [https://www.nrchd.kz/files/sbornik\\_2018.pdf](https://www.nrchd.kz/files/sbornik_2018.pdf), (last accessed 2023.01.13).

19. On some issues of the administrative-territorial structure of the Republic of Kazakhstan — Official site of the President of the Republic of Kazakhstan, [https://www.akorda.kz/ru/legal\\_acts/decrees/o-nekotoryh-voprosah-administrativno-territorialnogo-ustroistva-respubliki-kazahstan](https://www.akorda.kz/ru/legal_acts/decrees/o-nekotoryh-voprosah-administrativno-territorialnogo-ustroistva-respubliki-kazahstan), (last accessed 2023.02.06).

20. The International Agency for the Prevention of Blindness. Vision Atlas, <https://www.iapb.org/learn/vision-atlas/magnitude-and-projections/countries/kazakhstan/>, (last accessed 2023.01.31).

21. The State Program of Healthcare Development for 2016–2020 “Densaulyk,” <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1800000634>, (last accessed 2023.01.13).

22. World Health Organisation. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness, [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63748/WHO\\_PBL\\_97.61\\_Rev.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63748/WHO_PBL_97.61_Rev.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y), (last accessed 2023.01.27).

#### Corresponding Author:

**Aliya K. Kabylbekova** – PhD candidate, Kazakhstan’s Medical University, Kazakhstan School of Public Health “KSPH”, Almaty, Republic of Kazakhstan

**Mailing address:** Republic of Kazakhstan, 050060, Almaty, Utegov St., 19a

**E-mail:** kabylbekova.aliya89@gmail.com

**Mob.:** +7 747 167 35 16

Received: 17 May 2023 / Accepted: 18 June 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.016

УДК 614.881/882 :61:64.011.3 (574.25) : (574.41)

## ANALYSIS OF THE NEED AND AVAILABILITY OF MEDICAL RESOURCES OF AN AMBULANCE STATION IN THE EAST KAZAKHSTAN AND PAVLODAR REGIONS

**Diana K. Kussainova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2229-2270>

**Zaituna A. Khismetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

**Dinara S. Serikova-Esengeldina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9470-9488>

**Gulzat Z. Sarsenbayeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>

**Zhanat U. Sadibekova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1789-1834>

**Erkezhan D. Ashimova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-8358-3911>

<sup>1</sup> NCJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> JSC «South Kazakhstan Medical Academy», Shymkent c., the Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** Over the past 10 years, the number of calls served by the ambulance service of the Republic of Kazakhstan has increased from 5,781,241 calls in 2010 to 6,994,864 calls in 2020 (MH RK 2010-2020). The number of calls to the ambulance service related to the chronization of diseases and the aggravation of the condition of patients is steadily increasing (Vertkin A. L., 2012). In 2020, 517,672 calls were serviced in the East Kazakhstan region and 286435 calls were serviced in the Pavlodar region (MH RK 2020). According to the World Health Organization, in the world about 20% of people die due to the lack and untimely provision of qualified medical care at the pre-hospital stage (Barclay V.I., 2007).

**Objective:** To analyze the needs and availability of medical resources of the ambulance station in the East Kazakhstan and Pavlodar regions.

**Methodology:** A comparative retrospective analysis of the need and availability of medical resources in the context of the regions of the Republic of Kazakhstan for 2010-2020 was carried out according to the statistical collections "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations".

**Results:** The number of independent ambulance stations in the Pavlodar region has decreased by 3 times. At the same time, the number of departures in the East Kazakhstan region decreased by almost 1.3 times from 666,336 in 2010 to 517,672 in 2020. Of these, the number of medical teams decreased by 4 times from 51 in 2010 to 13 in 2020 in the East Kazakhstan region. In turn, the number of cardiology teams in the East Kazakhstan region reached 0 in 2020 compared to 2010 - 24 teams. It should be noted that the number of specialized psychiatric teams decreased to 0 in 2017-2020, both in the Republic as a whole, and in East Kazakhstan and Pavlodar regions.

**Conclusion:** Thus, during the study period (2010-2020), the number of independent ambulance stations in the Pavlodar region decreased. In the East Kazakhstan region, the total number of visits has decreased, as well as the number of general medical and pediatric teams. It should be noted that the number of psychiatric teams has reached 0 both in the Republic as a whole and in the East Kazakhstan and Pavlodar regions.

**Key words:** ambulance station, ambulance, medical workers, personnel, resources.

### Резюме

## АНАЛИЗ ПОТРЕБНОСТИ И ОБЕСПЕЧЕННОСТИ МЕДИЦИНСКИМИ РЕСУРСАМИ СТАНЦИИ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ И ПAVЛОДАРСКОЙ ОБЛАСТЯХ

**Диана К. Кусаинова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2229-2270>

**Зайтуна А. Хисметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

**Динара С. Серикова-Есенгельдина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9470-9488>

**Гульзат Ж. Сарсенбаева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>

**Жанат У. Садібекова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1789-1834>

**Еркежан Д. Ашимова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-8358-3911>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан.

**Актуальность.** За последние 10 лет количество обращений, обслуженных службой скорой медицинской помощи Республики Казахстан, возросло с 5 781 241 вызовов в 2010 году до 6 994 864 вызовов в 2020 году (МЗ РК 2010-2020). Неуклонно растет количество обращений в службу скорой медицинской помощи, связанных с хронизацией

заболеваний и утяжелением состояния больных (Верткин А.Л., 2012). В 2020 году 517 672 вызовов обслужено в Восточно-Казахстанской области и 286435 вызовов обслужено в Павлодарской области (МЗ РК 2020). По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире около 20% лиц погибает из-за отсутствия и несвоевременного оказания квалифицированной медицинской помощи на догоспитальном этапе (Баркляя В.И., 2007).

**Цель.** Провести анализ потребности и обеспеченности медицинскими ресурсами станции скорой медицинской помощи в Восточно-Казахстанской и Павлодарской областях.

**Материалы и методы исследования.** Сравнительный ретроспективный анализ потребности и обеспеченности медицинскими ресурсами в разрезе регионов Республики Казахстан за 2010-2020 годы проведен по данным статистических сборников «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения».

**Результаты.** Количество самостоятельных станции скорой медицинской помощи в Павлодарской области снизилось в 3 раза. При этом, количество выездов в Восточно-Казахстанской области сократилось почти в 1.3 раза с 666336 в 2010 году до 517672 в 2020 году. Из них, число врачебных бригад уменьшилось в 4 раза с 51 в 2010 году до 13 в 2020 году в Восточно-Казахстанской области. В свою очередь, число кардиологических бригад в Восточно-Казахстанской области достигло 0 в 2020 году по сравнению с 2010 годом – 24 бригады. Нужно отметить, что число специализированных психиатрических бригад сократилось до 0 в 2017-2020 гг. как в целом по Республике, так и в Восточно-Казахстанской и Павлодарской областях.

**Выводы.** Таким образом, за исследуемый период (2010-2020гг.) сократилось количество самостоятельных станции скорой медицинской помощи в Павлодарской области. В Восточно-Казахстанской области сократилось общее количество выездов, а также число общепрофильных врачебных и педиатрических бригад. Следует отметить, что число психиатрических бригад достигло 0 как в целом по Республике, так и в Восточно-Казахстанской и Павлодарской областях.

**Ключевые слова:** станция скорой медицинской помощи, скорая помощь, медицинские работники, кадры, ресурсы.

Түйіндеме

## **ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАН ЖӘНЕ ПАВЛОДАР ОБЛЫСТАРЫНДАҒЫ ЖЕДЕЛ МЕДИЦИНАЛЫҚ ЖӘРДЕМ СТАНЦИЯСЫНЫҢ ҚАЖЕТТІЛІГІ МЕН МЕДИЦИНАЛЫҚ РЕСУРСТАРМЕН ҚАМТАМАСЫЗ ЕТІЛУІН ТАЛДАУ**

**Диана К. Кусаинова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2229-2270>

**Зайтуна А. Хисметова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

**Динара С. Серикова-Есенгельдина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9470-9488>

**Гульзат Ж. Сарсенбаева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>

**Жанат У. Садибекова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1789-1834>

**Еркежан Д. Әшімова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0005-8358-3911>

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

<sup>2</sup> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Соңғы 10 жылда Қазақстан Республикасының Жедел медициналық жәрдем қызметі қызмет көрсеткен өтініштер саны 2010 жылғы 5 781 241 шақыртудан 2020 жылы 6 994 864 шақыртуға дейін өсті (ҚР ДСМ 2010-2020). Аурулардың хронизациясына және науқастардың жағдайының ауырлауына байланысты жедел медициналық көмекке жүгіну саны тұрақты өсуде (Верткин А. Л., 2012). 2020 жылы Шығыс Қазақстан облысында 517 672 қоңырауға және Павлодар облысында 286435 қоңырауға қызмет көрсетілді (ҚР ДСМ 2020). Дүниежүзілік Денсаулық сақтау ұйымының мәліметі бойынша, әлемде адамдардың шамамен 20%-ы ауруханаға дейінгі кезеңде білікті медициналық көмектің болмауы және уақтылы көрсетілмеуі салдарынан қайтыс болады (Баркляя В.И., 2007).

**Мақсаты:** Шығыс Қазақстан және Павлодар облыстарындағы жедел медициналық жәрдем станциясының қажеттілігі мен медициналық ресурстармен қамтамасыз етілуіне талдау жүргізу.

**Материалдар мен әдістер:** 2010-2020 жылдары Қазақстан Республикасының өңірлері бөлінісінде қажеттілікке және медициналық ресурстармен қамтамасыз етілуге салыстырмалы ретроспективті талдау "Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі" статистикалық жинақтарының деректері бойынша жүргізілді.

**Нәтижелері:** Павлодар облысында дербес жедел медициналық жәрдем станцияларының саны 3 есеге азайды. Бұл ретте, Шығыс Қазақстан облысына шығу саны 2010 жылғы 666336-дан 2020 жылы 517672-ге дейін 1.3 есе азайды. Оның ішінде, дәрігерлік бригадалар саны Шығыс Қазақстан облысында 2010 жылы 51 иә 2020 жылы 13-тен 4 есе азайды. Өз кезегінде, Шығыс Қазақстан облысындағы кардиологиялық бригадалар саны 2010 жылмен салыстырғанда 2020 жылы 0-ге жетті – 24 бригада. Айта кету керек, мамандандырылған психиатриялық бригадалар

саны 2017-2020 жылдары республика бойынша да, Шығыс Қазақстан және Павлодар облыстарында да 0-ге дейін қысқарды.

**Қорытынды:** Осылайша, зерттелетін кезеңде (2010-2020 жж.) Павлодар облысында дербес жедел медициналық жәрдем станцияларының саны қысқарды. Шығыс Қазақстан облысында сапарлардың жалпы саны, сондай-ақ жалпы бейінді дәрігерлік және педиатриялық бригадалар саны қысқарды. Айта кету керек, психиатриялық бригадалар саны республика бойынша да, Шығыс Қазақстан және Павлодар облыстарында да 0-ге жетті.

**Негізгі сөздер:** жедел медициналық жәрдем станциясы, жедел жәрдем, медицина қызметкерлері, кадрлар, ресурстар.

#### Bibliographic citation:

Kussainova D.K., Khismetova Z.A., Serikova-Esengeldina D.S., Sarsenbayeva G.Z., Sadibekova Zh.U., Ashimova E.D. Analysis of the need and availability of medical resources of an ambulance station in the East Kazakhstan and Pavlodar regions // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 94-100. doi 10.34689/SH.2023.25.3.012

Кусаинова Д.К., Хисметова З.А., Серикова-Есенгельдина Д.С., Сарсенбаева Г.Ж., Садібекова Ж.У., Ашимова Е.Д. Анализ потребности и обеспеченности медицинскими ресурсами станции скорой медицинской помощи в Восточно-Казахстанской и Павлодарской областях // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 94-100. doi 10.34689/SH.2023.25.3.012

Кусаинова Д.К., Хисметова З.А., Серикова-Есенгельдина Д.С., Сарсенбаева Г.Ж., Садібекова Ж.У., Ашимова Е.Д. Шығыс Қазақстан және Павлодар облыстарындағы жедел медициналық жәрдем станциясының қажеттілігі мен медициналық ресурстармен қамтамасыз етілуін талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 94-100. doi 10.34689/SH.2023.25.3.012

#### Introduction.

Over the past 10 years, the number of calls served by the ambulance service of the Republic of Kazakhstan has increased from 5,781,241 calls in 2010 to 6,994,864 calls in 2020 (MH RK) [3]. The number of calls to the ambulance service related to the chronization of diseases and the aggravation of the condition of patients is steadily increasing (Vertkin A. L., 2012) [2, 11,7,10, 9]. In 2020, 517,672 calls were serviced in the East Kazakhstan region and 286435 calls were serviced in the Pavlodar region (MH RK 2020) [4]. According to the World Health Organization, about 20% of people in the world die due to the lack and untimely provision of qualified medical care at the pre-hospital stage (Barclay V.I., 2007) [1,8,6,12].

**Objective.** To analyze the need and availability of medical resources for emergency medical stations in the

East Kazakhstan and Pavlodar regions.

**Materials and methods.** A comparative retrospective analysis of the need and availability of medical resources in the context of the regions of the Republic of Kazakhstan for 2010-2020 was carried out according to the statistical collections "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations".

#### Results.

The number of independent ambulance stations in the Republic of Kazakhstan decreased 1.4 times, from 26 in 2010 to 18 in 2020.

Over the past 10 years, the number of independent ambulance stations in the Pavlodar region has decreased by 3 times. From 3 stations in 2010 to 1 station in 2020 (Fig.1).

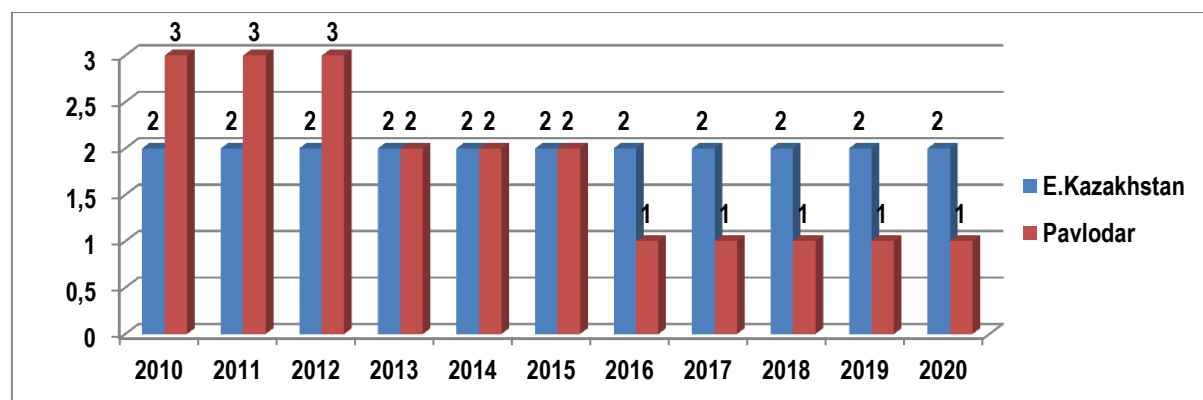


Figure 1. Independent ambulance stations in the East Kazakhstan and Pavlodar regions

In 2020, the number of persons served at check-outs was 375.5 per 1000 people of the population. Of these, the number of persons served in the East Kazakhstan region

decreased by 1.2 times in 2020 (380) compared to 2010 (479) (Fig.2).

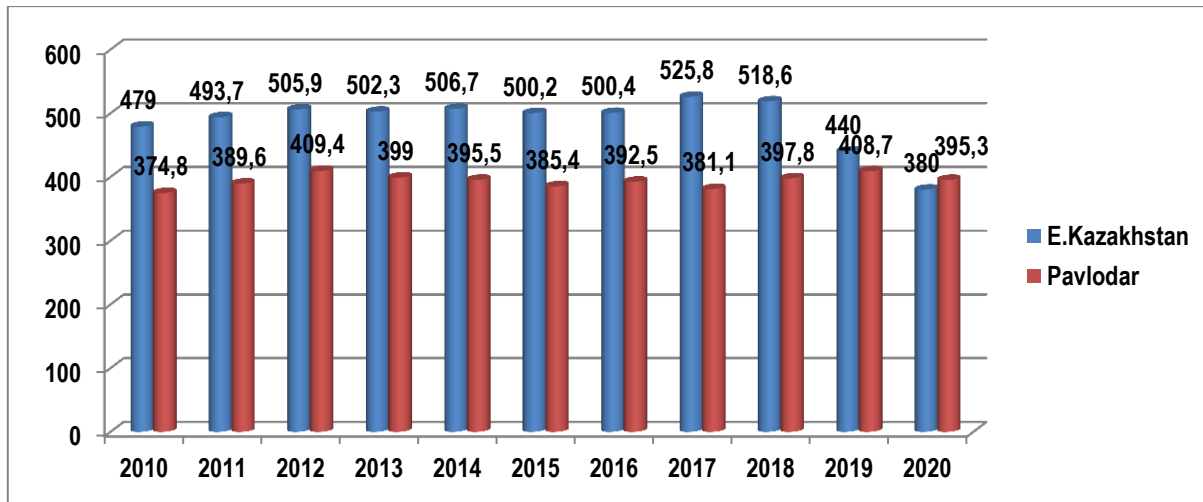


Figure 2. The number of persons served during departures (per 1000 people of the population) in the East Kazakhstan and Pavlodar regions

In total, 6994864 departures were carried out in the Republic of Kazakhstan in 2020, which is 1.2 times more than in 2011 (5781241). At the same time, the number of

departures in the East Kazakhstan region decreased by almost 1.3 times from 666,336 in 2010 to 517,672 in 2020 (Fig.3).

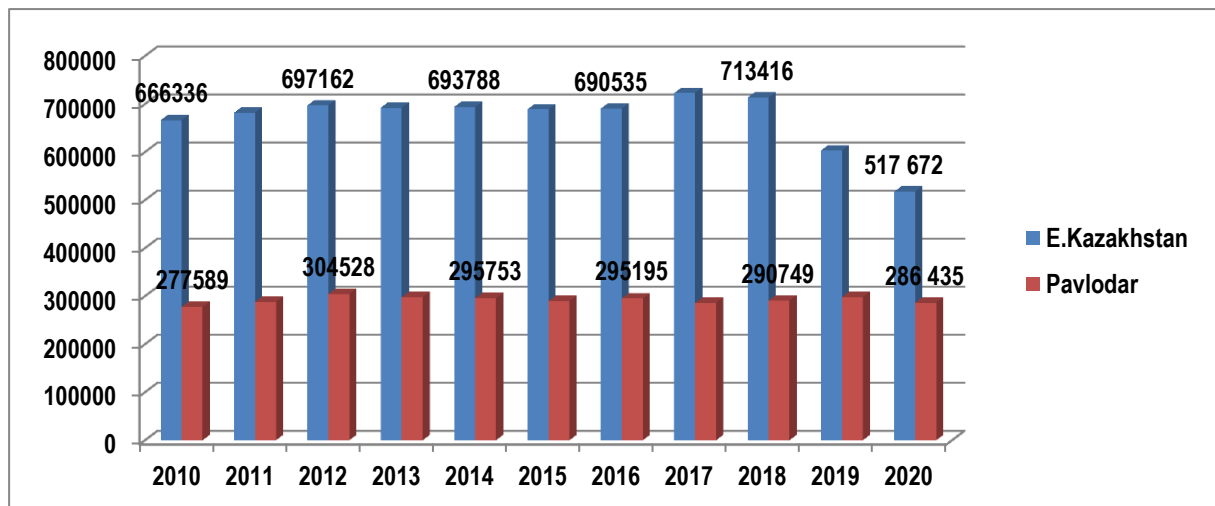


Figure 3. Completed departures in the East Kazakhstan and Pavlodar regions.

In 2020, the number of general medical teams in the Republic of Kazakhstan decreased almost 5 times (189) compared to 2010 (923). Of these, the number of medical

teams decreased by 4 times from 51 in 2010 to 13 in 2020 in the East Kazakhstan region (Fig.4).

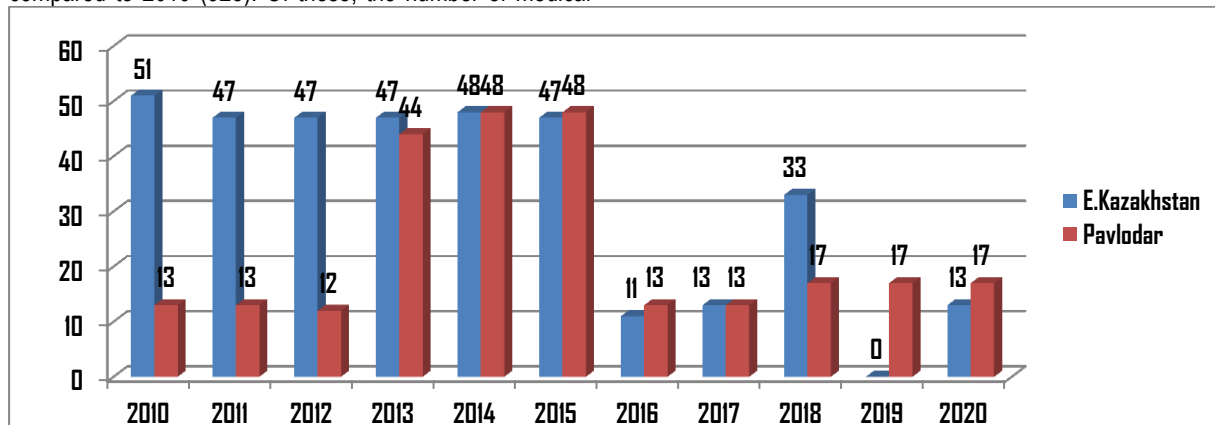


Figure 4. Number of general (medical) teams in the East Kazakhstan and Pavlodar regions

The number of general pediatric teams has decreased almost 6 times in the Republic of Kazakhstan since 2010 (252) compared to 2020 (44). Of these, the number of

pediatric teams in the East Kazakhstan region decreased to 0 in 2020 compared to 2010 - 36 teams (Fig.5).

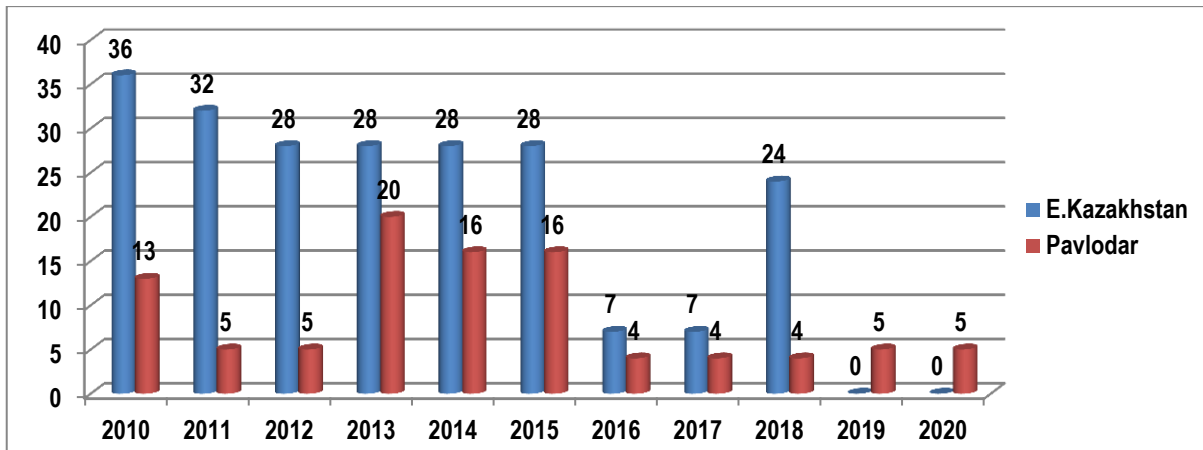


Figure 5. Number of general (pediatric) teams in the East Kazakhstan and Pavlodar regions.

The number of paramedic teams in the Republic of Kazakhstan in 2010 (1986) increased in 2020 (2071).

In the East Kazakhstan region, the number of paramedic teams increased almost 2 times from 2010 (259) to 2020 (500) (Fig.6).

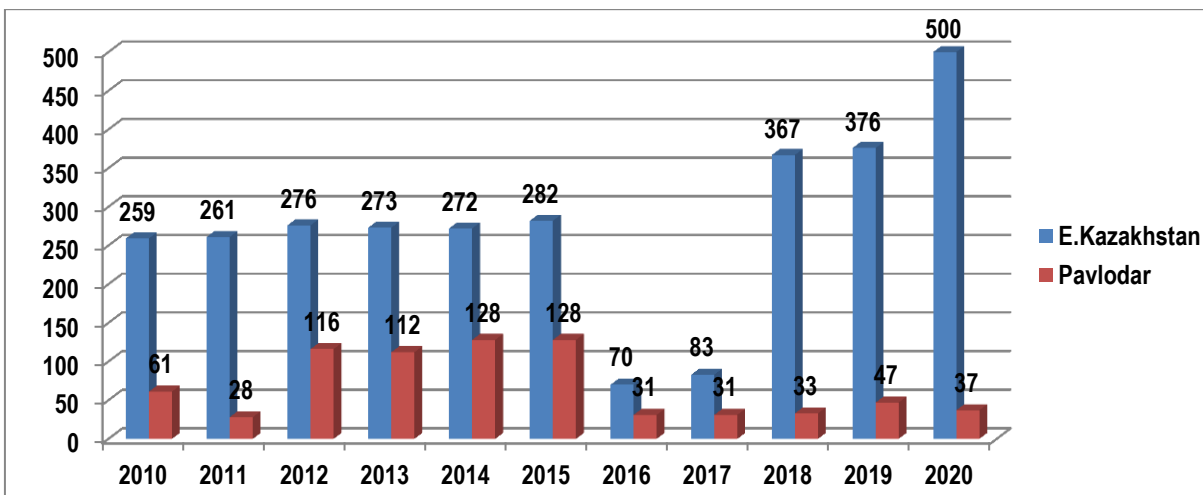


Figure 6. Number of paramedic teams in the East Kazakhstan and Pavlodar regions.

A retrospective analysis of specialized teams in the Republic of Kazakhstan showed that the number of cardiac teams decreased 3.5 times in 2020 (39) compared to 2010 (137) [10].

In turn, the number of cardiology teams in the East Kazakhstan region reached 0 in 2017-2020 compared to 2010 - 24 teams (Fig.7).

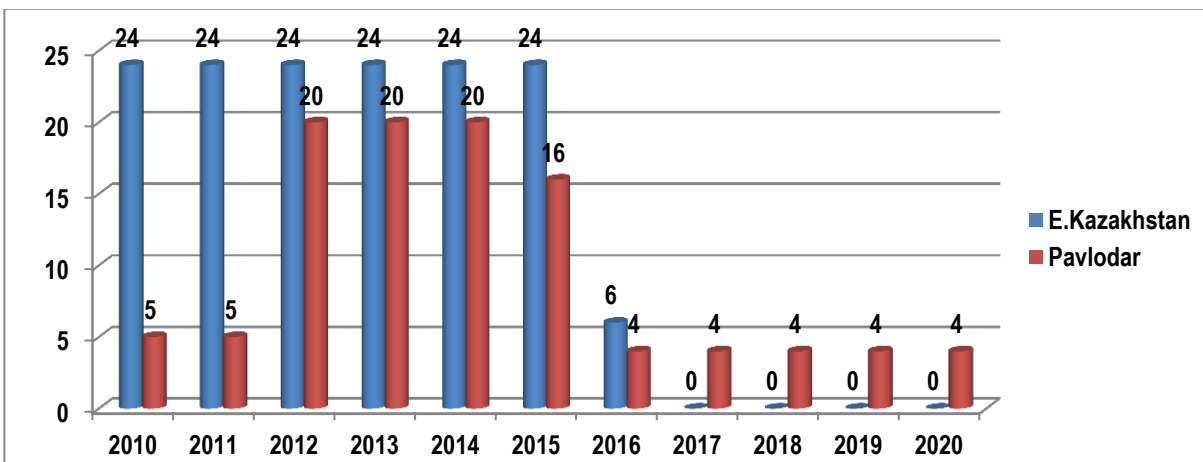


Figure 7. Number of specialized (cardiological) teams in the East Kazakhstan and Pavlodar regions.

It should be noted that the number of specialized (psychiatric) teams decreased to 0 in 2017-2020 both in the

Republic as a whole and in the East Kazakhstan and Pavlodar regions (Fig.8).

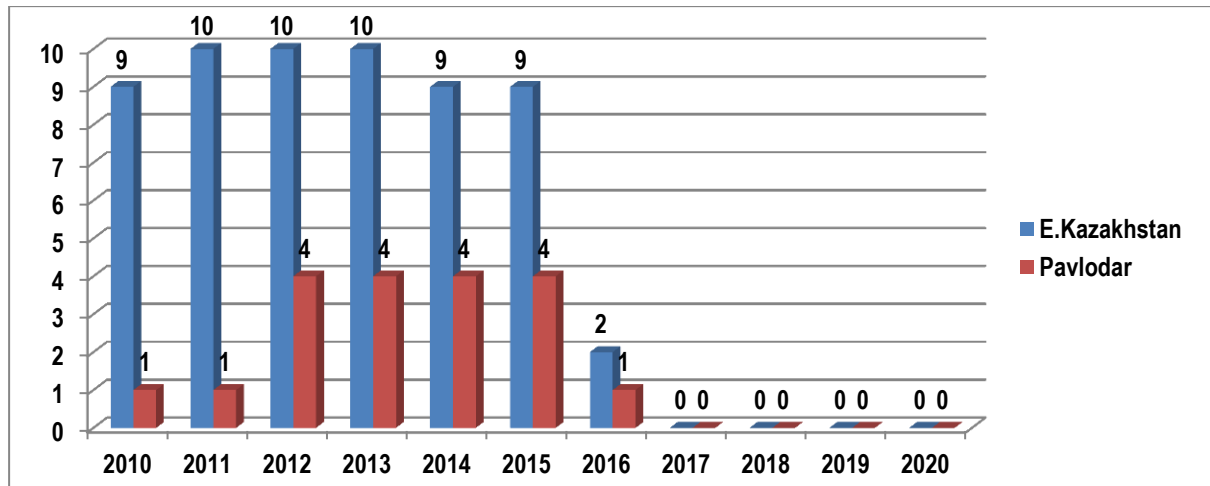


Figure 8. Number of specialized (psychiatric) teams in the East Kazakhstan and Pavlodar regions.

Analysis of the data of specialized teams in the Republic of Kazakhstan showed that the number of intensive care teams decreased 2.6 times in 2020 (88) compared to 2010 (236).

Of these, the number of intensive care teams in the East Kazakhstan region decreased 2.2 times in 2020 (27) (Fig.9).

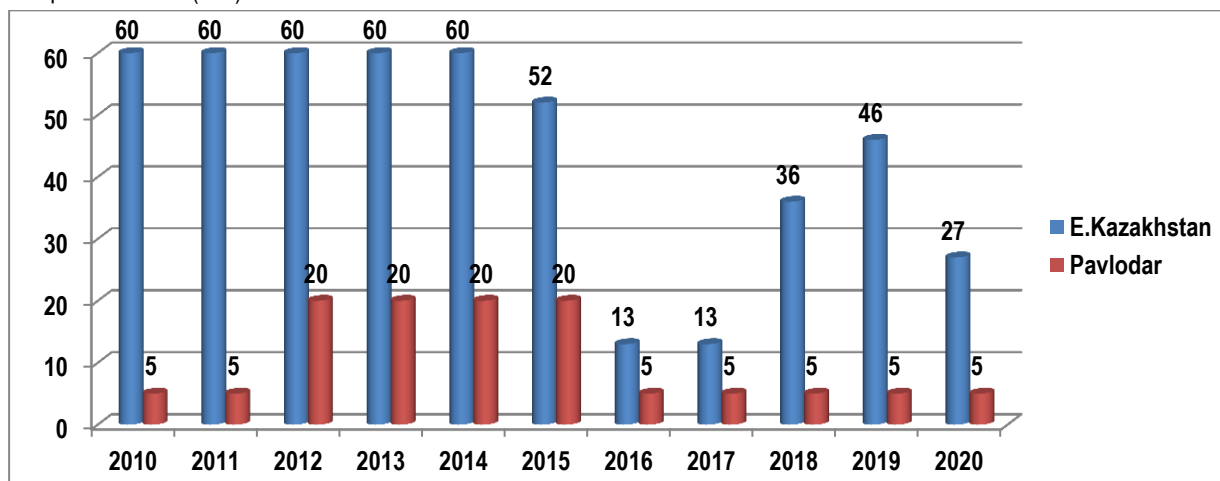


Figure 9. Number of specialized (intensive care) teams in the East Kazakhstan and Pavlodar regions.

**Discussion.**

According to our sociological research, over the past 10 years, the number of independent ambulance stations in the Republic of Kazakhstan has decreased by 1.4 times, from 26 in 2010 to 18 in 2020. The number of independent ambulance stations in the Pavlodar region has decreased by 3 times. From 3 stations in 2010 to 1 station in 2020.

In total, 6994864 departures were carried out in the Republic of Kazakhstan in 2020, which is 1.2 times more than in 2011 (5781241). At the same time, the number of departures in the East Kazakhstan region decreased by almost 1.3 times from 666,336 in 2010 to 517,672 in 2020. The number of persons served at departures per 1000 people in 2020 in the East Kazakhstan region decreased by 1.2 times in 2020 (380) compared to 2010 (479).

The number of general medical teams in the Republic of Kazakhstan decreased almost 5 times (189) in 2020 compared to 2010 (923). Of these, the number of medical teams decreased by 4 times from 51 in 2010 to 13 in 2020 in the East Kazakhstan region. General pediatric teams have decreased almost 6 times in the Republic of Kazakhstan since 2010 (252) compared to 2020 (44). Of these, the number of pediatric teams in the East Kazakhstan region decreased to 0 in 2020 compared to

2010 - 36 teams. The number of paramedic teams in the Republic of Kazakhstan in 2010 (1986) increased in 2020 (2071). In the East Kazakhstan region, the number of paramedic teams has almost doubled from 2010 (259) to 2020 (500).

A retrospective analysis of specialized teams in the Republic of Kazakhstan showed that the number of cardiac teams decreased 3.5 times in 2020 (39) compared to 2010 (137). In turn, the number of cardiology teams in the East Kazakhstan region reached 0 in 2020 compared to 2010 - 24 teams. It should be noted that the number of specialized (psychiatric) teams decreased to 0 in 2017-2020 both in the Republic as a whole, and in the East Kazakhstan and Pavlodar regions. Analysis of the data of specialized teams in the Republic of Kazakhstan showed that the number of intensive care teams decreased 2.6 times in 2020 (88) compared to 2010 (236). Of these, the number of intensive care teams in the East Kazakhstan region decreased by 2.2 times in 2020.

**Conclusion.**

Thus, during the study period 2010-2020, the number of independent ambulance stations in the Pavlodar region decreased. In the East Kazakhstan region, the total number of visits has decreased, as well as the number of general



medical and pediatric teams. The number of cardiology teams in the East Kazakhstan region has reached 0, and intensive care teams have halved. It should be noted that the number of psychiatric teams has reached 0 both in the Republic as a whole and in the East Kazakhstan and Pavlodar regions.

#### Authors' contribution:

Kussainova D.K. – data set, descriptive part, formal analysis.

Khismetova Z.A. – scientific guidance, conception and conceptualization.

Serikova -Esengeldina D.S., Sarsenbayeva G.Z., Sadibekova Zh.U., Ashimova E.D. - data collection and research resource management.

**Financing:** No funding was provided by outside organizations.

**Conflicts of interest:** The authors declare no conflict of interest.

#### Literature:

1. Баркляя В.И. Совершенствование системы подготовки фельдшеров скорой медицинской помощи для работы в условиях ликвидации медицинских последствий чрезвычайных ситуаций. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2007. С. 156. <https://cemp.msk.ru/files/nd/nt/2007.pdf> 2007. (Дата обращения 15.03.2023)

2. Верткин А.Л. Национальное руководство по скорой помощи, "Эксмо", Москва, 2012. С.415

3. Деятельность организации здравоохранения и здоровье населения Республики Казахстан: 2010 год: Стат. сборник. Астана-Алматы, 2011. 312 С. <https://www.nrhd.kz/files/sbornik/2010-2011.pdf>. (дата обращения 15.12.2022)

4. Деятельность организации здравоохранения и здоровья населения Республики Казахстан в 2020 году. Стат. сборник. - Нур-Султан. 2021. 324 С. <https://disk.yandex.kz/i/M>. (дата обращения 20.11.2022)

5. «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения». Статистический сборник ННЦРЗ имени С. Каирбековой, Астана, 2010-2020, С.159-161 [https://www.nrhd.kz/index.php/ru/?option=com\\_content&view=article&id=973](https://www.nrhd.kz/index.php/ru/?option=com_content&view=article&id=973). (Дата обращения 21.10.2022)

6. Alberto Mortaro, Diana Pascu, Tamara Zerman, Enrico Vallaperta, Alberto Schönsberg, Stefano Tardivo, Serena Pancheri, Gabriele Romano F.M. The role of the emergency medical dispatch centre (EMDC) and prehospital emergency care safety: results from an incident report (IR) system 2015;17(4):411-419.

7. Brynza N.S., Suldin A.M. On Day and Night Teams of Emergency Medical Care <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29634870/> 2017. (Дата обращения: 10.01.2023).

8. Carlson L.C., Tasi M.C, Wasfy J.H, Thompson R.W, Cafiero-Fonseca E.T., Temin E.S. An Analysis of Ambulance Transport and Out-of-Network Emergency Department Utilization in an Accountable Care

Organization. 2021 Oct. 24(5):576-580.

9. Chris Kingswell, Ramon Z., Shaban J.C. Concepts, antecedents and consequences of ambulance ramping in the emergency department: A scoping review // Australasian Emergency Nursing Journal. 2017. № 4 (20). С. 153–160.

10. Martin R.A., Couture R., Tasker N., Carter Ch., Copeland D.M., Kibler M. Emergency medical care of incarcerated patients: Opportunities for improvement and cost savings 2020 Apr 27;15(4).

11. Oberscheider M., Hirsch P. Analysis of the impact of different service levels on the workload of an ambulance service provider 2016 Sep 13;16(1):487.

12. WHO calls for urgent action to reduce patient harm in healthcare, 2019 <https://www.who.int/ru/news/item/13-09-2019-who-calls-for-urgent-action-to-reduce-patient-harm-in-healthcare>. (Дата обращения 21.12.2022)

#### References:

1. Barklaya V.I. *Sovershenstvovanie sistemy podgotovki fel'dsheroi skoroi meditsinskoj pomoshchi dlya raboty v usloviyakh likvidatsii meditsinskikh posledstviy chrezvychaynykh situatsii* [Improving the system of training paramedics of emergency medical services to work in the conditions of elimination of medical consequences of emergency situations]. Диссертация канд. мед.наук [Cand.dissert], 2007. 156 p. <https://cemp.msk.ru/files/nd/nt/2007.pdf> 2007. (accessed 15.03.2023) [in Russian]

2. Vertkin A.L. *Natsional'noe rukovodstvo po skoroi pomoshchi* [National Ambulance Guide], "Eksmo", Moskva, 2012. p.415. [in Russian]

3. *Deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya i zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan: 2010 god: Stat. Sbornik* [The activities of the healthcare organization and the health of the population of the Republic of Kazakhstan: 2010: Stat. collection]. Astana-Almaty, 2011. 312 p. <https://www.nrhd.kz/files/sbornik/2010-2011.pdf>. (accessed 15.12.2022) [in Russian]

4. *Deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya i zdorov'ya naseleniya Respubliki Kazakhstan v 2020 godu. Stat. sbornik* [The activities of the healthcare organization and the health of the population of the Republic of Kazakhstan: in 2020: Stat. collection]. - Nur-Sultan. 2021. 324 p. <https://disk.yandex.kz/i/M>. (accessed 20.11.2022) [in Russian]

5. *Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2010 godu. Statisticheskii sbornik NNTsRZ imeni S. Kairbekovoi*. [The health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2010. Statistical compendium of S. Kairbekova National Research Center for Recreation and Health]. 2011 pp. 159 [https://www.nrhd.kz/index.php/ru/?option=com\\_content&view=article&id=973](https://www.nrhd.kz/index.php/ru/?option=com_content&view=article&id=973). (accessed 15.12.2022) [in Russian]

#### Contact information:

**Kussainova Diana Kasenovna** - 2-year doctoral student of the specialty "Public Health", NCJSC "Semey Medical University", Semey c., Republic of Kazakhstan.

**Postal address:** Republic of Kazakhstan, 071408, Semey, Ak.Satpayev str. 186-73.

**E-mail:** from7sk@gmail.com

**Phone:** 7 747 3558005

Получена: 19 Апреля 2023 / Принята: 22 Июня 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.013

УДК 61.616-006.24-28.

## **АНАЛИЗ РАБОТЫ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ ГРУППЫ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКИХ В ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2019-2020 ГОДЫ**

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

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

**Введение:** Внедрение мультидисциплинарного подхода к лечению рака легкого, в настоящее время стало очень востребовано, так как точное определение молекулярно-биологических характеристик опухоли, до начала лечения, позволяет добиться значительного улучшения результатов по увеличению общей и безрецидивной выживаемости. Работа мультидисциплинарной группы положительно влияет на улучшение диагностики и лечения у пациентов с раком легких в Туркестанской области.

**Цель исследования** – анализ показателей работы мультидисциплинарной группы в лечении рака легкого и изучение мутации в генах EGFR, ALK положительном при метастатическом немелкоклеточном раке легкого в Туркестанской области за 2019-2020 годы.

**Материалы и методы:** Исследование ретроспективное обсервационное. Был сделан анализ показателей работы мультидисциплинарной группы, работающей на базе онкологического центра Туркестанской области за 2019-2020 годы. За исследуемый период мультидисциплинарной группой был обследован 391 пациент. В качестве анализируемых показателей рассматривались: возраст пациента, пол, гистологические данные, диагноз, стадии, виды лечения.

Все статистические расчеты проводились с использованием программы SPSS (версия 25.0, IBM SPSS Inc., Чикаго, США). Данные были обобщены с использованием методов описательной статистики.

**Результаты:** Наибольшему количеству пациентов было рекомендовано комбинированное лечение, паллиативная химиотерапия и таргетная терапия. В 2020 году по сравнению с 2019 увеличился процент комбинированной терапии на 3%, а также увеличился процент таргетной терапии на 4%. В динамике отмечено улучшение диагностики молекулярно-генетических исследований EGFR, ALK положительного метастатического немелкоклеточного рака легкого. Выявлены мутации гена EGFR. Из них обнаружены Ex19del, L 858R, Ex20Ins, T790M. По гистологическим особенностям чаще выявлены: аденокарцинома, на втором месте - недифференцированный рак, на третьем - эпидермоидный рак легкого.

**Заключение:** Впервые проведен анализ работы МДГ в лечении рака легкого в Туркестанской области за 2019-2020 годы. Улучшена диагностика показателей молекулярно-генетических исследований в гене EGFR, ALK положительном метастатическом немелкоклеточном раке легкого, позволившая оптимизировать выбор персонализированной тактики лечения пациентов и направить их на комбинированное лечение, паллиативную химиотерапию и таргетную терапию, что снизило число регистрации новых случаев запущенных стадий рака легкого.

**Ключевые слова:** рак легкого, аденокарцинома, мутации EGFR, стадия.

### Abstract

## **ANALYSIS OF THE WORK OF A MULTIDISCIPLINARY GROUP IN THE TREATMENT OF LUNG CANCER IN THE TURKESTAN REGION FOR 2019-2020**

**Zhanar S. Tumenbayeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0004-9104-8954>

South Kazakhstan Medical Academy,  
Shymkent, Republic of Kazakhstan

**Introduction:** The introduction of a multidisciplinary approach to the treatment of lung cancer has now become very much in demand, since the precise determination of the molecular and biological characteristics of the tumor, before the start of treatment, allows for a significant improvement in the results of increasing overall and relapse-free survival.

The aim of the study is to analyze the performance of a multidisciplinary group in the treatment of lung cancer and to study mutations in the EGFR, ALK gene in the Turkestan region for 2019-2020.

**Materials and methods:** The study is a retrospective observational one. An analysis was made of the performance indicators of a multidisciplinary group working on the basis of the oncological center of the Turkestan region for 2019-2020. During the study period, 391 patients were examined by a multidisciplinary group. The analyzed indicators were: patient's age, gender, histological data, diagnosis, stages, types of treatment.

All statistical calculations were performed using the SPSS program (version 25.0, IBM SPSS Inc., Chicago, USA). The data were summarized using descriptive statistics methods.

Statistical processing of the obtained data was carried out using Microsoft Excel, the average value was determined. The data were summarized using descriptive statistics methods.

**Results:** The largest number of patients with lung cancer were referred for combined treatment, palliative chemotherapy, targeted therapy. In 2020, compared to 2019, the percentage of combination therapy increased by 3%, and the percentage of targeted therapy increased by 4%. Mutations of the EGFR gene were detected, of which Ex19del, L858R, Ex20Ins, T790M were detected.

**Conclusion:** For the first time, an analysis of the work of MDG in the treatment of lung cancer in the Turkestan region for 2019-2020 was carried out. Improved diagnostics of indicators of molecular genetic studies in the EGFR gene, ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer, which made it possible to optimize the choice of personalized treatment tactics for patients and refer them to combined treatment, palliative chemotherapy and targeted therapy, which reduced the number of registrations of new cases of advanced lung cancer.

**Keywords:** lung cancer, adenocarcinoma, EGFR mutations, stage.

Түйіндеме

## ТҮРКІСТАН ОБЛЫСЫНДА 2019-2020 ЖЫЛДАРДАҒЫ ӨКПЕ ОБЫРЫН ЕМДЕУДЕГІ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРЛЫ ТОПТЫҢ ЖҰМЫСЫН ТАЛДАУ

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

Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы,  
Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Өкпе обырын емдеуге мультидисциплинарлы жолмен қарастыру қазіргі уақытта өте сұранысқа ие болды, өйткені ісіктің молекулярлық-биологиялық сипаттамаларын емдеу басталғанға дейін дәл анықтау, жалпы және қайталанбайтын өміршеңдіктің нәтижелері бойынша айтарлықтай жақсартуға мүмкіндік береді. Мультидисциплинарлы топтың жұмысы Түркістан облысында өкпе обырының науқастарын диагностикалау мен емдеуді жақсартуға оң әсер етеді.

**Зерттеудің мақсаты** - өкпе обырын емдеудегі мультидисциплинарлы топтың жұмыс көрсеткіштерін талдау және Түркістан облысында 2019-2020 жылдардағы метастатикалық ұсақ жасушалы емес өкпе обырында EGFR, ALK оңды геніндегі мутацияны зерттеу.

**Материалдар мен әдістер:** Зерттеу ретроспективті бақылау. Түркістан облысының онкологиялық орталығы базасында жұмыс істейтін мультидисциплинарлы топтың 2019-2020 жылдардағы жұмыс көрсеткіштеріне талдау жасалды. Зерттеу кезеңінде мультидисциплинарлы топ 391 науқасты тексерді. Талданатын көрсеткіштер ретінде қарастырылды: науқастың жасы, жынысы, гистологиялық мәліметтер, диагноз, сатысы, емдеу түрлері.

Барлық статистикалық есептеулер SPSS бағдарламасының көмегімен жүргізілді (25.0 нұсқасы, IBM SPSS Inc., Чикаго, АҚШ). Деректер сипаттамалық статистика әдістерін қолдана отырып жинақталды.

**Нәтижелер:** Өкпе обырымен ауыратын науқастардың ең көп саны аралас емдеуге, паллиативті химиотерапияға және таргетті емге бағытталған. 2020 жылы 2019-мен салыстырғанда аралас емнің пайызы 3% - ға өсті, сонымен қатар таргетті емнің пайызы 4% - ға өсті. Динамика EGFR, ALK оң метастатикалық ұсақ жасушалы емес өкпе обырының молекулярлық-генетикалық зерттеулерінің диагностикасының жақсарғанын атап өтті. EGFR генінің мутациясы анықталды. Олардың ішінен Ex19del, L858R, Ex20Ins, T790M табылды. Гистологиялық ерекшеліктері бойынша жиі анықталады: аденокарцинома, екінші орында - дифференциацияланбаған қатерлі ісік, үшінші орында - өкпенің эпидермоидты қатерлі ісігі.

**Қорытынды:** Түркістан облысында 2019-2020 жылдардағы өкпе обырын емдеуде МДТ жұмысына алғаш рет талдау жүргізілді. EGFR генінде, ALK оң метастатикалық ұсақ жасушалы емес өкпе обырында молекулярлық-генетикалық зерттеулер көрсеткіштерінің диагностикасы жақсарды, бұл науқастар үшін жекелендірілген емдеу тактикасын таңдауды оңтайландыруға және оларды аралас емдеуге, паллиативтік химиотерапияға және таргетті емге жіберуге мүмкіндік берді, бұл өкпе обырының асқынған сатысының жаңа жағдайларын тіркеу санын азайтты.

**Түйін сөздер:** өкпе обыры, аденокарцинома, EGFR мутациясы, сатысы.

### Библиографическая ссылка:

Туменбаева Ж.С. Анализ работы мультидисциплинарной группы в лечении рака легких в Туркестанской области за 2019-2020 годы // Наука и Здравоохранение. 2023. 3(Т.25). С. 101-107. doi 10.34689/SH.2023.25.3.013

Tumenbayeva Zh.S. Analysis of the work of a multidisciplinary group in the treatment of lung cancer in the Turkestan region for 2019-2020 // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 101-107. doi 10.34689/SH.2023.25.3.013

Туменбаева Ж.С. Түркістан облысында 2019-2020 жылдардағы өкпе обырын емдеудегі мультидисциплинарлы топтың жұмысын талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б.101-107. doi 10.34689/SH.2023.25.3.013

### Введение

Рак легкого – одна из серьезных медицинских и социальных проблем в современной онкологии. В развитых странах рак легкого – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль и является основной причиной смерти от онкологической патологии. Согласно данным международного агентства Globocan, рак легкого занимает второе место среди всех злокачественных новообразований по распространенности и является ведущей причиной смертности во всем мире [17].

В Республике Казахстан статистика тоже неутешительная. В 2019 году было зарегистрировано 14 069 смертей от злокачественных новообразований, из них на рак легкого приходится 2284 случаев, что в полтора раза превышает смертность от рака желудка и в два раза смертность от рака молочной железы [1].

Из факторов риска развития рака легкого необходимо выделить генетический аспект (три и более случаев развития рака легкого в семье), экзогенные факторы (курение, загрязнение окружающей среды), эндогенные факторы (возраст, хронические легочные и эндокринные заболевания) [2,3,16,18,19].

Приказом Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 10.01.2014г. №16 «О внесении изменений и дополнений в приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12.08.2011г. №540 «Об утверждении Положения деятельности организаций здравоохранения, оказывающих онкологическую помощь населению Республики Казахстан» утверждено положение о мультидисциплинарной группе онкологической организации, целью которой является улучшение оказания медицинской, медико-социальной помощи онкологическим пациентам, путем применения мультидисциплинарного подхода в вопросах диагностики, лечения, диспансерного наблюдения и реабилитации онкологических пациентов.

Работа мультидисциплинарной группы (МДГ) в Туркестанской области началась в 2019 году (№47 от 29.12.2018г.). В нее входили специалисты: онкохирург, химиотерапевт, радиолог, маммолог, эндоскопист, психолог, социолог и, в случае необходимости, привлекались другие профильные специалисты. В соответствии с Положением о работе данной группы, задачами в работе являлось:

- определение выбора тактики лечения у пациентов с раком легких,
- направление на динамическое наблюдение,
- направление пациентов на обследование позитронно – эмиссионную томографию.
- направление на паллиативную химиотерапию, оперативное лечение, лучевую терапию, комбинированное лечение, симптоматическое лечение, а также назначение таргетных препаратов.

Все первичные пациенты с верифицированным диагнозом рака легкого направляются на заседание мультидисциплинарной группы, где их представляет врач-онколог, проводивший первичный осмотр и решение, в отношении пациента, принимается в пределах компетенции организации здравоохранения. В случае расхождения мнений, решение принималось

путем открытого голосования, с регистрацией в журнале заседаний МДГ, оформлением протокола заседания МДГ (два экземпляра), которое клеивалось в медицинскую карту амбулаторного пациента и медицинскую карту стационарного пациента.

Ранняя диагностика рака важна, как для самого пациента, так и для врачей-онкологов, так как есть возможность доступа к прямому направлению пациента с онкопатологией для своевременной диагностической верификации диагноза. Работа МДГ показывает, что определив тактику лечения у пациентов с раком легких или же при прогрессировании рака легкого, решив этапы дальнейшего лечения, обследовав в ускоренном порядке, можно положительно повлиять на общую, безрецидивную выживаемость и на улучшение качества жизни пациентов с раком легких.

**Цель исследования:** анализ показателей работы мультидисциплинарной группы в лечении рака легкого и изучение мутации в генах EGFR (Epidermal growth factor receptor), ALK положительном при метастатическом немелкоклеточном раке легкого в Туркестанской области за 2019-2020годы.

**Материалы и методы:** Исследование ретроспективное наблюдательное. Был сделан анализ показателей работы мультидисциплинарной группы, работающей на базе онкологического центра Туркестанской области с 1 января 2019 года по 31 декабря 2020 года. За исследуемый период МДГ группой были обследованы 391 пациент, с установленным диагнозом и определением выбора тактики лечения.

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

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Южно-Казахстанской медицинской академии, протокол № 044-65/08-45, от 16.03.2021г.

#### *Критерии включения:*

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

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

**Критерии исключения:** - пациенты, с отсутствием верифицированной гистологии и цитологии с диагнозом рака легкого в течение 24 месяцев.

- другие формы (или виды) рака.

В соответствии с определенной тактикой лечения пациенты, с диагностированным раком легких МД группой были направлены для дальнейшего лечения на: оперативное лечение, паллиативную химиотерапию,

адъювантную химиотерапию, лучевую терапию, таргетную терапию, комбинированное лечение (химиотерапия + лучевая терапия), симптоматическую терапию и динамическое наблюдение.

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

**Анализ данных.** Все статистические расчеты проводились с использованием программы SPSS (версия 25.0, IBM SPSS Inc., Чикаго, США). Данные были обобщены с использованием методов описательной статистики.

## Результаты

В период с января 2019 года по декабрь 2020 года 391 пациент был направлен на дальнейшее лечение. Средний возраст пациентов составил - 55 лет. За 2019г. из 204 пациентов, мужчины - 135 (66%) и женщины - 69 (34%), а за 2020г. из 187 пациентов, мужчины - 131 (70%) и женщины - 56 (30%). Распространенность опухолевого процесса определялась согласно международной классификации TNM, в 7-м издании руководства по стадированию Американского объединенного комитета по раку (AJCC), 2009 г. Стадии заболевания отражены в таблице 1.

Таблица 1.

## Стадии заболевания.

(Table 1. Stages of the disease).

Стадии заболевания	2019 г.	2020 г.
I	2 (1%)	2 (1%)
II	37 (18,2)	36 (19,3%)
III	101 (49,5)	92 (49,2%)
IV	64 (31,3%)	57 (30,5%)

По гистологическим особенностям в 2019 году по частоте встречаемости: аденокарцинома - у 169 (83%), плоскоклеточный рак - у 25 (12%), мелкоклеточный рак - у 10 (5%). В 2020 году аденокарцинома - у 152 (81%) пациентов, плоскоклеточный рак - у 24 (13%), мелкоклеточный рак - у 11 (6%). Следует отметить, что именно аденокарцинома характеризовалась самой высокой по встречаемости при раке легкого (Диаграмма 1).

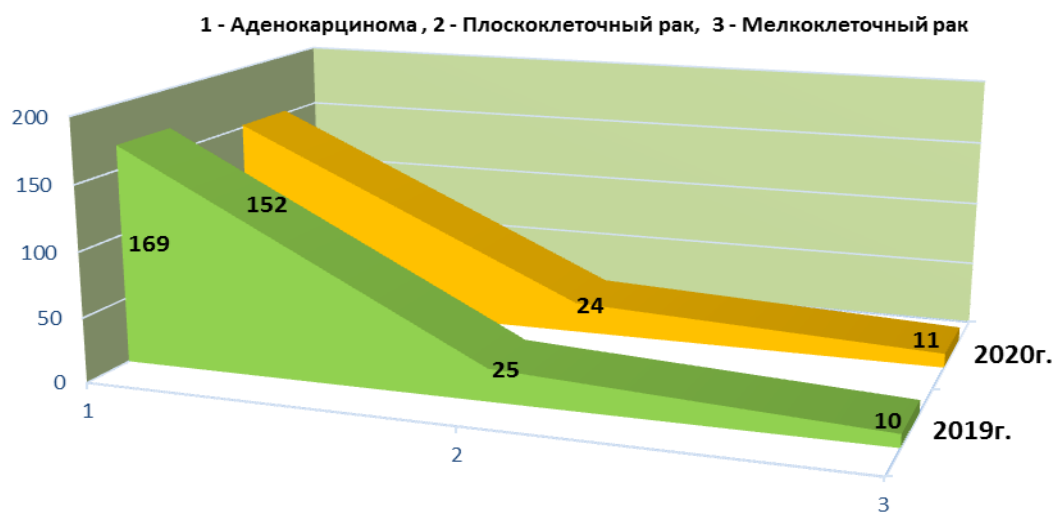


Диаграмма 1. Выявление гистологического типа рака легкого в Туркестанской области за 2019-2020 гг.

(Diagram 1. Detection of the histological type of lung cancer in the Turkestan region for 2019-2020).

В 2019-2020гг. из направленных на определение EGFR мутации выявлено 89 пациентов (в 2019 году - 39 пациентов, в 2020 году - 50 пациентов). В результате у 10 пациентов в 2019 году и у 10 пациентов в 2020 году выявлены мутации гена EGFR.

У выявленных 20 пациентов мутации EGFR обнаружены: Ex19del - у 11 (55%), L 858R - 5 (25%), Ex20Ins - 2 (10%), T790M - 2 (10%). По гистологическим особенностям немелкоклеточного рака легкого у 20 пациентов выявлено: у 16 (80%) пациентов - аденокарцинома, у 3 (15%) пациентов -

недифференцированный рак, у 1 (5%) пациента - эпидермоидный рак легкого.

В результате работы МД группы большее количество пациентов направленных на лечение было на паллиативную химиотерапию, симптоматическое лечение, оперативное лечение и комбинированное лечение. В 2020 году по сравнению с 2019 снизился процент паллиативной химиотерапии на 4%, и увеличился процент комбинированной терапии на 3%, а также увеличился процент таргетной терапии на 4% (Таблица 2).

Таблица 2.

**Количество пациентов, направленных на лечение, в зависимости от решения МДГ.**

(Table 2. Number of patients referred for treatment, depending on the MDG decision).

Тактика лечения	2019г.	2020г.
Диагностическая торакотомия	22 (11,0%)	12 (6,4%)
Комбинированное лечение (химиотерапия + лучевая терапия)	19 (9,3%)	23 (12,0%)
Оперативное лечение	26 (12,7%)	20 (11%)
ПЭТ/КТ	2 (1,0%)	3 (1,6%)
АПХТ (адьювантная химиотерапия)	4 (2%),	7 (3,7%)
ППХТ (паллиативная химиотерапия)	73 (36%),	59 (32,0%)
Лучевая терапия	3 (1,4%),	3 (1,6%)
Гормональная терапия	1 (0,4%)	4 (2,1%)
II линия химиотерапии	8 (4%)	10 (5,3%)
III линия химиотерапии	-	1 (0,5%)
Наблюдение	5 (2,4%)	6 (3,2%)
НАПХТ (неoadьювантная химиотерапия)	7 (3,4%)	6 (3,2%)
Симптоматическая терапия	29 (14%)	21 (11,0%)
Таргетная терапия	5 (2,4%)	12 (6,4%)

**Обсуждение**

Наиболее распространенной формой злокачественных новообразований является рак легкого. Особенно выражен ее рост в индустриально развитых странах, где в структуре онкологической заболеваемости рак легкого занимает одно из первых мест. Рост заболеваемости раком легкого свидетельствует об увеличении вредного воздействия современной индустрии на организм человека [10].

В динамике выявления рака легкого с 2016 года по 2020 год в Республике Казахстан отмечается снижение: в 2016 году составило 3635 (20,4 на 100 тыс. населения)

случаев, в 2017 году - 3770 (21,0) случаев, в 2018 году - 3741 (20,3), в 2019 году - 3743 (20,1), в 2020 году – 3375 (17,5), рака легкого в Республике Казахстан [1].

Анализ данных статистического отчета за 2019-2020гг. по Туркестанской области тоже говорит о снижении регистрации случаев рака легкого. В 2019 году зарегистрировано 151, в 2020 году 140 пациентов раком легкого (Таблица 3). В динамике увеличивается регистрация IV стадии рака легких у пациентов, что подтверждает факт поздней обращаемости пациентов с тяжелыми степенями и прогноз выживаемости и летальности для которых очевиден.

Таблица 3.

**Выявленные стадии заболевания раком легких за 2019-2020 гг.**

(Table 3. Identification of the stage of lung cancer for 2019-2020)

Годы	Случай рака легкого	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	5-летняя выживаемость	1-годичная летальность
2019	151	2	22	62	65	35,7	67,1
2020	140	-	14	55	71	34,3	58,4

Туркестанская область появилась 19 июня 2018 года в результате переименования Южно-Казахстанской области. Центром Туркестанской области стал город Туркестан, который, на протяжении веков был сердцем политической и духовной жизни Казахского ханства и всего тюркского мира. Город находится в самом центре Великого Шелкового пути. Сегодня жизнь в регионе кипит: ведется обширное строительство, быстро развивается инфраструктура, развивается торговля. Неспроста область называют регионом огромных возможностей. Действительно, потенциал экономического развития области очень большой. По данным бюро статистики численность населения Туркестанской области на 1 апреля 2023 года составила 2127,4 тысяч человек [1].

Согласно данным исследования *El Telbani A., Ma P.C.* по эпидемиологии рака легкого, средний возраст пациентов с раком легкого приходится на 55-65 лет. У мужчин рак легкого развивается в 8,7 раза чаще, чем у женщин. Эта опухоль уже давно стала проблемой номер один среди мужского населения и становится одной наиболее частых причин смерти среди женщин [4]. В нашем исследовании так же прослеживается, что за 2 года (2019-2020гг.) тенденция преобладания этой

патологии у мужского населения была выше вполнину, чем у женского. Например, мужчин - 266, женщин – 125. Нашим исследованием показано, что мужчины чаще болеют раком легких, чем женщины, и этот показатель в большинстве случаев связан одним из самых важных факторов возникновения заболевания - с курением.

Существует два основных типа первичного рака легких немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и мелкоклеточный рак легкого. Немелкоклеточный рак легкого наиболее распространенный тип рака легких и, конечно же, на его долю приходится 85% всех случаев рака легкого [6]. Обычно, часто встречаемые, гистологические подтипы немелкоклеточного рака легкого это аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточная (недифференцированная) карцинома [21].

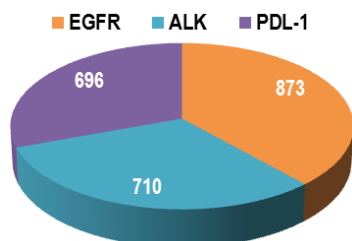
Работа МДГ в Туркестанской области также выявила, что аденокарцинома – самый часто встречаемый гистологический подтип немелкоклеточного рака легкого и в 2019г. и в 2020 годах. Из 204 пациентов было выявлено 169 (83%) в 2019 году и из 187 пациентов было выявлено 152 (81%) в 2020 году. Хотя наша выборка была небольшой, но наши результаты подтверждают данные других исследователей.



В настоящее время биологическое тестирование опухолевых образцов ткани из метастатического немелкоклеточного рака легкого, принадлежащих к неплоскоклеточному подтипу, должны быть проверены на наличие специфических мутаций в гене EGFR, поскольку обнаружение мутации гена EGFR имеет важное значение для определения прогноза и тактики лечения [8,11,12,14].

Целенаправленная идентификация мутаций гена EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легких в значительной степени способствовала разработке таргетной терапии и оказала большую помощь в лечении пациентов, включая значительное улучшение качества и продолжительности жизни [7,13,15]. Работа МД группы Туркестанской области по улучшению диагностики молекулярно-генетического исследования и выявлению мутаций в генах, позволила своевременно рекомендовать пациентам с раком легких индивидуально подобранную современную таргетную терапию.

В результате молекулярно-генетического тестирования в Республике Казахстан за 2019 г. у 1707 пациентов выявлен немелкоклеточный рак легкого



**Диаграмма 2. Молекулярно-генетическое тестирование на EGFR, ALK, PD-L1 в Республике Казахстан за 2019г. [1].**

*(Diagram 2. Molecular genetic testing for EGFR, ALK, PD-L1 in the Republic of Kazakhstan for 2019 [1]).*

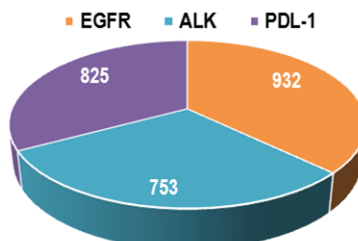
Для ранней диагностики, выбора тактики лечения рака легкого необходим мультидисциплинарный подход. Если у пациента подозревается рак легкого, то МДГ назначит компьютерную томографию для подтверждения диагноза [5] Компьютерная томография позволяет говорить о точности местонахождения опухоли в легком и распространенности рака в ткани легких и других органах [9]. Для пациентов это безболезненная процедура, которая обычно занимает около 20 минут, и широко используются для диагностики рака легкого, как в Казахстане, так и во всем мире [20]. Работа МДГ подтвердила, что необходимо всем пациентам с подозрением на рак легкого назначать проведение компьютерной томографии грудной клетки для подтверждения клинического диагноза рака легких.

В выборе тактики лечения для пациента с раком легкого в МД группе участвуют несколько специалистов: онколог-хирург, онколог – химиотерапевт, онколог - радиолог, рентгенолог, психолог. По необходимости, могут быть привлечены и другие специалисты: социальный работник, медсестра по месту жительства и служба паллиативной помощи. После консультации специалистов междисциплинарной группы, определив тактику дальнейшего лечения, онколог, представивший пациента с раком легкого, объясняет пациенту

(аденокарцинома). Из 873 пациентов, направленных на тестирование EGFR, у 151 (17,3%) выявлены мутации EGFR. Из 696 пациентов - 43 (6%) имеют положительный ALK. Из 710 пациентов - положительный PD – L1 у 165 (23,2%).

В 2020 году немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) – диагностирован у 1658 пациентов. 932 пациента направлено на тестирование EGFR и у 167 (17,9%) выявлены мутации EGFR. Из 753 пациентов, направленных на тестирование ALK у 38 (5,0%) ALK положительный. Из 825 пациентов у 320 выявлен положительный PD–L1.

В динамике отмечается повышение показателей направленных пациентов с раком легких на молекулярно-генетическое тестирование за 2019-2020гг. (Диаграмма 2, 3). Данные полученные из анализа работы МДГ Туркестанской области тоже говорят о том, что есть увеличение динамики направлений на молекулярно-генетическое тестирование, и процент выявленных мутаций в генах соответствует статистическим данным отчета по Республике Казахстан [1].



**Диаграмма 3. Молекулярно-генетическое тестирование на EGFR, ALK, PD-L1 в Республике Казахстан за 2020г.[1].**

*(Diagram 3. Molecular genetic testing for EGFR, ALK, PD-L1 in the Republic of Kazakhstan for 2020 [1]).*

преимущества и потенциальные недостатки различных методов лечения. Работа МД группы строится на принципах: комплексности оказания медицинской помощи, индивидуального подхода в оказании онкологической помощи, преимущества в планировании и реализации комплекса запланированных и реализуемых диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий, понимания членами МД группы как общих целей, задач и назначения группы, так как и своих индивидуальных функций, сохранения индивидуальной ответственности специалистов МД группы за результаты работы.

**Выводы.** Впервые проведенный анализ работы МД группы в выявлении и лечении рака легкого в Туркестанской области за 2019-2020 годы показал что, улучшилась диагностика показателей молекулярно-генетических исследований в гене EGFR, ALK положительного при метастатическом немелкоклеточном раке легких, которая позволила избрать наиболее приемлемую персонализированную тактику лечения. Самыми востребованными предпочитаемыми направлениями МД группы были направления на комбинированное лечение, паллиативную химиотерапию и таргетную терапию.

Работа мультидисциплинарной группы в Туркестанской области является неотъемлемой частью



в диагностике рака легкого и подборе адекватной терапии с целью персонализации лечения у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легких, что снизило число регистраций новых случаев тяжелых степеней рака легкого.

**Финансирование:** Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

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

#### Литература:

1. Кайдарова Д.Р., Балтабекова Н.Т., Душимова З.Д. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 – 09.02.2021 годы (статистические и аналитические материалы), Almaty. [https://onco.kz/Pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-Respubliki-Kazahstan-za-2019-g\\_09.02.2021\\_compressed-1.pdf](https://onco.kz/Pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-Respubliki-Kazahstan-za-2019-g_09.02.2021_compressed-1.pdf). (Дата обращения 01.04.2023)
2. Bailey-Wilson J.E., Amos C.I., Pinney S.M. et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. // *J Hum Genet* 2004. 75(3):460–474.
3. City J., Buffett P. What proportion of lung cancer in non-smokers can be attributed to known risk factors? // *Int J Cancer*. 2012. 131 (2): 265–275. DOI: 10.1002/ijc.27477
4. El Telbani A., Ma P.C. Cancer genes in lung cancer: racial differences: are there? // *Cancer genes*. 2012. 3 (7–8): 467–480. DOI: 10.1177 / 1947601912465177
5. Fujikawa A., Takiguchi Y., Mizuno S., et al. Lung cancer screening - comparison of computed tomography and radiography // *Lung cancer*. 2008. 61 (2): 195–201. DOI: 10.1016 / j. lungcan.2007.12.010
6. Goldstraw P., Ball D., Jett J.R. et al. Non-small-cell lung cancer // *Lancet*, 2011. 378: 1727–40.
7. Greenhalgh J., Boland A., Bates V., Vecchio F., Dundar Y., Chaplin M., Green J.A. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 1. 3(3):CD010383. doi: 10.1002/14651858.CD010383.pub3.
8. Janne P.A., Yang J.S., Kim D.W. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med*. 2015. 372:1700-1709.
9. Kang H.R., ChOj.Y., Li Sh. et al. The role of low-dose computed tomography in screening for lung cancer in non-smokers // *J Thorac Oncol*. 2019; 14 (3): 436–444. DOI: 10.1016 / j. jtho.2018.11.002
10. Lin L., Li Z., Yan L., Liu Y., Yang H., Li H. Global, regional, and national cancer incidence and death for 29 cancer groups in 2019 and trends analysis of the global cancer burden, 1990-2019 // *J Hematol Oncol*. 2021 Nov. 22. 14(1):197. doi: 10.1186/s13045-021-01213-z.
11. Mendelson J., aselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer // *Journal Clinical Oncology*. 2003. Vol.21. P.2787-99.
12. Midcha A., Dirden S., McCormack R. Prevalence of EGFR mutation in non-small cell lung cancer in adenocarcinoma histology: a systematic review and a global map by ethnicity (mutMap1) // *J Cancer Res*. 2015. 5 (9): 2892–2911.
13. Mok T.S., Wu Y, Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
14. Murray S., Dahabreh I.J., Linardou H., et al. Somatic mutations of the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor and tyrosine kinase inhibitor response to TKIs in non small cell lung cancer: an analytical database // *J Thorac Oncol*. 2008. 3:832-839.
15. Planchard D., Popat S., Kerr K. et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. 2018. 29(Suppl 5): iv192–iv237.
16. Sun Y., Ren Y., Fang Z. et al. Lung adenocarcinoma in never-smokers from East Asia is a disease largely determined by guided oncogenic mutant kinases. // *J Clin Oncol*. 2010. 28 (30): 4616–4620. DOI: 10.1200 / JCO.2010.29.6038
17. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin*. 2021: 71: 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
18. Timofeeva M.N., Hung J., Rafnar T. et al. The effect of common genetic variations on lung cancer risk: meta-analysis of 14,900 cases and 29,485 controls // *Hum Mol Genet*. 2012. 21 (22): 4980-4995. DOI: 10.1093/hmg/dds334
19. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012 // *CA Cancer J Clin*. 2015. 65:87–108.
20. Yang V., Qian F, Teng J, et al. Community-based lung cancer screening with low-dose CT in China: results of basic screening // *Lung cancer*. 2018. 117: 20–26. DOI: 10.1016 / j. lungcan.2018.01.003
21. Yang J.C., Sequist L.V., Geater S.L. et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6 // *Lancet Oncol*. 2015. Vol.7. №16. P. 830-838.

#### References: [1]

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

#### Контактная информация:

Туменбаева Жанар Сапархановна - докторант 3 года обучения Южно-Казахстанской Медицинской Академии, г. Шымкент, Республика Казахстан

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

e-mail: zhantumen@mail.ru

Моб. телефон: +7 702 175 60 00

Received: 28 February 2023 / Accepted: 28 May 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.014

UDK 615.03:616.61

## COMBINATION PHARMACOTHERAPY AS A RISK FACTOR FOR THE INCIDENCE OF RENAL FAILURE IN THE ELDERLY

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

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

**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>

**Zhanyl B. Imatullina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-3082-3811>

**Adil B. Zhanekenov**<sup>1</sup>, **Assem A. Rakhimzhanova**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Semey Medical University, Pharmacology department named by professor M.N. Mussin, Semey, Republic of Kazakhstan.

### Summary

**Introduction:** Safety issues of drug combinations (DC) are always in the focus of attention of physicians, and special attention is required for elderly patients. Especially this problem relevant in recent years due to the increased level of polypragmasy in comorbid patients receiving drug therapy for the treatment of several diseases. It is possible to predict and prevent adverse effects of drug combinations, if to know the mechanisms of drug interactions.

**Aim:** To determine the risk factors of complications arterial hypertension pharmacotherapy in the combined use of antihypertensive and antiagregant drugs in the elderly.

**Materials and methods:** The study design was a single-center randomized prospective clinical trial. A total 343 patients who were followed up on an outpatient and inpatient basis for more than 3 years (mean follow-up period 4.1±1.0 years) were included in the study. Of these, 209 were women and 134 were men. There were 236 patients in the age group 66-70 years (68.8%), and 107 patients (31.2%) were older than 70 years (up to 80 years at the beginning of the study). A comparison of outcomes categorized into 2 groups - vascular and renal complications - was performed to determine the main outcomes. The endpoints of the study were: development of renal insufficiency II stage, patient death from any cause; development of acute coronary or cerebral circulatory failure.

**Results:** During the analysis of data obtained during an average of 4.1±1.0 years, 104 cases of CRI II stage development were identified. Co-administration of ACE inhibitors with antiagregant drug was accompanied by statistically significant increase in the incidence of CRI II stage (incidence ratio 1.31 with 95% CI from 1.12 to 1.53).

**Conclusion:** Thus, the use in clinical practice for a large population of patients with cardiovascular diseases combinations of ACE inhibitors with NSAIDs significantly increase the risk of renal failure. Particular caution in the use of such a combination is required in risk groups: in elderly patients, with concomitant CKD, and comorbid conditions. In case of use of NSAIDs in patients receiving ACE inhibitors, monitoring of renal function parameters is required.

**Key words:** arterial hypertension, pharmacotherapy, drug interactions, renal failure, elderly age.

### Аннотация

## КОМБИНИРОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЛИЦ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

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

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

**Ақжан 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>

**Жаныл Б. Иматуллина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-3082-3811>

**Адиль Б. Жанекенов**<sup>1</sup>, **Асем А. Рахимжанова**<sup>1</sup>

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

**Введение:** Вопросы безопасности комбинаций лекарственных средств (ЛС) постоянно находятся в центре внимания врачей, особенного внимания требуют пациенты старшей возрастной группы. Эта проблема особенно актуальна в последние годы в связи с возросшим уровнем полипрагмазии коморбидных пациентов, получающих лекарственную терапию для лечения нескольких заболеваний. Предсказать и предупредить неблагоприятные последствия комбинации ЛС возможно, если знать механизмы лекарственного взаимодействия.

**Цель:** определить факторы риска осложнений фармакотерапии АГ при сочетанном использовании антигипертензивных и антиагрегантных препаратов у лиц старшей возрастной группы.

**Материалы и методы:** Дизайн исследования – одноцентровое рандомизированное проспективное клиническое исследование. Всего в исследование включены 343 пациента, наблюдавшихся амбулаторно и в условиях стационара в течение более 3 лет (средний срок наблюдения  $4,1 \pm 1,0$  года). Из них женщин было 209, мужчин – 134. В возрастной группе 66-70 лет находилось 236 пациентов (68,8%), старше 70 лет (до 80 лет на момент начала исследования) – 107 (31,2%). Для определения основных результатов проведено сравнение исходов, распределенных на 2 группы – сосудистые и почечные осложнения. Конечными точками исследования являлись: развитие почечной недостаточности II ст, смерть пациента от любой причины; развитие острого нарушения коронарного или церебрального кровообращения.

**Результаты исследования.** В ходе выполнения анализа данных, полученных в течение в среднем  $4,1 \pm 1,0$  года, было выявлено 104 случая развития ХПН II ст. Сочетанный прием ИАПФ с антиагрегантным препаратом сопровождался статистически значимым увеличением частоты развития ХПН II ст. (отношения частоты 1,31 при 95% ДИ от 1,12 до 1,53).

**Выводы:** Таким образом, использование в клинической практике для большой популяции пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями комбинаций ИАПФ с препаратами НПВС значимо повышают риск развития почечной недостаточности. Особая осторожность применения такой комбинации требуется в группах риска: у пожилых пациентов, при сопутствующей ХБП, и коморбидных состояниях. В случае применения препаратов НПВС пациентами, получающими ИАПФ требуется мониторинг показателей функции почек.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фармакотерапия, лекарственные взаимодействия, почечная недостаточность, пожилой возраст.

Түйіндеме

## ЕРЕСЕК ЖАС ТОБЫНДАҒЫ ТҮЛҒАЛАРДА БҮЙРЕК ЖЕТІСПЕУШІЛІГІ ДАМУ ҚАУПІНІҢ ФАКТОРЫ РЕТІНДЕГІ БІРІКТІРІЛГЕН ФАРМАКОТЕРАПИЯ

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

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

**Ақжан 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>

**Жаныл Б. Иматуллина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-3082-3811>

**Адиль Б. Жанекенов**<sup>1</sup>, **Асем А. Рахимжанова**<sup>1</sup>

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

**Кіріспе:** Дәрі-дәрмек комбинацияларының (ДЗ) қауіпсіздігі мәселелері дәрігерлердің үнемі назарында, егде жастағы пациенттер ерекше назар аударуды талап етеді. Бұл мәселе әсіресе соңғы жылдары бірнеше ауруларды емдеу үшін дәрілік ем алатын коморбидті пациенттердің полипрагмазия деңгейінің жоғарылауына байланысты өзекті болып отыр. ДЗ өзара әрекеттесу механизмдерін білгендіктен дәрі-дәрмектердің комбинациясының жағымсыз әсерінің салдарын болжауға және алдын алуға болады.

**Мақсаты:** егде жастағы адамдарда гипертензияға қарсы және антиагрегантты препараттарды бірге қолданған кезде АГ фармакотерапиясының асқынуының қауіп факторларын анықтау.

**Материалдар және әдістер:** Зерттеу дизайны-бір орталықты рандомизацияланған болашағы бар клиникалық зерттеу. Зерттеуге амбулаториялық және стационар жағдайында 3 жылдан астам (орташа бақылау мерзімі  $4,1 \pm 1,0$  жыл) бақыланған 343 пациент енгізілді. Оның ішінде әйелдер 209, ерлер 134 болды. 66-70 жас тобында 236 пациент (68,8%), 70 жастан асқан (зерттеу басталған кезде 80 жасқа дейін) – 107 (31,2%) болды. Негізгі нәтижелерді анықтау үшін 2 топқа бөлінген нәтижелерді салыстыру жүргізілді – қан тамырлары және бүйрек асқынулары. Зерттеудің соңғы нүктелері: II дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігінің дамуы, науқастың кез келген себеппен қайтыс болуы; коронарлық немесе церебралды қан айналымының жедел бұзылуының дамуы.

**Зерттеу нәтижелері:** орташа есеппен  $4,1 \pm 1,0$  жыл ішінде алынған деректерді талдау барысында II дәрежелі СБЖ дамуының 104 жағдайы анықталды. Антиагрегантты препаратпен біріктірілген ААФИ қабылдау II дәрежелі СБЖ даму жиілігінің статистикалық маңызды жоғарылауы болды ( $1,12$ -ден  $1,53$ -ке дейінгі 95% ДИ кезінде  $1,31$  жиілік қатынасы).

**Қорытындылар:** Сонымен, жүрек-қан тамырлары аурулары бар пациенттердің үлкен популяциясы үшін ААФИ пен ҚҚБС препараттарының комбинацияларын қолдану бүйрек жеткіліксіздігінің даму қаупін айтарлықтай арттырады. Мұндай комбинацияны қолданудың ерекше сақтығы мына тәуекел топтарында қажет: егде жастағы пациенттерде, ілеспе БСА және қатар жүретін жағдайларда. ААФИ (ИАПФ) қабылдайтын пациенттер ҚҚБС препараттарын қолданған жағдайда бүйрек функциясының көрсеткіштерін мониторингін жүргізу талап етіледі.

**Түйінді сөздер:** артериялық гипертензия, фармакотерапия, дәрілік өзара әрекеттесу, бүйрек жеткіліксіздігі, егде жас.

**Bibliographic citation:**

Mussina A.Ye., Tuleutayeva R.Ye., Zhumatay A.B., Kakytayeva A.Ye., Imatullina Zh.B., Zhanekenov A.B., Rakhimzhanova A.A. Combination pharmacotherapy as a risk factor for the incidence of renal failure in the elderly // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 108-112. doi 10.34689/SH.2023.25.3.014

Мусина А.Е., Тулеутаева Р.Е., Жуматай А.Б., Какытаева А.Е., Иматуллина Ж.Б., Жанекенов А.Б., Рахимжанова А.А. Комбинированная фармакотерапия как фактор риска развития почечной недостаточности у лиц старшей возрастной группы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 108-112. doi 10.34689/SH.2023.25.3.014

Мусина А.Е., Тулеутаева Р.Е., Жуматай А.Б., Какытаева А.Е., Иматуллина Ж.Б., Жанекенов А.Б., Рахимжанова А.А. Ересек жас тобындағы тұлғаларда бүйрек жетіспеушілігі даму қаупінің факторы ретіндегі біріктірілген фармакотерапия // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 108-112. doi 10.34689/SH.2023.25.3.014

**Introduction**

Antihypertensive therapy is one of the most common areas in the pharmacotherapy of socially significant diseases. This is due to the high prevalence of arterial hypertension in the population and its dominant role as a risk factor for disability and mortality [1,2]. Simultaneously with the increase in BP, there is a negative impact on the hemostasis system [3]. The high risk of thrombosis in patients with arterial hypertension determines the need for antiaggregant and sometimes anticoagulant therapy [4,5].

At the same time, it is not always possible to use a single drug in antihypertensive therapy, and their combination with each other and with antiaggregants may be dangerous [6,7].

There are a number of factors that increase the risk of adverse effects when applying combinations of antihypertensive drugs and their combinations with antiaggregant drugs. First of all, it is elderly age and the presence of concomitant diseases of internal organs [8,9]. Metabolism of most drugs in the liver and excretion of them or their metabolites through the kidneys determine the main target organs [10]. At the same time, kidney damage itself can worsen the degree of AH [11].

**Aim of research:** to determine the risk factors of complications of AH pharmacotherapy in the combined use of antihypertensive and antiaggregant drugs in the elderly.

**Materials and methods:** Study design – A single-center randomized prospective clinical trial.

**Inclusion Criteria:**

- Age over 65 years;
- presence of arterial hypertension stage II-III;
- Availability of reliable data on patients' use of and adherence to antihypertensives and acetylsalicylic acid as an antiaggregant medication;
- availability of examination results in accordance with the study protocol.

**Exclusion criteria:**

- symptomatic arterial hypertension;
- The presence of pathology that excludes dynamic analysis of renal function (glomerulonephritis, other renal damages with chronic insufficiency II degree on the moment of examination);
- presence of pathology that is a contraindication to the use of antiaggregant drugs (peptic ulcer and other.);
- declining to participate in the study.

A total of 343 patients followed up on an outpatient and inpatient care basis for more than 3 years (mean follow-up 4.1±1.0 years) were included in the study.

Among them, there were 209 women (60.9%) and 134 men (39.1%). In the age group of 66-70 years there were

236 patients (68.8%), older than 70 years (up to 80 years at the beginning of the study) - 107 (31.2%). The mean age of the examined patients was 69.7±4.3 years. The history of arterial hypertension ranged from 5 to 20 years or more (mean, 12.7±3.2 years).

All patients had concomitant diseases of the musculoskeletal system, respiratory system, gastrointestinal tract, nervous system and others. The number of comorbidities ranged from 4 to 17 (mean 7.2±1.3).

The methods of examination of patients included a complex corresponding to the Protocols of Diagnosis and Treatment of Arterial Hypertension.

To determine the achievement of the target BP and the degree of deviations from it, daily monitoring of the BP profile with calculation of the main parameters was performed once every 6 months.

In addition, methods of renal function testing (creatinine determination, GFR) were used in the framework of the work, applied once every 6 months or, in the presence of deterioration detected in the previous period - once every 3 months. In the presence of further deterioration in the dynamics, the attending physicians were given recommendations to change antihypertensive and (or) antiaggregant therapy.

To determine the main results, we compared outcomes classified into 2 groups - vascular and renal complications. The endpoints of the study were: development of renal failure II stage, patient death from any cause; development of acute coronary or cerebral circulatory failure.

**Results of investigation**

Figure 1 shows the distribution of drug groups and their combinations that were used in the treatment of arterial hypertension in the study population.

In the treatment of AH in older patients, a wide range of drugs was used, both those obtained from the health insurance system and those purchased by patients. As a result, the structure was diverse and there was no significant dominance of any class or combination. The most commonly used combinations and/or combination medications included an ACE inhibitor and a diuretic, as well as a calcium antagonist and an ACE inhibitor and a calcium antagonist and a diuretic. The remaining treatment options accounted for 42.3%.

Acetylsalicylic acid in dosage ranging from 0.25 g to 0.375 g was used as an antiaggregant drug in all cases.

According to the literature, the combination of ACE inhibitors and aspirin has been identified as the most dangerous for renal function [12,13].

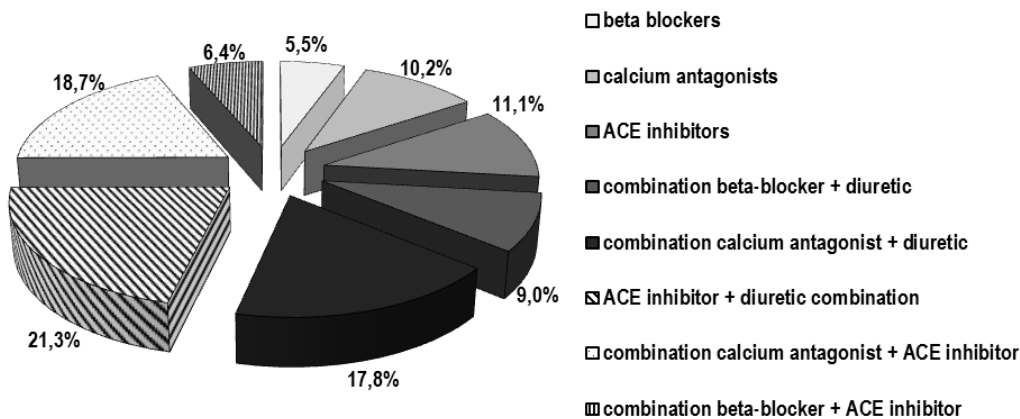


Figure 1. Structure of drugs, their combinations and combined drugs (included in combinations) used in the treatment of the examined patients

There were three main components to analyzing the results of the study:

- reaching the "end point" - development of II stage CRF, stroke, MI.

- defining the level of BP by daily monitoring;
- defining the dynamics of renal function by analyzing laboratory parameters. The incidence rates of the endpoints are presented in Fig 2.

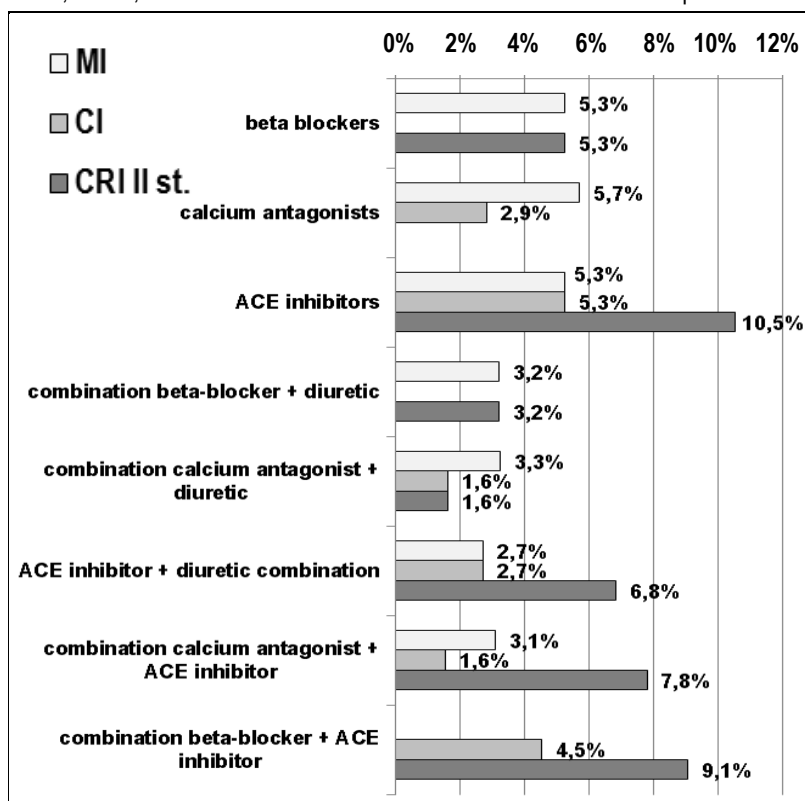


Figure 2. The incidence rates of the endpoints

The overall incidence of study endpoints was significantly higher in the ACE inhibitor use group.

This conclusion was made only due to the frequency of cases of CRF II stage and higher. Differences on this parameter were also significant ( $\chi^2=5.899$   $p=0.016$ ).

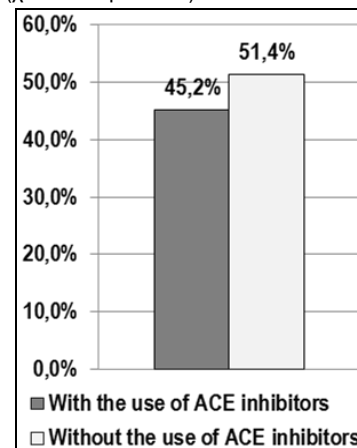


Figure 3. Frequency of achievement of target BP in the examined patients depending on the use of ACE inhibitors, including in combinations.

**Discussion**

During the analysis of data obtained during average  $4.1 \pm 1.0$  years, 104 cases of CRF II stage development were identified. Combined use of ACE inhibitors with antiaggregant drug was accompanied by statistically significant increase in the incidence of CRF II stage. (frequency ratio 1.31 with 95% CI 1.12 to 1.53). Co-administration of antihypertensive and anti-inflammatory drugs is accompanied by an increased risk of CRF development.

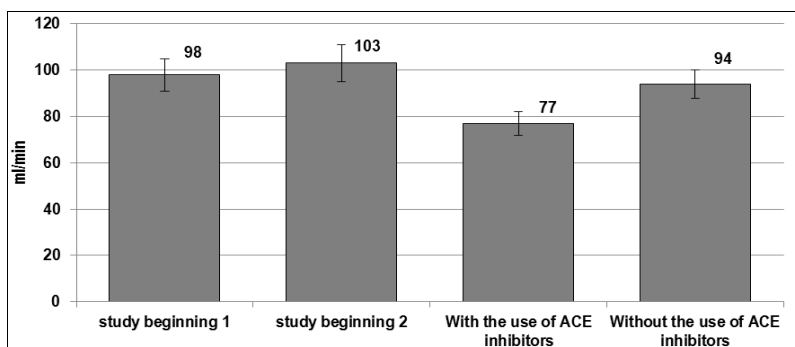


Figure 4. Creatinine concentration according to treatment in patients at the beginning and at the end of the study.

The highest risk of CRF development is observed in the group of patients taking antihypertensive therapy with ACE inhibitor in combination with acetylsalicylic acid. Despite the positive effect of taking antihypertensive drugs on the risk of cardiovascular complications, it is necessary to be careful when combining them with NSAIDs. The use of NSAIDs increases the risk of kidney damage in patients with concomitant cardiovascular disease who take diuretics and ACE inhibitor. The combination of ACE inhibitor +diuretics and NSAIDs may be associated with renal dysfunction due to the interaction of pharmacodynamic effects on renal hemodynamics, vascular tone and volemia [14, 15].

#### Conclusion

When NSAIDs combined with an ACE inhibitor, which have a nephroprotective effect, there is an antagonistic effect of NSAIDs on the kidneys. However, the triple combination of NSAIDs+ACE inhibitor+diuretics leads to severe impairment of renal function - iatrogenic nephropathy, which can be fatal [16,17]. This combination has been named "triple whammy" - "dangerous TRIO", recognized by the World Health Organization as a dangerous combination requiring special monitoring of renal function and the need to avoid use in clinical practice especially at elderly patients. [18,19].

**Authors' contributions.** Author contribution statement: All authors were equally involved

**Conflict of Interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding Source.** The research was funded by the Semey Medical University as part of a doctoral dissertation.

**Acknowledgements.** We gratefully acknowledge assistance and support of the management of the NAO "Semey Medical University", Semey, Kazakhstan. We also want to express our gratitude to all patients who participated in the study.

#### Literature:

1. ACE inhibitor, diuretic and NSAID: a dangerous combination. WHO Drug Information 2003. 17(4):235.
2. Barale C., Russo I. Influence of Cardiometabolic Risk Factors on Platelet Function // Int J Mol Sci. 2020 Jan 17. 21(2):623. doi: 10.3390/ijms21020623.
3. Beard K., Lawson D.H., MacFarlane G.J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and acute renal disease: A casecontrol study. Pharmacoeconomol // Drug Safety. 2000. 1: 3–9.
4. Bilen O., Wenger N.K. Hypertension management in older adults. F1000Res. 2020 Aug 19. 9:F1000 Faculty Rev-1003. doi: 10.12688/f1000research.20323.1.
5. Costa A.C., Reina-Couto M., Albino-Teixeira A., Sousa T. Aspirin and blood pressure: Effects when used alone or in combination with antihypertensive drugs // Rev Port Cardiol. 2017 Jul-Aug. 36(7-8):551-567. doi: 10.1016/j.repc.2017.05.008.
6. De Bhailis Á.M., Kalra P.A. Hypertension and the kidneys // Br J Hosp Med (Lond). 2022 May 2. 83(5):1-11. doi: 10.12968/hmed.2021.0440.

7. Dreischulte T., Morales D.R., Bell S., Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury // Kidney Int. 2015. 88(2):396–403.

8. Fournier J.-P., Sommet A., Durrieu G., Poutrain J.-C., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.-L. and the French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. More on the «Triple Whammy»: antihypertensive drugs, non-steroidal anti-inflammatory agents and acute kidney injury – a case/non-case study in the French pharmacovigilance database // Ren. Fail. 2014;36(7):1166–68.

9. Griffin M.R., Yared A., Ray W.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons // Am. J. Epidemiol. 2000. 151:488–96.

10. Lee J.H., Kim K.I., Cho M.C. Current status and therapeutic considerations of hypertension in the elderly // Korean J Intern Med. 2019 Jul;34 (4):687-695. doi: 10.3904/kjim.2019.196

11. Lip G.Y., Felmeden D.C., Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension // Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7. 2011(12):CD003186. doi: 10.1002/14651858.CD003186.pub3.

12. Lobo K.K., Shenfield G.M. Drug combinations and impaired renal function – the 'triple whammy' // Br. J. Clin. Pharmacol. 2004. 59(2):239–43.

13. Lodi E., Carollo A., Martinotti V., Modena M.G. Hypertension and Pharmacological Therapy in Women // High Blood Press Cardiovasc Prev. 2018 Jun. 25(2):147-150. doi: 10.1007/s40292-018-0257-0.

14. Oliveros E., Patel H., Kyung S., Fugar S., Goldberg A., Madan N., Williams K.A. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges // Clin Cardiol. 2020 Feb. 43(2):99-107. doi: 10.1002/clc.23303

15. Oparil S., Acelajado M.C., Bakris G.L., Berlowitz D.R., Cifková R., Dominiczak A.F., Grassi G., Jordan J., Poulter N.R., Rodgers A., Whelton P.K. Hypertension // Nat Rev Dis Primers. 2018 Mar 22. 4:18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14.

16. Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms // Can J Cardiol. 2018 May;34(5):575-584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005

17. Szeto C.C., Sugano K., Wang J.G., Fujimoto K., Whittle S., Modi G.K., Chen C.H., Park J.B., Tam L.S., Varesangthip K., Tsoi K.K.F., Chan F.K.L. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE, APLAR, APSDE, APSH, APSN, PoA recommendations // Gut. 2020 Apr. 69(4):617-629. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319300

18. Tian Z., Liang M. Renal metabolism and hypertension // Nat Commun. 2021 Feb 11.12(1):963. doi: 10.1038/s41467-021-21301-5.

#### Corresponding Author:

**Mussina Aigerim** – assistant Pharmacology department named by professor M.N. Mussin, Medical University Semey, Semey, Republic of Kazakhstan.

**Mailing address:** Republic of Kazakhstan, Abai region, Semey, str Pavlova 29/3 r 21.

**E-mail:** musina\_med@mail.ru

**Mob.:** +7777916343

Получена: 10 февраля 2023 / Принята: 29 апреля 2023 / Опубликована online: 30 июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.015

УДК 616.366-003.7-06-089

## РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Кульсара Р. Рустемова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8853-9267>

Нурбек С. Игисинов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2517-6315>

Марат К. Сыздыкбаев<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>

Батыр А. Айтмолдин<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7908-367>

Сагыныш Ж. Жылкайдар<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5226-5479>

Жанара Какенова<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8708-2042>

Болат Ш. Сулейменов<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4821-1371>

Асем Р. Шакеева<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3391-3263>

Марьям Е. Мусинова<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9078-4336>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра хирургических болезней с курсом кардиоторакальной хирургии и челюстно-лицевой хирургии, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра госпитальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> ГКП на ПХВ «Городская Многофункциональная больница №2», г. Астана, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение:** За последние десятилетия отмечается рост числа заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны, в том числе и желчнокаменной болезни (ЖКБ). ЖКБ, осложненная острым холециститом, является частой хирургической патологией, развивающееся вследствие нарушения проходимости желчных протоков. Риск заболевания желчного пузыря увеличивается у женщин, пациентов с ожирением, беременных женщин и пациентов в возрасте 40 лет и более. Около 95% людей с острым холециститом имеют камни в желчном пузыре. Без своевременного лечения острый холецистит может привести к перфорации желчного пузыря, перитониту, сепсису или летальному исходу. В связи с широким внедрением эндовидеохирургии увеличилось число операций, проводимых на желчном пузыре и желчевыводящих протоках

**Цель:** провести сравнительный анализ эффективности эндовидеохирургических методов лечения осложнений ЖКБ.

**Материалы и методы:** За период 2020 – 2021 гг. в отделениях общей хирургии «Многопрофильной городской больницы №1» и «Городской многопрофильной больницы №2» города Нур-Султан (Республика Казахстан) изучен опыт хирургического лечения осложнений ЖКБ. Были изучены результаты хирургического лечения осложненных форм ЖКБ у 1401 пациента. Возраст больных варьировал от 28 до 90 лет; мужчин было 510 (36,4%), женщин - 891 (63,6%). Все пациенты поступили в экстренном порядке с клиникой острого живота. При поступлении пациенты были обследованы в полном объеме, в соответствии с утвержденными Клиническими протоколами Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Статистический анализ результатов проводили с использованием методов вариационной статистики с расчетом  $M \pm SD$ . Различия между группами сравнения анализировали с использованием стандартного отклонения.

**Результаты:** Хирургическая тактика определялась в соответствии с имеющейся клинической картиной в каждом конкретном случае. В 99% случаев был применен мининвазивный метод лечения осложнений ЖКБ. Лапароскопическая холецистэктомия с ревизией и дренированием желчевыводящих путей проведена в 77%, далее по частоте выбора оперативного метода: *Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)* с *эндоскопическая папилосфинктеротомия (ЭПСТ)* – 18%, ЧЧХС в 4% случаев. В 1% случаев применялась конверсия: лапаротомия с наложением билиодигестивных анастомозов.

**Заключение:** Золотым стандартом хирургического лечения ЖКБ и ее осложнений остается лапароскопическая холецистэктомия и ЭРХПГ с ЭПСТ.

**Ключевые слова:** Желчнокаменная болезнь, острый холецистит. Лапароскопическая холецистэктомия, Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), эндоскопическая папилосфинктеротомия (ЭПСТ); Чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС)



## Abstract

**THE RESULTS OF A COMPARATIVE ANALYSIS  
OF SURGICAL METHODS FOR THE TREATMENT  
OF COMPLICATIONS OF CHOLELITHIASIS****Kulsara R. Rustemova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8853-9267>**Nurbek Iginov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2517-6315>**Marat K. Syzdykbaev**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>**Batyr A. Aitmoldin**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7908-367>**Sagynysh Zh. Zhylkaydar**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5226-5479>**Zhanara Kakenova**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8708-2042>**Bolat Sh. Suleimenov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4821-1371>**Assem R. Shakeyeva**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3391-3263>**Maryam E. Musinova**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9078-4336>

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University", Department of Surgical Diseases with a course of cardiothoracic surgery and maxillofacial surgery, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NJSC "Semey Medical University", Department of hospital surgery, anesthesiology and resuscitation, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> City multidisciplinary hospital №2, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Over the past decades, there has been an increase in diseases of the hepatopancreatoduodenal zone, including cholelithiasis (hereinafter referred to as cholelithiasis). GSD complicated by acute cholecystitis is a common surgical pathology that develops as a result of obstruction of the bile ducts. The risk of gallbladder disease is increased in women, obese patients, pregnant women, and patients 40 years of age or older. About 95% of people with acute cholecystitis have gallstones. Without timely treatment, acute cholecystitis can lead to perforation of the gallbladder, peritonitis, sepsis, or death. In connection with the widespread introduction of endovideosurgery, the number of operations performed on the gallbladder and bile ducts has increased.

**Aim.** To conduct a comparative analysis of the effectiveness of endovideosurgical methods for the treatment of cholelithiasis complications.

**Materials and methods:** For the period 2020 – 2021 in the departments of general surgery of the "Multi-profile city hospital No. 1" and "City multi-profile hospital No. 2" of the city of Astana of the Republic of Kazakhstan, the experience of surgical treatment of complication of cholelithiasis was studied. The results of surgical treatment of complicated forms of cholelithiasis in 1401 patients were studied. The age of patients varied from 28 to 90 years; there were 510 men (36.4%), women 891 (63.6%). All patients were admitted on an emergency basis with an acute abdomen. Upon admission, patients were examined in full, in accordance with the Clinical Protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

Statistical analysis of the results was carried out using the methods of variation statistics with the calculation of  $M \pm SD$ . Differences between comparisons groups were analyzed using standard deviation.

**Results:** In 99% of cases, a minimally invasive method was used to treat complications of cholelithiasis. Laparoscopic cholecystectomy with revision and drainage of the biliary tract was performed in 77%, then in terms of the frequency of choice of the surgical method: ERCP with EPST - 18%, PTCS in 4% of cases. In 1% of cases a conversion was used: laparotomy with the imposition of biliodigestive anastomoses.

**Conclusion:** The gold standard of surgical treatment of cholelithiasis and its complications remains laparoscopic cholecystectomy and ERCP with EPST.

**Key words:** *Cholelithiasis, acute cholecystitis, Laparoscopic cholecystectomy, Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP); endoscopic papillosphincterotomy (EPST); Percutaneous transhepatic cholangiostomy (PTCS),*

## Түйіндеме

**ӨТТАС АУРУЫ АСҚИНАЛАРЫН ЕМДЕУДІҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ  
ӘДІСТЕРІН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ НӘТИЖЕЛЕРІ****Кульсара Р. Рустемова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8853-9267>**Нурбек С. Игисинов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2517-6315>**Марат К. Сыздықбаев**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>**Батыр А. Айтмолдин**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7908-367>**Сагыныш Ж. Жылкайдар**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5226-5479>

**Жанара Какенова<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8708-2042>

**Болат Ш. Сулейменов<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4821-1371>

**Асем Р. Шакеева<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3391-3263>

**Марьям Е. Мусинова<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9078-4336>

<sup>1</sup> Кардиоторакальды хирургия және жақ-бет хирургиясы курсы бар хирургиялық аурулар кафедрасы, «Астана медицина университеті» ҚЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Госпитальдық хирургия, анестезиология және реанимация кафедрасы, «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> "№2 Қалалық көпфункционалды аурухана" ШЖҚ МКК, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Соңғы онжылдықтарда гепатопанкреатодуоденальды аймақ ауруларының, соның ішінде өт тас ауруы (бұдан әрі - өттас ауруы) көбеюде. Жедел холециститпен асқынған ГСД өт жолдарының бітелуінің нәтижесінде дамитын кең таралған хирургиялық патология болып табылады. Әйелдерде, семіздікке шалдыққан науқастарда, жүкті әйелдерде және 40 жастан асқан науқастарда өт қабының ауруларының қаупі артады. Жедел холециститпен ауыратын адамдардың шамамен 95% -ында өт тастар бар. Уақытылы емделмесе, өткір холецистит өт қабының перфорациясына, перитонитке, сепсиске немесе өлімге әкелуі мүмкін. Эндовидеохирургияның кеңінен енгізілуіне байланысты өт қабы мен өт жолдарына жасалатын операциялардың саны артты.

**Мақсаты:** холелития асқынуларын емдеудегі эндовидеохирургиялық әдістердің тиімділігіне салыстырмалы талдау жүргізу.

**Материалдар мен әдістер:** 2020-2021 жж. Қазақстан Республикасы Астана қаласының «№1 көп бейінді қалалық ауруханасы» және «№2 қалалық көп бейінді ауруханасы» жалпы хирургия бөлімшелерінде асқынуларды хирургиялық емдеу тәжірибесі. холелитиаз зерттелді. 1401 науқаста өт тас ауруы асқынған түрлерін хирургиялық емдеу нәтижелері зерттелді. Пациенттердің жасы 28-ден 90 жасқа дейін өзгерді; 510 ерлер (36,4%), әйелдер (63,6%) болды. Барлық науқастар жедел түрде іштің өткір ауруымен жатқызылды. Қабылдау кезінде пациенттер Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің бекітілген клиникалық хаттамаларына сәйкес толық көлемде тексерілді.

Нәтижелердің статистикалық талдауы  $M \pm SD$  есебімен вариациялық статистика әдістерін қолдану арқылы жүргізілді. Салыстыру топтары арасындағы айырмашылықтар стандартты ауытқу арқылы талданған.

**Нәтижелер:** 99% жағдайда холелития асқынуларын емдеу үшін азинвазивті әдіс қолданылды. Лапароскопиялық холецистэктомия өт шығару жолдарын ревизиялау және дренаждау арқылы 77% орындалды, содан кейін хирургиялық әдісті таңдау жиілігі бойынша: EPST-пен ERCP - 18%, PTCS - 4% жағдайда. 1% жағдайда конверсия қолданылды: билиодигестикалық анастомоздарды енгізу арқылы лапаротомия.

**Қорытынды:** Холелитиазды және оның асқынуларын хирургиялық емдеудің алтын стандарты лапароскопиялық холецистэктомия және EPSTкемегімен ERCP болып қалабереді.

**Негізгі сөздер:** *Өттас ауруы, жедел холецистит. Лапароскопиялық холецистэктомия, Эндоскопиялық ретроградты холангиопанкреатография (ERCP), эндоскопиялық папиллосфинктеротомия (EPST); Перкутандық транс-бауыр холангиостомиясы (ПГХС).*

#### Библиографическая ссылка:

*Рустемова К.Р., Игисинов Н., Сыздықбаев М.К., Айтмолдин Б., Жылкайдар С., Какенова Ж., Сулейменов Б., Шакеева А.Р., Мусинова М.Е. Результаты сравнительного анализа хирургических методов лечения осложнений желчнокаменной болезни // Наука и Здравоохранение. 2023. 3(Т.25). С. 113-120. doi 10.34689/SH.2023.25.3.015*

*Rustemova K.R., Iqisynov N., Syzdykbaev M.K., Aitmoldin B., Zhylkaydar S., Kakenova Zh., Suleimenov B., Shakeyeva A.R., Musynova M.E. The results of a comparative analysis of surgical methods for the treatment of complications of cholelithiasis // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 113-120. doi 10.34689/SH.2023.25.3.015*

*Рустемова К.Р., Игисинов Н., Сыздықбаев М.К., Айтмолдин Б., Жылкайдар С., Какенова Ж., Сулейменов Б., Шакеева А.Р., Мусинова М.Е. Өттас ауруы асқынуларын емдеудің хирургиялық әдістерін салыстырмалы талдау нәтижелері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 113-120. doi 10.34689/SH.2023.25.3.015*

#### Актуальность

Желчнокаменная болезнь, осложненная острым холециститом, является частой хирургической патологией, развивающейся вследствие нарушения проходимости желчных протоков. Риск заболевания желчного пузыря увеличивается у женщин, пациентов с ожирением, беременных женщин и пациентов в

возрасте 40 лет и более. Около 95% людей с острым холециститом имеют камни в желчном пузыре. Без своевременного лечения острый холецистит может привести к перфорации желчного пузыря, перитониту, сепсису или летальному исходу [4,5]. Для постановки диагноза необходимо сначала провести ультразвуковое исследование (УЗИ), только потом проведение

компьютерной томографии (КТ), и далее другие виды визуализации. Но при подозрении на наличие камней в желчевыводящих путях можно сразу перейти к проведению *эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии* (ЭРХПГ) с диагностической целью, при подтверждении наличия конкрементов можно провести эндоскопическую папилосфинктеротомию (ЭПСТ) с терапевтической целью [6,7]. При подтверждении УЗИ острого холецистита предлагается отсроченное проведение лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) в течение 72 часов, вместо срочных первых 24 часов [8]. Британская Ассоциация Гастроэнтерологов поощряет проведение ЛХЭ и ревизию общего желчного протока, тогда как хирурги предпочитают проведение ЭРХПГ. Все еще сильнее усложняется вопрос выбора одноэтапной или двухэтапной холецистэктомии [9,10,11,12,13].

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ эффективности эндовидеохирургических методов лечения осложнений ЖКБ.

**Материалы и методы исследования:**

*Дизайн исследования:* сравнительное нерандомизированное проспективное исследование, проведенное в отделениях общей хирургии на базе клиник «Многопрофильной городской больницы №1» и «Городской многопрофильной больницы №2» города Астана (Республика Казахстан) за период с 2020 – 2021 гг. Изучен результат хирургического лечения осложненных форм ЖКБ у 1401 пациентов; исследовано среднее количество койко-дней пребывания больных в стационаре и ОАРИТ при следующих вмешательствах: ЛХЭ, ЭРХПГ, открытой холецистэктомии и ЧЧХС. *Критериями включения в исследование* были болевой синдром, наличие конкрементов в желчном пузыре и желчевыводящих протоках, перивезикальный инфильтрат или абсцесс, механическая желтуха, стриктура холедоха, деструкция желчного пузыря. *Критериями исключения:* спаечный процесс в брюшной полости, сдавление общего желчного протока (холедоха) из вне, ожирение IV степени, метастазы, перитонит.

В нашем исследовании было 891 (64%) женщин и 510 (36%) мужчин. Возраст больных варьировал от 28 до 90 лет. Летальные исходы наблюдались в 14 (1,0%) клинических случаях из них: в 10 случаях наблюдался

онкологический процесс желчевыводящих путей с метастазами, 4 случаях имело место поздняя обращаемость пациентов через 3-5 суток с момента развития осложнений ЖКБ. Все пациенты поступили в экстренном порядке с клиникой острого живота. При поступлении пациенты были обследованы в полном объеме, в соответствии с Клиническим протоколом «Хронический калькулезный холецистит» №58 Утвержденный протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерства Здравоохранения Республики Казахстан от 14 марта 2019 года, и Клиническим протокол ом №35 «Билиарный холангит у взрослых» от 14 декабря 2017 г. Имеется подписанное информированное согласие всех участников исследования.

Тема исследования одобрена Этической комиссией НАО «Медицинский университет Астана», Протокол №7 от 26.02.2019г.

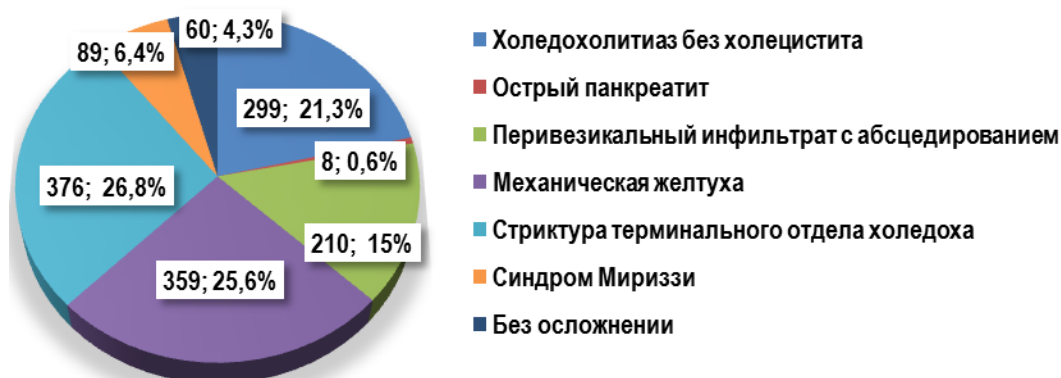
Всем больным были проведены клинко-лабораторные исследования, а также: КТ, МРТ, установка «ZORING», эндоскопическая стойка «Karl Stors», аргоно-плазменный коагулятор фирмы «Karl Stors», Gel Port (Applied Medical), рентгенография органов брюшной полости, УЗИ ОБП, ЭРХПГ.

Статистический анализ результатов проводили с использованием методов вариационной статистики с расчетом  $M \pm SD$ . Различия между группами сравнения анализировали с использованием стандартного отклонения.

**Результаты исследований:**

Результаты наших исследований 1401 больных выявили следующую картину: в 299 (21,3%) клинических случаях у больных ЖКБ протекала с преимущественной клиникой холедохолитиаза без холецистита (появление желтухи после болевого приступа).

У 376 (26,8%) больных длительный анамнез ЖКБ осложнился стриктурой терминального отдела холедоха. С клиникой ЖКБ с Механической желтухой поступили 359 (25,6%) пациентов. Синдром Мириizzi наблюдался у 89 (6,4%) больных. У 210 (15%) больных ЖКБ осложнилась развитием перивезикального инфильтрата с абсцедированием. В 8 случаях (0,6%) ЖКБ осложнилась развитием острого билиарного панкреатита. Только у 60(4,3%) больных ЖКБ была констатирована при первых проявлениях заболевания и осложнений не было. (Рис. 1).



**Рисунок 1. Частота встречаемости осложнений ЖКБ.**  
(Picture 1. The frequency of complications in gallstone disease).

Как видно из рисунка 1, частота осложнений при ЖКБ весьма разнообразна и требует незамедлительного решения вопроса хирургического вмешательства.

Хирургическая тактика определялась в соответствии с имеющейся клинической картиной в каждом

конкретном случае: в соответствии с Клиническим протоколом «Хронический калькулезный холецистит».

Все пациенты были оперированы эндовидеохирургическим способом.

В рисунке 2 отражены виды хирургических вмешательств, примененных у данных больных.



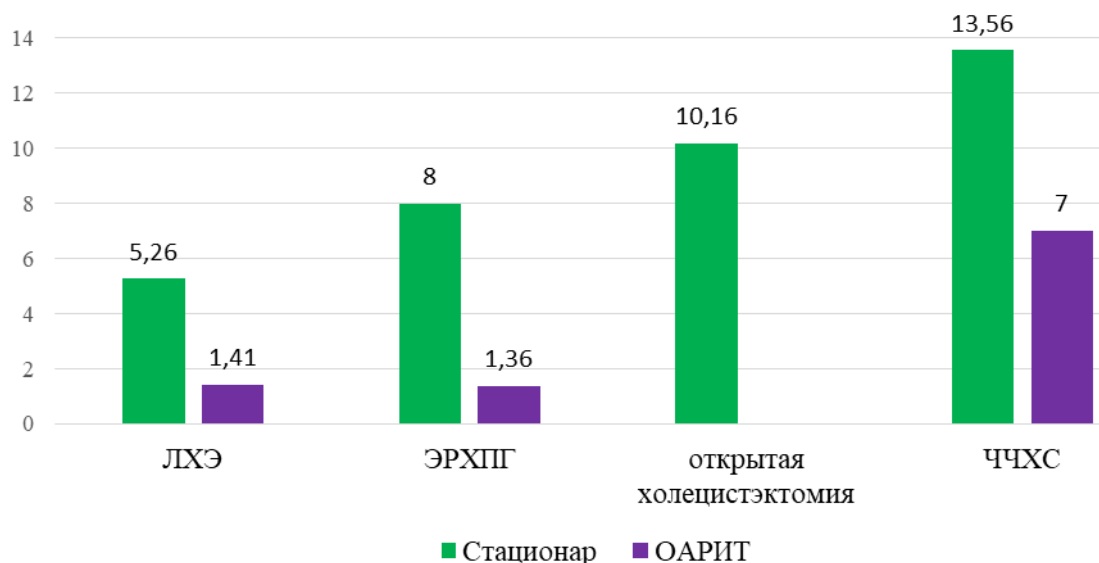
**Рисунок 2. Частота применения различных методов оперативных вмешательств.**

(Picture 2. The frequency of use of different surgical interventions).

Наиболее чаще применялась лапароскопическая холецистэктомия с ревизией и дренированием желчевыводящих путей в 77% случаях у 1078 больных, на втором месте по частоте выбора оперативного метода являлась ЭРХПГ с ЭПСТ – 18% у 253 больных, ЧЧХС была выполнена в 4% случаях у 56 больных при онкопроцессе желчевыводящих путей с метастазами, цирротических изменениях печени, склерозирующих

холангитах), и в 1% случаев у 14 больных применялась конверсия: открытая лапаротомия с наложением билиодигестивных анастомозов. Таким образом, в 99% случаев был применен миниинвазивный метод лечения ЖКБ и ее осложнений.

Как показатель эффективности различных методов хирургического лечения мы выбрали такой индикатор как среднее количество койко-дней в стационаре (Рис. 3).



**Рисунок 3. Среднее количество койко-дней в стационаре и ОАРИТ**

(Picture 3. Average number of bed-days in the Department of Anesthesiology and Intensive Care).

Для ЛХЭ этот показатель равен  $5,26 \pm 3,36$  суток в стационаре и  $1,41 \pm 0,79$  в ОАРИТ для 27 пациентов. Минимальное количество суток проведенных в стационаре составляло 2 суток. Тогда как максимальное количество суток проведенных в хирургическом отделении составило 47 суток, всвязи с сопутствующий коронавирусной инфекции на базе МГБ №1 в период пандемии COVID19 в 2020 год

ЭРХПГ: пребывания пациентов в стационаре составило  $8 \pm 2,10$  суток и  $1,36 \pm 0,67$  суток в ОАРИТ для 10 пациентов.

Пациенты после открытой холецистэктомии находились в стационаре в среднем  $10,16 \pm 4,99$  суток.

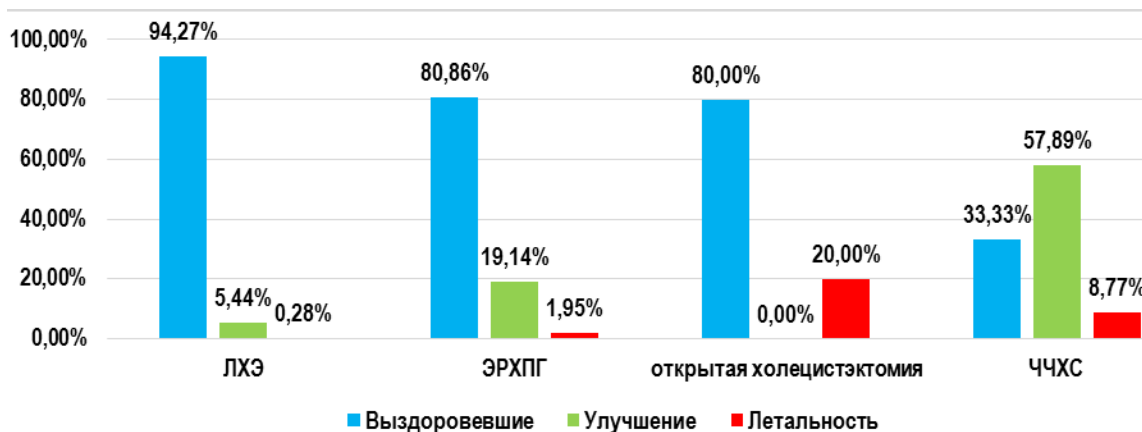
Для ЧЧХС этот показатель оказался самым высоким, в стационаре продолжительность пребывания составила  $13,56 \pm 8,81$  и  $7 \pm 6,73$  в ОАРИТ для 10 пациентов. Это были пациенты с поздним обращением с имеющимися тяжелыми гнойно-септическими осложнениями ЖКБ, онкопроцессом желчевыводящих путей с метастазами, склерозирующими поражениями желчевыводящих путей, цирротическими поражениями печени.

Еще одним показателем эффективности миниинвазивного хирургического метода лечения ЖКБ и ее осложнений является определение исхода заболевания (рисунок 4) после оперативного вмешательства. По результатам наших исследований из 1083 случаев ЛХЭ, с улучшением выписаны 59 пациентов (5,44%), 3 (0,28%) случая летального исхода и 1021 (94,27%) выздоровели полностью.

У 256 пациентов выполнено ЭРХПГ. С улучшением выписано 49 (19,14%) пациентов, с выздоровлением – 207 (80,86%) пациентов; постманипуляционные осложнения с летальным исходом наблюдались в 5 случаях, что составило 1,95%.

Открытая холецистэктомия применена у 5 пациентов, поступивших в поздних сроках и с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями. Из них в 4 (80%) случаях пациенты выписаны с выздоровлением; летальность наблюдалась в – 1 (20%) случае (больной поступил на 5 сутки с момента осложнений ЖКБ).

ЧЧХС применялась в 57 случаях, у больных с осложнениями ЖКБ. Из них: с улучшением выписаны 33 (57,89%) пациентов, с выздоровлением – 19 (33,33%) пациентов; летальность наблюдалась в 5 клинических случаях у больных, с онкологическим процессом желчевыводящих путей с метастазами, что составило (8,77%).



**Рисунок 4. Исходы пребывания в стационаре после различных методов оперативных вмешательств.**

(Picture 4. Outcomes of hospital stay after various surgical intervention).

### Обсуждение

В нашем исследовании мы провели анализ эффективности применения различных методов оперативного вмешательства у хирургических больных с осложнениями ЖКБ. Как показали наши исследования: лапароскопическая холецистэктомия альтернативное вмешательство, в случаях технических сложностей, возникающих при выполнении интраоперационной ЭРХПГ для лечения пациентов с желчнокаменной болезнью. Это одномоментное лечение позволяет избежать основного механизма ятрогенного повреждения поджелудочной железы, что приводит к снижению частоты послеоперационного панкреатита [18,19,20,23,25]. Более низкая общая заболеваемость сокращает пребывание в стационаре и затраты, а также снижает частоту поздних билиарных осложнений. Тем не менее, доступность этой техники все еще ограничена из-за требуемого опыта и сотрудничества между хирургами и эндоскопистами [24].

Интраоперационная ЭРХПГ/ЭПСТ при холедохолитиазе приводит к более высокому уровню излечения от холедохолитиаза, более короткому пребыванию в стационаре и более низкой заболеваемости, но необходимы дальнейшие исследования с большей популяцией, чтобы определить дополнительные преимущества процедуры. Результаты на сегодняшний день показывают, что у соответствующих пациентов одноэтапное лечение является лучшим вариантом [25].

Одноэтапные процедуры лечения калькулезной билиарной болезни имеют светлое будущее. Мы не поддерживаем рутинное использование интраоперационной ЭРХПГ при неосложненных лапароскопических или открытых холецистэктомиях. Однако в отдельных случаях, когда показано на основании интраоперационной холангиографии, одноэтапный путь является чрезвычайно выгодным и экономически эффективным [26,27]. Как показали наши исследования: в ряде случаев, удаление конкрементов в холедохе эндоскопически исключает необходимость выполнения ЛХЭ с ревизией желчевыводящих путей.

Преимущества использования ЭРХПГ /ЭПСТ, ЛХЭ, заключаются, и на наш взгляд, в максимально возможном уменьшении травматичности самого хирургического вмешательства, так и минимальной психологической травмы пациента, что приводит к минимальным болевым ощущениям, снижению сроков пребывания больных в стационаре и реабилитации.

При оценке финансово-экономических затрат сократились расходы на лечение при ЖКБ и ее осложнениях в 2 раза у пациентов, которым была выполнена ЛХЭ, и в 2,5-3 раза при сочетании ЭРХПГ/ПСТ с ЛХЭ, по сравнению с открытой лапаротомией. Возрос оборот койки, снижаются затраты на медикаменты и перевязочный материал.

Адекватное обезболивание также имеет важное значение при выполнении хирургических вмешательств у данной категории больных [13-17]. Следует отметить, больные поступали в остром периоде, у многих имело

место сопутствующая сердечно-сосудистая, легочная патология, эндокринологические проблемы. Выбор анестезиологического пособия исходил из имеющегося высокого операционно-анестезиологического риска. Применялись общий эндотрахеальный наркоз, регионарные методы анестезии после холецистэктомии [19-21,24].

Таким образом: золотым стандартом хирургического лечения ЖКБ и ее осложнений остается лапароскопическая холецистэктомия и ЭРХПГ с ЭПСТ, наше мнение совпадает с мнением известных авторов [1,2,3, 22,26].

#### Выводы:

1. Высокая эффективность в оперативных методах лечения осложнений ЖКБ остается лапароскопическая холецистэктомия.

2. ЭРХПГ имеет высокую специфичность в диагностике и дает меньшее количество 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. Корольков А.Ю., Никитина Т.О., Попов Д.Н., Танцев А.О. Современный взгляд на способы хирургического лечения острого билиарного панкреатита при сочетанном холецистохоледохолитиазе // Вестник хирургии Казахстана. Спец. выпуск №1, 2022, С.58 (Материалы III Съезда хирургов Казахстана с международным участием «Актуальные вопросы хирургии и трансплантологии»).

2. Меджидов Р.Т., Ибрагимов М.А. Сложные и нерешенные проблемы лапароскопической холецистэктомии // Анналы хирургии. 2011; 1: 35—39.

3. Хаджибаев Ф.А., Гуломов Ф.К., Алиджанов Ф.Б.- Лапароскопические вмешательства при синдроме Мириizzi // Вестник хирургии Казахстана. Спец. выпуск №1. 2022. С.94. (Материалы III Съезда хирургов Казахстана с международным участием «Актуальные вопросы хирургии и трансплантологии»).

4. Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М., Карпов А.А., Озерова Д.С. - Модифицированный алгоритм лечения больных калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом // Вестник хирургии Казахстана. Спец. выпуск №1, 2022, С.95 (Материалы III Съезда хирургов Казахстана с международным участием «Актуальные вопросы хирургии и трансплантологии»).

5. Barreras González J.E., Torres Peña R., Ruiz Torres J., Martínez Alfonso M.Á., Brizuela Quintanilla R., Morera Pérez M. Endoscopic versus laparoscopic treatment for choledocholithiasis: a prospective randomized controlled trial // Endosc Int Open. 2016 Nov;4(11):E1188-E1193. doi: 10.1055/s-0042-116144. PMID: 27857966; PMCID: PMC5111834.

6. Borzellino G., Khuri S., Pisano M. et al. Timing of early laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis revised: Protocol of a systematic review and meta-analysis of results // World J Emerg Surg 15, 1 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0285-7> (Дата обращения: 12.09.2021)

7. Cianci P., Restini E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches. // World J Gastroenterology 2021; 27(28): 4536-4554 [PMID: 34366622 DOI: 10.3748/wjg.v27.i28.4536]

8. Donmez T., Erdem V.M., Uzman S., Yildirim D., Avaroglu H., Ferahman S., Sunamak O. Laparoscopic cholecystectomy under spinal-epidural anesthesia vs. general anaesthesia: a prospective randomised study // Ann Surg Treat Res. 2017 Mar. 92(3):136-142. doi: 10.4174/astr.2017.92.3.136. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28289667; PMCID: PMC5344803.

9. Gordon L.A., Shapiro S.J., Daykhovsky L. Problem-solving in laparoscopic surgery // Surg Endosc. 1993; 7:348–355. [PubMed] [Google Scholar]

10. Jones M., Johnson M., Samourjian E., Schlauch K., Ozobia N. ERCP and laparoscopic cholecystectomy in a combined (one-step) procedure: a random comparison to the standard (two-step) procedure // SurgEndosc. 2013 Jun; 27(6):1907-12. Doi : 10.1007/s00464-012-2647-z. Epub 2012 Dec 13. Erratum in: SurgEndosc. 2013 Jun; 27(6):1913. Schlauch, Karen [corrected to Schlauch, Karen]. PMID: 23239300; PMCID: PMC4050060.

11. Jones M.W., Genova R., O'Rourke M.C. Acute Cholecystitis. [Updated 2022 Apr 13]. // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459171/> (Дата обращения: 19.03.2022)

12. Joshi G.P., Kehlet H. PROSPECT Working Group. Guidelines for perioperative pain management: need for re-evaluation // Br J Anaesth. 2017 Oct 1;119(4):703-706. Doi:10.1093/bja/aex304. PMID:29121311.

13. Kim B.S., Joo S.H., Joh J.H., Yi J.W. Laparoscopic cholecystectomy in patients with anesthetic problems // World J Gastroenterol. 2013 Aug 7;19(29):4832-5. doi: 10.3748/wjg.v19.i29.4832. PMID: 23922485; PMCID: PMC3732860.

14. Lagouvardou E., Martines G., Tomasicchio G., Laforgia R., Pezzolla A., Caputlambrenghi O. Laparoscopic management of cholecysto-choledocholithiasis: Rendezvous or intraoperative ERCP. A single tertiary care center experience // Front Surg. 2022 Aug 31. 9:938962. Doi: 10.3389/fsurg.2022.938962. PMID: 36117813; PMCID: PMC9470774.

15. Liu Y.Y., Yeh C.N., Lee H.L., Wang S.Y., Tsai C.Y., Lin C.C., Chao T.C., Yeh T.S., Jan Y.Y. Local anesthesia with ropivacaine for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy // World J. Gastroenterol. 2009 May 21; 15(19):2376-80. Doi:10.3748/wjg.15.2376. PMID: 19452582; PMCID: PMC2684606.

16. Masci E., Toti G., Mariani A., Curioni S., Lomazzi A., Dinelli M. et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study // Am J. Gastroenterol. 2001. 96:417-23.



17. *Mayumi T., Okamoto K., Takada T., et al.* Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan; 25(1):96-100. Doi : 10.1002/jhpb.519. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29090868.

18. *Rustemova K., Kozhahmetov W.S., Igissinov N., et al.* Modern principles of treatment of acute destructive pancreatitis // *Bulletin of surgery in kazakhstan №70.* 2022 9-13.

19. *Poon R., et al.* Intravenous bolus somatostatin after diagnostic cholangiopancreatography reduces the incidence of pancreatitis associated with therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures: a randomised controlled trial // *Gut.* 2003; 52:1768-1773

20. *Rábago L.R., Ortega A., Chico I. et al.* Intraoperative ERCP: What role does it have in the era of laparoscopic cholecystectomy? // *World J. Gastrointest Endosc.* 2011. 3:248–255.[PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

21. *Ragupathy R., Prabhu S.C.G., Thiyagarajan D., Anto V.* Opioid-free anaesthesia for laparoscopic surgeries - A prospective non-randomised study in a tertiary care hospital // *Indian J. Anaesth.* 2022 Mar; 66(3):207-212. Doi : 10.4103/ija.ija\_785\_21. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35497703; PMCID: PMC9053893.

22. *Sain A.H.* Laparoscopic cholecystectomy is the current "gold standard" for the treatment of gallstone disease // *Ann Surg.* 1996 Nov; 224(5):689-90. Doi : 10.1097/00000658-199611000-00019. PMID: 8916886; PMCID: PMC1235452.

23. *Serikbauly D., Aimagambetov M.* Modern technologies of treatment of choledocholithiasis // *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan.* 2017; 1(43):15. <https://doi.org/10.23950/1812-2892-JCMK-00379> (Дата обращения: 12.09.2021)

24. *Shuying L., Xiao W., Peng L., Tao Z., Ziyang L., Liang Z.* Preoperative intravenous parecoxib reduces length of stay on ambulatory laparoscopic cholecystectomy // *Int J. Surg.* 2014. 12(5):464-8. Doi : 10.1016/j.ijsu.2014.03.013. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24681179.

25. *Sonnenberg A., Enestvedt B.K., Bakis G.* Management of Suspected Choledocholithiasis: A Decision Analysis for Choosing the Optimal Imaging Modality // *Dig. Dis. Sci.* 2016. 61(2). <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3882-7> (Дата обращения: 12.09.2021)

26. *Soper N.J., Stockmann P.T., Dunnegan D.L., Ashley S.W.* Laparoscopic cholecystectomy // *The new 'gold standard'?* *Arch Surg.* 1992 Aug. 127(8):917-21; discussion 921-3. Doi: 10.1001/archsurg.1992.01420080051008. PMID: 1386505.

27. *Zhu H.Y., Xu M., Shen H.J. et al.* Meta-analysis of single-stage versus two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015. 39(5). <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.02.002> (Дата обращения: 12.09.2021)

#### References: [1-4]

1. Korol'kov A.Yu., Nikitina T.O., Popov D.N., Tantsev A.O. Sovremennyy vzglyad na sposoby khirurgicheskogo lecheniya ostrogo biliarnogo pankreatita pri sochetannom kholetsistokholedokholitiaze [A modern view on the methods of surgical treatment of acute biliary pancreatitis with combined cholecystocholedocholithiasis]. *Vestnik khirurgii Kazakhstana. Spets. vypusk №1, 2022, p.58* (Materialy III S'ezda khirurgov Kazakhstana s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy khirurgii i transplantologii») [Bulletin of Surgery of Kazakhstan. Special. issue No. 1, 2022, p.58 (Materials of the III Congress of Surgeons of Kazakhstan with international participation "Actual issues of surgery and transplantology")]. [in Russian]

2. Medzhidov R.T., Ibragimov M.A. Slozhnye i nereshennyye problemy laparoskopicheskoi kholetsistektomii [Complex and unresolved problems of laparoscopic cholecystectomy]. *Annaly khirurgii* [Annals of Surgery] 2011. 1: 35-39. [in Russian]

3. Khadzhibaev F.A., Gulomov F.K., Alidzhanov F.B. Laparoskopicheskie vmeshatel'stva pri sindrome Mirizzi [Laparoscopic interventions for Mirizzi syndrome]. *Vestnik khirurgii Kazakhstana. Spets. vypusk №1, 2022, p.94.* (Materialy III S'ezda khirurgov Kazakhstana s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy khirurgii i transplantologii») [Bulletin of Surgery of Kazakhstan. Special. issue №1. 2022. P.94. (Materials of the III Congress of Surgeons of Kazakhstan with international participation "Actual issues of surgery and transplantology")]. [in Russian]

4. Shabunin A.V., Bedin V.V., Tavobilov M.M., Karpov A.A., Ozerova D.S. Modifitsirovannyi algoritm lecheniya bol'nykh kal'kuleznym kholetsistitom, oslozhnennym kholedokholitiiazom [A modified algorithm for the treatment of patients with calculous cholecystitis complicated by choledocholithiasis]. *Vestnik khirurgii Kazakhstana. Spets. vypusk №1, 2022, p.95* (Materialy III S'ezda khirurgov Kazakhstana s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy khirurgii i transplantologii») [Bulletin of Surgery of Kazakhstan. Special. issue №1, 2022, p. 95 (Materials of the III Congress of Surgeons of Kazakhstan with international participation "Actual issues of surgery and transplantology")]. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Сыздыкбаев Марат Келисович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый индекс:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103.

**E-mail:** fortunato74@mail.ru

**Телефон:** +7 777 633 4757



Received: 18 February 2023 / Accepted: 22 April 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.016

УДК 616.65-007.61-002.182:303.446.34:(574.41)

## **PATIENT CHARACTERISTIC OF SURGICAL TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN THE CITY OF SEMEY CITY: A COHORT STUDY**

**Asset M. Kussainov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8816-5357>;

**Gulnar M. Shalgumbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

**Tolkyn A. Bulegenov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-00016145-9649>;

**Куат Д. Акимжанов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8608-0771>

**Ainash B. Salmenbaeva**<sup>1</sup>, **Malika E. Musulmanbek**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> NJSC "Semey Medical University",  
Semey, Republic of Kazakhstan.

### **Abstract**

**Aim:** The study was done to evaluate pre-operative factors, which influence the post-operative outcome in patients undergoing surgery for Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)

**Materials and methods:** Setting and Design: It was carried out retrospectively at Semey city East Kazakhstan region.

Retrospective cohort study of outcomes of 782 patients with BPH who underwent surgical treatment in the Semei Kidney Center, East Kazakhstan region from 2017 to 2019. All the information was collected from case files of patients. Descriptive statistics were used to analyze the data. For qualitative data Pearson's Chi-square was used.

**Results:** Most of the patients were admitted to hospital by emergency ambulance, half of the patients had received conservative treatment before, the majority of the patients had delay between the first symptoms and the first present in hospital, patients had one – two diseases as comorbid condition, overweight. The average length of stay in hospital was 10-15 days. Half of patients (53.2%) after treatment recovered, condition improved at 35.8% patients, condition deteriorated at 7.2% patients, without changes were 3.8% patients. Our study defined significant difference between age group ( $p=0.005$ ), way of admission to hospital ( $p=0.003$ ), self-referral ( $p=0.000$ ), severity of condition ( $p=0.000$ ), comorbid condition ( $p=0.000$ ), length of hospital stay ( $p=0.000$ ) and surgical treatment outcomes. There was no significant difference between nationality ( $p=0.052$ ), rural / urban status ( $p=0.146$ ), social position ( $p=0.146$ ), BMI ( $p=0.411$ ) history of conservative treatment ( $p=0.064$ ) and surgical treatment outcomes

**Conclusion:** Aged patients, patients who were admitted to hospital through the unplanned emergency way, self-referral patients had worse outcomes after surgery. Delaying intervention can lead to BPH progression and poorer outcomes. Condition was not changed and deteriorated in patients whom delay was more than a month.

**Keywords:** Benign prostatic hyperplasia (BPH), outcome, surgical treatment, Kazakhstan.

### **Резюме**

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, В ГОРОДЕ СЕМЕЙ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

**Асет М. Кусаинов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8816-5357>

**Гульнар М. Шалгумбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

**Толкын А. Булегенов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-00016145-9649>

**Куат Д. Акимжанов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8608-0771>

**Айнаш Б. Сальменбаева**<sup>1</sup>, **Малика Е. Мусулманбек**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей»,  
г. Семей, Республика Казахстан;

**Цель:** оценка предоперационных факторов, влияющих на послеоперационный исход у пациентов, перенесших операцию по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

**Материалы и методы:** Дизайн исследования: ретроспективно в городе Семей Восточно-Казахстанской области.

782 пациентов с ДГПЖ, перенесших оперативное лечение в учреждении «Почечный центр» г. Семей Восточно-Казахстанской области с 2017 по 2019 г. Вся информация была собрана из медицинских карт стационарных

пациентов. Для анализа данных использовалась описательная статистика. Для качественных данных использовался хи-квадрат Пирсона.

**Результаты:** Большинство пациентов были госпитализированы бригадой скорой помощи, половина пациентов ранее получали консервативное лечение, у большинства пациентов отмечалась задержка мочи между появлением первых симптомов и первым обращением в стационар, у пациентов имелось одно-два заболевания как сопутствующая патология, избыточная масса тела. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 10-15 дней. Больше половины пациентов (53,2%) после лечения отмечали выздоровление, состояние улучшилось у 35,8% больных, ухудшилось у 7,2%, у 3,8% пациентов состояние оставалось без изменений. В нашем исследовании выявлены достоверные различия между возрастной категорией пациентов ( $p=0,005$ ), способом поступления в стационар ( $p=0,003$ ), самообращением ( $p=0,000$ ), тяжестью состояния ( $p=0,000$ ), коморбидным состоянием ( $p=0,000$ ), продолжительностью пребывания в стационаре ( $p=0,000$ ) и результатов оперативного лечения. Достоверной разницы между национальностью ( $p=0,052$ ), сельским/городским статусом ( $p=0,146$ ), социальным положением ( $p=0,146$ ), ИМТ ( $p=0,411$ ), анамнезом консервативного лечения ( $p=0,064$ ) и результатами оперативного лечения не было.

**Заключение.** Пациенты пожилого возраста, пациенты, поступившие в стационар в экстренном порядке и пациенты, обратившиеся самостоятельно, имели худшие результаты после операции. Отсрочка вмешательства может привести к прогрессированию ДГПЖ и ухудшению результатов. Состояние не изменилось и ухудшилось у больных, у которых задержка составила более месяца.

**Ключевые слова:** Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), исход, оперативное лечение, Казахстан.

Түйіндеме

## СЕМЕЙ ҚАЛАСЫНДА ҚУЫҚ АСТЫ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРСІЗ ГИПЕРПАЗИЯСЫ БОЙЫНША ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕЛУДЕ ЖАТҚАН НАУҚАСТАРДЫҢ СИПАТТАМАСЫ: КОГОРТТЫҚ ЗЕРТТЕУ

Асет М. Кусаинов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8816-5357>

Гульнар М. Шалгумбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

Толкын А. Булегенов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-00016145-9649>

Куат Д. Акимжанов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8608-0771>

Айнаш Б. Сальменбаева<sup>1</sup>, Малика Е. Мусулманбек<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Семей медицина университеті» КЕАҚ,  
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Мақсаты:** қуық асты безінің қатерсіз гиперплазиясына (ҚБҚГ) операция жасалған науқастарда операциядан кейінгі нәтижеге әсер ететін операция алды факторларды бағалау.

**Материалдар мен әдістері:** Зерттеу жобасы: ретроспективті түрде Шығыс Қазақстан облысы, Семей қаласында.

2017-2019 жылдар аралығында Шығыс Қазақстан облысы, Семей қаласындағы Бүйрек орталығының бөлімшелерінде хирургиялық емдеуден өткен 782 ҚБҚГ- сы бар науқас. Барлық мәліметтер стационарлық науқастардың медициналық картасынан жинақталды. Деректерді талдау үшін сипаттама статистикасы қолданылды. Сапалық деректер үшін Пирсонның хи-квадраты пайдаланылды.

**Нәтижелер:** Пациенттердің көпшілігі жедел жәрдем бригадасымен ауруханаға жатқызылды, науқастардың жартысы бұрын консервативті ем қабылдаған, науқастардың көпшілігінде алғашқы белгілердің басталуы мен ауруханаға бірінші келген кезде зәр шығарудың іркілуі, науқастардың ауру ретінде бір немесе екі ауруы болған ілеспелі артық салмақ. Ауруханада орташа болу ұзақтығы 10-15 күн болды. Науқастардың жартысынан көбі (53,2%) емделгеннен кейін сауығып кетті, 35,8% науқастардың жағдайы жақсарды, 7,2% нашарлады, ал 3,8% науқастардың жағдайы өзгеріссіз қалды.

Біздің зерттеуіміз пациенттердің жас санаты ( $p=0,005$ ), ауруханаға жатқызу әдісі ( $p=0,003$ ), өзін-өзі жіберу ( $p=0,000$ ), жағдайының ауырлығы ( $p=0,000$ ), ілеспелі ауру арасында айтарлықтай айырмашылықтарды анықтады. жағдайы ( $p=0,000$ ), ауруханада болу ұзақтығы ( $p=0,000$ ) және хирургиялық емдеу нәтижелері. Ұлты ( $p=0,052$ ), ауыл/қалалық статус ( $p=0,146$ ), әлеуметтік жағдайы ( $p=0,146$ ), ДМИ ( $p=0,411$ ), консервативті ем тарихы ( $p=0,064$ ) және хирургиялық емдеудің нәтижесі болмады.

**Қорытынды.** Егде жастағы науқастар, ауруханаға шұғыл түрде түскен науқастар және өз бетінше жүгінген науқастар операциядан кейін нашар нәтижелерге ие болды. Отаны кешіктіру ҚБҚГ прогрессиясына және одан да нашар нәтижелерге әкелуі мүмкін. Кешігуі бір айдан астам науқастардың жағдайы өзгерген жоқ және одан да нашарлады.

**Түйінді сөздер:** Қуықасты безінің қатерсіз гиперплазиясы (ҚБҚГ), нәтиже, хирургиялық емдеу, Қазақстан.

**Bibliographic citation:**

Kussainov A.M., Shalgumbayeva G.M., Bulegenov T.A., Акимжанов К.Д., Salmenbaeva A.B., Musulmanbek M.E. Patient Characteristic of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia in the city of Semey: a cohort study // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 121-127. doi 10.34689/SH.2023.25.3.016

Кусаинов А.М., Шалгумбаева Г.М., Булегенов Т.А., Акимжанов К.Д., Сальменбаева А.Б., Мусулманбек М.Е. Характеристика пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы, в городе Семей: когортное исследование // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 121-127. doi 10.34689/SH.2023.25.3.016

Кусаинов А.М., Шалгумбаева Г.М., Булегенов Т.А., Акимжанов К.Д., Сальменбаева А.Б., Мусулманбек М.Е. Семей қаласында қуық асты безінің қатерсіз гиперплазиясы бойынша хирургиялық емделуде жатқан науқастардың сипаттамасы: когорттық зерттеу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 121-127. doi 10.34689/SH.2023.25.3.016

**Introduction**

Benign prostatic hyperplasia (BPH) belongs to the most frequent diseases in ageing men. In the 4th decade of life, BPH is demonstrable in 30–40% of men, and its prevalence increases almost linearly to 70–80% in those older than 80 years. BPH, however, is a purely histological definition and must be distinguished from benign prostatic enlargement (BPE), which describes an enlarged prostate, and lower urinary tract symptoms (LUTS) [1]. LUTS is defined by several symptoms including urgency, nocturia, frequency, dysuria, and difficulty emptying the bladder, difficulty initiating micturition, and weak or interrupted stream during micturition [2]

After lifestyle modifications, medication is generally first line in the treatment of symptomatic BPH [3]. Two drug classes became accepted standard of care in the late 1980s early 1990s; 5-alpha-reductase inhibitors such as finasteride and Alpha-blockers like terazosin [4]. The interventional management of BPH is another option for patients who are suitable for surgical procedure and is generally offered to patients with persistent or severe BPH refractory to medical therapy. For the surgical treatment of BPH there are many options such as Transurethral resection of the prostate (TURP), resection of the prostate through the urethra using monopolar electrocautery, which has long been considered the historical gold standard. Bipolar TURP, it is resection of the prostate through the urethra using bipolar electrocautery. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) - pulsed laser, utilizing a solid medium that combining carbon dioxide and neodymium: YAG lasers to deliver tissue cutting and cauterization [5]. Greenlight laser therapy it is high-powered KTP 532-nm wavelength photoselective vaporization system [6]. Future (researched) and novel therapies such as Silodosin (higher selectivity alpha blocker), NX-1207 & PRX302 (intraprostatic injection), Prostate artery embolization (Embolization of the prostatic artery to prevent growth and promote apoptosis), has shown promising results [7].

In recent years, there has been a noticeable increase of the urological morbidity of the population in Kazakhstan. The peculiarity is that it increases in the elderly group and neglected, chronic forms of diseases that occur against the background of severe pathology, which leads to high mortality [8] [9].

Treatment of BPH in Kazakhstan is considered also many options, but high-tech operations such as laser treatment are available only in large cities as Astana,

Almaty. Semey is small city is situated on the East region of Kazakhstan. The problem of BPH is relevant for this region. Option of surgical treatment of BPH in Semey hospitals mainly is TURP. However, little is known about surgical treatment and outcomes. Objective of this study was to analyze the short-term outcomes and patient characteristic of surgical treatment of BPH in Semey city East Kazakhstan region.

**Materials and Methods****Study design and procedures**

This is retrospective cohort study of 782 patients with BPH who underwent surgical treatment in the Semey Kidney Center, East Kazakhstan region. Overall, this study comprised 782 patients were treated in the Semey Kidney Center from 2017 to 2019. Inclusion criteria include BPH patients aged 40 years and older, and residents of Semey city. Exclusion criteria is 40 year-old patients and younger, patients with prostatic cancer and other prostate diseases, and residents of other region. All information were collected from case files of patients. Data of participants were encoded with a unique code. The correspondence between this code and personal identification information is stored in a file to which only the database keeper has access. Before data collection was started, the study gained the approval of the Ethics Committee of Semey Medical University (Protocol No 2, October 25, 2018).

**Statistical analysis**

Descriptive statistics were used to analyze the data. The choice of statistical criteria for data analysis depended on the type of analyzed variables. For qualitative data, Pearson's Chi-square was used. Statistical analysis was performed using SPSS version 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland). The level of statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

**Results**

A total of 782 subjects underwent surgical treatment of BPH from 2017 to 2019 in Semey Kidney Center. The majority of patients were Kazakh nationality (59.7%). Forty-three point one percent of patients were aged 70 years and older. More than half of patients (58.7%) were urban residents. Majority of the participants (70.7%) were retirees. More than half of patients (56.4%) were admitted to the hospital by planned way. Mainly patients (29.0%) were sent to hospital by emergency ambulance. Half of patients (53.2%) after treatment recovered, condition improved at 35.8% patients, condition deteriorated at 7.2% patients, without changes were 3.8% patients. Nearly half of patients (44.5%) received conservative treatment before. Majority of

the patients (62.0%) had one-two diseases as comorbid conditions. Most patients (40.9%) had overweight. Average

length of stay in hospital was 10-15 days. The baseline patients' characteristics are presented in Table 1 and 2.

Table 1.

**Patients' characteristics.**

Characteristics	N=782
Kazakh, n (%)	467 (59.7%)
Russian, n (%)	251 (32.1%)
Other nationalities	64 (8.2%)
<b>Age group, y n (%)</b>	
up to 50	12 (1.5%)
51-60	134 (17.1%)
61-70	299 (38.2%)
≥70	337 (43.1%)
<b>Residency n (%)</b>	
Urban n (%)	459 (58.7%)
Rural n (%)	323 (41.3%)
<b>Social positionn (%)</b>	
White-Collar Workers n (%)	42 (5.4%)
Blue-Collar Workers n (%)	88 (11.3%)
Retires n (%)	553 (70.7%)
Unemployedn (%)	31 (4.0%)
Disabled people	37 (4.7%)
Others n (%)	31 (4.0)
<b>Way of admission to hospital n (%)</b>	
Plannedn (%)	441 (56.4%)
Unplanned emergency wayn (%)	341 (43.6%)
<b>Sending to hospital n (%)</b>	
Sending by GP n (%)	167 (21.4%)
Emergency ambulance n (%)	227 (29.0%)
Sending by Urologist	150 (19.2%)
Sending byrural hospital	200 (25.6%)
Self-referral n (%)	38 (4.9%)

Deterioration of condition mainly was observed in the age group of 61-70 (7.4%) and older 70 years (9.2%). Condition is not changed at 5.2% patients of the age group 51-60. Way of admission to the hospital influence to outcome of treatment. Condition is deteriorated when patients were sent by rural hospital (8.0%) and self-referral (10.5%). Condition is not changed at 6.0% patients who were sent by GP. Admission to hospital by unplanned emergency way had worse outcome at 7.3% patients. (Table 3)

Table 2.

**Clinical characteristics of patients.**

Characteristics	N=782
<b>Severity of condition during hospitalization n (%)</b>	
Mild	385 (49.2%)
Moderate	382 (48.8%)
Severe	15 (1.9%)
<b>Conservative treatmentn (%)</b>	
Yes	348 (44.5%)
No	411 (52.6%)
Information absent	23 (2.9%)
<b>Time between the first symptoms and the first present in hospital n (%)</b>	
Up to 24 hours	131 (16.8%)
Up to 3 days	195 (24.9%)
Up to 10 days	114 (14.6%)
Up to one month	38 (4.9%)
More than one month	304 (38.9%)
<b>Comorbid condition n (%)</b>	
1-2 diseases	485 (62.0%)
3-4 diseases	247 (31.6%)
5-6 diseases	45 (5.8%)
7 and more diseases	5 (0.6%)
<b>BMI</b>	
Underweight	15 (1.9%)
Normal weight	280 (35.8%)
Overweight	320 (40.9%)
Obesity	167 (21.4%)
<b>Length of stay n (%)</b>	
Up to 10 days	224 (28.6%)
10-15 days	243 (31.1%)
16-20 days	209 (26.7%)
21-30 days	101 (12.9%)
31 and more days	5 (0.6%)
<b>Outcome n (%)</b>	
Recovery	416 (53.2%)
Improvement	280 (35.8%)
Condition deteriorated	56 (7.2%)
Without changes	30 (3.8%)

Table 3.

**Relation of the variables and treatment outcomes.**

	Recovery	Improvement	Condition deteriorated	Without changes	$\chi^2$ , df, p
	1	2	3	4	5
<b>Age group</b>					$\chi^2=23.518$ , df=9, p=0.005
up to 50	6 (50.0%)	6 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
51-60	82 (61.2%)	42 (31.3%)	3 (2.2%)	7 (5.2%)	
61-70	176 (58.9%)	93 (31.1%)	22 (7.4%)	8 (2.7%)	
≥70	152 (45.1%)	139 (41.2%)	31 (9.2%)	15 (4.5%)	
<b>Nationality</b>					$\chi^2=12.464$ , df=6, p=0.052
Kazakh	259 (55.5%)	160 (34.3%)	33 (7.1%)	15 (3.2%)	
Russian,	125 (49.8%)	100 (39.8%)	13 (5.2%)	13 (5.2%)	
Other nationalities	32 (50.0%)	20 (31.2%)	10 (15.6%)	2 (3.1%)	
<b>Residency</b>					$\chi^2=2.537$ , df=3, p=0.469
Urban	251 (54.7%)	163 (35.5%)	31 (6.8%)	14 (3.1%)	
Rural	165 (51.1%)	117 (36.2%)	25 (7.7%)	16 (5.0%)	

Continuation of Table 3

1	2	3	4	5	6
<b>Social position</b>					$\chi^2=20.725, df=15, p=0.146$
White-Collar Workers	50 (56.8%)	30 (34.1%)	6 (6.8%)	2 (2.3%)	
Blue-Collar Workers	26 (61.9%)	15 (35.7%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	
Retires	285 (51.5%)	199 (36.0%)	46 (8.3%)	23 (4.2%)	
Unemployed	18 (58.1%)	7 (22.6%)	2 (6.5%)	4 (12.9%)	
Disabled people	22 (59.5%)	14 (37.8%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	
Others	15 (48.4%)	15 (48.4%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)	
<b>Way of admission to hospital</b>					$\chi^2=30.658, df=6, p=0.003$
Planned	256 (58.0%)	134 (30.4%)	31 (7.0%)	20 (4.5%)	
Unplanned emergency way	160 (46.9%)	146 (42.8%)	25 (7.3%)	10 (2.9%)	
<b>Sending to hospital</b>					$\chi^2=28.690, df=12, p=0.004$
Sending by GP	94 (56.3%)	51 (30.5%)	12 (7.2%)	10 (6.0%)	
Emergency ambulance	100 (44.1%)	109 (48.0%)	13 (5.7%)	5 (2.2%)	
Sending byUrologist	93 (62.0%)	40 (26.7%)	11 (7.3%)	6 (4.0%)	
Sending byrural hospital	113 (56.5%)	63 (31.5%)	16 (8.0%)	8 (4.0%)	
Self-referral	16 (42.1%)	17 (44.7%)	4 (10.5%)	1 (2.6%)	
<b>Severity of condition during hospitalization</b>					$\chi^2=14.087, df=3, p=0.000$
Mild	233 (60.5%)	102 (26.5%)	34 (8.8%)	16 (4.2%)	
Moderate	177 (46.3%)	170 (44.5%)	22 (5.8%)	13 (3.4%)	
Severe	6 (40.0%)	8 (53.3%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	
<b>Conservative treatment</b>					$\chi^2=11.907, df=6, p=0.064$
Yes	196 (56.3%)	107 (30.7%)	30 (8.6%)	15 (4.3%)	
No	212 (51.6%)	160 (38.9%)	24 (5.8%)	15 (3.6%)	
Information absent	8 (34.8%)	13 (56.5%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)	
<b>Time between the first symptoms and the first present in hospital</b>					$\chi^2=49.910, df=12, p=0.000$
Up to 24 hours	68 (51.9%)	52 (39.7%)	7 (5.3%)	4 (3.1%)	
Up to 3 days	96 (49.2%)	82 (42.1%)	11 (5.6%)	6 (3.1%)	
Up to 10 days	43 (37.7%)	59 (51.8%)	12 (10.5%)	0 (0.0%)	
Up to one month	18 (47.4%)	17 (44.7%)	1 (2.6%)	2 (5.3%)	
More than one month	191 (62.8%)	70 (23.0%)	25 (8.2%)	18 (5.9%)	
<b>Comorbid condition</b>					$\chi^2=35.189, df=9, p=0.000$
1-2 diseases	262 (54.0%)	168 (34.6%)	46 (9.5%)	9 (1.9%)	
3-4 diseases	135 (54.7%)	88 (35.6%)	8 (3.2%)	16 (6.5%)	
5-6 diseases	19 (42.2%)	20 (44.4%)	1 (2.2%)	5 (11.1%)	
7 and more diseases	0 (0.0%)	4 (80.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	
<b>BMI</b>					$\chi^2=9.288, df=9, p=0.411$
Underweight	8 (53.3%)	6 (40.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	
Normal weight	140 (50.0%)	110 (39.3%)	23 (8.2%)	7 (2.5%)	
Overweight	180 (56.2%)	105 (32.8%)	23 (7.2%)	12 (3.8%)	
Obesity	88 (52.7%)	59 (35.3%)	9 (5.4%)	11 (6.6%)	
<b>Length of stay n (%)</b>					$\chi^2=153.815, df=12, p=0.000$
Up to 10 days	62 (27.7%)	121 (54.0%)	15 (6.7%)	26 (11.6%)	
10-15 days	122 (50.2%)	99 (40.7%)	20 (8.2%)	2 (0.8%)	
16-20 days	149 (71.3%)	47 (22.5%)	12 (5.7%)	1 (0.5%)	
21-30 days	79 (78.2%)	12 (11.9%)	9 (8.9%)	1 (1.0%)	
31 and more days	4 (80.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

Deterioration of condition mainly was observed at patients with mild (8.8%) and moderate (5.8%) condition. The condition has not changed at 6.7% severe patients. (Table 3).

Delay between the first symptoms and the first present in hospital influenced to outcomes after treatment. 10.5% patients with up to 10 days delay and 8.2% patients with more than one month delay had deterioration of condition. (Table 3)

Presence of seven and more diseases follows to worse outcome after surgical treatment of BPH (20.0%). Condition

of 11.1% patients with five-six diseases was not changed after surgical treatment. (Table 3)

According to our study nationality ( $\chi^2=12.464, df=6, p=0.052$ ), residency ( $\chi^2=2.537, df=3, p=0.469$ ), social position ( $\chi^2=20.725, df=15, p=0.146$ ), conservative treatment ( $\chi^2=11.907, df=6, p=0.064$ ), BMI ( $\chi^2=9.288, df=9, p=0.411$ ) did not influence to outcome after surgical treatment. (Table 3)

**Discussion**

This study was focused on describing of short outcomes and characteristic of patient of surgical treatment of BPH in

Semey city East Kazakhstan region over a period of three years. This information is needed to define risk group and condition which influence to outcomes of surgical treatment of BPH.

More than 40.0% of all diseases in men over 50 years fall at the share of the 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 [10] [11]. Clinical manifestations of prostate adenoma occur in 25-35% of men aged 40-50 years, gradually increasing to 75-80% in men over 70 years [12]. According to our investigation a little less than half patients were aged over 70 years old. Commonly aged patients have comorbid conditions it could be explanations for poor outcomes in this age group. We found significant difference between age group and outcomes ( $\chi^2=23.518$ ,  $df=9$ ,  $p=0.005$ ). We observed deterioration of condition at 31 (9.2%) patients who were over 70 years old and without changes were at 15 (4.5%) patients in same group (Table 3).

As we mentioned before BPH occurs at a high frequency in the aging man and is usually present with one or more comorbidities. Accordingly, the choice of BPH treatment should be guided by the presence of medical conditions such as diabetes, metabolic syndrome, cardiovascular disease, endocrinology disease, and hypertension [13]. We found significant difference between comorbid condition and treatment outcomes ( $\chi^2=35.189$ ,  $df=9$ ,  $p=0.000$ ). The rate of no changing of condition was higher in patients with five-six comorbid diseases (Table 3).

Race and socioeconomic status are independently associated with BPH. The severity of lower urinary tract symptoms is greater in American black men than American white men [14]. 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, and high sensitivity of androgen receptors [15]. Population of Kazakhstan are represented by Kazakhs that belong to Asian ancestry and Russians that belong to European ancestry, there is few other nationalities which mainly represented by Tatar, Germans, Caucasians nationality. According to our study there was no significant difference between nationalities ( $\chi^2=12.464$ ,  $df=6$ ,  $p=0.052$ ) and treatment outcomes (Table 3).

Egan K. B. et al. [13] revealed that residency status (rural/urban) was not associated with significantly increased adjusted odds of either recognized or unrecognized lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Kazakhstan is developing country with large area, in some places the distance between regional center and villages can be long. Sometimes specialist is not available in the rural hospital and patients postponing a visit to the doctor to the regional hospital. It could influence to delay of diagnosis and treatment outcome. Our study showed that rural/urban status did not influence to post-operative outcomes ( $\chi^2=20.725$ ,  $df=15$ ,  $p=0.146$ ) (Table 3).

According to Fowke et al. [16] African-American men were significantly less likely to report a prior BPH diagnosis.

On the other hand, surgical intervention typically reserved for severe BPH was more common among African-American men. Results of other study (Seong Ho Lee et al. 2017) suggest that race and Socioeconomic Status are independently associated with BPH. [14]. According to our investigation there was no significant difference between social position and outcomes after surgical treatment ( $\chi^2=20.725$ ,  $df=15$ ,  $p=0.146$ ) (Table 3).

It is clear that unplanned emergency way of admission to hospital could influence to outcomes of treatment. Our study found significant difference between way of admission to hospital ( $\chi^2=30.658$ ,  $df=6$ ,  $p=0.003$ ), by who was sent patient to hospital ( $\chi^2=28.690$ ,  $df=12$ ,  $p=0.004$ ) and outcomes of surgical treatment (Table 3). We observed recovery rate was better in patients who were admitted to the hospital by planned way than patients who were admitted to the hospital by unplanned emergency way. Deterioration of condition was higher among self-referral patients in compare with patients who were sent by medical specialists or institutions.

Of course severity of condition of patient could influence to post-operative outcomes. We defined significant difference between severity of condition and treatment outcome ( $\chi^2=14.087$ ,  $df=3$ ,  $p=0.000$ ) (Table 3). It was surprised for us that quantity of patient with deterioration of condition was higher among patients with mild condition. History of conservative treatment did not influence to outcome of treatment ( $\chi^2=11.907$ ,  $df=6$ ,  $p=0.064$ ) (Table 3).

Delaying intervention can lead to BPH progression and poorer outcomes, particularly on older patients who often have more comorbidity. Older age and larger prostate size, among other factors, are predictive of surgical morbidity and mortality [17], [18]. We revealed significant difference between the time of first symptoms and the first present in hospital and outcomes of treatment ( $\chi^2=49.910$ ,  $df=12$ ,  $p=0.000$ ) (Table 3). Condition was not change and deteriorated in patients whom delay was more than one month.

Obesity markedly increases the risk of BPH [19]. But our investigation did not reveal any difference between BMI and treatment outcomes ( $\chi^2=9.288$ ,  $df=9$ ,  $p=0.411$ ). We also found significant difference between length of stay and surgical treatment outcomes ( $\chi^2=153.815$ ,  $df=12$ ,  $p=0.000$ ). Patients who length of stay in hospital was up to 10 days had bad outcomes, they had high rate of not changing and deteriorated of condition. Patients whose length of hospital stay was 21-30 days had high rate of deteriorated condition (Table 3).

This study has certain benefits and drawbacks, which mostly originate from its retrospective design. Since we had to rely exclusively on the information was received from case reports of all patients, our performance was restrained by the information contained there. Still, we could obtain the data on all patients with BPH who were treated in the Semey Kidney Center during the study period it could potentially overcome the drawbacks listed above.

### Conclusion

Aged patients, patients who were admitted to hospital by unplanned emergency way, self-referral patients had worse outcomes after surgery. Delaying intervention can lead to BPH progression and poorer outcomes. Condition



was not changed and deteriorated in patients whom delay was more than one month.

#### Acknowledgment

The authors would like to thank the administration of Semey Kidney Center, East Kazakhstan region.

**Authors' contributions.** Author contribution statement: All authors were equally involved

**Conflict of Interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding Source.** The research was funded by the Semey Medical University as part of a doctoral dissertation.

#### Literature:

1. Gravas S., Cornu J.N., Drake M.J., Gacci M., Gratzke C., Herrmann T.R.W., et al. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS). Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-the-Management-of-Non-neurogenic-Male-LUTS-2018-large-text.pdf>. (accessed: March 2018)

2. Calogero A.E., Burgio G., Condorelli R.A., Cannarella R., La Vignera S. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms / benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction // *The Aging Male*. 2019. 22(1):12-19

3. Bishr M., Boehm K., Trudeau V. et al. Medical management of benign prostatic hyperplasia: Results from a populationbased study // *Can Urol Assoc J*. 2016.10:55-9

4. Davidian Michael H. Guidelines for the treatment of benign prostatic hyperplasia // *US Pharm*. 2016. 41.8: 36-40.

5. Kuebker J.M., Miller N.L. Holmium Laser Enucleation of the Prostate: Patient Selection and Outcomes // *CurrUrol Rep*. 2017. 18:96.

6. Ben-Zvi T., Hueber P. A., Liberman D., Valdivieso R., Zorn K.C. Green Light XPS 180W vs HPS 120W laser therapy for benign prostate hyperplasia: a prospective comparative analysis after 200 cases in a single-center study // *Urology*. 2013. 81(4): 853-858.

7. Lokeshwar A.M. et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia // *Transl Androl Urol*. 2019. 8(5):529-539 <http://dx.doi.org/10.21037/tau.2019.10.01>

8. Tannirverdiev O., Kiselev I.V. Modern methods of treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia // *Bulletin of Science*. 2020. 5(5) (26): 286-289.

9. Bugaev E.A., Tulaev B.B. Treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate inflammatory processes // *Bulletin of Surgery of Kazakhstan*. 2013. 1 (33): 61-64.

10. Vuichoud C., Loughlin K.R. Benign Prostatic Hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation //

*Can J Urol*. 2015. 22 (Suppl 1):1-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26497338>. (accessed: 15.07.2022)

11. Albisini Simone, Fouad Aoun, Thierry Roumeguere, 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):19-32

12. Kalinov D. The Role of General Practitioners in Prescribing Prostate-Specific Antigen Testing for Early Detection and Treatment of Benign Prostate Hyperplasia // *J Med Sci*. 2022 Aug.12 10(E):1588-92. Available from: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/10369> [cited 2022 Oct. 26]

13. Egan K.B., Suh M., Rosen R.C., Burnett A.L., Ni X., Wong D.G., McVary K.T. Rural vs. urban disparities in association with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia in ageing men, NHANES 2001-2008 // *Int J ClinPract*. 2015. Nov, 69(11):1316-25. doi: 10.1111/ijcp.12709. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26215544.

14. Seong Ho Lee, Sang Kon Lee. Does race/ethnicity have a role in a link between lower urinary tract symptoms and metabolic syndrome? *EMJ*. 2017;2[1]:69-75

15. 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 KeXue*. 2013.19:4:324-327

16. Fowke J.H., Murff H.J., Signorello L.B., Lund L., Blot W.J. Race and Socioeconomic Status are Independently Associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) // *J Urol*. 2008 November; 180(5): 2091-2096. doi:10.1016/j.juro.2008.07.059

17. Lokeshwar S.D., Harper B.T., Webb E., Jordan A., Dykes T.A., Neal Jr., Klaassen Z. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Translational andrology and urology*. 2019. 8(5):529.

18. Elkoushy M.A., Elshal A.M., Elhilali M.M. Changing patients' profile presenting for surgical management of benign prostatic hyperplasia over the past 16 years: A single-centre perspective // *Can Urol Assoc J*. 2015 Nov-Dec, 9(11-12):372-8

19. Parsons J.K., Sarma A.V., McVary K., Wei J.T. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions // *J Urol*. 2013. Jan, 189(1Suppl):S102-6. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.029. PMID: 23234610

#### Contact information:

**Kussainov Asset Musulmanbekovich** - Department of Surgical Disciplines, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan

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

**E-mail:** [asetkusainov76@gmail.com](mailto:asetkusainov76@gmail.com)

**Phone:** +7 777 154 40 76



Received: 10 April 2023 / Accepted: 18 May 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.017

UDC 579.61

## POPULATION CHARACTERISTICS OF GENES ASSOCIATED WITH IDIOPATHIC RECURRENT MISCARRIAGE IN THE KAZAKH POPULATION

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

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

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

**Aigul T. Terlikbayeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-1777-805X>

**Meruert S. Eset**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2906-5636>

**Aigerim T. Sadyrbekova**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4487-6816>

<sup>1</sup> JSC "Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology", Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> "NJSC "Astana Medical University", Astana, the Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Background.** Miscarriage is relevant medical and social problem, according to WHO its frequency is 20% and has no tendency to decrease, despite effective modern methods of diagnosis and treatment. The aim was to study alleles and single nucleotide polymorphisms (SNP) population frequencies of the coagulation system and cardiovascular system genes, associated with idiopathic recurrent pregnancy loss (iRPL) development as a risk factor in an ethnically homogeneous Kazakh population: MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G), F5 (A506G), F2 (G20210A), FGB (G455A), ITGB (Leu33Pro), PLANH1 (5G / 4G); GPIa (C807T), AGTR1 (A1166C), ACE (I / D), eNOS (Glu298Asp).

**Materials and Methods.** The genomic database was analysed based on the results of genotyping of 700 conditionally healthy individuals of Kazakh nationality ~2.5 million SNPs using OmniChip 2.5 M Illumina chips at the DECODE Iceland Genomic Center as part of the joint implementation of the project "Genetic Studies of Preeclampsia in Populations of Central Asia and Europe" (InterPregGen) within the 7th Framework Programme of the European Commission under Grant Agreement No. 282540.

**Results.** The Kazakh population occupies an intermediate position between Europe and Asia populations described in project 1000 genomes by genes of the coagulation and cardiovascular systems. Distribution frequency analysis of the studied genotypes in the Kazakh population showed their correspondence to Hardy-Weinberg equilibrium for the majority of the studied polymorphisms ( $p > 0.05$ ), significant deviations from the expected heterozygosity demonstrated by the polymorphisms A1298C MTHFR gene ( $p < 0.002$ ) and A1166C AGTR1 gene ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion.** Coagulation and cardiovascular systems genes studied polymorphisms can be considered as possible genetic factors for the development of iRPL, due to the high frequency of this pathology in different populations, and its significant contribution to reproduction and fertility indicators. Conduct further studies to determine their significance in the development of iRPL in the Kazakh population.

**Keywords:** single nucleotide polymorphisms, genotypes, idiopathic recurrent pregnancy loss.

### Резюме

## ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

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

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

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

**Айгуль Т. Терликбаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-1777-805X>

**Мерuert С. Есет**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2906-5636>

**Айгерим Т. Садырбекова**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4487-6816>

<sup>1</sup> АО "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии", Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО "Медицинский университет Астана", Астана, Республика Казахстан.

**Цель исследования:** изучить популяционные особенности частота аллелей генотипов полиморфных вариантов генов свертывающей и сердечно-сосудистой системы: MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G), F5 (A506G), F2 (G20210A), FGB (G455A), ITGB3 (Leu33Pro), PLANH1 (5G/4G); GPIa (C807T), AGTR1 (A1166C), ACE (I/D),

eNOS (Glu298Asp), предположительно ассоциированных с развитием идиопатической формы привычного невынашивания беременности в этнически однородной популяции казахов.

**Материалы и методы.** Проведен анализ геномной базы данных по результатам генотипирования 1800 условно здоровых лиц казахской национальности ~2,5 млн SNP с использованием чипов OmniChip 2,5 M Illumina в Геномном центре DECODE Iceland в рамках совместного выполнения проекта «Генетические исследования преэклампсии в популяциях Центральной Азии и Европы» (InterPregGen) 7 рамочной программы Европейской Комиссии по Грантовому соглашению №. 282540.

**Результаты.** Казахская популяция по генам свертывающей и сердечно-сосудистой системы при сравнении с другими популяциями мира занимает промежуточное положение между описанными в проекте 1000 геномов популяциями Европы и Азии. Анализ частотного распределения исследованных генотипов в популяции казахов показал их соответствие равновесию Харди-Вайнберга для большинства изученных полиморфизмов ( $p > 0,05$ ), достоверные отклонения от ожидаемой гетерозиготности продемонстрировали полиморфизмы - A1298C гена MTHFR ( $P < 0,002$ ) и A1166C гена AGTR1 ( $P < 0,0001$ ).

**Выводы.** В связи с высокой частотой идиопатической формы привычного невынашивания беременности (иПНБ) в популяции человека, ее значимым вкладом в показатели репродукции и рождаемости, изученные полиморфизмы генов свертывающей и сердечно-сосудистой системы можно рассматривать как возможные генетические факторы развития данной патологии, провести дальнейшие исследования для определения их значимости в развитии иПНБ в казахской популяции.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, генотипы, идиопатическая форма привычного невынашивания беременности.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДАҒЫ ИДИПАТИЯЛЫҚ ҚАЙТАЛАНАТЫН ТҮСІКПЕН БАЙЛАНЫСТЫ ГЕНДЕРДІҢ ПОПУЛЯЦИЯЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ

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

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

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

**Айгуль Т. Терликбаева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-1777-805X>

**Меруерт С. Есет<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-2906-5636>

**Айгерим Т. Садырбекова<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-4487-6816>

<sup>1</sup> "Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы" АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> "Астана медицина университеті" КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Зерттеудің мақсаты:** популяция ерекшеліктерін зерттеу коагуляциялық және сердечно-сосуділік жүйе гендерінің полиморфты нұсқаларының генотиптерінің ллелия жиілігі: MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G), F5 (A506G), F2 (G20210A), FGB (G455A), ITGB3 (Ieu33pro), planh1 (5G/4G); Gria (C807T), AGTR1 (A1166C), ACE (I/D), eNOS (Glu298Asp), болжам бойынша идиопатиялық форманың дамуымен байланысты.

**Материалдар мен әдістер.** "Орталық Азия мен Еуропа популяцияларындағы преэклампсияны генетикалық зерттеу" (Interpreggen) жобасын бірлесіп орындау шеңберінде decode Iceland геномдық орталығында OmniChip 2,5 M illumina чиптерін пайдалана отырып, 1800 шартты дені сау қазақ ұлтының ~2,5 млн SNP генотиптеу нәтижелері бойынша геномдық деректер базасына талдау жүргізілді. 282540.

**Нәтижелер.** Қазақ популяциясы әлемнің басқа популяцияларымен салыстырғанда ұю және сердечно-сосуділік жүйенің геномдары жобада сипатталған Еуропа мен Азияның 1000 геномы арасында аралық орынды алады. Зерттелген генотиптердің қазақтар популяциясында жиіліктік таралуын талдау олардың зерттелген полиморфизмдердің көпшілігі үшін Харди-Вайнберг тепе - теңдігіне сәйкестігін көрсетті ( $p > 0,05$ ), күтілетін гетерозиготалықтан сенімді ауытқулар MTHFR генінің a1298c полиморфизмдерін көрсетті ( $P < 0,002$ ) және AGTR1 генінің A1166C ( $P < 0,0001$ ).

**Қорытындылар.** Адам популяцияларында жүктіліктің әдеттегі түсік түсіруінің идиопатиялық түрінің жоғары жиілігіне, оның репродукция және туу көрсеткіштеріне елеулі үлесіне, генді ұю және сердечно-сосуділік жүйенің зерттелген полиморфизмдеріне байланысты осы патологияны дамытудың ықтимал генетикалық факторлары ретінде қарастыруға, олардың қазақ популяциясындағы жтсб дамуындағы маңыздылығын анықтау үшін одан әрі зерттеулер жүргізуге болады.

**Түйін сөздер:** гендік полиморфизм, генотиптер, әдеттің идиопатиялық түрі жүктілік жүктілік жүктілік.

**Bibliographic citation:**

Berezina G.M., Svyatova G.S., Murtazaliyeva A.V., Terlikbayeva A.T., Eset M.S., Sadyrbekova A.T. Population characteristics of genes associated with idiopathic recurrent miscarriage in the Kazakh population // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 128-136. doi 10.34689/SH.2023.25.3.017

Березина Г.М., Святова Г.С., Муртазалиева А.В., Терликбаева А.Т., Есет М.С., Садырбекова А.Т. Популяционные характеристики генов, ассоциированных с идиопатическим привычным невынашиванием беременности в казахской популяции // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 128-136. doi 10.34689/SH.2023.25.3.017

Березина Г.М., Святова Г.С., Муртазалиева А.В., Терликбаева А.Т., Есет М.С., Садырбекова А.Т. Қазақ популяциясындағы идиопатиялық қайталанатын түсікпен байланысты гендердің популяциялық сипаттамасы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б.128-136. doi 10.34689/SH.2023.25.3.017

**Introduction**

According to WHO, miscarriage is a relevant medical and social problem frequency is 20% and does not tend to decrease, despite effective modern methods of diagnosis and treatment [27].

Recurrent pregnancy loss (further RPL), classically defined as two or more spontaneous miscarriages up to 20 weeks of pregnancy, is a heterogeneous disorder affecting up to 3% of couples in the reproductive period [9,18].

S.Vedishchev *et al.* (2013) - frequency of spontaneous abortion in Russia is high - from 15 to 23% of all recorded pregnancies, with about 80% of reproductive losses occurring in the first trimester [2]. According to N.M. Mamedaliev frequency of miscarriage ranges from 22% to 31% of all recorded pregnancies in Kazakhstan [3].

Despite numerous scientific studies of possible RPL causes, such as fetal chromosomal abnormalities, infectious agents, adverse environmental factors, bad habits, anatomical defects, thrombophilic disorders, etc., the etiology of RPL (up to 50% of cases) remains unclear [8,11,17,21]. Nowadays, RPL doesn't have an understandable etiology and effective therapy, which require etiopathogenesis study, considered idiopathic RPL (further iRPL).

As known, the leading cause of RPL is the genetic factor. The concept of RPL genetic causes meant the presence of chromosomal abnormalities (quantitative or structural violations of the karyotype) in both spouses with a history of miscarriages and abortions. Currently, new high-tech molecular diagnostic methods are applied; the concept of a genetic factor includes the study of predisposition genes.

According to many authors, RPL can be considered a multifactorial disease. A combination of genetic and environmental factors needs to evaluate in each specific case of RPL [1,15,16,27].

Multifactorial diseases are determined by a whole group of "predisposition" genes [1,15,16,27]. The relationship between genetic variants and their functions attracts the attention of many researchers, as it allows more accurately to determine the clinical significance of each specific polymorphism.

We selected statistically significant SNP polymorphisms for independent replicative genotyping in an ethnically homogeneous Kazakh population according to Genome-wide association studies (GWAS) and meta-studies of the RPL in world databases [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>; <http://asia.ensembl.org/index.html>; [www.ncbi.nlm.nih.gov/gap](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap); [www.genome.gov](http://www.genome.gov); <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en>; [www.1000genomes.org](http://www.1000genomes.org)], QC control ( $p < 5 \times 10^{-8}$  cluster plot inspection, HWetest, etc.).

The Aim was to study the population characteristics of the allelic and genotypic distribution of potentially significant

polymorphisms of genes predisposing to iRPL in coagulation and cardiovascular systems (MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G), F5 (A506G), F2 (G) FGB (G455A), ITGB3 (Leu33Pro), AGTR1 (A1166C), ACE (I/D), GPIa (C807T), PLANH1 (5G/4G); eNOS (Glu298Asp)) in ethnically homogeneous Kazakh population.

**Materials and Methods.**

The study was approved by the bioethical committee of the Scientific Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology (Almaty, Kazakhstan). All subjects were consulted about the objectives of the project and signed informed consent in its participation.

The material was DNA isolated from the peripheral blood of the recruited population control group, is represented by 700 conditionally healthy individuals of Kazakh nationality. Criteria for selection in the control group are ethnicity - Kazakhs, including grandparents; age 18 years and older, the subject's ability to make an independent decision on consent to participate in the project. DNA is stored in the Miras biobank of the Scientific Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology (SCOGP).

*Molecular genetic studies.* The genomic database was analysed based on the results of genotyping of 700 conditionally healthy individuals of Kazakh nationality ~2.5 million SNPs using OmniChip 2.5 M Illumina chips at the DECODE Iceland Genomic Center as part of the joint implementation of the project "Genetic Studies of Preeclampsia in Populations of Central Asia and Europe" (InterPregGen) within the 7th Framework Programme of the European Commission under Grant Agreement No. 282540.

*Statistical analysis.* Statistical significance tests and analysis of the nonparametric criterion  $\chi^2$  were performed using the PLINK software [20]. Hardy-Weinberg balance law score was calculated using the HWetest function of the PLINK program. In all cases, the results are considered statistically significant at the level of  $P < 0.05$ .

**Results.**

Table 1 presents the polymorphisms of the genes with the identifier (SNP Identifier), the location of the polymorphism on the chromosome, and the physical distance in paired bases (base-pair position - bp), the name of the polymorphism.

Table 2 shows the frequencies of genotypes and alleles of the coagulation and cardiovascular system genes in the Kazakh population. Table 3 presents the comparative analysis of the allelic frequencies of the studied genes in various world populations, according to GWAS data possibly associated with iRPL. Allele frequencies for previously studied populations are from the Project 1000 Genomes Phase III [[www.genome.gov](http://www.genome.gov)].

Table 1.

**Description of genes polymorphisms of the coagulation and cardiovascular system.**

№	Gene	Chromosome	SNP Identifier	Type of polymorphism	Position
1	MTHFR	1	rs1801131	A1298C	11854476
2	MTHFR	1	rs1801133	C677T	11856378
3	MTRR	5	rs1801394	A66G	237048500
4	MTR	1	rs1805087	A2756G	7870973
5	F5	1	rs6025	A506G	169519049
6	F2	11	rs1799963	G20210A	46761055
7	FGB	4	rs4220	G455A	155491759
8	ITGB3	17	rs5918	Leu33Pro	47283364
9	PLANH1	7	rs7242	5G/4G	100781445
10	GPIa	5	rs1126643	C807T	52347369
11	ACE	17	rs4340	I/D	61565892
12	AGTR1	3	rs5186	A1166C	148742201
13	eNOS3	7	rs1799983	Glu298Asp	46761055

Table 2.

**Frequencies of genotypes and alleles of the genes of the coagulation and cardiovascular system in the Kazakh population.**

MTHFR (rs1801133) C677T					
Allele/genotype	C	T	CC	CT	TT
n (%)	984 (70.3%)	416 (29.7%)	354 (50.6%)	276 (39.4%)	70 (10.0%)
MTHFR (rs1801131) A1298C					
Allele/genotype	A	C	AA	AC	CC
n (%)	930 (66.4%)	470 (33.6%)	327 (46.7%)	276 (39.4%)	97 (13.9%)
MTRR (rs1801394) A66G					
Allele/genotype	A	G	AA	GA	GG
n (%)	751 (53.6%)	649 (46.4%)	202 (28.9%)	347 (49.6%)	151 (21.6%)
MTR (rs1805087) A2756G					
Allele/genotype	A	G	AA	GA	GG
n (%)	1136 (81.1%)	264 (18.9%)	459 (65.6%)	218 (31.1%)	23 (3.3%)
F5 (rs6025) A506G					
Allele/genotype	G	A	GG	GA	AA
n (%)	1386 (99.0%)	14 (1.0%)	687 (98.1%)	12 (1.7%)	1 (0.1%)
F2 (rs1799963) G20210A					
Allele/genotype	G	A	GG	GA	AA
n (%)	1397 (99.8%)	3 (0.2%)	697 (99.6%)	3 (0.4%)	0
AGTR1 (rs5186) A1166C					
Allele/genotype	A	C	AA	AC	CC
n (%)	1121 (80.1%)	279 (19.9%)	477 (68.1%)	167 (23.9%)	56 (8.0%)
FGB (rs4220) G455A					
Allele/genotype	G	A	GG	AG	AA
n (%)	1197 (85.5%)	203 (14.5%)	515 (73.6%)	167 (23.9%)	18 (2.6%)
GPIa (rs1126643) C807T					
Allele/genotype	C	T	CC	CT	TT
n (%)	939 (67.1%)	461 (32.9%)	322 (46.0%)	295 (42.1%)	83 (11.9%)
PLANH1 (rs7242) 5G/4G					
Allele/genotype	5G	4G	5G5G	4G5G	4G4G
n (%)	705 (50.4%)	695 (49.6%)	184 (26.3%)	337 (48.1%)	179 (25.6%)
ITGB3 (rs5918) Leu33Pro					
Allele/genotype	L	P	LL	LP	PP
n (%)	1287 (91.9%)	113 (8.1%)	594 (84.9%)	99 (14.1%)	7 (1.0%)
ACE (rs4340) I/D					
Allele/genotype	I	D	II	ID	DD
n (%)	809 (57.8%)	591 (42.2%)	245 (35.0%)	319 (45.6%)	136 (19.4%)
eNOS (rs1799983) Glu298Asp					
Allele/genotype	G	A	GG	AG	AA
n (%)	856 (61.1%)	544 (38.9%)	257 (36.7%)	342 (48.9%)	101 (14.4%)

Table 3. Comparative analysis of the frequency of genotypes and alleles, possibly predisposing to iRPL in the Kazakh population and populations of the world.

Population	N	MAF	$\chi^2$	p
Coagulation and cardiovascular systems genes				
MTHFR (rs1801133) C677T				
Kazakhstan	700	0.30		
Europe**	503	0.37	6.45*	0.012
East Asia**	504	0.30	0.00	0.989
South Asia**	489	0.12	52.90*	<0.001
MTHFR (rs180113)1 A1298C				
Kazakhstan	700	0.34		
Europe**	503	0.31	1.19	0.277
East Asia**	504	0.22	20.42*	<0.001
South Asia**	489	0.42	7.73*	0.006
MTRR (rs1801394) A66G				
Kazakhstan	700	0.46		
Europe**	503	0.52	4.20*	0.041
East Asia**	504	0.26	49.98*	<0.001
South Asia**	489	0.53	5.59*	0.019
MTR (rs1805087) A2756G				
Kazakhstan	700	0.19		
Europe**	503	0.17	0.71	0.399
East Asia**	504	0.11	14.55*	<0.001
South Asia**	489	0.32	26.05*	<0.001
F5 (rs6025) A506G				
Kazakhstan	700	0.01		
Europe**	503	0.012	0.10	0.750
East Asia**	504	0	5.07*	0.025
South Asia**	489	0.011	0.001	0.970
F2 (rs1799963) G20210A				
Kazakhstan	700	0.002		
Europe**	503	0.008	3.01	0.083
East Asia**	504	0	0.72	0.396
South Asia**	489	0	0.70	0.404
FGB (rs4220) G455A				
Kazakhstan	700	0.15		
Europe**	503	0.20	5.32*	0.022
East Asia**	504	0.22	9.82*	0.002
South Asia**	489	0.14	0.28	0.599
ITGB3 (rs5918) Leu33Pro				
Kazakhstan	700	0.08		
Europe**	503	0.13	7.84*	0.006
East Asia**	504	0.009	29.92*	<0.001
South Asia**	489	0.11	3.18	0.075
PLANH1 (rs7242) 5G/4G				
Kazakhstan	700	0.50		
Europe**	503	0.45	3.01	0.083
East Asia**	504	0.45	2.89	0.090
South Asia**	489	0.40	11.40*	<0.001
AGTR1 (rs5186) A1166C				
Kazakhstan	700	0.20		
Europe**	503	0.27	8.65*	0.004
East Asia**	504	0.06	47.69*	<0.001
South Asia**	489	0.07	39.23*	<0.001
ACE (rs4340) I/D				
Kazakhstan	700	0.42		
Germany**	127	0.51	3.69	0.055
China**	132	0.19	24.98*	<0.001
Korea**	126	0.52	4.68*	0.031

Continuation of Table 3.

Population	N	MAF	$\chi^2$	p
Coagulation and cardiovascular systems genes				
GPIa (rs1126643) C807T				
Kazakhstan	700	0.33		
Europe**	503	0.40	6.16*	0.014
East Asia**	504	0.28	3.46	0.063
South Asia**	489	0.33	0.001	0.979
eNOS3 (rs1799983) Glu298Asp				
Kazakhstan	700	0.39		
Europe**	503	0.34	3.15	0.077
East Asia**	504	0.13	96.85*	<0.001
South Asia**	489	0.17	66.59*	<0.001

Note: N - number of DNA samples; MAF - frequency of the minor allele;  $\chi^2$  - Chi-square test; P - statistical significance; \* - differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ); \*\* - www.1000genomes.org

Population frequency carriage of the unfavorable T allele of the MTHFR gene (C677T) in the study sample is 0.30 (29.7%), which is significantly higher ( $p < 0.001$ ) in the Kazakh population compared to the similar indicator for South Asia – 0.12, but significantly lower compared to Europe – 0.37 ( $p < 0.012$ ). No significant differences with the population frequency of the MTHFR allele T gene (C677T) in the East Asian population are not detected ( $p > 0.05$ ).

The frequency of the C allele of the MTHFR gene (A1298C) in the studied Kazakh population is 0.34 (33.6%), which do not show any differences from the European population ( $p > 0.05$ ), but exceeded similar indicator of the East Asian population – 0.22 ( $p < 0.001$ ). A significantly minor allele is found more often in the South Asian population – 0.42 ( $p < 0.006$ ). The Kazakh population occupies an intermediate position between South and East Asia in terms of the frequency of the MTHFR gene (C677T and A1298C alleles).

The frequencies of the MTRR (A66G) and MTR (A2756G) alleles in the studied Kazakh population are 0.46 (46.4%) and 0.19 (18.9%), respectively. Minor alleles of the MTRR and MTR genes are significantly lower than in South Asia – 0.53 and 0.32 ( $p < 0.01$ ) and significantly higher than the frequencies in East Asia ( $p < 0.001$ ).

Tables 2 and 3 demonstrate that the allele frequencies of the F2 (G20210A) and F5 (A506G) genes in the Kazakh population turned out to be very low - 0.002 (0.2%) and 0.01 (1.0%), respectively, which does not significantly differ from similar indicators in Europe, East and South Asia ( $P > 0.05$ ).

The frequency of the FGB gene minor A allele (G455A) in the Kazakhs is 0.15 (14.5%), which is no different from its frequency in South Asia, but lower than the similar frequency in Europe – 0.20 ( $p < 0.022$ ) and East Asia 0.22 ( $p < 0.002$ ).

P alleles frequency of the ITGB3 gene (Leu33Pro) in the studied Kazakh population is 0.08 (8.1%), which does not show a significantly differ from South Asia ( $p > 0.05$ ), but exceeds similar indicator in East Asia ( $p < 0.001$ ) and Europe ( $p < 0.006$ ) populations.

The minor allele frequency of the PLANH1 gene (5G/4G) in the Kazakh population is 0.50 (49.6%), which is no different from Europe and East Asia, but significantly exceeds its frequency in South Asia (0.40) ( $P < 0.001$ ) populations.

The prevalence of deletion D frequency in the ACE gene (I/D) is 0.42 (42.2%), significantly exceeding a similar indicator in Chinese – 0.19 ( $p < 0.001$ ), lower than its frequency in Korea – 0.52 ( $p < 0.03$ ).

The occurrence of C allele frequency in the AGTR1 gene (A1166C) is 0.20 (19.9%), which is significantly higher than its frequency in populations of East and South Asia, slightly exceeds similar indicator in Europe (0.27;  $p < 0.001$ ).

The population frequency of T allele GPIa gene (C807T) carriage does not differ from the corresponding frequencies of East and South Asia, but it is significantly lower than that of Europe ( $p < 0.014$ ).

The frequency carriage of the A allele of the eNOS3 gene Glu298Asp polymorphism in the Kazakh population is 0.39 (38.9%), this is comparable with Europeans, but it is significantly higher than its population frequency in East Asian and South Asian countries ( $p < 0.001$ ).

*Hardy-Weinberg equilibrium of coagulation and cardiovascular system genes in the Kazakh population.* In medical genetics, the Hardy – Weinberg law makes it possible to assess the population risk of genetically determined diseases because each population has its allele pool and different frequencies of unfavorable alleles [8,21].

Frequency distribution of alleles and genotypes for coagulation and cardiovascular systems genes in the Kazakh population: MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G), F5 (A506G), F2 (G20210A), FGB (G455A), ITGB3 (AGTR1Pro) (A1166C), ACE (I/D), GPIa (C807T), PLANH1 (5G / 4G), eNOS3 (Glu298Asp), obtained as a result of statistical processing in the PLINK program using the HWEtest function, are presented in Table 4.

According to table 4, the observed and expected heterozygosity distribution of genotypes is under Hardy-Weinberg equilibrium ( $p > 0.05$ ) for all the studied polymorphisms in the Kazakh population, except folate metabolism gene MTHFR A1298C polymorphism (rs1801131) ( $P < 0.002$ ), cardiovascular system gene AGTR1 A1166C polymorphism (rs5186) ( $P < 0.0001$ ). It may be due to the insufficient sample size with a high level of population heterozygosity and the historical patterns of the Kazakh population formation. Our results confirm the effectiveness of the study to identify microevolutionary changes in an ethnically homogeneous Kazakh population.

Table 4.

Distribution correspondence of genotypes to Hardy-Weinberg equilibrium for coagulation and cardiovascular systems genes in the Kazakh population (700 Kazakhs).

Gene name	Chromosome	SNP Identifier	Position	Hardy-Weinberg equilibrium		
				H <sub>o</sub>	H <sub>e</sub>	P
1	2	3	4	5		
Coagulation and cardiovascular systems genes						
MTR A2756G	1	rs1805087	7870973	0.311	0.306	0.712
MTHFR A1298C	1	rs1801131	11854476	0.394	0.446	0.002
MTHFR C677T	1	rs1801133	11856378	0.394	0.418	0.147
MTRR A66G	1	rs1801394	237048500	0.496	0.49763	0.940
F5 A506G	1	rs6025	169519049	0.017	0.020	0.064
F2 G20210A	11	rs1799963	46761055	0.004	0.004	1.0
AGTR1 A1166C	3	rs5186	148742201	0.239	0.319	<0.0001
FGB G455A	4	rs4220	155491759	0.239	0.248	0.289
GPLaC807T	5	rs1126643	52347369	0.421	0.442	0.231
PLANH1 5G/4G	7	rs7242	100781445	0.481	0.500	0.326
ITGB3 Leu33Pro	17	rs5918	47283364	0.141	0.148	0.202
ACE I/D	17	rs4340	61565892	0.456	0.488	0.088
eNOS Glu298Asp	7	rs1799983	46761055	0.489	0.475	0.475
H <sub>o</sub> – observed heterozygosity, H <sub>e</sub> – expected heterozygosity; P – statistical significance						

Comparative analysis of the studied polymorphisms frequencies showed that the Kazakh population occupies an intermediate position between Europe and Asia populations described in the project 1000 genomes in terms of the most polymorphic loci frequencies of coagulation and cardiovascular systems genes: MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G), F5 (A506G), F2 (G20210A), FGB (G455A), ITGB3 (Leu33Pro), AGTR1 (A1166C), ACE (I /D), GPIa (C807T), PLANH1 (5G / 4G), eNOS (Glu298Asp).

#### Discussion

The discussed question is the legitimacy of the studied genetic polymorphisms choice based on a modern understanding of the physiology of implantation processes, which is a long and complex process of balanced interaction between the mother and the fetus mediated through the placenta. Violations of this process at all stages can lead to abortion, which influenced the choice of specific maternal genomic polymorphisms involved in implantation and placentation processes, its include genes for hemostatic system proteins, platelet receptors, proteins involved in the pathogenesis of endothelial dysfunction, in blood pressure regulation [22,23,25].

According to the literature, genes are most fully described as associated with developing immunotolerance and inflammation, as well as changes in maternal metabolism and blood coagulation. Almost 90 different gene polymorphisms were studied, most of which showed a low relationship with the development of iRPL, some significant polymorphisms were not confirmed or showed contradictory results in subsequent replicative studies in other populations [1,12,15,15].

Thrombophilia makes a significant contribution to iRPL predisposition [13,19] due to thrombocytosis, increased platelet aggregation, level of blood coagulation factors

activity, due to fibrinolytic inhibitors excess [4]. The most significant for increasing the genetic risk of thrombophilia in the genesis of RPL are FV mutations – Leiden factor (G1691A), prothrombin FII G20210A gene, variants of the MTHFR C667T genotypes encoding the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase with low activity [22,23,25] and tissue plasminogen activator inhibitor type I PAI-1 4G/5G [7,26]. However, these associations may not be observed with iRPL, which requires further study of new predisposing factors, including other blood coagulation and cardiovascular systems genes [6,23,25]. However, numerous studies linking these genes with the development of iRPL are very controversial [4, 4,19,23,26].

It should be noted that the literature data are contradictory on coagulation and cardiovascular systems genes possibly associated with iRPL, due to several objective reasons: the lack of clear definitions of iRPL, complexity of recruiting, therefore the small sample size; lack of replicative studies in ethnically homogeneous populations [1,4,5,6,10,14,19,24].

#### Outcome

For the first time, the population features of genotypes and alleles distribution frequency of coagulation and cardiovascular systems genes were studied, showing a high genetic heterogeneity in the population group of Kazakhs, numbering 700 people. The obtained results reflect the characteristics of the Kazakh population structure, formed as a result of complex evolutionary and migration processes due to the mid-geographical location between populations of Asia and Europe.

We expected that the Kazakh population does not differ in frequency of minor alleles polymorphisms of FII and FV genes from previously studied world populations, which is due to their influence on the vital functions of blood coagulation and reflects their involvement in natural



selection processes. The highest allelic frequencies of unfavorable alleles polymorphisms were found for PLANH1, MTRR, and ACE genes (49.6%; 46.4%, and 42.2%, respectively).

iRPL is a stressful state for a married couple who cannot obtain information about the cause of miscarriages and, accordingly, are deprived of effective etiopathogenetic therapy. Due to the high frequency and lack of reliable data on iRPL, it becomes necessary to find genetic markers to predict the development of the disease. It is necessary to conduct a replicative study in an ethnically homogeneous population of Kazakhs with clear recruiting criteria, selection of etiopathogenetic polymorphisms of iRPL.

#### Ethical endorsement

All procedures conducted in studies involving people comply with the standards of the bioethical committee of the Scientific Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology (Almaty, Kazakhstan) with the Ethical and Helsinki Declaration of 1964 and its subsequent amendments or comparable ethical standards.

**Conflict of interest:** No conflict of interest is declared.

**Funding.** This work was carried out as part of the Scientific and Technical Program "New Molecular Genetic Methods for Pre-Symptomatic Diagnosis and Methods of Treatment of several Significant Diseases" 49019PCF-MZSD-OT-18 and project "Genetic Studies of Preeclampsia in Central Asian and European Populations" (InterPregGen) 7 framework Commission Program Grant Agreement No. 282540.

#### Literature:

1. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. LVI (1). С. 81-95. ISSN 1684-0461
2. Ведищев С.И., Прокопов А.Ю., Жабина Ю.В., Османов Э.М. Современные представления о причинах невынашивания беременности // Вестник ТГУ. 2013. 18(4). С. 1309-1312. ISSN 1810-0198.
3. Мамедалиева Н.М. Достижения и перспективы решения проблемы невынашивания беременности в Казахстане // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2012. 2(3). С. 123-1303.
4. Al-Astal M.G., Sharif F.A. Beta-fibrinogen (-455 G/A) and Integrin beta-3 (PLA1/A2) polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Gaza strip-Palestine // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2014. 3(1). P.134-138. DOI: 10.5455/2320-1770.ijrcog20140326
5. Al-Mukaynizi F.B., AlKhuriji A., Babay Z., Addar M., AlDaihan S., Alanazi M., Warsy A.S. Lack of Association between Angiotensin Converting Enzyme I/D Polymorphism and Unexplained Recurrent Miscarriage in Saudi Arabia // J. Med. Biochem. 2016. 35(2). P. 166-173 doi:10.1515/jomb-2015-0020
6. Arias-Sosa L.A., Acosta I.D., Lucena-Quevedo E., Moreno-Ortiz H., Esteban-Pérez C., Forero-Castro M. Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss // Journal Assisted Reproduction and Genetics. 2018. 35(3). P.355-366. doi:10.1007/s10815-017-1108-y
7. Barlik M., Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K., Klejewski A., Kurzawińska G., Łowicki Z., Wolski H.

Correlation between factor VII and PAI-1 genetic variants and recurrent miscarriage // Ginekologia Polska Journal. 2016. 87(7). P.504-509. doi: 10.5603/GP.2016.0034.

8. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. // N Engl J Med. 2010. 363(18). P. 740-7. doi: 10.1056/NEJMcp1005330.

9. Christiansen O.B., Mathiesen O., Lauritsen J.G., Grunnet N. Idiopathic recurrent spontaneous abortion. Evidence of a familial predisposition // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 1990. 69 (7-8). P.597-601. PMID:2094140 DOI:10.3109/00016349009028702

10. Daher S., Mattar R., Guevoghlanian-Silva B.Y., Torloni M.R. Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge // Am. J. Reprod. Immunol. 2012. 67(4). P.341-347. doi: 10.1111/j.1600-0897.2012.01123.x.

11. Jivraj S., Anstie B., Cheong Y.-C., Fairlie F.M., Laird S.M., Li T.C. Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study // Hum Reprod. 2001. 16(1). P.102-106 doi: 10.1093/humrep/16.1.102.

12. Hirschhorn J.N., Gajdos Z.K. Genome-wide association studies: results from the first few years and potential implications for clinical medicine // Annual review of medicine. 2011. 62(1). P.11-24. DOI: 10.1146/annurev.med.091708.162036

13. Lee G.S., Park J.C., Rhee J.H., Kim J.I. Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women // Obstetrics and Gynecology Science. 2016. 59(5). P.379-387. doi: 10.5468/ogs.2016.59.5.379

14. López-Jiménez J.J., Porras-Dorantes Á., Juárez-Vázquez C.I., García-Ortiz J.E., Fuentes-Chávez C.A., Lara-Navarro I.J., Jaloma-Cruz A.R. Molecular thrombophilic profile in Mexican patients with idiopathic recurrent pregnancy loss // Genetics and Molecular Research. 2016. 15(4). doi: 10.4238/gmr.15048728.

15. Manning A.K., Hivert M.F., Scott R.A., Grimsby J.L., Bouatia-Naji N., Chen H., et.al. A genome-wide approach accounting for body mass index identifies genetic variants influencing fasting glycemic traits and insulin resistance // Nature genetics. 2012. 44. P.659-669. DOI: 10.1038/ng.2274

16. McCarthy M.I., Hirschhorn J.N. Genome-wide association studies: past, present and future // Human molecular genetics. 2008. 17(R2). P.100-101. doi: 10.1093/hmg/ddn298.

17. Ogasawara M., Aoki K., Okada S., Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages // Fertil. Steril. 2000. 73(2). P.300-304. DOI:10.1016/s0015-0282(99)00495-1

18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion // Fertility and Sterility. 2013. 99(1). P.63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.023

19. Pereza N., Ostojčić S., Kapović M., Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion // Fertility and Sterility. 2017. 107(1). P.150-159.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.007.

20. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., Thomas L., Ferreira M.A.R., Bender D. et. al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses // *Am J Hum Genet* 2007. 81(3). P.559-75. doi: 10.1086/519795
21. Rai R., Regan L. Recurrent miscarriage // *Lancet* 2006. 368 (9535). P.601–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69204-0
22. Rodger M.A., Betancourt M.T., Clark P., Lindqvist P.G., Dizon-Townson D., Said J. et.al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *PLoS Med.* 2010. 7(6): e1000292. doi: 10.1371/journal.pmed.1000292.
23. Silver R.M., Zhao Y., Spong C.Y., Sibai B., Wendel G.Jr., Wenstrom K. et. al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications // *Obstet. Gynecol.* 2010. 115(1). P.14-20. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c88918.
24. Su M.T., Lin S.H., Chen Y.C. Genetic association studies of angiogenesis- and vasoconstriction-related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2011. 17(6). P.803–812. doi: 10.1093/humupd/dmr027. PMID: 21642294
25. Toth B., Vocke F., Rogenhofer N., Friese K., Thaler C.J., Lohse P. Paternal thrombophilic gene mutations are not associated with recurrent miscarriage // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008. 60(4). P.325-332. doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00630.x.
26. Wolski H., Barlik M., Drews K., Klejewski A., Kurzawińska G., Marcin Ozarowski M. et.al. Contribution of inherited thrombophilia to recurrent miscarriage in the Polish population // *Ginekology Polsky Journal.* 2017. 88(7). P. 385-392. doi: 10.5603/GP.a2017.0072.
27. World Health Organization (WHO) URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/maternal-and-reproductive-health> [Electronic resource] (accessed 16.10.2019).

**References: [1-3]**

1. Bepalova O.N. Genetika nevy'nashivaniya beremennosti [Genetics of miscarriage]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of obstetrics and women's diseases]. 2007. LVI (1). pp. 81-95. ISSN 1684–0461 [in Russian]
2. Vedishhev S.I., Prokopov A.Yu., Zhabina Yu.V., Osmanov E'.M. Sovremennyye predstavleniya o prichinakh nevy'nashivaniya beremennosti [Modern ideas about the causes of miscarriage]. *Vestnik Tomskogo Gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of Tomsk State University]. 2013. 18(4). pp. 1309-1312. ISSN 1810-0198. [in Russian]
3. Mamedalieva NM. Dostizheniya i perspektivy resheniya problemy nevy'nashivaniya beremennosti v Kazakhstane [Achievements and prospects for solving the problem of miscarriage in Kazakhstan]. *Aktual'nyye voprosy akusherstva, ginekologii i perinatologii* [Topical issues of obstetrics, gynecology and perinatology]. 2012. 2(3). pp. 123-1303. [in Russian]

**\* Corresponding author:**

**Berezina Galina Mikhailovna**, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Specialist of the Laboratory in Republican Medical Genetic Consultation of Joint-Stock Company "Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology",

**Mailing address:** 050020, 125 Dostyk Ave., Almaty, Kazakhstan;

**e-mail:** gberezina54@mail.ru

**phone:** +7 (727) 300-45-62

Получена: 17 Января 2023 / Принята: 24 Мая 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.018

УДК 616.853-053

## РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СИНДРОМА ВЕСТА НА ПРИМЕРЕ ДЕТСКОЙ ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ №2 ГОРОДА АЛМАТЫ

**Бибигуль А. Абдыгалык<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8171-6112>

**Маржан М. Лепесова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4912-4229>

**Марат Р. Рабандияров<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3471-5478>

**Бахыткуль Д. Мырзалиева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2178-3054>

**Назира А. Жаркинбекова<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>

<sup>1</sup> Казахстанский Медицинский Университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Детская городская клиническая больница №2, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Южно-Казахстанская государственная медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Синдром Веста – редкая и тяжелая форма эпилепсии, которая обычно поражает детей первого года жизни. Несмотря на обширные исследования, патогенез и оптимальное лечение этого синдрома остаются неясными. Оптимальный подход к лечению синдрома Веста остается предметом дискуссий, а эффективность различных стратегий лечения сильно различается в разных исследованиях.

**Цель исследования.** Выявить поло-возрастную характеристику и клинко-электро-радиологические особенности синдрома Веста.

**Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты, которые соответствовали критериям ILAE для диагностики синдрома Веста. Данные были собраны из медицинских карт, включая демографические данные пациентов, клиническую картину, результаты ЭЭГ, нейровизуализационные исследования и результаты лечения.

Для анализа клинических характеристик синдрома Веста в этой популяции использовалась описательная статистика. Для оценки связи между категориальными переменными использовались Тесты хи-квадрат. Для оценки времени до контроля приступов применялся метод Каплана-Мейера, а для сравнения времени до контроля приступов между различными группами лечения использован критерий логарифмического ранга.

**Результаты.** В данном ретроспективном исследовании были проанализированы случаи синдрома Веста в детской городской клинической больнице за семилетний период. Исследование было направлено на оценку клинических характеристик, результатов лечения и сопутствующих факторов синдрома Веста в этой популяции. Результаты показывают, что ранняя диагностика и соответствующее лечение имеют решающее значение для достижения благоприятных результатов при синдроме Веста.

**Выводы.** Изучение клинко-электро-радиологических характеристик свидетельствует о том, что по этиологической структуре преобладает структурно-приобретенные нарушения головного мозга, среди которых ведущей этиологией является гипоксически-ишемическое поражение головного мозга вследствие нарушения мозгового кровообращения. В плане дальнейшего изучения влияния клинко-электро-радиологических и генетических данных на исход с применением полиномиальной логистической или мультилинейной регрессии.

**Ключевые слова:** синдром Веста, эпилепсия, инфантильные спазмы, ретроспективный анализ, клиническая характеристика.

### Abstract

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF WEST SYNDROME ON THE EXAMPLE OF CHILDREN'S CITY CLINICAL HOSPITAL No. 2 ALMATY CITY

**Bibigul A. Abdygalyk<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8171-6112>

**Marzhan M. Lepesova<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4912-4229>

**Marat R. Rabandiyarov<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3471-5478>

**Bakhytkul D. Myrzaliev<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2178-3054>

**Nazira A. Zharkinbekova<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>

<sup>1</sup> Kazakhstan Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty c., Republic of Kazakhstan;

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

<sup>3</sup> Children's City Clinical Hospital No. 2, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent c., Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** West syndrome is a rare and severe form of epilepsy that usually affects children in their first year of life. Despite extensive research, the pathogenesis and optimal treatment of this syndrome remain unclear. The optimal approach to the treatment of West syndrome remains a matter of debate, and the efficacy of different treatment strategies varies widely across studies.

**Aim.** To reveal gender and age characteristics and clinical and electro-radiological features of West's syndrome.

**Materials and methods.** The study included patients who met the ILAE criteria for the diagnosis of West syndrome.

Data was collected from medical records, including patient demographics, clinical presentation, EEG findings, neuroimaging studies, and treatment outcomes. Descriptive statistics were used to analyze the clinical characteristics of West syndrome in this population. Chi-square tests were used to assess associations between categorical variables. The Kaplan-Meier method was used to estimate time to seizure control, and a log-rank test was used to compare time to seizure control between different treatment groups.

**Results.** In this retrospective study, cases of West syndrome were analyzed in a children's city clinical hospital over a five-year period. The study aimed to evaluate the clinical characteristics, treatment outcomes, and comorbidities of West syndrome in this population. The results show that early diagnosis and appropriate treatment are critical to achieve favorable outcomes in West syndrome.

**Conclusions.** The study of clinical, electro-radiological characteristics indicates that the etiological structure is dominated by structurally acquired disorders of the brain, among which the leading etiology is hypoxic-ischemic brain damage due to cerebrovascular accident. In terms of further study of the impact of clinical, electro-radiological and genetic data on outcome using polynomial logistic or multilinear regression.

**Key words:** West syndrome, epilepsy, infantile spasms, retrospective analysis, clinical characteristics.

Түйіндеме

## АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНЫҢ №2 ҚАЛАЛЫҚ БАЛАЛАР КЛИНИКАЛЫҚ АУРУХАНАСЫ МЫСАЛЫНДА ВЕСТА СИНДРОМЫНЫҢ РЕТРОСПЕКТИВТІ ТАЛДАУЫ

**Бибигуль А. Абдыгалык<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8171-6112>

**Маржан М. Лепесова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4912-4229>

**Марат Р. Рабандияров<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3471-5478>

**Бахыткуль Д. Мырзалиева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2178-3054>

**Назира А. Жаркинбекова<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>

<sup>1</sup> «Қазақстандық Қоғамдық денсаулық сақтау метебі» Қазақстандық Медицина Университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Қазақстан-Ресей медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> №2 Қалалық клиникалық балалар ауруханасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Вест синдромы эпилепсияның сирек кездесетін және ауыр түрі болып табылады, ол әдетте өмірінің бірінші жылындағы балаларға әсер етеді. Кең ауқымды зерттеулерге қарамастан, бұл синдромның патогенезі мен оңтайлы емі анық емес. Вест синдромын емдеудің оңтайлы тәсілі пікірталас мәселесі болып қала береді және әртүрлі емдеу стратегияларының тиімділігі зерттеулерде кеңінен өзгереді.

**Зерттеу мақсаты.** Вест синдромының жыныс және жас ерекшеліктерін және клиникалық және электрорадиологиялық ерекшеліктерін ашу.

**Материалдар мен әдістері.** Зерттеуге Вест синдромын диагностикалау үшін ILAE критерийлеріне сәйкес келетін пациенттер қамтылды. Деректер пациенттердің демографиясы, клиникалық көрініс, ЭЭГ нәтижелері, нейробейнелеу зерттеулері және емдеу нәтижелерін қоса, медициналық жазбалардан жиналды.

Осы популяциядағы Вест синдромының клиникалық сипаттамаларын талдау үшін сипаттама статистикасы қолданылды. Категориялық айнымалылар арасындағы байланыстарды бағалау үшін хи-квадрат тесттері қолданылды. Ұстаманы бақылау уақытын бағалау үшін Каплан-Майер әдісі қолданылды және әртүрлі емдеу топтары арасында ұстамаларды бақылау уақытын салыстыру үшін лог-ранг сынағы қолданылды.

**Нәтижелер.** Бұл ретроспективті зерттеуде Вест синдромының жағдайлары жеті жыл ішінде қалалық балалар клиникалық ауруханасында талданды. Зерттеу осы популяциядағы Вест синдромының клиникалық сипаттамаларын, емдеу нәтижелерін және ілеспе ауруларын бағалауға бағытталған. Нәтижелер Батыс синдромында қолайлы нәтижелерге қол жеткізу үшін ерте диагностика және тиісті емдеу маңызды екенін көрсетеді.

**Қорытындылар.** Клиникалық, электрорадиологиялық сипаттамаларды зерттеу этиологиялық құрылымда мидың құрылымдық жүре пайда болған бұзылыстары басым болатынын көрсетеді, олардың ішінде жетекші этиологияда цереброваскулярлық бұзылыс салдарынан мидың гипоксиялық-ишемиялық зақымдануы табылады. Клиникалық, электрорадиологиялық және генетикалық деректердің нәтижеге әсерін одан әрі зерттеу тұрғысынан полиномды логистикалық немесе көп сызықты регрессияны қолдана отырып.

**Түйінді сөздер:** Вест синдромы, эпилепсия, нәрестелердің спазмы, ретроспективті талдау, клиникалық сипаттамасы.

**Библиографическая ссылка:**

Абдыгалык Б.А., Лепесова М.М., Рабандияров М.Р., Мырзалиева Б.Д., Жаркинбекова Н.А. Ретроспективный анализ синдрома Веста на примере Детской городской клинической больницы №2 города Алматы // Наука и Здравоохранение. 2023. 3(Т.25). С. 137-143. doi 10.34689/SH.2023.25.3.018

Abdygalyk B.A., Lepesova M.M., Rabandiyarov M.R., Myrzaliev B.D., Zharkinbekova N.A. Retrospective analysis of West syndrome on the example of Children's City Clinical Hospital No. 2, Almaty city // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 137-143. doi 10.34689/SH.2023.25.3.018

Абдыгалык Б.А., Лепесова М.М., Рабандияров М.Р., Мырзалиева Б.Д., Жаркинбекова Н.А. Алматы қаласының №2 қалалық балалар клиникалық ауруханасы мысалында Веста синдромының ретроспективті талдауы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 137-143. doi 10.34689/SH.2023.25.3.018

**Введение**

Синдром Веста, также известный как инфантильные спазмы, представляет собой редкую и тяжелую форму эпилепсии, которая обычно поражает детей первого года жизни [18, 4], реже – до 2 лет [20]. Характеризуется эпилептическими спазмами и гипсаритмией на межприступной ЭЭГ, ассоциированной задержкой развития и/или регрессией или без нее [10]. Синдром характеризуется внезапными и короткими мышечными сокращениями, которые могут возникать сотни раз в день и часто приводят к регрессу развития и когнитивным нарушениям [21]. Спазмы бывают флексорные, экстензорные, смешанные [20]. ЭЭГ картина представлена гипсаритмией, мультифокальными, фокальными эпилептиками [20].

Синдром Веста впервые был описан Уильямом Джеймсом Уэстом в 1841 году [22], и с тех пор многочисленные исследования были направлены на характеристику состояния и определение оптимальных стратегий лечения.

Патогенез синдрома Веста до конца не изучен, но считается, что он связан с комбинацией генетических и экологических факторов [5]. В большинстве случаев патогенез состояния предполагает возникновение аномалий в нейротрансмиттерных системах, ионных каналах и нейронных сетях [9].

Диагноз синдрома Веста обычно основывается на клинической картине, результатах электроэнцефалографии (ЭЭГ) и нейровизуализационных исследованиях [14, 8, 16]. Международная лига по борьбе с эпилепсией (ILAE) разработала критерии диагностики синдрома Веста, которые включают наличие типичных спазмов, гипсаритмии или модифицированной гипсаритмии на ЭЭГ и начало заболевания в возрасте до одного года [15, 1, 3].

Лечение синдрома Веста обычно включает использование противосудорожных препаратов, таких как аденокортикотропный гормон (АКТГ) и вигабатрин [7]. Целью лечения является достижение контроля над судорогами и улучшение исходов развития у пострадавших людей. Тем не менее, оптимальный подход к лечению синдрома Веста остается предметом дискуссий, а эффективность различных стратегий лечения сильно различается в разных исследованиях [13, 19, 17], в зависимости от выявленных особенностей синдрома Веста.

Несмотря на обширные исследования, патогенез и оптимальное лечение синдрома Веста остаются неясными, и это состояние часто представляет собой

серьезную проблему для клиницистов и лиц, осуществляющих уход за ребенком [11].

В данном ретроспективном исследовании дан анализ случаев синдрома Веста в детской городской клинической больнице, наблюдаемых в течение семи лет. Исследование направлено на оценку клинических характеристик, результатов лечения и сопутствующих факторов синдрома Веста в этой популяции. Результаты исследования могут помочь информировать представителей клинической практики и улучшить лечение этого сложного состояния.

**Цель** выявить поло-возрастную характеристику и клиничко-электро-радиологические особенности синдрома Веста.

**Материалы и методы**

Нами был проведен анализ всех случаев синдрома Веста в детской городской клинической больнице №2 г. Алматы с 2016 по 2022 годы. Изучаемая популяция – дети с синдромом Веста до 3 лет, находившиеся в больнице на стационарном лечении.

Был осуществлен ретроспективный анализ 137 историй болезни детей с синдромом Веста. Все статистические расчеты проводились с помощью программы MINITAB 18.

Представлены предварительные данные по половозрастной характеристике, факторам риска реализации заболевания, семиологии приступов в сравнении с электро-радиологическими характеристиками заболевания.

В исследование были включены пациенты, которые соответствовали критериям ILAE для диагностики синдрома Веста. Данные были собраны из медицинских карт, включая демографические данные пациентов, клиническую картину, результаты ЭЭГ, нейровизуализационные исследования и результаты лечения.

Для анализа клинических характеристик синдрома Веста в этой популяции использовалась описательная статистика. Для оценки связи между категориальными переменными использовались Тесты хи-квадрат. Для оценки времени до контроля приступов применялся метод Каплана-Мейера, а для сравнения времени до контроля приступов между различными группами лечения использован критерий логарифмического ранга.

**Результаты исследования**

В данном исследовании наблюдалось 137 пациентов с диагнозом Синдром Веста, из них большинство пациентов были мужского пола – 59.82% (82). В этой группе преобладали пациенты казахской

национальности – 73%, в то время как остальные национальности не превышали и 10 процентов (рис. 1).

Средний возраст на момент госпитализации наблюдаемых был 11 мес, однако данные по возрасту были сильно обобщены, и это отражено в медиане возраста, которая составляла 8 мес (максимальный возраст 36 мес, минимальный 1 мес.).

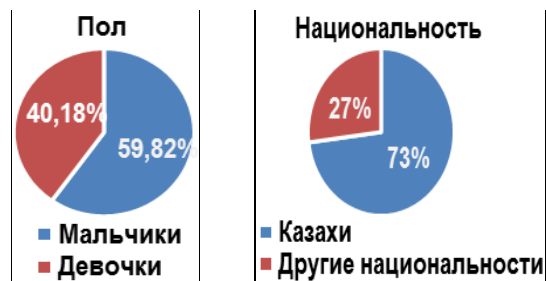


Рисунок 1. Половая и национальная принадлежность пациентов.

Figure 1. Gender and nationality patient ownership.

Данные по возрасту родителей в основном отсутствуют (35 участников), но по имеющимся данным средний возраст матерей на момент беременности был 28, а отцов – 31, и дети, у которых наблюдался синдром Веста, были вторым ребенком в семье.

Большая часть детей с синдромом Веста родились в результате обычной, а не многоплодной беременности. Поскольку только 5 беременностей были многоплодными из 137 наблюдаемых, роды были в большинстве физиологическими (100), однако 35 беременностей были многоплодными, а по вторым беременностям данные отсутствовали.

Если говорить о сроках родов, то большинство беременностей закончились физиологическими родами – 100, 36 родов (26%) были досрочными, и одни роды были переношенными.

В 9 случаях из 135 беременность у матери протекала на фоне тяжелого гестоза (Табл. 1). 126 наблюдаемых появились на свет в результате беременности без тяжёлого гестоза.

Таблица 1.

### Тяжелый гестоз у матери во время беременности, Тяжесть асфиксии в неонатальном, Нахождение в ОРИТ после родов, ИВЛ в неонатальном периоде.

(Table 1. Severe preeclampsia in the mother during pregnancy, Severity of asphyxia in the neonatal period, ICU stay after childbirth, mechanical ventilation in the neonatal period).

Variable	Total Count	N	N*	Mean	Minimum	Median	Maximum	Mode	N for Mode
Тяжелый гестоз у матери во время беременности	137	136	1	1.0809	1.0000	1.0000	3.0000	1	126
Тяжесть асфиксии в неонатальном периоде	137	135	2	1.8074	1.0000	1.0000	4.0000	1	80
Нахождение в ОРИТ после родов	137	135	2	1.4148	1.0000	1.0000	2.0000	1	79
ИВЛ в неонатальном периоде	137	136	1	1.3235	1.0000	1.0000	2.0000	1	92

В большинстве случаев дети не испытывали асфиксии (80), однако у 9% была легкая, а у 22% средняя, и у 8% была тяжелая степень. 58% (79) детей после родов не были в отделении интенсивной терапии, тогда как почти 42% детей были в отделении

реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), более того, 32% (44) детей нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (по одной беременности данных не было). (Табл. 2).

Таблица 2.

### Соотношение гестоза у матери и степени тяжести асфиксии в неонатальном периоде.

(Table 2. The ratio of preeclampsia in the mother and the severity of asphyxia in the neonatal period).

Тяжелый гестоз у матери во время беременности	Count	Percent	CumCnt	CumPct	Тяжесть асфиксии в неонатальном периоде	Count	Percent	CumCnt	CumPct
1	126	92.65	126	92.65	1	80	59.26	80	59.26
2	9	6.62	135	99.26	2	13	9.63	93	68.89
3	1	0.74	136	100.00	3	30	22.22	123	91.11
N=	136				4	12	8.89	135	100.00
*=	1				N=	135			
					*=	2			
Нахождение в ОРИТ после родов	Count	Percent	CumCnt	CumPct	ИВЛ в неонатальном периоде	Count	Percent	CumCnt	CumPct
1	79	58.52	79	58.52	1	92	67.65	92	67.65
2	56	41.48	135	100.00	2	44	32.35	136	100.00
N=	135				N=	136			
*=	2				*=	1			

По данным анамнеза, ни у одного из наблюдаемых не было отягощённого анамнеза по эпилепсии, однако у 30% или 44 наблюдаемых был отягощённый акушерский анамнез, и у приблизительно 90 (почти 92%) пациентов наблюдались гипоксически-

ишемическая энцефалопатия (по 39 наблюдаемым данные отсутствовали). Кроме того, у 37 наблюдаемых было в анамнезе внутриутробная инфекция, по 47 данных не было, и у 10 ВУИ в анамнезе не было (Рис. 2).

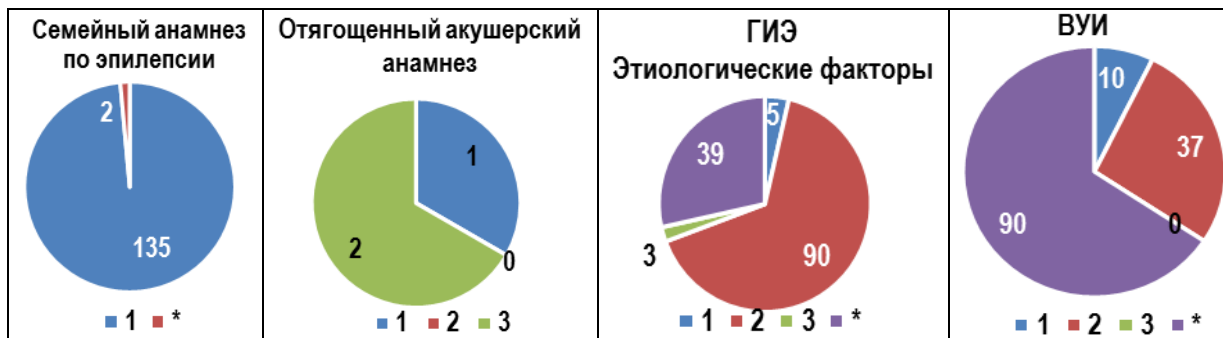


Рисунок 2. Данные анамнеза.  
(Figure 2. History data).

Данные по нейроинфекции были только по 23 наблюдаемым; эти показатели разделились почти поровну; у 12 не было нейроинфекции, у 11 она была в анамнезе. Данные по врожденным порокам развития (ВНР ГМ) были только у 37 наблюдаемых, где почти 73% наблюдаемых относились к категории с ВНР ГМ. По ОНМК в анамнезе данные были у 40 наблюдаемых, с ОНМК 31 (77,5%), без 22,5% (9). Данные по туберозному склерозному комплексу (ТСК) были нерепрезентативны (слишком маленькая выборка).

Судороги в неонатальном периоде наблюдались у 21% пациентов (29). Из 133 наблюдаемых, предоставивших данные, конъюгационная желтуха появилась только у 14% (19) из 136 человек. Возраст

дебюта спазмов у большинства был на 2-м месяце (20 наблюдаемых – 14.6%), следом идет 3-й месяц (18 наблюдаемых – 13.1%), 1-й и 6-й месяц были следующими по частоте (по 15 наблюдаемым – по 10.95%), случаи на 5-й и 7-й месяцы также имели одинаковую частоту и зафиксированы у 13 или 9.49%. Примерно такую же частоту показал 4-й месяц – 12 наблюдаемых или 8.7%. В остальные месяцы начало спазмов по частоте не превышало 5%. По типу спазмов из 78 наблюдаемых, по которым были данные, у большинства – 55% или 43 наблюдаемых – были флексорные спазмы, и у почти 40% или 28 были экстензорные, а у 6 или 7.7% – смешанные (Таб. 3).

Таблица 3.

**Симметрия спазмов. Количество спазмов в кластере. Количество кластеров в день. Вовлечение конечностей в симптоматику.**

(Table 3. Symmetry of spasms. Number of spasms per cluster. Number of clusters per day. Involvement of limbs in symptomatology).

Variable	Total Count	N	N*	Mean	Minimum	Median	Maximum	Mode	N for Mode
Симметрия спазмов	137	65	72	1.4923	1.0000	1.0000	2.0000	1	33
Количество спазмов в кластере	137	86	51	1.7558	1.0000	2.0000	4.0000	1	39
Количество кластеров в день	137	84	53	1.6310	1.0000	1.0000	4.0000	1	43
Вовлечение конечностей в симптоматику и др.	137	63	74	3.714	1.000	4.000	6.000	5	19

Судороги в неонатальном периоде наблюдались у 21% наблюдаемых (29), из 133 пациентов, по которым имеются данные, конъюгационная желтуха была только у 14% (19) из 136 наблюдаемых.

Средний возраст дебюта спазмов составил 6-7 мес.

По типу спазмов из 78 детей, по которым были данные, у большинства 55% (43) были флексорные спазмы, у почти 40% (28) – экстензорные, у 6 детей (7.7%) – смешанные.

По количеству спазмов в кластере было следующее разделение на типы: 1-10 спазмов (1); 10-20 спазмов (2); 20-50 спазмов (3); 50-100 спазмов (4).

Таким образом, данные были собраны по 86 наблюдаемым, где 45.3% (39) принадлежали к 1-й группе, 36% (31) ко 2-й группе, 16.2% принадлежали к

группе 4. Результаты по числу кластеров в день были получены у 84 наблюдаемых. Данные по Симметрии спазмов у наблюдаемых были практически 50 на 50 из 65 предоставивших данные (50.77% - 33 и 49.23% - 32).

Количество кластеров в день было распределено по следующим критериям:

- 1-5 (1);
- 5-10 (2);
- 10-20 (3);
- более 20 (4).

1-я группа лидировала по частоте 51% (43), потом шла 2-я группа с 30% (35), и 3 группа с 11% (10), в 4 группе был всего один человек.

Вовлечение конечностей и других частей тела в приступы было сегментировано следующим образом:



- верхние конечности (1);
- нижние конечности (2);
- верхние и нижние конечности (3);
- кивки (4);
- вздрагивания (5);
- вовлечение многих конечностей (6).

При этом данные для оценки состояния были доступны только по 63 наблюдаемым, разделенным на 5 групп. Наиболее преобладающей группой была 5-я группа с 30% (19), на втором месте 3-я группа с 25% (16), и затем 1-я группа с 20% (13). Стоит отметить, что данные по вовлечению в приступы нижних конечностей отсутствовали вообще.

### Обсуждение

Анализ клинико-электро-радиологических характеристик показателей свидетельствует о том, что у наблюдаемых по этиологической структуре преобладают структурно-приобретенные нарушения головного мозга, среди которых ведущей этиологией является гипоксически-ишемическое поражение головного мозга вследствие нарушения мозгового кровообращения.

Поражение головного мозга распределялось по следующим сегментам: структурно приобретенное 96 (71%), структурно-генетическое 36 (26%) и без патологии головного мозга 11 (8%).

Последствиями нейроинфекции стали: менингоэнцефалит вирусный – 6, гнойный менингоэнцефалит – 1, пневмококковый менингоэнцефалит – 1; вирусный энцефалит – 2; гнойный вентрикулит – 1.

В ряду последствий острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) следует выделить внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) различной степени – 18, субарахноидальное кровоизлияние (САК) – 5, нарушением мозгового кровообращения (НМК) на фоне тяжелой пневмонии, дыхательную недостаточность (ДН), гипоксию, тромбгеморрагический синдром (ДВС синдром) – 4, вторичные кровоизлияния – 3, перивентрикулярное кровоизлияние (ПВК) – 3.

Врожденные пороки развития головного мозга (ВПР) обусловили развитие фокальной кортикальной дисплазии (ФКД): полимикрогирия – 2, лиссэнцефалия – 2, пахиририя – 2, шизэнцефалия – 1, гипоплазия, агенезия мозолистого тела – 6.

Гемимегалэнцефалия наблюдалась у 1 пациента, аномалия Денди Уокера – у 2.

Нарушение миелинизации было отмечено у 1 ребенка, гипоплазия гемисфер, аномалия червя мозжечка – у 1, гетеротопия коры – у 1. Туберозный склерозный комплекс (ТСК) наблюдался в 6 случаях.

Гипсаритмия модифицированная была выявлена у 106 (77%). Из них паттерн вспышка-угнетение наблюдался у 23 пациентов, зонально-акцентированная – у 9, гипсаритмия классическая определена у 14 детей (10%).

Общая картина факторов возникновения синдрома Веста (СВ) представлена в табл. 4.

Показателями по нормальному нервно-психическому развитию ребенка до момента возникновения заболевания были следующими: из 131 наблюдаемых детей, по которым были получены данные, что у 104 (79%) было все в норме, а у 27 или (20%) были определенные нарушения. Полученные

результаты дают ценную информацию о характеристиках и исходах синдрома Веста в изучаемой популяции и могут помочь в принятии решений о лечении и дальнейших исследованиях. Они показывают, что ранняя диагностика и соответствующее лечение имеют решающее значение для достижения благоприятных результатов при синдроме Веста. Среднее время от начала заболевания до постановки диагноза должна соответствовать рекомендуемому периоду в 2 месяца [12]. Задержка в диагностике может способствовать относительно низкой общей частоте ответа на лечение в исследуемой популяции [7].

Таблица 4.

### Факторы риска реализации СВ.

(Table 4. Risk factors for the implementation of the West Syndrome).

Основная причина	Количество пациентов	%
Последствие нейроинфекции	11	8%
Последствие ОНМК	31	22%
ВПР ГМ	27	19,7%
ТСК	6	4,3%
ВУИ	37	27%
ГИЭ	90	65%
НБО	2	1,4%
Неизвестные причины	11	8%

\*Расшифровка аббревиатур:

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;  
 ВПР ГМ – врожденные пороки развития головного мозга;  
 ТСК – туберозный склерозный комплекс;  
 ВУИ – внутриутробные инфекции;  
 ГИЭ – гипоксическая ишемическая энцефалопатия;  
 НБО – наследственные болезни обмена веществ.

Относительно низкий общий уровень ответа на различные методы лечения синдрома Веста подчеркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на разработку оптимальных стратегий по выявлению и лечению этого заболевания.

Связь между структурными аномалиями головного мозга и описанием поло-возрастных характеристик и клинико-электро-радиологических особенностей синдрома Веста в данной работе согласуется с более ранними исследованиями [2]. Это подчеркивает важность ранних нейровизуализационных исследований при оценке новорожденных с подозрением на синдром Веста.

### Заключение

Проведенный ретроспективный анализ синдрома Веста в детской городской клинической больнице за семилетний период свидетельствует о том, что в ряду структурно-приобретенных нарушений головного мозга преобладающей этиологией является гипоксически-ишемическое поражение головного мозга как следствие нарушения мозгового кровообращения. Поэтому ранняя диагностика и адекватное лечение имеют решающее значение для достижения благоприятных исходов в этом сложном состоянии. Результаты данного исследования подчеркивают необходимость дальнейших исследований

оптимальных стратегий лечения синдрома Веста и важность ранних нейровизуализационных исследований для оценки больных.

В плане дальнейшей работы изучение влияния клиничко-электро-радиологических и генетических данных на исход с использованием полиномиальной логистической или мультилинейной регрессии.

#### **Вклад авторов:**

*Абдыгальк Б.А.* поиск литературы, сбор данных, статистическая обработка, написание драфт версии, описательная часть, переписка с редакцией журнала.

*Лепесова М.М.* научное руководство, внесение замечаний в драфт версию, утверждение итоговой версии.

*Рабандияров М.Р.* систематизация ретроспективных данных, рецензия статьи.

*Мырзалиева Б.Д.* сбор данных, формальный анализ

*Жаркинбекова Н.А.*, научное руководство

**Финансирование:** Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

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

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

#### **Литература:**

1. Adams-Webber T., Riikonen R. Pediatric epilepsy syndromes. Handbook of Clinical Neurology, 2012. 107, 527-541.
2. Chugani H.T., Shields W.D., Shewmon D.A. Infantile spasms: I. Clinical aspects. Epilepsia, 1991. 32 (Suppl 3), S1-S6.
3. Ferrie C.D. Infantile spasms // European Journal of Paediatric Neurology, 2015. 19(2), 127-130.
4. Go C.Y., Mackay M.T. Current understanding of infantile spasms // Canadian Journal of Neurological Sciences, 2013. 40(2), pp. 153-164.
5. Holmes G.L. The pathogenesis of infantile spasms. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 2004. 10(1). pp. 25-29.
6. Hrachovy R.A., Frost J.D. The hypsarrhythmia of West syndrome // Epilepsia, 2003. 44 (Suppl 13), pp. 22-30.
7. Hrachovy R.A., Frost J.D., Glaze D.G. A retrospective study of the efficacy of ACTH and prednisone in infantile spasms. Epilepsia, 2013. 54(3). pp. 491-496.
8. Kini L.G., Gee N.R., LaFrance Jr., Cheung R. Pediatric psychogenic non-epileptic seizures: a case report and review of current trends in diagnosis and management // Journal of Child Neurology, 2019. 34(3), pp. 140-146.

9. Lado F.A., Moshé S.L. How do seizures stop? Epilepsia, 2008. 49(10), pp. 1651-1664.

10. Lux A.L., Osborne J.P. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group // Epilepsia. 2004. 45. pp. 1416-28.

11. Lux A.L. Treatment of infantile spasms. Journal of Child Neurology, 2005. 20(4), pp. 271-277.

12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Infantile spasms: recognition, referral and diagnosis. 2021. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng204> (Accessed 27 April 2022).

13. O'Callaghan F.J., Lux A.L., Darke K., Edwards S.W., Hancock E., Johnson A.L., Sander J.W. Outcome for patients with infantile spasms treated in the United Kingdom over a decade // Epilepsia, 2000. 41(3), pp. 365-371.

14. Oht A.S., Ohtsuka Y. Electroencephalographic and clinical predictors of the outcome of treatment of infantile spasms with high-dose adrenocorticotrophic hormone // Brain and Development, 2001. 23(7), pp. 674-678.

15. Osawa M., Kondo T. Treatment of infantile spasms // Brain and Development, 2013. 35(1), pp. 7-22.

16. Pavone P., Praticò A.D., Ruggieri M., Falsaperla R. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2019. Brain Sciences, 2019. 9(10), 267p.

17. Pellock J.M., Hrachovy R., Shinnar S., Baram T.Z., Bettis D., Dlugos D.J., Nordli D.R. Infantile spasms: a U.S. consensus report // Epilepsia, 2010. 51(10), pp. 2175-2189.

18. Riikonen R. Infantile spasms: therapy and outcome // Journal of Child Neurology, 2009. 24(8), pp. 1204-1208.

19. Riikonen R. Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms // CNS Drugs, 2011. 25(3), 199-216.

20. Sameer M.Z., Wirrell E., Yozawitz E. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions // Journal Epilepsia, 2022, 1-49, First published 03 May 2022.

21. Watanabe K., Negoro T., Okumura A., Hayakawa F. Characteristics and long-term outcome of 60 patients with West syndrome // Brain and Development, 2010. 32(7), pp. 566-573.

22. West W.J. On convulsive diseases in infancy // The Medical Times, 1841. 3, 35-38.

#### **Контактная информация:**

**Абдыгальк Бибикуль Абдыгальковна** - докторант PhD, Казахстанский Медицинский Университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Республика Казахстан;

**Почтовый индекс:** 050006, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Нурпеисова, 22

**Email:** bika\_abd@mail.ru

**Телефон:** 87077998830

Получена: 05 Декабря 2022 / Принята: 12 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.019

УДК 616-053.2:616.24-002

## КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕСПИРАТОРНОГО СТАТУСА ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D

**Гульнара Б. Тайоразова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8450-9204>

**Алия Р. Алимбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5082-4636>

**Саят З. Танатаров<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8958-8768>

**Назым М. Аильбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1700-9696>

**Данара М. Иманмадиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7772-9727>

**Динара О. Ахметжанова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0000-2535>

**Маншук С. Назарбекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1364-1512>

**Ернар Е. Даирбеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5522-7312>

**Арайлым А. Капанова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5660-1460>

**Думан Берікұлы<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9738-7453>

**Динара Ж. Сабитова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7473-7126>

**Юрий Ф. Лобанов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Алтайский Государственный Медицинский Университет, г. Барнаул, Российская Федерация.

### Резюме

**Актуальность:** По данным ВОЗ пневмония убивает больше детей, чем любое другое инфекционное заболевание, ежегодно унося жизни более чем 700 000 детей в возрасте до пяти лет или около 2 000 каждый день. Это включает более 200 000 новорожденных. Почти все эти смерти можно предотвратить [20]. Витамин D, образующийся в тканях, отвечает за многие иммуномодулирующие действия витамина D. Эффекты витамина D в легких включают усиление секреции антимикробного пептида кателицидина, снижение продукции хемокинов, ингибирование активации дендритных клеток и изменение Т-клеток [5].

**Цель:** Исследование было направлено на определение концентрации витамина D в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и оценка их респираторного статуса.

**Материалы и методы:** случай - контроль. Исследование проведено на базе Областного перинатального центра города Семей, Республики Казахстан. В исследование вошли недоношенные новорожденные в количестве 228 детей. Получены информационные согласия от матерей новорожденных на участие в исследовании. Матери были проинформированы об обработке полученных данных, с последующей публикацией результатов исследований, без указания персональных данных. Критерии включения: недоношенные новорожденные (срок гестации от 22 недель до 37 недель). Критерии исключения: дети с пороками развития, генетическими заболеваниями, доношенные новорожденные. Анализ данных проводился с использованием пакета SPSS версии 20.0. Для проверки статистической значимости различий между группой «случаев» и «контролей» используется критерий  $\chi^2$  Пирсона, а отношение шансов рассчитывается с учетом 95% доверительного интервала. Непрерывные данные представлены в виде (M) и стандартного отклонения (CO).

**Результаты:** Мы сообщаем о сезонности преждевременных родов, антенатальной стероидной профилактики, содержании уровня витамина D, времени возникновения врожденной пневмонии, о длительности респираторной поддержки: ВВЛ, ИВЛ, назальные канюли, о частоте методик сурфактант заместительной терапии, а также среднее пребывание пациентов в отделении реанимации в группах с врожденной пневмонией и без врожденной пневмонии недоношенных новорожденных.

**Вывод:** Таким образом, по результатам нашего исследования, низкая концентрация витамина D в сыворотке крови может быть в значительной степени связана с пневмонией новорожденных.

**Ключевые слова:** врожденная пневмония, недоношенный новорожденный, витамин D.

## Abstract

**CLINICAL AND PROGNOSTIC FEATURES OF THE RESPIRATORY STATUS OF CONGENITAL PNEUMONIA IN PREMATURE NEWBORNS WITH VITAMIN D DEFICIENCY****Gulnara B. Taiorazova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8450-9204>**Aliya R. Alimbaeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5082-4636>**Sayat Z. Tanatarov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8958-8768>**Nazym M. Ailbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1700-9696>**Danara M. Imanmadiyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7772-9727>**Dinara O. Ahmetzhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0000-2535>**Manshuk N. Nazarbekova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1364-1512>**Yernar Ye. Dairbekov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5522-7312>**Arailym A. Kapanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5660-1460>**Duman Berikuly**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9738-7453>**Dinara Zh. Sabitova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7473-7126>**Yuri F. Lobanov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604><sup>1</sup> NJSC Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

According to WHO, pneumonia kills more children than any other infectious disease, annually claiming the lives of more than 700,000 children under the age of five, or about 2,000 every day. This includes more than 200,000 newborns. Almost all of these deaths can be prevented [20]. Vitamin D, which is formed in tissues, is responsible for many immunomodulatory actions of vitamin D. The effects of vitamin D in the lungs include increased secretion of the antimicrobial peptide cathelicidin, decreased production of chemokines, inhibition of activation of dendritic cells and changes in T cells [5].

**Objective:** The study was aimed at determining the concentration of vitamin D in the blood serum of premature newborns with congenital pneumonia and assessing their respiratory status.

**Materials and methods:** case - control. The study was conducted on the basis of the Regional Perinatal Center of Semey, Republic of Kazakhstan. The study included premature newborns in the number of 228 children. Informational consents were received from mothers of newborns to participate in the study. The mothers were informed about the processing of the received data, with the subsequent publication of the research results, without specifying personal data. Inclusion criteria: premature newborns (gestation period from 22 weeks to 37 weeks). Exclusion criteria: children with malformations, genetic diseases, full-term newborns. The data analysis was carried out using the SPSS package version 20.0. To check the statistical significance of the differences between the group of "cases" and "controls", the Pearson criterion  $\chi^2$  is used, and the odds ratio is calculated taking into account the 95% confidence interval. Continuous data is presented in the form of (M) and standard deviation (CO).

**Results:** We report on the seasonality of preterm labor, antenatal steroid prevention, vitamin D levels, the time of occurrence of congenital pneumonia, the duration of respiratory support: IVL, ventilator, nasal cannulas, the frequency of surfactant replacement therapy techniques, as well as the average stay of patients in the intensive care unit in groups with congenital pneumonia and without congenital pneumonia of premature newborns.

**Conclusion:** Thus, according to the results of our study, a low concentration of vitamin D in the blood serum may be largely associated with neonatal pneumonia.

**Keywords:** congenital pneumonia, premature newborn, vitamin D.

Түйіндеме

**Д ДӘРУМЕНІ ТАПШЫЛЫҒЫ БАР ШАЛА ТУЫЛҒАН  
НӘРЕСТЕЛЕРДЕГІ ТУА БІТКЕН ПНЕВМОНИЯНЫҢ ТЫНЫС АЛУ  
КҮЙІНІҢ КЛИНИКАЛЫҚ-БОЛЖАМДЫ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ****Гульнара Б. Тайоразова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8450-9204>**Алия Р. Алимбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5082-4636>**Саят З. Танатаров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8958-8768>**Назым М. Аильбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1700-9696>**Данара М. Иманмадиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7772-9727>**Динара О. Ахметжанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0000-2535>

**Маншук С. Назарбекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1364-1512>

**Ернар Е. Даирбеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5522-7312>

**Арайлым А. Капанова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5660-1460>

**Думан Берікұлы<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9738-7453>

**Динара Ж. Сабитова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7473-7126>

**Юрий Ф. Лобанов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

<sup>1</sup> «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Алтай мемлекеттік медицина университеті, Барнаул қ., Ресей Федерациясы.

ДДҰ мәліметтері бойынша, пневмония кез келген басқа жұқпалы ауруларға қарағанда көбірек балаларды өлтіреді, жыл сайын бес жасқа дейінгі 700 000-нан астам баланың немесе күн сайын шамамен 2 000 баланың өмірін қиады. Бұған 200 000-нан астам жаңа туған нәресте кіреді. Бұл өлімнің барлығын дерлік болдырмауға болады [20]. Өкпедегі D дәруменінің әсеріне микробқа қарсы кателицидин пептидінің секрециясының жоғарылауы, химокин өндірісінің төмендеуі, дендритті жасушалардың белсендірілуінің тежелуі және T жасушаларының өзгеруі жатады [5].

**Мақсаты:** зерттеу туа біткен пневмониясы бар шала туылған нәрестелердегі қан сарысуындағы D витаминінің концентрациясын анықтауға және олардың тыныс алу күйін бағалауға бағытталған.

**Материалдар мен әдістер:** жағдайды бақылау. Зерттеу Қазақстан Республикасы, Семей қаласының Облыстық перинаталдық орталығының базасында жүргізілді. Зерттеуге 228 нәрестеден тұратын шала туылған нәрестелер кірді. Зерттеуге қатысуға Жаңа туған аналардан ақпараттық келісім алынды. Аналарға алынған деректерді өңдеу, кейіннен зерттеу нәтижелерін жариялау, дербес деректерді көрсетпей-ақ хабарланды. Қосу критерийлері: шала туылған нәрестелер (жүктілік мерзімі 22 аптадан 37 аптаға дейін). Ерекшелік критерийлері: даму ақаулары, генетикалық аурулары бар балалар, толыққанды жаңа туған нәрестелер. Деректерді талдау SPSS 20.0 нұсқасының пакетін қолдана отырып жүргізілді. "Жағдайлар" тобы мен "бақылаулар" арасындағы айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығын тексеру үшін Пирсонның  $\sigma^2$  критерийі қолданылады, ал коэффициенттер коэффициенті 95% сенімділік аралығын ескере отырып есептеледі. Үздіксіз деректер (M) және стандартты ауытқу (Co) түрінде ұсынылған.

**Нәтижелері:** біз мерзімінен бұрын босанудың маусымдылығы, антенатальды стероидты профилактика, D дәрумені деңгейінің мөлшері, туа біткен пневмонияның пайда болу уақыты, тыныс алуды қолдаудың ұзақтығы туралы хабарлаймыз: ВВЛ, вентилятор, мұрын канулалары, беттік-белсенді заттарды алмастыратын терапия әдістерінің жиілігі, сондай-ақ пациенттердің туа біткен пневмониясы бар және туа біткен пневмониясы жоқ топтарда реанимация бөлімінде орташа болуы жаңа туған нәрестелер.

**Қорытынды:** осылайша, біздің зерттеу нәтижелері бойынша қан сарысуындағы D дәруменінің төмен концентрациясы жаңа туған нәрестелердің пневмониясымен айтарлықтай байланысты болуы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** туа біткен пневмония, шала туылған нәресте, D дәрумені.

#### Библиографическая ссылка:

Тайоразова Г.Б., Алимбаева А.Р., Танатаров С.З., Аильбаева Н.М., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Назарбекова М.С., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А., Берікұлы Д., Сабитова Д.Ж., Лобанов Ю.Ф. Клинико-прогностические особенности респираторного статуса врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с дефицитом витамина D // Наука и Здоровоохранение. 2023. 3(Т.25). С. 144-151. doi 10.34689/SH.2023.25.3.019

Taiorazova G.B., Alimbaeva A.R., Tanatarov S.Z., Ailbayeva N.M., Imanmadiyeva D.M., Ahmetzhanova D.O., Nazarbekova M.N., Dairbekov Ye.Ye., Kapanova A.A., Berikuly D., Sabitova D.Zh., Lobanov Yu.F. Clinical and prognostic features of the respiratory status of congenital pneumonia in premature newborns with vitamin D deficiency // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 144-151. doi 10.34689/SH.2023.25.3.019

Тайоразова Г.Б., Алимбаева А.Р., Танатаров С.З., Аильбаева Н.М., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Назарбекова М.С., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А., Берікұлы Д., Сабитова Д.Ж., Лобанов Ю.Ф. D дәрумені тапшылығы бар шала туылған нәрестелердегі туа біткен пневмонияның тыныс алу күйінің клиникалық-болжамды ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 144-151. doi 10.34689/SH.2023.25.3.019

#### Актуальность:

Пневмония убивает больше детей, чем любое другое инфекционное заболевание, ежегодно унося жизни более чем 700 000 детей в возрасте до пяти лет, или около 2 000 каждый день. Это включает более 200 000 новорожденных. Почти все эти смерти можно предотвратить. Во всем мире насчитывается более 1 400 случаев пневмонии на 100 000 детей, или 1 случай на 71 ребенка в год, при этом наибольшая

заболеваемость приходится на Южную Азию (2 500 случаев на 100 000 детей), а также в Западную и Центральную Африку (1 620 случаев на 100 000 детей).

Прогресс в снижении смертности от пневмонии у детей, в возрасте до пяти лет, был значительно медленнее, чем от других инфекционных заболеваний. С 2000 года смертность детей в возрасте до пяти лет от пневмонии снизилась на 55 процентов и в настоящее время составляет почти половину всех случаев смерти.

Около половины детских смертей от пневмонии связаны с загрязнением воздуха. Последствия загрязнения воздуха внутри помещений убивают больше детей во всем мире, чем загрязнение воздуха снаружи. В то же время около двух миллиардов детей в возрасте от 0 до 17 лет живут в районах, где загрязнение атмосферного воздуха превышает международные нормы.

Существуют дополнительные риски для здоровья и благополучия детей, связанные с пандемией COVID-19 и связанными с этим нарушениями в работе систем здравоохранения и жизни семей. В некоторых районах медицинские работники перегружены работой, а основных товаров (таких, как лечение кислородом) стало не хватать. Кроме того, благодаря усилиям по смягчению последствий передачи инфекции (например, блокировка и ограничения на поездки) сократилось обращение за медицинской помощью. Эти условия могут привести к более тяжелому заболеванию и более высокой смертности от детской пневмонии [19,20].

В неонатальном периоде недоразвитая иммунная система предрасполагает новорожденных, особенно недоношенных, к легочным инфекциям, что является основной причиной смерти. Защита от патогенов достигается за счет согласованных действий врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы. Новорожденные в значительной степени полагаются на свою врожденную иммунную защиту, поскольку их «образованный» адаптивный иммунитет полностью развивается только позже, в первые годы жизни. Младенцы, рожденные в срок, получают дополнительную защиту, обеспечиваемую материнскими антителами, передаваемыми им через плаценту. Однако, у крайне недоношенных детей, по существу, отсутствует трансплацентарная передача материнских антител, которая в основном происходит в третьем триместре беременности [13]. Пневмония представляет собой воспалительный легочный процесс, который может возникнуть в легком или быть очаговым осложнением смежного или системного воспалительного процесса. Нарушения проходимости дыхательных путей, а также альвеолярной вентиляции и перфузии часто возникают вследствие различных механизмов. Эти расстройства часто значительно изменяют газообмен и зависящий от них клеточный метаболизм во многих тканях и органах, которые определяют выживаемость и вносят вклад в качество жизни. Такие патологические проблемы, наложенные на основные трудности, связанные с переходом от внутриутробной к внеутробной жизни, создают критические проблемы для незрелого человеческого организма. Распознавание, профилактика и лечение этих проблем являются основными факторами ухода за новорожденными из группы высокого риска. Эта статья посвящена пневмонии, которая проявляется в течение первых 24 часов после рождения. Несмотря на то, что пневмония является важной причиной заболеваемости и смертности среди новорожденных, она остается сложной болезнью для своевременного выявления и лечения [18]. Истинная врожденная пневмония устанавливается уже при рождении. Он может установиться задолго до рождения или относительно

незадолго до рождения. Передача врожденной пневмонии обычно происходит одним из трех путей: Гематогенный, Восходящий [16]. Пневмония часто встречается у новорожденных, хотя сообщаемые показатели значительно различаются в зависимости от используемых диагностических критериев и характеристик изучаемой популяции. В большинстве отчетов указывается частота в диапазоне 5-50 на 1000 живорождений, с более высокими показателями при материнском хориоамнионите, недоношенности и наличии мекония в амниотической жидкости. Определение показателей смертности среди детей раннего возраста с врожденной пневмонией осложняется различиями в диагностических критериях и тщательностью поиска этого состояния. Среди младенцев с врожденной пневмонией, связанной с подтвержденной инфекцией, передающейся через кровь, смертность находится в диапазоне 5-10%, при этом показатели смертности новорожденных с очень низкой массой тела при рождении достигают 30%. Пневмония является фактором, способствующим 10-25% всех случаев смерти новорожденных в возрасте до 30 дней.

Существует консенсус в отношении того, что врожденная пневмония увеличивает следующие показатели: Хроническое заболевание легких, длительная потребность в респираторной поддержке, средний отит у детей, реактивное заболевание дыхательных путей, тяжесть последующих респираторных инфекций в раннем детстве, осложнения, сопутствующие этим состояниям. Значимые предикторы смертности у пациентов на ИВЛ включают следующее: Вес менее 2500 г, срок беременности менее 34 недель, Исходный артериальный рН менее 7,1, Шок, Легочное кровотечение, Апноэ, гипогликемия, нейтропения, Тромбоцитопения [6]. При врожденной пневмонии у недоношенных распространены повышенные требования к респираторной поддержке, такие как повышенная концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе, вентиляция с положительным давлением или постоянное положительное давление в дыхательных путях [10]. У младенцев с пневмонией может проявляться асимметрия дыхательных шумов и экскурсий грудной клетки, что предполагает утечку воздуха или эмфизематозные изменения, вторичные по отношению к частичной обструкции дыхательных путей. У новорожденных системные признаки, наблюдаемые при пневмонии, аналогичны признакам и симптомам, наблюдаемым при сепсисе или других тяжелых инфекциях. Системные результаты включают следующее: нестабильность температуры, сыпь, желтуха при рождении, тахикардия, непереносимость глюкозы, вздутие живота, гипоперфузия, олигурия [11]. Витамин D - это стероидный гормон, который играет важную роль в метаболизме костей и нервно-мышечных функциях. Понимание внекостных эффектов, таких как антипролиферативная, проапоптотическая и иммуномодулирующая функции витамина D, привело к изучению различных аспектов этого гормона [9]. За последние 20 лет внимание было сосредоточено на дефиците витамина D, общей

проблеме матери и ребенка, основанной на биологической связи между матерью и ребенком, и в этом контексте выявление перинатальный дефицит витамина D приобрел заметное значение. Период беременности подчеркивался как критический период, особенно с точки зрения внекостного воздействия витамина D, а последствия дефицита витамина D во время беременности для плода могут сохраняться на протяжении всего младенчества [17]. Респираторный дистресс-синдром (РДС) - наиболее распространенное респираторное заболевание у недоношенных детей. Считается, что наиболее важная роль в патофизиологии RDS обусловлена дефицитом сурфактанта и незрелостью легких. Синтез поверхностно-активных веществ регулируется многими гормонами, фактором роста и цитокины. Уже известно, что кортикостероиды играют определенную роль в синтезе сурфактанта и созревании легких. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что другой стероидный гормон, 25-гидроксивитамин D (1,25(OH)D), влияет на развитие легких плода и играет роль в морфогенезе легких и выработке сурфактанта [4].

**Цель:** Исследование было направлено на определение концентрации витамина D в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и оценка их респираторного статуса.

#### **Материалы и методы исследования.**

*Дизайн исследования:* случай - контроль.

*Материалы исследования:* Исследование проведено на базе Областного Перинатального Центра город Семей, Республика Казахстан в период 1 января 2021 года по 31 декабря 2021 года. В исследование вошли недоношенные новорожденные в количестве 228 детей. Сразу после рождения взяты образцы пуповинной крови в вакутейнер без наполнителя в объеме 5,0 мл. Затем данная пробирка помещалась в центрифугу Sky Line Centrefuge CM-6M, с параметрами 3000 оборотов, 3 минуты. Полученная сыворотка в объеме 1,0мл помещалась в пробирку «Eppendorf 1 ml», с последующим замораживанием в  $-20^{\circ}\text{C}$  и транспортировкой с соблюдением температуры охлаждения - в холодильной сумке с хладоэлементами в «Центр Научно-Исследовательской Лаборатории Медицинского Университета Семей», города Семей, Республики Казахстан. Проводился иммуноферментный анализ для количественного определения 25OH-D3. С использованием набора 25-ОН Витамин D общий ELISA – 96 проб. Demeditec 25-ОН витамин D общий ELISA является твердофазным иммуносорбентным ферментным анализом, выполненным на микропланшете. В течение первых 2 часов инкубации, при комнатной температуре, общий 25-ОН витамин D (D2 и D3), присутствующий в калибраторах, контролях и образцах, отделяется от связывающих белков сыворотки, чтобы соединиться со связывающими участками специфического моноклонального антитела. После 1 промывки, определенное количество 25-ОН витамина D, меченного биотином в присутствии пероксидазы хрена (HRP), вместе с немеченым 25-ОН витамином D2 и 25-ОН витамином D3, присутствует на

связывающих участках специфического моноклонального антитела. После 30 минутной инкубации при комнатной температуре, микропланшет промывается водой, чтобы остановить конкурирующую реакцию. Добавляется хромогенный раствор (ТМБ), затем инкубируется 15 минут. Реакция прекращается при добавлении останавливающего раствора, и затем продолжается считывание микротитровального планшета на соответствующей длине волны. Количество субстратного объема определяется колориметрическим путем при помощи изменения коэффициента поглощаемости, который обратно пропорционален концентрации общего 25-ОН витамина D (D2 и D3). Строится калибровочная кривая, а концентрации общего 25-ОН витамина D (D2 и D3) на образцах определяются интерполяцией дозы от калибровочной кривой. Использовался анализатор АИФР – 01 УНИПЛАН™.

Получены информированные согласия от матерей новорожденных на участие в исследовании. Матери были проинформированы об обработке полученных данных, с последующей публикацией результатов исследований, без указания персональных данных.

*Критерии включения:* недоношенные новорожденные (срок гестации от 22 недель до 37 недель). *Критерии исключения:* дети с ВПР, генетическими заболеваниями, доношенные новорожденные.

*Основная группа:* недоношенные новорожденные с врожденной пневмонией (76 новорожденных).

*Контрольная группа:* недоношенные новорожденные без врожденной пневмонии (152 новорожденных).

Статистический блок: Анализ данных проводился с использованием пакета SPSS версии 20.0. Для проверки статистической значимости различий между группой «случаев» и «контролей» используется критерий  $\chi^2$  Пирсона, а отношение шансов рассчитывается с учетом 95% доверительного интервала. Непрерывные данные представлены в виде (M) и стандартного отклонения (CO).

Исследование одобрено Локальной этической комиссией «Медицинский Университет Семей» Протокол № 2 от 28.10.2020 года.

#### **Результаты исследования:**

В наше исследование вошли 228 детей, основная группа составила 76 (33,3%) детей, контрольная группа - 152 (66,7%) новорожденных недоношенных детей.

Больше детей родилось в летнее время 77(33,8%), осенью родились 55 (24,1%) детей, весной родились 54 (23,7%) детей, зимой родились 42 (18,4%) детей. В основной группе чаще всего рождались осенью 25 (32,9%), летом родились 22 (28,9%) ребенка, зимой родились 15 (19,7%) детей, весной родились 14 (18,4%) детей. В контрольной группе чаще всего дети рождались летом 55 (36,2%), весной родились 40 (26,3%) детей, осенью родились 30 (19,7%) детей. Зимой родились 27 (17,8%).

Сезон рождения ребенка не был статистически важным фактором развития пневмонии у ребенка ( $\chi^2=5,863$ ,  $df=3$ ,  $p=0,118$ ). В таблице 1 описаны выше сказанные данные (Табл.1).



Таблица 1.

**Сезон рождения детей.**

(Table 1. The season of the birth of children).

	Зима	Весна	Лето	Осень	$\chi^2$ ; df; p
Основная группа	15 (19,7%)	14 (18,4%)	22 (28,9%)	25 (32,9%)	$\chi^2=5,863$ ; df=3; p=0,118
Контрольная группа	27 (17,8%)	40 (26,3%)	55 (36,2%)	30 (19,7%)	

**Аntenальная стероидная профилактика:**

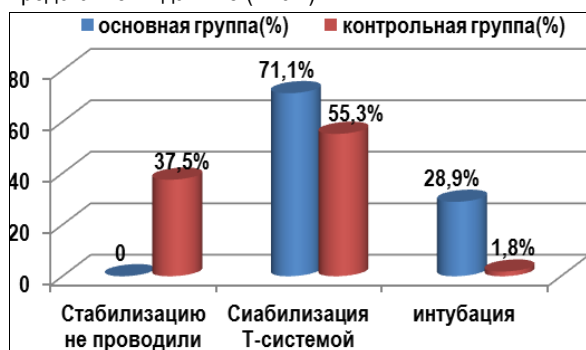
Полный курс антенатальных стероидов был у 40,4% пациентов, в основной группе полный курс антенатальных стероидов проводился у 44,7% детей, в контрольной группе полный курс антенатальных стероидов проводился у 38,2% детей. Неполный курс антенатальных стероидов был у 14,0% пациентов, в основной группе неполный курс антенатальных стероидов проводился у 23,7% детей, в контрольной группе неполный курс антенатальных стероидов проводился у 9,2% детей. Антенатальный курс стероидов не проводился у 45,6% детей, при этом в основной группе антенатальный курс стероидов не проводился у 31,6%, в контрольной группе антенатальный курс стероидов не проводился у 52,6%.

**Содержание уровня витамина D в пуповинной крови:**

Витамина D был равен 18,0 (95%ДИ:17,0-19,0) нг/мл CO=7,77, минимальный уровень был равен 1 нг/мл, максимальный уровень был равен 32 нг/мл. При этом в основной группе средний уровень 25(OH) D был равен 12,0 (95%ДИ:10,3-13,6) нг/мл CO=7,28, минимальный уровень был равен 1 нг/мл, максимальный уровень был равен 30 нг/мл. В контрольной группе средний уровень 25(OH) D был равен 21,0 (95%ДИ:20,1-22,0) нг/мл CO=6,07, минимальный уровень был равен 4 нг/мл, максимальный уровень был равен 32 нг/мл.

**Стабилизация новорожденных в родильном зале:**

Стабилизация в родильном зале Т-система [12,15], было у 60,5% детей, при этом в основной группе стабилизация Т-системой было у 71,1%, в контрольной у 55,3% детей. Интубация была у 14,5% детей, в основной группе интубация была у 28,9% детей, в контрольной группе интубация была у 7,2% детей. Стабилизация в родильном зале не проводили у 37,5% детей в контрольной группе. На рисунке 1 представлены данные (Рис.1).

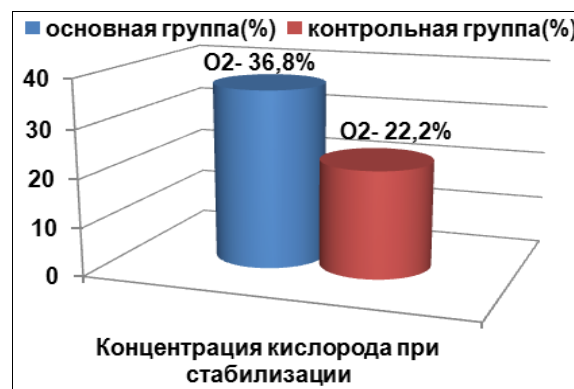


**Рисунок 1. Стабилизация новорожденных в родильном зале.**

(Figure 1. Stabilization of newborns in the delivery room).

Среднее время возникновения пневмонии в основной группе было равно 17,5 (95%ДИ: 13,9-21,0) часов CO=27,2, минимальное время было равно 0 часов, максимальное время было равно 72 часов.

Средняя концентрация кислорода при стабилизации была равна 27,1% (95%ДИ:25,5-28,6) CO=11,7, минимальный процент был равен 0, максимальный процент был равен 50. В основной группе средняя концентрация кислорода при стабилизации была равна 36,8% (95%ДИ: 35,0-38,6) CO=7,88, минимальный процент был равен 21, максимальный процент был равен 50. В контрольной группе средняя концентрация кислорода при стабилизации была равна 22,2% (95%ДИ: 20,6-23,8) CO=10,19, минимальный процент был равен 0, максимальный процент был равен 40. На рисунке 2 представлены данные (Рис.2).



**Рисунок 2. Концентрация кислорода (O2) при стабилизации в родильном зале.**

(Figure 2. Oxygen concentration (O2) during stabilization in the delivery room).

Средняя длительность вспомогательной вентиляции легких (ВВЛ) была равна 3,76 (95%ДИ:3,25-4,27) суток CO=3,91, минимальная длительность ВВЛ была равна 0, максимальная длительность ВВЛ была равна 21 суткам. Средняя длительность ВВЛ в основной группе была равна 5,68 (95%ДИ:4,59-6,77) суток CO=4,77, минимальная длительность ВВЛ была равна 0, максимальная длительность ВВЛ была равна 21 суткам. Средняя длительность ВВЛ в контрольной группе была равна 2,80 (95%ДИ: 2,32-3,28) суток CO=2,98, минимальная длительность ВВЛ была равна 0, максимальная длительность ВВЛ была равна 15 суткам.

Средняя длительность кислородотерапии через назальные канюли была равна 3,95 (95%ДИ:2,92-4,98) суток CO=7,89, минимальная длительность кислородотерапии была равна 0, максимальная длительность кислородотерапии была равна 66 суток. Средняя длительность кислородотерапии в основной группе была равна 8,75 (95%ДИ:6,01-11,49) суток CO=11,99, минимальная длительность кислородотерапии была равна 0, максимальная длительность кислородотерапии была равна 66 суткам. Средняя длительность кислородотерапии в контрольной группе была равна 1,55 (95%ДИ:1,20-1,91) суток CO=2,20, минимальная длительность

кислородотерапии была равна 0, максимальная длительность кислородотерапии была равна 14 суткам.

Средняя длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) была равна 2,53 (95%ДИ:1,75-3,31) суток  $CO=5,98$ , длительность ИВЛ была равна 0, максимальная была равна 49 суток. Средняя длительность ИВЛ в основной группе была равна 6,01 (95%ДИ:3,98-8,04) суток  $CO=8,88$ , длительность ИВЛ была равна 0, максимальная была равна 49 суток. Средняя длительность ИВЛ в контрольной группе была равна 0,78 (95%ДИ:0,41-1,16) суток  $CO=2,34$ , длительность ИВЛ была равна 0, максимальная была равна 16 суток. Наглядно данные представлены на рисунке 3 (Рис.3).

Среднее пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИИТН) было 6,83 (95%ДИ:5,66-8,01) суток  $CO=9,00$ , минимальное пребывание в ОРИИТН было 0, максимальное пребывание было 56 суток. Среднее пребывание в ОРИИТН основной группе было 12,33 (95%ДИ:9,56-



Рисунок 3. Длительность ВВЛ, ИВЛ, назальные канюли.  
(Figure 3. Duration of IVL, ventilator, nasal cannula).

Исследование было направлено на определение концентрации витамина D в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и оценка их респираторного статуса.

#### Обсуждение:

Исследование проведено в рамках докторской диссертации. В данном исследовании, случай-контроль мы сообщаем о сезонности преждевременных родов, антенатальной стероидной профилактики, содержании уровня витамина D, времени возникновения врожденной пневмонии, о длительности респираторной поддержки: ВВЛ, ИВЛ, назальные канюли, о частоте методик сурфактант заместительной терапии, а также среднее пребывание пациентов в отделении реанимации в группах с врожденной пневмонией и без врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных, рожденных в Перинатальном центре города Семей, Республики Казахстан. О значимой важности антенатальной стероидной терапии, при преждевременных родах для профилактики неонатальной смертности из-за осложнений преждевременных родов, описываются во многих систематических обзорах и метаанализах [8,15].

Авторами *El-Kassas G.M., El Wakeel M.A.* в своих исследованиях также описывали схожие результаты с нашим исследованием касательно витамина D, их

15,09) суток  $CO=12,10$ , минимальное пребывание в ОРИИТН было 2, максимальное пребывание было 56 суток. Среднее пребывание в ОРИИТН в контрольной группе было 4,09 (95%ДИ:3,26-4,91) суток  $CO=5,13$ , минимальное пребывание в ОРИИТН было 0, максимальное пребывание было 29 суток.

Сурфактант заместительная терапия инвазивным методом INSURE [14,15], проводилась у 14,9% детей, в основной группе у 35,5%, в контрольной группе у 4,6% детей. Сурфактант заместительная терапия не инвазивным методом LISA [1,15], проводилась у 41,2%, в основной группе у 38,2%, в контрольной группе у 42,8% детей. Сурфактант заместительная терапия не проводилась у 43,9%, в основной группе у 26,3%, в контрольной группе у 52,6% детей.

Один раз сурфактант был введен у 40,8% детей, в основной группе у 40,8%, в контрольной группе 40,8% детей. Два и более раз сурфактант был введен у 15,4% детей, в основной группе у 32,9%, в контрольной группе 6,6% детей. На рисунке 4 представлены данные (Рис.4).

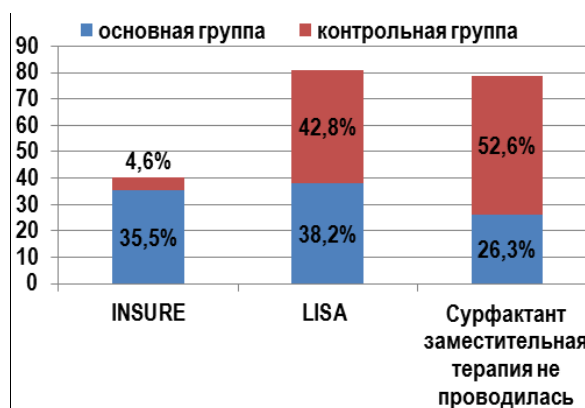


Рисунок 4. Сурфактант заместительная терапия.  
(Figure 4. Surfactant replacement therapy).

отличием было установление связи с воспалительными индикаторами [3]. Аналогичным образом *Lezhenko G. и другие* сообщали, что дети раннего возраста с низким уровнем витамина D подвержены риску развития пневмонии, данные совпадают с нашими результатами исследования. Мы также обнаружили значительно более низкие концентрации 25-ОН D в основной группе по сравнению с контрольной группой [7]. Результаты нашего исследования, направленного на изучение витамина D у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией показали, что уровень витамина D в сыворотке был значительно ниже у пациентов с врожденной пневмонией по сравнению с контрольной группой. Также недоношенные новорожденные с врожденной пневмонией, которые имели низкие уровни витамина D, требовали более высокие концентрации кислорода, проведения сурфактант заместительной терапии методом INSURE и инвазивную респираторную поддержку ИВЛ. В своих исследованиях случай-контроль, *Boskabadi H. и другие*, отметили также, что уровень витамина D в сыворотке у недоношенных детей был связан с респираторным статусом и осложнениями [2].

**Выводы:** Таким образом, по результатам нашего исследования, низкая концентрация витамина D в сыворотке крови может быть в значительной степени

связана с пневмонией новорожденных. Он также может предсказать потребность в ИВЛ и продолжительность пребывания в больнице при неонатальной пневмонии. Правильная организация пренатального и постнатального ведения недоношенных новорожденных позволит значительно снизить риск тяжёлых осложнений и смертности среди недоношенных детей. Применение антенатальной стероидной терапии до родов, адекватный лечебно-охранительный режим должны быть доминирующими аспектами при выхаживании преждевременно родившихся новорожденных.

#### Вклад авторов:

Тайоразова Г.Б.- поиск литературы, написание драфт версии, описательная часть, набор данных, переписка с редакцией журнала.

Алимбаева А.Р., Танатаров С.З., Лобанов Ю.Ф. - научное руководство, внесение замечаний в драфт версию, утверждение итоговой версии.

Аильбаева Н.М., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Назарбекова М.С., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А., Берікұлы Д., Сабитова Д.Ж.- формальный анализ, концепция и концептуализация.

**Финансирование:** Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

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

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

#### Литература:

1. Aldana-Aguirre J.C., Pinto M., Featherstone R.M., Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis // Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2017; 102(1): 17-23.
2. Boskabadi H., Mamoori G., et al. Serum level of vitamin D in preterm infants and its association with premature-related respiratory complications: a case-control study // Electron Physician. 2018. 25. 10(1):6208-6214.
3. El-Kassas G.M., El-Wakeel M.A., Elabd M.A., Kamhawy A.H., Atti M.A., El-Gaffar S.A.A., Hanafy S.K., Awadallah E. Vitamin D Status in Neonatal Pulmonary Infections: Relationship to Inflammatory Indicators // Open Access Maced J Med Sci. 2019; 14;7(23):3970-3974.
4. Fettah N., Zenciroğlu A., Dilli D., Beken S., Okumuş N. Is Higher 25-Hydroxyvitamin D Level Preventive for Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants? // American Journal of Perinatology. 2014;32(3): 247–250.
5. Hansdottir S., Monick M.M. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases // Vitam Horm. 2011; 86:217-237.
6. Iqbal Q., Younus M.M., Ahmed A., Ahmad I., Iqbal J., Charoo B.A., Ali S.W. Neonatal mechanical ventilation: Indications and outcome // Indian J Crit Care Med. 2015; 19(9): 523-527.

#### Контактная информация:

Тайоразова Гульнара Болатовна – докторант специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, F18P0F8, г. Семей, ул. Сосновая 37.

**E-mail:** gulnar-taiorazov@mail.ru

**Телефон:** 8 775 5512040

7. Lezhenko G., Pashkova O., Kraynya H. The vitamin D deficiency as a marker of risk of pneumonia among children under 3 years // Biological Markers and Guided Therapy. 2016. 3(1): 99-106.

8. Mwansa-Kambafwile J., Cousens S., Hansen T., Lawn J.E. Antenatal steroids in preterm labour for the prevention of neonatal deaths due to complications of preterm birth // Int J Epidemiol. 2010; 39(1): 122-133.

9. Özkan B., Döneray H. Non-skeletal effects of vitamin D // Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2011; 54: 99–119

10. Reuter S., Moser C., Baack M. Respiratory distress in the newborn // PEDIATR Rev. 2014; 35(10):417-428;

11. Sanjay S. Overview of Pneumonia. University at Buffalo, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences. 2022; <https://www.msmanuals.com/home/lung-and-airway-disorders/pneumonia/overview-of-pneumonia> (Дата обращения: 17.08.2022г.)

12. Schmölzer G.M., Kumar M., Pichler G., Aziz K., O'Reilly M., Cheung P.Y. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2013; 17: 347

13. Sharma A.A., Jen R., Butler A., Lavoie P.M. The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area // Clin Immunol. 2012; 145(1):61-68.

14. Stevens T.P., Harrington E.W., Blennow M., Soll R.F. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome // Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;2007(4):CD003063.

15. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Te Pas A., et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome // Update. Neonatology. 2019; 115(4):432-450.

16. Tesini B.L. Neonatal Pneumonia. University of Rochester School of Medicine and Dentistry. 2022; <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/infections-in-neonates/neonatal-pneumonia> (Дата обращения: 3.01.2022г.)

17. Thandrayen K., Pettifor J.M. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets // Endocrinol Metab Clin North Am 2010; 39(2): 303–320

18. Weinberger S.E., Cockrill B.A., Mandel J. Pneumonia // Principles of Pulmonary Medicine. 2019; 297–313.

19. Zaidi A.K.M., Ganatra H.A., Syed S. Effect of case management on neonatal mortality due to sepsis and pneumonia // BMC Public Health 2011; 11 (3): 13.

20. UNICEF: Monitoring the situation of children and women. Pneumonia. December 2022. <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia>. (Дата обращения: 03.01.2022г.)

Получена: 05 Декабря 2022 / Принята: 12 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.020

УДК 616-053.2-007.61:577.2

## ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С МАКРОСОМИЕЙ

Назым М. Аильбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1700-9696>

Алия Р. Алимбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5082-4636>

Саят З. Танатаров<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8958-8768>

Гульнара Б. Тайоразова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8450-9204>

Данара М. Иманмадиева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7772-9727>

Динара О. Ахметжанова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0000-2535>

Маншук С. Назарбекова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1364-1512>

Ернар Е. Даирбеков<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5522-7312>

Арайлым А. Капанова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5660-1460>

Думан Берікұлы<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9738-7453>

Оксана А. Юрковская<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

Юрий Ф. Лобанов<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Алтайский Государственный Медицинский Университет, г. Барнаул, Российская Федерация.

### Резюме

**Актуальность.** Макросомия, определяется как масса тела при рождении более 4000 г, независимо от гестационного возраста и встречается в 3-15% всех беременностей по всему миру. Дефицит витамина D во время беременности связан с повышенным риском гестационного диабета и преэклампсии, которые могут косвенно влиять на здоровье потомства.

**Цель.** Оценка роли витамина D, состояние здоровья детей первого года жизни рожденных с макросомией.

**Материалы и методы.** Проспективное исследование проводилось в период с января 2021 г. по апрель 2021 г. на клинической базе «Перинатальный центр города Семей». В исследование вошли доношенные новорожденные в количестве 258 детей. Получены информационные согласия от матерей новорожденных на участие в исследовании. Матери были проинформированы об обработке полученных данных, с последующей публикацией результатов исследований, без указания персональных данных. *Критерии включения:* доношенные дети с макросомией. *Критерии исключения:* дети с пороками, генетическими заболеваниями, недоношенные новорожденные.

Анализ данных проводился с использованием пакета SPSS версии 20.0. Для проверки статистической значимости различий между группой «случаев» и «контролей» использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона и Фишера, а отношение шансов рассчитывается с учетом 95% доверительного интервала. Непрерывные данные представлены в виде (Me) и стандартного отклонения (SD).

**Результаты.** По результатам анализа особенностей ранней адаптации новорожденных детей с дефицитом витамина D и состояние их здоровья в первый год жизни. Исследование показало, что выраженный дефицит витамина D в сыворотке был значительно ниже у пациентов с макросомией по сравнению с нормовесными детьми.

**Вывод.** Таким образом, по результатам нашего исследования, ранняя адаптация новорожденных детей с макросомией, проявлялась со значительными отличиями от детей с нормальным весом. В проспективном наблюдении детей с макросомией, также отмечалась паратрофия в первый год жизни.

**Ключевые слова:** макросомия, доношенный новорожденный, витамин D.

### Abstract

## A PROSPECTIVE STUDY ON THE ROLE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN CHILDREN BORN WITH MACROSOMIA

Nazym M. Ailbayeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1700-9696>

Aliya R. Alimbaeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5082-4636>

Sayat Z. Tanatarov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8958-8768>

Gulnara B. Taiorazova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8450-9204>

Danara M. Imanmadiyeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7772-9727>

**Dinara O. Ahmetzhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0000-2535>

**Manshuk N. Nazarbekova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1364-1512>

**Yernar Ye. Dairbekov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5522-7312>

**Arailym A. Kapanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5660-1460>

**Duman Berikuly**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9738-7453>

**Oxana A. Yurkovskaya**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

**Yuri F. Lobanov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

<sup>1</sup> NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

**Relevance:** Macrosomia is defined as a birth weight of more than 4000 g regardless of gestational age and occurs in 3-15% of all pregnancies worldwide [2,8,25]. Vitamin D deficiency during pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes and preeclampsia, which may indirectly affect the health of offspring [3,4,18].

**Objective:** To assess the role of vitamin D, the health status of children born with macrosomia in the first year of life.

**Materials and methods of research:** a prospective study. The study was conducted in the period from January 2021 to April 2021 at the clinical base "Semey Perinatal Center". The study included full-term newborns in the number of 258 children. Informational consents were received from mothers of newborns to participate in the study. The mothers were informed about the processing of the received data, with the subsequent publication of the research results, without specifying personal data. *Inclusion criteria:* full-term children with macrosomia. *Exclusion criteria:* children with defects, genetic diseases, premature newborns.

The data analysis was carried out using the SPSS package version 20.0. To check the statistical significance of the differences between the group of "cases" and "controls", the Pearson and Fisher criterion  $\chi^2$  was used, and the odds ratio is calculated taking into account the 95% confidence interval. Continuous data is presented in the form of (Me) and standard deviation (CD).

**Results:** Based on the analysis of the features of early adaptation of newborns with vitamin D deficiency and their health status in the first year of life. The study showed that the pronounced vitamin D deficiency in serum was significantly lower in patients with macrosomia compared to normal-weight children.

**Conclusion:** Thus, according to the results of our study, the early adaptation of newborn children with macrosomia was manifested with significant differences from children with normal weight. In a prospective follow-up of children with macrosomia, paratrophy was also noted in the first year of life.

**Keywords:** macrosomy, full-term newborn, vitamin D.

Түйіндеме

## МАКРОСОМИЯМЕН ТУЫЛҒАН БАЛАЛАРДАҒЫ D ДӘРУМЕНІ ТАПШЫЛЫҒЫНЫҢ РӨЛІН ПРОСПЕКТИВТІК ЗЕРТТЕУ

**Назым М. Аильбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1700-9696>

**Алия Р. Алимбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5082-4636>

**Саят З. Танатаров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8958-8768>

**Гульнара Б. Тайоразова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8450-9204>

**Данара М. Иманмадиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7772-9727>

**Динара О. Ахметжанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0000-2535>

**Маншук С. Назарбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1364-1512>

**Ернар Е. Даирбеков**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5522-7312>

**Арайлым А. Капанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5660-1460>

**Думан Берікұлы**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9738-7453>

**Оксана А. Юрковская**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

**Юрий Ф. Лобанов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

<sup>1</sup> «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Алтай мемлекеттік медицина университеті, Барнаул қ., Ресей Федерациясы.

**Өзектілігі:** Макросомия жүктілік жасына қарамастан 4000 г-нан асатын дене салмағы ретінде анықталады және бүкіл әлем бойынша жүктіліктің 3-15% - встречается кездеседі [2,8,25]. Жүктілік кезіндегі D витаминінің жетіспеушілігі гестациялық қант диабеті мен преэклампсия қаупінің жоғарылауымен байланысты, бұл ұрпақтың денсаулығына жанама әсер етуі мүмкін [3,4,18].

**Мақсаты:** D витаминінің рөлін бағалау, макросомиямен туылған балалардың өмірінің бірінші жылындағы денсаулық жағдайы.

**Зерттеу материалдары мен әдістері:** перспективалық зерттеу. Зерттеу 2021 жылғы қаңтар мен 2021 жылғы сәуір аралығында "Семей қаласының перинаталдық орталығы" клиникалық базасында жүргізілді. Зерттеуге 258 нәрестеден тұратын толық мерзімді жаңа туған нәрестелер кірді. Зерттеуге қатысуға Жаңа туған аналардан ақпараттық келісім алынды. Аналарға алынған деректерді өңдеу, кейіннен зерттеу нәтижелерін жариялау, дербес деректерді көрсетпей-ақ хабарланды.

**Қосу критерийлері:** макросомиясы бар толық мерзімді балалар. **Ерекшелік критерийлері:** ақаулары, генетикалық аурулары бар балалар, шала туылған нәрестелер.

Деректерді талдау SPSS 20.0 нұсқасының пакетін қолдана отырып жүргізілді. "Жағдайлар" тобы мен "бақылаулар" арасындағы айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығын тексеру үшін Пирсон мен Фишердің  $\sigma^2$  критерийі қолданылды, ал коэффициент коэффициенті 95% сенімділік аралығымен есептеледі. Үздіксіз деректер (IU) және стандартты ауытқу (CD) түрінде ұсынылған.

**Нәтижелер:** D дәрумені тапшылығы бар жаңа туған нәрестелердің ерте бейімделу ерекшеліктерін және олардың өмірінің бірінші жылындағы денсаулық жағдайын талдау нәтижелері бойынша. Зерттеу қалыпты балалармен салыстырғанда макросомиямен ауыратын науқастарда қан сарысуындағы D дәруменінің жетіспеушілігі айтарлықтай төмен екенін көрсетті.

**Қорытынды:** осылайша, біздің зерттеу нәтижелері бойынша макросомиясы бар жаңа туған нәрестелердің ерте бейімделуі қалыпты салмақтағы балалардан айтарлықтай айырмашылықтармен көрінді. Макросомиясы бар балаларды перспективалық бақылауда өмірдің бірінші жылында паратрофия да байқалды.

**Түйін сөздер:** макросомия, толыққанды жаңа туған нәресте, D дәрумені.

#### Библиографическая ссылка:

Аильбаева Н.М., Алимбаева А.Р., Танатаров С.З., Тайоразова Г.Б., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Назарбекова М.С., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А., Берікұлы Д., Юрковская О.А., Лобанов Ю.Ф. Проспективное исследование роли дефицита витамина D у детей, рожденных с макросомией // Наука и Здравоохранение. 2023. 3(Т.25). С. 152-158. doi 10.34689/SH.2023.25.3.020

Ailbayeva N.M., Alimbaeva A.R., Tanatarov S.Z., Taiorazova G.B., Imanmadiyeva D.M., Ahmetzhanova D.O., Nazarbekova M.N., Dairbekov Ye. Ye., Kapanova A.A., Berikuly D., Yurkovskaya O.A., Lobanov Yu.F. A prospective study on the role of vitamin D deficiency in children born with macrosomia // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 152-158. doi 10.34689/SH.2023.25.3.020

Аильбаева Н.М., Алимбаева А.Р., Танатаров С.З., Тайоразова Г.Б., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Назарбекова М.С., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А., Берікұлы Д., Юрковская О.А., Лобанов Ю.Ф. Макросомиямен туылған балалардағы D дәрумені тапшылығының рөлін проспективтік зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 152-158. doi 10.34689/SH.2023.25.3.020

#### Актуальность:

Масса тела при рождении является важным показателем статуса питания и развития новорожденных и играет важную роль в выживании младенцев, развитии детей и сердечно-метаболических заболеваниях взрослых [21]. Для роста костей и иммунной функции вместе с витамином К2 витамин D играет важную роль. Недостаточное содержание витамина D вызывает дисгармоничное развитие, что приводит к паратрофии и деформацию костей (рахит). Дефицит витамина D во время беременности связан с более высоким риском выкидыша, макросомии и кесарева сечения, а также более высоким риском развития у ребенка астмы, языковых трудностей и аутизма. Дотация витамина D во время беременности снижает частоту вторичного гиперпаратиреоза, а также повышает умственные и психомоторные показатели младенцев. Дефицит витамина D у беременных увеличивает риск развития у ребенка значительных языковых трудностей [21,22]. Недостаточность витамина D в антенатальном периоде был связан с

почти в 4 раза большей вероятностью признаков, связанных с аутизмом и другими неврологическими расстройствами [24], а дефицит при рождении был связан с повышенным риском аутизма в другом небольшом исследовании. анализ образцов крови детей с аутизмом и их типичных пар братьев и сестер [15]. Когда у матерей циркулирующая концентрация 25(OH)D превышает 30 нг/мл, их дети имеют более высокие умственные и психомоторные показатели, чем у матерей с концентрацией 20 нг/мл [14]. Витамин D является важным питательным веществом, которое метаболизируется в организме с образованием активного метаболита (1,25(OH)<sub>2</sub>D) с гормоноподобной активностью и весьма разнообразными ролями в клеточных функциях. Дефицит витамина D является распространенным, но легко предотвратимым нарушением питания. Появляющиеся данные демонстрируют важность достаточных концентраций витамина D в течение внутриутробной жизни с дефицитом, приводящим к долгосрочным последствиям во взрослом возрасте [11].

Грудное молоко является естественным первым прикормом для младенцев, считается лучшим источником питания для нормальных новорожденных в первые месяцы жизни и обеспечивает оптимальное питание и защиту здоровья в течение первых шести месяцев, после чего грудное молоко продолжают получать вместе с прикормом с шести до 12 месяцев почти для всех младенцев. Однако молоко здоровых кормящих женщин содержит низкую концентрацию витамина D, что приводит к плохому источнику витамина D для исключительно грудного вскармливания [6,13,16].

Паратрофия - это заболевание, характеризующееся избыточной массой тела, имеющее хроническое течение. Заболевание характеризуется избыточным отклонением жировой ткани. У детей раннего возраста с диагнозом паратрофия отмечается увеличение нормы массы тела на 10% и выше. Выделяют три степени патологии у детей диагностируемые в первый год жизни. Первая степень увеличение массы тела на 12-20%. Вторая степень на 20-30% и третья степень — увеличение более 31% [9]. Исследования показали, что пищевой статус витамина D влияет на антропометрические показатели новорожденных, развитие костей, электролитный баланс, иммунную функцию и когнитивную функцию [20,12,5]. Дети, находящиеся на исключительно грудном вскармливании, зависят от воздействия солнечного света и поступления витамина D с грудным молоком. Однако исследования показали, что содержание витамина D в грудном молоке низкое, что увеличивает риск дефицита витамина D у детей, проживающих в районах с недостаточным солнечным светом [10], имеет солнечные районы; таким образом, считается, что у младенцев меньше проблем с дефицитом витамина D. Однако распространенность дефицита витамина D, а также факторы, влияющие на нутритивный статус витамина D у детей до года, остаются неясными. В этом исследовании изучался статус витамина D у детей первого года жизни и связанные с ним факторы.

**Цель:** Оценка роли витамина D и состояния здоровья детей первого года жизни рожденных с макросомией.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось в рамках диссертационной работы, «Клинико-прогностические особенности дефицита витамина D и микроэлементов у новорожденных с макросомией, состояние их здоровья в первый год жизни» в период с января 2021 г. по декабрь 2021 года на клинической базе «Перинатальный центр город Семей», Республика Казахстан.

В исследование вошли доношенные новорожденные в количестве 258 детей. Получены информационные согласия от матерей новорожденных на участие в исследовании. Матери были проинформированы об обработке полученных данных, с последующей публикацией результатов исследований, без указания персональных данных.

**Критерии включения:** доношенные дети с макросомией (срок гестации от 37 недель до 42 недель).

**Критерии исключения:** дети с врожденными пороками развития, генетическими заболеваниями, недоношенные новорожденные.

**Основная группа:** новорожденные дети с крупным весом (4000г и более) - 50 новорожденных

**Контрольная группа:** доношенные новорожденные с нормальным весом(2500-4000гр) - 50 новорожденных

Анализ данных проводился с использованием пакета SPSS версии 20.0. Для проверки статистической значимости различий между группой «случаев» и «контролей» использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона и Фишера, а отношение шансов рассчитывается с учетом 95% доверительного интервала. Непрерывные данные представлены в виде (Me) и стандартного отклонения (SD).

**Дизайн исследования:** проспективное исследование.

Сразу после рождения взяты образцы пуповинной крови в вакутейнер с активатором свертывания и разделительным гелем в объеме 5,0 мл. Затем данная пробирка помещалась в центрифугу Sky Line Centrifuge CM-6M, с параметрами 3000 оборотов, 3 минуты. Полученная сыворотка в объеме 1,0мл помещалась в пробирку «Eppendorf 1 ml», с последующим замораживанием в  $-20^{\circ}\text{C}$  и транспортировкой с соблюдением температуры охлаждения- в холодильной сумке с хладоэлементами в «Центр Научно-Исследовательской Лаборатории Медицинского Университета Семей», города Семей, Республики Казахстан. Проводился иммуноферментный анализ для количественного определения 25ОН-D3. С использованием набора 25-ОН Витамин D общий ELISA – 96 проб. Demeditec 25-ОН витамин D общий ELISA является твердофазным иммуносорбентным ферментным анализом, выполненным на микропланшете. В течение первых 2 часов инкубации, при комнатной температуре, общий 25-ОН витамин D (D2 и D3), присутствующий в калибраторах, контролях и образцах, отделяется от связывающих белков сыворотки, чтобы соединиться со связывающими участками специфического моноклонального антитела. После 1 промывки, определенное количество 25-ОН витамина D, меченного биотином в присутствии пероксидазы хрена (HRP), вместе с немеченным 25-ОН витамином D2 и 25-ОН витамином D3, присутствует на связывающих участках специфического моноклонального антитела. После 30 минутной инкубации при комнатной температуре, микропланшет промывается водой, чтобы остановить конкурирующую реакцию. Добавляется хромогенный раствор (ТМБ), затем инкубируется 15 минут. Реакция прекращается при добавлении останавливающего раствора, и затем продолжается считывание микротитровального планшета на соответствующей длине волны. Количество субстратного объема определяется колориметрическим путем при помощи изменения коэффициента поглощаемости, который обратно пропорционален концентрации общего 25-ОН витамина D (D2 и D3). Строится калибровочная кривая, а концентрации общего 25-ОН витамина D (D2 и D3) на образцах определяются интерполяцией дозы от калибровочной кривой. Использовался анализатор АИФР – 01 УНИПЛАН™.



Получены информационные согласия от матерей новорожденных на участие в исследовании. Матери были проинформированы об обработке полученных данных, с последующей публикацией результатов исследований, без указания персональных данных.

*Исследование одобрено Локальной этической комиссией «Медицинский Университет Семей» Протокол №1.1 от 25.09.2020 года.*

#### Результаты исследования:

##### Общие характеристики

В настоящее исследование было включено 258 новорожденных, в основную группу вошли 86 (33,3%) детей, в контрольную группу вошли 172 (66,7%) детей. При этом, в основной группе мужской пол составил 43 (50%) детей, а в контрольной группе 80 (46,5%), женский пол в основной группе так же - 43 (50%), в контрольной группе мужской пол составил 92 (53,5%). Средний вес детей при рождении был в основной группе 4361,3 (95%ДИ:4296,5-4425,9) грамм  $CO=301,6$ , минимальный вес был 4000 грамм, максимальный вес был 5210 грамм. Средний вес детей в контрольной группе при рождении был 3302,8 (95%ДИ:3243,3-3362,2) грамм  $CO=395,2$ , минимальный вес детей при рождении в этой группе был 2500,0 грамм, максимальный вес 3990,0 грамм. По длине тела при рождении новорожденного данные распределились следующим образом: средний рост детей при рождении был в основной группе 54,3 (95%ДИ:53,8-54,9) см  $CO=2,44$ , минимальный рост был 50 см, максимальный рост был 62 см. Средний рост в контрольной группе был 52,9 (95%ДИ:52,5-53,2) см  $CO=2,40$ , минимальный рост был 47 см, максимальный рост был 58 см.

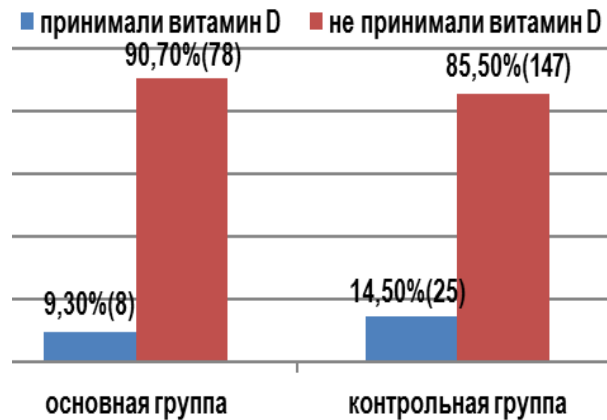
В ходе нашего исследования, так как мать является основным источником витамина D для плода, мы решили проверить данные о приеме витамина D матери во время беременности. В основной группе принимали витамина D 8 (9,3%) женщин, а в контрольной группе 25(14,5%) женщин, не принимали витамин D во время беременности в основной группе 78(90,7%) женщин, а в контрольной группе 147(85,5%) женщин. Данные результатов статистически не значимы  $p < 0,162$ . На рисунке представлены данные (Рис.1).

Средний уровень 25(OH) D был равен в основной группе 13,2 (95%ДИ:11,7-14,6) нг/мл  $CO=6,7$ , минимальный уровень был равен 1,3 нг/мл, максимальный уровень был равен 35,1 нг/мл. В контрольной группе средний уровень 25(OH) D был равен 21,3 (95%ДИ:19,5-23,1) нг/мл  $CO=12,1$ , минимальный уровень был равен 0,5 нг/мл, максимальный уровень был равен 44,2 нг/мл.

Температурная нестабильность ребенка в периоде ранней адаптации встречалась всего в 18(7,0%) в общей группе, в группе с макросомией 9(10,4%), в группе контроля 9(5,2%). Данные статистически не значимы  $p < 0,1$ .

При проведении нейросонографии (НСГ) отмечались отклонения в обеих группах и составило

44(17,0%), не было отклонений в общем количестве 214(83,0%) детей. В основной группе отклонения на НСГ были у 32(37,2%) детей, тогда как в контрольной группе у 12(7,0%) детей. Отклонения на НСГ не отмечались в основной группе у 54 (62,8%) детей, в контрольной группе 160(93,0%). Разница статистически значима  $p < 0,001$ .



**Рисунок 1. Прием витамина D во время беременности.**

(Figure 1. Taking vitamin D during pregnancy).

При проведении аудиоскрининга с результатом «ПРОШЕЛ» в общем составило в количестве 230(89,1%) новорожденных, из них в основную группу вошли 65(75,5%) детей, а в контрольную 165(96,0%). По результату аудиоскрининга «НЕ ПРОШЕЛ» в общем составило 28(10,9%) новорожденных, из них основную группу составило 21(24,5%), а контрольную группу составили 7(4,0%) новорожденных. Разница статистически значима  $p < 0,001$ .

В период наблюдения за детьми первого года жизни на диспансерном учете у врачей всего состояло 121 (46,9%) ребенка, в группе с макросомией 59 (68,6%) детей, нормовесные составили 62 (36,0%). Не состояли на диспансерном учете всего 137(53,1%) детей, крупные дети составили 27(31,4%), нормовесных было 110(64,0%). Разница статистически значима  $p < 0,001$ .

Паратрофия встречалась в 61(23,7%) в общей группе, в группе с макросомией была диагностирована в 1 год у 48(55,8%), в группе с нормовесными в 13(7,6%), не была диагностирована в общем количестве 197(76,3%), в основной группе не было 38(44,2%), в контрольной группе 159(92,4%). Разница статистически значима  $p < 0,001$ . В таблице 1 представлены данные. (Табл.1).

По виду питания на грудном вскармливании в основной группе были 49(56,9%) детей, в контрольной группе 137(79,6%), на искусственном вскармливании в основной группе были 7(8,1%) детей, в контрольной группе 8(4,6%) детей. На смешанном вскармливании в основной группе было 30(34,9%) детей, в контрольной группе 27(15,7%) детей. Данные явились статистически значимыми  $p < 0,001$ . На рисунке 2 представлены данные (Рис.2).

Таблица 1.

Ранняя адаптация и состояние здоровья в 1 год.  
(Table 1. Early adaptation and health status in 1 year).

Переменная		Основная группа (абс.число/%)	Контрольная группа (абс.число/%)	итого	р
Д учет у врачей	да	59(68,6%)	62(36,0%)	121(46,9%)	0,001
	нет	27(31,4%)	110(64,0%)	137(53,1%)	
Паратрофия в 1 год	да	48(55,8%)	13(7,6%)	61(23,7%)	0,001
	нет	38(44,2%)	159(92,4%)	197(76,3%)	
Температурная нестабильность ребенка	да	9(10,4%)	9(5,2%)	18(7,0%)	0,1
	нет	77(89,6%)	163(94,8%)	240(93,0%)	
НСГ (отклонения)	да	32(37,2%)	12(7,0%)	44(17,0%)	0,001
	нет	54(62,8%)	160(93,0%)	214(83,0%)	
Аудиоскрининг в родильном доме	прошел	65(75,5%)	165(96,6%)	230(89,1%)	0,001
	не прошел	21(24,5%)	7(4,0%)	28(10,9%)	

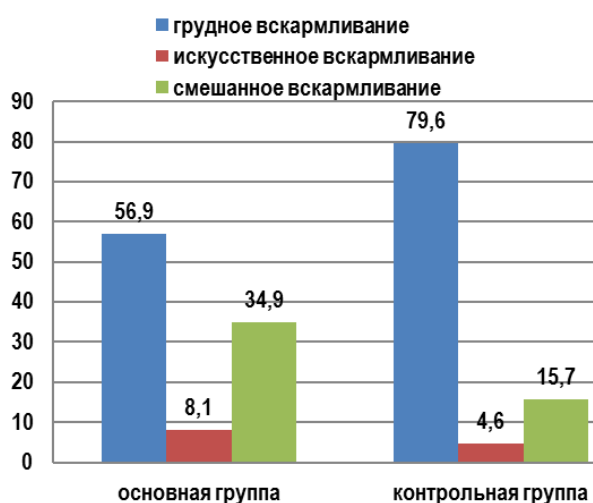


Рисунок 2. Вид вскармливания.  
(Figure 2. Type of feeding).

**Обсуждение:**

Исследование проводилось в рамках диссертационной работы «Клинико-прогностические особенности дефицита витамина D и микроэлементов у новорожденных с макросомией, состояние их здоровья в первый год жизни» в период с января 2021 г. по декабрь 2021 г. на клинической базе «Перинатальный центр город Семей» и в Реабилитационном центре «Тоқтамыс». В данном проспективном исследовании, сообщаем об особенностях ранней адаптации новорожденных детей с дефицитом витамина D: прием матерей в период беременности препаратов витамина D, температурной нестабильности после рождения, данные нейросонографии, результаты аудиоскрининга, а также о заболевании как паратрофия и диспансерное наблюдение на участке после выписки. Результаты схожих исследований описываются многими авторами *Gu S. и соавторы* также *Song X. и соавторы*, но в отличии от нашего исследования в данных исследованиях также исследовались факторы риска макросомии и связь их с долгосрочными последствиями [7,19]. *Woltamo D.D. и соавторы* также оценили прогностические последствия макросомии и крупного для гестационного возраста в Эфиопии. Авторы отметили, что физические упражнения матерей и потребление фруктов и молочных продуктов были

важными предикторами макросомии плода. Следовательно, поставщики медицинских услуг могут использовать эти факторы в качестве инструмента скрининга для прогнозирования, ранней диагностики и своевременного вмешательства в отношении макросомии плода и ее осложнений, в нашем исследовании в отличии от вышесказанного, мы оценивали прием препаратов витамина D в период беременности [23]. *Anand N.K. и соавторы* описывали НСГ у детей с гипоксически - ишемической энцефалопатией, с асфиксией и эхографические отклонения, предположительно указывающие на отек и ишемию головного мозга, наблюдались в 86% (n = 129) случаев, в отличии от их исследования мы брали макросомных детей и детей с нормальным весом и оценивали их данные НСГ где имели место отклонения от нормы у 44(17,0%) новорожденных [1]. Полученные результаты нашего исследования, совпадают с литературными данными авторами разных стран.

**Вывод:**

Таким образом по результатам особенностей ранней адаптации новорожденных детей с дефицитом витамина D и состояние их здоровья в первый год жизни статистически значимыми явились: прием матерей в период беременности препаратов витамина D, данные нейросонографии, результаты аудиоскрининга, а также заболевания как паратрофия. Вид вскармливания был статистически не значим. Результаты нашего исследования показали, что ранняя адаптация новорожденных детей с макросомией проявлялась со значительными отличиями от детей с нормальным весом. В проспективном наблюдении детей с макросомией, также отмечалась паратрофия в первый год жизни. Для того чтобы снизить частоту рождаемости детей с макросомией и их фоновые заболевания, также ранние и поздние перинатальные исходы, думаем о необходимости антенатальной профилактики витамином D. Для подтверждения данного утверждения необходимо проведение рандомизированных контролируемых испытаний.

**Вклад авторов:**

*Аильбаева Н.М.*- поиск литературы, написание драфт версии, описательная часть, набор данных, переписка с редакцией журнала.

Алимбаева А.Р., Танатаров С.З., Лобанов Ю.Ф. - научное руководство, внесение замечаний в драфт версии, утверждение итоговой версии.

Тайоразова Г.Б., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Назарбекова М.С., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А., Берікұлы Д., Сабитова Д.Ж.- формальный анализ, концепция и концептуализация.

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

**Финансирование:** Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

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

#### Литература:

1. Anand N.K., Gupta A.K., Lamba I.M. Neurosonographic abnormalities in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy // *Indian Pediatr.* 1994 Jul;31(7):767-774.
2. Asplund C.A., Seehusen D.A., Callahan T.L., Olsen C. Percentage change in antenatal body mass index as a predictor of neonatal macrosomia // *Ann Fam Med.* 200. 6:550–4.
3. Brannon P.M. Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: beyond bone health and growth // *Proceedings of the Nutrition Society.* 2012;(71): 205-212.
4. Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N., Holick M.F., Powers R.W., Roberts J.M. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2007. (92): 3517–3522.
5. Bouvard B., Annweiler C., Sallé A., Beauchet O., Chappard D., Audran M., Legrand E. Extraskeletal effects of vitamin D: Facts, uncertainties, and controversies // *Jt. Bone Spine.* 2011. 78:10–16.
6. Dawodu A., Tsang R.C. Maternal vitamin D status: Effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants // *Adv. Nutr.* 2012; 3: 353–361.
7. Gu S., An X., Fang L. et al. Risk factors and long-term health consequences of macrosomia: a prospective study in Jiangsu Province // *China // J Biomed Res.* 2012 Jul; 26(4):235-240.
8. Harvey L., van Elburg R., van der Beek E.M. Macrosomia and large for gestational age in Asia: One size does not fit all // *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Jun; 47(6):1929-1945.
9. Henry F.P. A case of myxedematoid dystrophy. Paratrophy // *The Journal of Nervous and Mental Disease.* 1991. 16(3): 154-162.
10. Hoogenboezem T., Degenhart H., et al. Vitamin D metabolism in breast-fed infants and their mothers // *Pediatric Res.* 1989;25:623.
11. Ideraabdullah Folami Y, Belenchia Anthony M, Rosenfeld Cheryl S, Kullman Seth W, et al. Maternal vitamin D deficiency and developmental origins of health and disease (DOHaD) // *Journal of Endocrinology.* May

2019; 241(2):65–80.

12. Martin C.R., Ling P.-R., Blackburn G.L. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula // *Nutrients.* 2016. 8:279.

13. Mohamed H.J.J., Rowan A., Fong B., Loy S.-L. Maternal serum and breast milk vitamin D levels: Findings from the Universiti Sains Malaysia Pregnancy Cohort Study // *PLoS ONE.* 2014. 9:e100705.

14. Morales E.G., Llop M., Rodríguez-Bernal S., Tardón C., Riaño A. Circulating 25-Hydroxyvitamin D-3 in Pregnancy and Infant Neuropsychological Development. *Pediatrics.* 2012; 130. e913-e920. 10.1542.

15. Nevison C.D. A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors // *Environ Health.* 2014 Sep 5. 13:73.

16. Pilz S., Zittermann A., Obeid R., et al. The role of vitamin D in fertility and during pregnancy and lactation: A review of clinical data // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018.15:2241.

17. Principi N., Esposito S. Vitamin D Deficiency During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders Development. *Front Psychiatry.* 2020 Jan 31;10: 987.

18. Senti J., Thiele D.K., Anderson C.M. Maternal vitamin D status as a critical determinant in gestational diabetes // *Journal of Obstetric Gynecologic and Neonatal Nursing.* 2012. 41: 328-338.

19. Song X., Shu J., Zhang S., et al. Pre-Pregnancy Body Mass Index and Risk of Macrosomia and Large for Gestational Age Births with Gestational Diabetes Mellitus as a Mediator: A Prospective Cohort Study in Central China. *Nutrients.* 2022 Mar 3;14(5):1072.

20. Wagner C.L., Taylor S.N., Johnson D.D., Hollis B.W. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: Emerging concepts // *Women's Health.* 2012. 8: 323–340.

21. Wen J., Kang C., Wang J., et al. Association of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in second and third trimester with risk of macrosomia // *Sci Rep.* 2018 Apr 18;8(1):6169.

22. Whitehouse A.J., Holt B.J. et al. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development // *Pediatrics.* 2012 Mar. 129(3):485-93.

23. Woltamo D.D., Meskele M., Workie S.B. Determinants of fetal macrosomia among live births in southern Ethiopia: a matched case-control study // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022. 22: 465.

24. Wu D.M., Wen X., Han X.R., et al. Relationship Between Neonatal Vitamin D at Birth and Risk of Autism Spectrum Disorders: the NBSIB Study // *J Bone Miner Res.* 2018 Mar;33(3):458-466.

25. Zheng W., Zhang L., Tian Z.H., et al. Analysis of population attributable risk of large for gestational age // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2019 Dec 25. 54(12):833-839.

#### Контактная информация:

**Аильбаева Назым Муратбековна** – докторант специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, F17Y2M8, г. Семей, ул. Дастановна 28В

**E-mail:** muratbekkyzy.nazym@mail.ru

**Телефон:** 8 775 8327044

Received: 17 April 2023 / Accepted: 22 June 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.021

UDC 616.5-002.2

## PSYCHO-EMOTIONAL STRESS IN MOTHER OF CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

**Assiya A. Kussainova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

**Yerbol M. Nurkatov**<sup>2\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4310-8666>

**Laura T. Kassym**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

**Almas A. Kussainov**<sup>3</sup>,

**Ak-Uke S. Rakisheva**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9270>

**Natalya A. Mukisheva**<sup>4</sup>,

**Almira K. Akhmetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8938-3401>

**Zhanar A. Sakenova**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> School of Medicine, Nazarbayev University, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> SCE on the REM "Ekibastuz city hospital", Ekibastuz, Republic of Kazakhstan.

### Summary

**Introduction.** Atopic dermatitis is a chronic relapsing inflammatory skin disease characterized by the appearance of eczematous and lichenoid rashes, as well as severe itching. This disease can cause psychological problems, both in the child himself and in his parents. Difficulties in caring for a child with atopic dermatitis can lead to emotional exhaustion in the mother, provoking symptoms of depression and anxiety.

**The purpose** of our study was to investigate the relationship of anxiety and depression of mothers with clinical and anamnestic data of children with atopic dermatitis.

**Materials and methods.** The cross-sectional study included 120 mothers of children with atopic dermatitis aged 2 months to 14 years inclusive. All children were assessed the severity of the course of the disease, the prevalence of the process, its form. To assess the psycho-emotional status of mothers, the GAD-7 questionnaires were used to determine the level of anxiety of a woman and PHQ-9 to determine the level of depression.

**Results.** According to the results of our study, it was found that among children suffering from atopic dermatitis with higher prevalence in girls. Clinical manifestations of the disease, as a rule, begin at the age of two months to two years, and the predominant form is the erythematous-squamous form with limited localization of the disease and a mild course. Among the psycho-emotional disorders in mothers of children with atopic dermatitis, anxiety was most often observed. The presence of anxiety in the mother increases the likelihood of a moderate course of the disease in children by almost 1.5 times. At the same time, depression in the mother was not associated with any clinical and anamnestic factor of the disease.

**Conclusions.** Timely diagnosis of anxiety and the implementation of measures aimed at reducing it in mothers of children suffering from atopic dermatitis can help reduce the likelihood of disease progression.

**Keywords:** atopic dermatitis, anxiety, GAD-7, PHQ-9.

### Резюме

## ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС У МАТЕРЕЙ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

**Асия А. Кусаинова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

**Ербол М. Нуркатов**<sup>2\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4310-8666>

**Лаура Т. Касым**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

**Алмас А. Кусаинов**<sup>3</sup>,

**Ак-Уке С. Ракишева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9270>

**Наталья А. Мукишева**<sup>4</sup>,

**Альмира К. Ахметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8938-3401>

**Жанар А. Сакенова**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Назарбаев Университет, Школа Медицины, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> КГП на ПХВ "Экибастузская городская больница", г. Экибастуз, Республика Казахстан.

**Введение.** Атопический дерматит является хроническим рецидивирующим воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся появлением экзематозных и лихеноидных высыпаний, а также сильным зудом. Данное заболевание может вызвать психологические проблемы, как у самого ребенка, так и у его родителей. Трудности в уходе за ребенком с атопическим дерматитом могут привести к психоэмоциональному истощению матери, провоцируя симптомы депрессии и тревожности.

**Целью** данного исследования являлось изучение связи клинико-анамнестических данных детей с атопическим дерматитом с проявлениями тревожности и депрессии у их матерей.

**Материалы и методы.** В поперечном исследовании приняли участие 120 матерей детей с атопическим дерматитом в возрасте от 2 месяцев до 14 лет включительно. У всех детей производилась оценка тяжести течения заболевания, распространенность процесса, его форма. Для оценки психоэмоционального статуса матерей использовались опросники GAD-7 для определения уровня тревожности женщины и PHQ-9 для определения уровня депрессии.

**Результаты.** По результатам нашего исследования было обнаружено, что среди детей, страдающих атопическим дерматитом, доминируют девочки. Клинические проявления заболевания, как правило, начинаются в возрасте от двух месяцев до двух лет, а преобладающей формой является эритематозно-сквамозная форма с ограниченной локализацией заболевания и легким течением. Из психоэмоциональных нарушений у матерей детей с атопическим дерматитом наиболее часто наблюдалась тревожность. Среднетяжелое течение атопического дерматита ассоциировалось с 1,5 - кратным повышением вероятности развития тревожности у их матерей. В то же время депрессия у матери не была связана с каким-либо клинико-анамнестическим фактором заболевания у ее ребенка.

**Выводы.** Своевременная диагностика тревожности и осуществление мероприятий, нацеленных на ее снижение у матерей детей, страдающих атопическим дерматитом, могут способствовать снижению вероятности прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, тревожность, GAD-7, PHQ-9.

Түйіндеме

## АТОПИЯЛЫҚ ДЕРМАТИТІ БАР БАЛАЛАРЫНЫҢ АНАЛАРЫНДАҒЫ ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛДЫҚ СТРЕСС

**Асия А. Кусаинова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

**Ербол М. Нуркатов**<sup>2\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4310-8666>

**Лаура Т. Касым**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

**Алмас А. Кусаинов**<sup>3</sup>,

**Ак-Уке С. Ракишева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9270>

**Наталья А. Мукишева**<sup>4</sup>,

**Альмира К. Ахметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8938-3401>

**Жанар А. Сакенова**<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Назарбаев Университеті, Медицина мектебі, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> ШЖҚ МКК «Екібастұз қалалық ауруханасы», Экибастуз қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Атопиялық дерматит - экзематозды және лихеноидты бөртпелердің пайда болуымен, сондай-ақ қатты қышумен сипатталатын созылмалы қайталанатын қабыну тері ауруы. Бұл ауру баланың өзінде де, ата-анасында да психологиялық проблемаларды тудыруы мүмкін. Атопиялық дерматитпен ауыратын балаға күтім жасаудағы қиындықтар ананың эмоционалды сарқылуына әкелуі мүмкін, депрессия мен алаңдаушылық белгілерін тудырады.

Бұл зерттеудің **мақсаты** аналардағы мазасыздық пен депрессияның атопиялық дерматиті бар балалардың клиникалық және анамнестикалық деректерімен байланысын зерттеу болды.

**Материалдар мен тәсілдер.** Көлденең зерттеуге 2 айдан 14 жасқа дейінгі атопиялық дерматитпен ауыратын балалардың 120 анасы қатысты. Барлық балалар аурудың ағымының ауырлығын, процестің таралуын, оның формасын бағалады. Аналардың психоэмоционалды жағдайын бағалау үшін әйелдің мазасыздану деңгейін анықтау үшін GAD-7 сауалнамасы және депрессия деңгейін анықтау үшін PHQ-9 пайдаланылды.

**Нәтижелер.** Зерттеу нәтижелері бойынша атопиялық дерматитпен ауыратын балалар арасында қыздардың басым екені анықталды. Аурудың клиникалық көріністері, әдетте, екі айдан екі жасқа дейінгі жаста басталады, ал аурудың локализациясы шектелген және жеңіл ағымы бар эритематозды-сквамозды түрі басым болады. Атопиялық дерматитпен ауыратын балалардың аналарында психоэмоционалды бұзылулардың ішінде мазасыздық жиі байқалды. Анадағы

мазасыздықтың болуы балалардағы аурудың орташа ағымының ықтималдығын 1,5 есеге арттырады. Сонымен қатар, ананың депрессиясы аурудың клиникалық және анамнездік факторымен байланысты емес.

**Қорытындылар.** Атопиялық дерматитпен ауыратын балалардың аналарында мазасыздықты уақтылы диагностикалау және оны азайтуға бағытталған шараларды жүзеге асыру аурудың асқыну ықтималдығын азайтуға көмектеседі.

**Түйінді сөздер:** атопиялық дерматит, мазасыздық, GAD-7, PHQ-9.

#### **Bibliographic citation:**

Kussainova A.A., Nurkatov Ye.M., Kassym L.T., Kussainov A.A., Rakisheva A.S., Mukisheva N.A., Akhmetova A.K., Sakenova Zh.A. Psycho-emotional stress in mother of children with atopic dermatitis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, 3 (Vol.25), pp. 159-166. doi 10.34689/SH.2023.25.3.021

Кусаинова А.А., Нуркатов Е.М., Касым Л.Т., Кусаинов А.А., Ракишева А.С., Мукишева Н.А., Ахметова А.К., Сакенова Ж.А. Психозэмоциональный стресс у матерей детей с атопическим дерматитом // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 159-166. doi 10.34689/SH.2023.25.3.021

Кусаинова А.А., Нуркатов Е.М., Касым Л.Т., Кусаинов А.А., Ракишева А.С., Мукишева Н.А., Ахметова А.К., Сакенова Ж.А. Атопиялық дерматиті бар балаларының аналарындағы психо-эмоционалдық стресс // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 159-166. doi 10.34689/SH.2023.25.3.021

#### **Introduction**

Atopic dermatitis is a complex and multifaceted inflammatory skin disorder that is typified by pruritus, a chronic and recurrent course, and age-dependent variations in the localization and morphological characteristics of lesions. Typically manifesting in early childhood, the condition persists and recurs throughout adulthood, leading to a significant decline in the patient's quality of life, as well as that of their family members. [3]. Epidemiological investigations have indicated that a percentage ranging from 3 to 5 of the global populace experiences atopic dermatitis. Notably, the prevalence of this disease in economically advanced nations is considerably higher, fluctuating between 4 to 37% [2]. Data reveals that within the children's population of the United States of America, the prevalence of atopic dermatitis is 17.2%. In Europe, this figure is somewhat lower at 15.6%, whereas in Japan, almost a quarter (24%) of children experience atopic dermatitis. As for the prevalence of the condition in different regions of the Russian Federation (RF), the results of a standardized epidemiological inquiry under the umbrella of the ISAAC program (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) revealed that it ranges from 6.2% to 15.5%. Moreover, the incidence rates exhibited a trend of nearly quintupling within the subsequent 5 years [3]. Regarding the incidence of atopic dermatitis in our nation, the Kazakh National Center for Dermatology and Infectious Diseases reports a consistent growth in its prevalence between 2016 and 2020. The number of registered cases of atopic dermatitis throughout the country rose from 4824 in 2016 to 4632 in 2017, followed by 5272 in 2018, 7855 in 2019, and 7842 in 2020. Moreover, in terms of the incidence of atopic dermatitis in 2020, the East Kazakhstan region secured the third position with a rate of 95.8 [4].

It is widely acknowledged that immunological and genetic mechanisms play a significant role in the pathogenesis of atopic dermatitis. Immune-mediated inflammation of the skin triggered by Th2-cell activation leads to an increased susceptibility to internal and external stimuli. Furthermore, it is commonly believed that a genetically predetermined breakdown in the skin barrier

arises from a defect in the synthesis of structure-forming proteins and alterations in the lipid composition of the skin. Research has demonstrated that in children with both parents experiencing allergies, the disease manifests in 82% of cases within the first year of life. Conversely, if one parent suffers from atopic dermatitis and the other has an allergic condition of the respiratory tract, atopic dermatitis occurs in 59% and 56% of cases, respectively. In addition, the release of neuropeptides and pro-inflammatory cytokines from keratinocytes due to skin irritation is considered a significant contributor to the development of inflammation in atopic dermatitis [3].

Moreover, the involvement of psycho-emotional factors in the pathogenesis of atopic dermatitis, both in its development and severity, cannot be disregarded. The chronic relapsing nature of atopic dermatitis can result in psychological distress not only for the affected child but also for their parents [7]. The challenges involved in caring for a child with atopic dermatitis can frequently result in mothers experiencing psycho-emotional exhaustion, which can, in turn, lead to negative affective states such as depression, guilt, and anxiety. These emotional states can significantly impact the severity of the disease in the child [25,14,1].

Research conducted by *Manzoni A.P. et al* demonstrated that depressive disorders and increased anxiety are more prevalent in mothers of children with atopic dermatitis compared to mothers of healthy children [14,17]. *Im Y. et al* also identified anxiety in mothers of children with atopic dermatitis in their studies [9].

*Charfi F. et al* reported that mothers of children with atopic dermatitis exhibit elevated anxiety but not depression [7]. Meanwhile, *Ring J. et al* investigation into certain aspects of the parent-child relationship with atopic dermatitis found that mothers of children with atopy display less emotion and are more likely to attempt to control the child's behavior while maintaining a distance during instruction. The authors suggest that these outcomes may be attributed to the presence of anxiety in the mother [18].

Furthermore, some studies suggest that high levels of controlling behavior and indifference exhibited by mothers may increase the likelihood of developing atopic dermatitis

in infants [12]. Additionally, postpartum depression in mothers may also increase the risk of developing the disease in children, as reported by Wang I.J [24].

Therefore, the current literature regarding the association between psychoemotional disorders in mothers and the development and progression of atopic dermatitis in their children is limited, and the findings from existing studies are inconclusive.

The purpose of this article was to study the relationship of clinical and anamnestic data of children with atopic dermatitis with manifestations of anxiety and depression in their mothers.

#### Materials and methods

The study was designed as a cross-sectional study, and a total of 120 mothers of children with atopic dermatitis were included in the sample. Participants were recruited from the dermatovenerological hospital of the city of Semey. The diagnosis of atopic dermatitis was made by dermatologists using the International Classification of the Disease (ICD-10) criteria. Women with children diagnosed with atopic dermatitis between 2 months to 14 years of age were eligible to participate in the study.

First, the clinical and anamnestic data of children with atopic dermatitis and the psycho-emotional status of the mother were studied. Next, the relationship of clinical and anamnestic data with the psycho-emotional status of the mother was assessed.

*Inclusion criteria:* patients with an established diagnosis of atopic dermatitis, children aged from two months to 14 years, living in Semey.

*Exclusion criteria:* pregnant women, patients with adrenal, pituitary and psychiatric diseases, patients who have a history of using systemic steroids, oral contraceptives and psychiatric drugs within 3 months before the study; genetic diseases.

#### Data collection

The present study examined the anamnestic indicators, including the allergic anamnesis and the onset of disease manifestation. Specifically, the study investigated maternal allergic diseases such as allergic rhinitis, bronchial asthma, neurodermatitis, eczema, urticaria, and allergic contact dermatitis to determine their potential influence on the development of allergies in children. The patients were stratified into three groups based on the age of onset: 1) from two months to two years; 2) from two years to 7 years; and 3) those aged 7-14 years. Due to the small number of patients in the third group, it was combined with the second group for further analysis. Additionally, the gender of the child was considered as another anamnestic indicator.

The study evaluated the severity of atopic dermatitis by assessing the intensity of itching, the frequency of disease exacerbations per year, and the extent of the disease process. A mild course of the disease was defined as localized process with slight itching and a frequency of exacerbations of 1-2 times per year. A moderate course of the disease was characterized by widespread localization, severe itching, and a frequency of exacerbations of 3-4 times per year. Severe course was determined by diffuse localization of the process, intense itching, and a frequency of exacerbations of 5 or more times per year. Moreover, the prevalence of the process based on localization was evaluated as limited (lesion area not exceeding 10%),

widespread (10-50% of skin involvement), and diffuse (more than 50% of skin affected). Furthermore, the clinical and morphological forms of the disease were identified as exudative, erythematous-squamous, erythematous-squamous with lichenification, lichenoid, and pruriginous, serving as additional clinical characteristics of the disease.

The present study employed the GAD-7 questionnaire to assess the level of anxiety and the PHQ-9 questionnaire to assess the level of depression in mothers, in order to evaluate their psycho-emotional status. Scores ranging from 0 to 4 were interpreted as the absence of psycho-emotional disorders, scores ranging from 5 to 9 were indicative of mild disorders, scores ranging from 10 to 14 were indicative of moderate disorders, scores ranging from 15 to 19 were indicative of moderate severity, and scores ranging from 20 to 27 were indicative of severe psycho-emotional disorders. As only mild to moderate levels of depression and anxiety were identified in the women participating in the study, they were grouped together for the purpose of analysis. As a result, the participants were dichotomized based on two criteria: the presence of depression or anxiety, and the absence of depression or anxiety.

#### Statistical data processing

To analyze the qualitative data, frequencies and percentages were utilized. The relationship between maternal anxiety and depression and the clinical and anamnestic data of the child with atopic dermatitis was determined using Pearson's  $\chi^2$ . The level of statistical significance was considered significant at  $p < 0.05$ .

Statistical analysis of the results was performed using the IBM SPSS Statistics 20 program. The study protocol was developed and approved at a meeting of the Ethics Committee of NJSC Semey Medical University (protocol No. 2 dated September 13, 2022). Prior to participating in the study, all participants were informed about the objectives and methods of the research, and provided written consent to participate.

#### Research results

In our study, the average age of women was found to be  $28.8 \pm 7.1$  years. The mean age of mothers with anxiety did not significantly differ from the mean age of mothers without anxiety ( $28.6 \pm 7.4$  and  $28.9 \pm 6.9$ , respectively). Furthermore, we observed that the mean age of women without depression was younger than that of mothers of children with depression ( $28.4 \pm 7.1$  and  $34.3 \pm 4.5$ , respectively).

Regarding the anamnestic data of children with atopic dermatitis, our study revealed a prevalence of girls over boys. The onset of the disease occurred primarily within a period of two months to two years, with a somewhat less frequent onset at the age of two to seven years. Manifestation of the disease was observed even more rarely at the age of 7 to 14 years. Additionally, we found that more than half of the children with atopic dermatitis had a maternal history of allergic diseases.

In our study, the erythematous-squamous form of atopic dermatitis was found to be the predominant clinical and morphological presentation among patients. The exudative form of the disease was observed in less than half of the cases. The frequency of the erythematous-squamous form with lichenification was found to be very rare.

Although the frequency of limited and widespread forms of the disease was almost equal, there was a slight



predominance of the limited process in patients. The diffuse form of the disease was not identified in our sample.

Furthermore, our investigation into the severity of atopic dermatitis revealed that the mild course of the disease was more prevalent among patients compared to moderate severity. Our investigation into the incidence of anxiety among mothers of children with atopic dermatitis revealed that almost half of the study participants experienced mild to moderate anxiety, as determined by the survey results. Additionally, in our study, only 5.8% of cases demonstrated mild or moderate depression among the mothers.

Table 1 presents detailed data on the clinical and anamnestic characteristics identified in this study.

Our research aimed to investigate the relationship between anxiety in mothers and the clinical and anamnestic data of their children with atopic dermatitis. Our findings indicate that mild and moderate anxiety were equally prevalent among mothers of both boys and girls (39.3% and 42.2%, respectively). Furthermore, we observed no statistically significant relationship between the period of disease onset and maternal anxiety. Similarly, the frequency of occurrence of clinical and morphological forms of the disease did not significantly differ depending on maternal anxiety. Our investigation into the relationship between the prevalence of the skin process in a child and maternal anxiety did not reveal any statistically significant associations. These results are presented in Table 2.

However, we found that the severity of the disease course was associated with maternal anxiety. As shown in Table 2, the presence of mild and moderate anxiety in a mother increases the chances of a moderate-severe course of the disease by almost 1.5 times in their child.

The prevalence of mild and moderate depression was observed to be higher in mothers of boys compared to mothers of girls (7.1% and 4.7%, respectively). Furthermore, our study showed that the incidence of mild to moderate depression was more common in mothers of children whose disease onset was older than two years of age.

Table 1.

**Clinical and anamnestic data of patients with atopic dermatitis and the incidence of anxiety and depression in their mothers.**

Clinical and anamnestic data	Quantity	
	abs	%
<b>The onset of the disease</b>		
From 2 months to 2 years	72	60%
2-7 years	45	37,5%
7-14 years	3	2,5%
<b>Gender of the child</b>		
Boys	56	46,7%
Girls	64	53,3%
<b>Maternal allergies</b>		
Yes	73	60,8%
No	47	39,2%
<b>Clinical and morphological form of the disease</b>		
Erythematous-squamous	63	51,7%
Exudative	50	42,5%
Erythematous-squamous with lichenification	7	5,8%
<b>The prevalence of the skin process</b>		
Limited	61	50,8%
Widespread	59	49,2%
Diffuse	0	0%
<b>The severity of the disease</b>		
Mild	68	56,7%
Moderate	52	43,3%
Severe	0	0%
<b>The presence of anxiety in the mother</b>		
Yes	49	40,8%
No	71	59,2%
<b>Maternal depression</b>		
Yes	7	5,8%
No	113	94,2%

Table 2.

**Association of clinical and anamnestic parameters of atopic dermatitis in children with anxiety in their mothers.**

GAD-7	No anxiety	Mild to moderate anxiety	p	OR (95%CI)
<b>Gender</b>				
Boys (n=56)	34 (60,7%)	22 (39,3%)	0,7	1,13(0,54-2,34)
Girls (n=64)	37 (57,8)	27 (42,2%)		
<b>The onset of the disease</b>				
From 2 months to 2 years (n=72)	43(59,7%)	29 (40,3%)	0,88	1,06 (0,50-2,23)
From 2 years old to 17 years old (n=48)	28 (58,3%)	20 (41,7%)		
<b>Clinical and morphological form of the disease</b>				
Erythematous-squamous, Erythematous-squamous with lichenification (n=70)	43 (61,4%)	27 (38,6%)	0,55	1,25 (0,60-2,62)
Exudative (n=50)	28 (56%)	22 (44%)		
<b>The prevalence of the skin process</b>				
Limited (n=61)	36 (59%)	25 (41%)	0,9	0,99(0,74-1,34)
Widespread (n=59)	35 (59,3%)	24 (40,7%)		
<b>The severity of the disease</b>				
Mild (n=68)	46 (67,6%)	22 (32,4%)	0,03	1,41(1,02-1,95)
Moderate (n=52)	25 (48,1%)	27 (51,9%)		

**Note:**  $\chi^2$ -Chi-squared, p-statistical significance level, OR-odds ratio, CI-confidence interval

Regarding the relationship between depression in mothers and the clinical and anamnestic data of their children with atopic dermatitis, we found no significant associations between any of the studied indicators. The incidence of clinical and morphological forms of the disease did not differ significantly depending on the mother's depression status. However, mothers with depression were more likely to have children with limited localization of the skin lesion. Moreover, the frequency of a moderate course of the disease in children was almost three times higher

among those whose mothers were diagnosed with depression compared to those whose mothers did not have depression.

Despite these findings, none of the clinical and anamnestic indicators we studied were significantly associated with depression in the mother. The detailed data on the relationship between depression in mothers and the clinical and anamnestic characteristics of their children with atopic dermatitis are presented in Table 3.

Table 3.

#### Association of clinical and anamnestic parameters of atopic dermatitis in children with depression in their mothers.

PHQ-9	No anxiety	Mild to moderate anxiety	p	OR(95%CI)
<b>Gender</b>				
Boys (n=56)	52 (92,9%)	4 (7,1%)	0,57	0,97(0,89-1,07)
Girls (n=64)	61(95,3%)	3(4,7%)		
<b>The onset of the disease</b>				
From 2 months to 2 years (n=72)	68 (94,4%)	4 (5,6%)	0,87	1,01 (0,92-1,11)
From 2 years old to 17 years old (n=48)	45 (93,8%)	3 (6,3%)		
<b>Clinical and morphological form of the disease</b>				
Erythematous-squamous, Erythematous-squamous with lichenification (n=70)	66 (94,3%)	4 (5,7%)	0,95	1,00 (0,92-1,10)
Exudative (n=50)	47 (94%)	3 (6%)		
<b>The prevalence of the skin process</b>				
Limited (n=61)	57 (93,4%)	4 (6,6%)	0,73	0,98 (0,90-1,08)
Widespread (n=59)	56 (94,9%)	3 (5,1%)		
<b>The severity of the disease</b>				
Mild (n=68)	66 (97%)	2 (3%)	0,12	1,07 (1,97-1,18)
Moderate (n=52)	47 (90,4%)	5 (9,6%)		

**Note:**  $\chi^2$ -Chi-squared, p-statistical significance level, OR-odds ratio, CI-confidence interval

#### Conclusions and discussion

In this study, it was found that among children with atopic dermatitis, girls were more predominant and the clinical onset of the disease typically occurred between the ages of two months to two years. The erythematous-squamous form of the disease was the most common, and a limited localization of the disease with a mild course was observed. Anxiety was found to be more prevalent than depression in mothers of children with atopic dermatitis. The presence of anxiety in mothers was found to increase the likelihood of a moderate to severe course of the disease in their children by almost 1.5 times. However, maternal depression was not found to be associated with any of the clinical and anamnestic factors studied.

These findings are consistent with the results of a study by Charfi F. *et al* [7], which also found an association between maternal anxiety and atopic dermatitis, but not with depression. It is possible that the effect of depression on the course of atopic dermatitis in the postnatal period may not be as significant compared to its effect in the perinatal period.

As is widely known, numerous studies have been dedicated to investigating depression and anxiety in mothers during the perinatal period. Some data suggests that the presence of depression and anxiety in pregnant mothers leads to more pronounced symptoms of the disease in their children, irrespective of the mother's level of education, presence of allergies, and other factors [23]. Moreover, certain authors propose that the child's immune

system continues to develop post-birth and maternal stress can affect it at any age [15,21,13]. For example, perinatal stress in the mother, as investigated by Wen H.J. *et al*, has been associated with the onset of atopic dermatitis at two years of age [26]. Conversely, postnatal depression and anxiety in the mother have been found to affect the development of atopic dermatitis in infancy (3-12 months), according to some authors [16]. A study on the combined effects of prenatal and postnatal depression revealed that they are risk factors for atopic dermatitis development at 6-13 years of age [5]. Unfortunately, our own study was unable to identify any effects of postnatal depression and anxiety in mothers on atopic dermatitis development at a specific age.

Kawaguchi C. *et al*. conducted a study on atopic dermatitis, revealing that the severity of the condition was associated with the psychological status of the mother solely in the postnatal period and not in the perinatal period. However, the combined effect of perinatal and postnatal stress indicated a close association with the development of atopic dermatitis during both periods [10]. Thus, it may be inferred that the psychological state of the mother can impact the development and progression of atopic dermatitis during any stage and can have a cumulative effect. During gestation, maternal stress induces the release of corticotropin-releasing hormone (CRH) via activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. The CRH is transported across the placenta to the fetus and stimulates the fetal HPA axis to release glucocorticoids.

The excessive secretion of glucocorticoids leads to oxidative stress, thereby modifying the infant's immune system [27, 6].

During the postnatal period, high maternal stress can contribute to the expression of immunoglobulin E and allergen-specific proliferative responses in the child, leading to alterations in the immune system and an increased inflammatory response [29]. These changes can be attributed to disruptions in maternal-child contact and interaction due to stress, which results in elevated cortisol levels in the child [27]. Infants rely on close contact with their mothers, particularly during the first three years, to regulate stress [20, 12]. Notably, abnormal levels of specific cytokines released by T-helper 2 cells are implicated in the pathogenesis of atopic dermatitis [22, 19]. Excessive exposure to glucocorticoids, specifically cortisol, at an early age may cause altered differentiation of these cytokines [8, 29].

Our study has several limitations. Firstly, the small sample size is a significant disadvantage. The lack of association between depression and the course of atopic dermatitis observed in our study may be related to the limited sample size. Secondly, the recruitment of patients was restricted to the city of Semey, and therefore, the generalization of our findings to the entire Kazakh population may not be appropriate. Thirdly, the cross-sectional design of our study is inferior in terms of the degree of evidence provided compared to case-control and cohort studies, as it does not allow us to establish any causal relationships. Nevertheless, these limitations motivate further research in this area. Future investigations should aim to elucidate the mechanisms underlying long-term exposure to glucocorticoids, determine the level of T2-specific cytokines in the fetus or infant, and assess the quality of the mother-infant relationship under stress.

It is important to note that our study only examined maternal anxiety and depression in the postnatal period. However, the presence of anxiety in the mother may not be limited to the time of the study. Therefore, further cohort studies are required to investigate anxiety and depression in mothers during the perinatal period as well.

Despite the limitations of our study, it is the first of its kind in our region (Semey), aimed at examining the relationship between anxiety, depression in mothers of children with atopic dermatitis, and disease severity. The prognostic criterion identified in our study has practical implications. Early detection of maternal anxiety and interventions aimed at reducing it, clinical assessment of anxiety, improved social support, and the implementation of early intervention programs aimed at improving the quality of the mother-child relationship may decrease the likelihood of childhood atopic dermatitis and the progression of atopic march. Additionally, these interventions may help identify genetic and neuroendocrine factors associated with the disease.

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

**Contribution of authors.** All authors were equally involved in the writing of this article.

**Funding:** No funding was provided.

#### Literature:

1. Бозулавская Ю.А., Кудрявцева А.В., Свитич О.А., Макарова И.В. Особенности ведения детей с atopическим дерматитом в разных странах // Аллергология и иммунология в педиатрии // 2018. 4 (55), С. 30-37.
2. Кузиева Г.Д. Оптимизация ведения детей и подростков, больных atopическим дерматитом в городе Алматы // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2014. №. 2-4. С. 64-66.
3. Намазова-Баранова Л.С. и др. Atopический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15. №. 3. С. 279-294.
4. Шонабаева А.Р., Остемиркызы Д., Кубджанова А.Ж. Эпидемиологический и фармакоэкономический анализ лекарственных препаратов, применяемых при atopическом дерматите в республике Казахстан // Фармация Казахстана. 2021. №.4. С. 64-71.
5. Braig S., Weiss J.M., Stalder T., Kirschbaum C., Rothenbacher D., Genuneit J. Maternal prenatal stress and child atopical dermatitis up to age 2 years: The Ulm SPATZ health study // Pediatric Allergy and Immunology. 2017. 28(2), 144-151.
6. Chang H. Y., Suh D. I., Yang S. I., Kang M. J., Lee S. Y., Lee E., Hong S. J. Prenatal maternal distress affects atopical dermatitis in offspring mediated by oxidative stress // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016. 138(2), 468-475.
7. Charfi F. et al. Atopical dermatitis and mother-child interaction: a comparative study of 48 dyads Dermatite atopique et interaction mère-enfant: étude comparative de 48 dyades // La Tunisie medicale. 2018. Т. 96. №. 07.
8. Giesbrecht G.F., Campbell T., Letourneau N., Kooistra L., Kaplan B. APRON Study Team. Psychological distress and salivary cortisol covary within persons during pregnancy // Psychoneuroendocrinology. 2012. 37(2), 270-279.
9. Im Y.J., Park E.S., Oh W.O., Suk M.H. Parenting and relationship characteristics in mothers with their children having atopical disease // Journal of Child Health Care. 2014. 18(3), 215-229.
10. Kawaguchi C., Murakami K., Ishikuro M., Ueno F., Noda A., Onuma T., Obara T. Cumulative exposure to maternal psychological distress in the prenatal and postnatal periods and atopical dermatitis in children: findings from the TMM BirThree Cohort Study // BMC Pregnancy and Childbirth. 2022. 22(1), 242.
11. Letourneau N.L., Kozyrskij A.L., Cosic N., et al. Maternal sensitivity and social support protect against childhood atopical dermatitis // Allergy, Asthma Clinical Immunology. 2017.13:26
12. Lin T.L., Fan Y.H., Chang Y.L., Ho H.J., Wu C.Y., Chen Y.J. Early-life infections in association with the development of atopical dermatitis in infancy and early childhood: a nationwide nested case-control study. // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2022 Apr;36(4):615-622.
13. Macht V.A. Neuro-immune interactions across development: a look at glutamate in the prefrontal cortex // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2016. Т. 71. С. 267-280.

14. Manzoni A.P. et al. Assessing depression and anxiety in the caregivers of pediatric patients with chronic skin disorders // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2013. T. 88. C. 894-899.
15. Marin T.J., Chen E., Munch J.A., Miller G.E. Double-exposure to acute stress and chronic family stress is associated with immune changes in children with asthma // *Psychosomatic medicine*. 2009. 71(4), 378.
16. Pauli-Pott U., Darui A., Beckmann D. Infants with atopic dermatitis: maternal hopelessness, child-rearing attitudes and perceived infant temperament // *Psychotherapy and psychosomatics*. 1999. T. 68. №. 1. C. 39-45.
17. Ricci G., Bendandi B., Aiazzi R., Patrizi A., Masi M. Three years of Italian experience of an educational program for parents of young children affected by atopic dermatitis: improving knowledge produces lower anxiety levels in parents of children with atopic dermatitis // *Pediatric dermatology*. 2009. 26(1), 1-5.
18. Ring J., Palos E., Zimmermann F. Psychosomatische Aspekte der Eltern Kind - Beziehung bei atopischem Ekzem im Kindesalter // *Hautarzt*. 1986.37:560-7
19. Seckl J.R., Holmes M.C. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal'programming'of adult pathophysiology // *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007. T.3. №.6. C. 479-488.
20. Thomas J.C., Letourneau N., Campbell T.S., Tomfohr-Madsen L., Giesbrecht G.F. Developmental origins of infant emotion regulation: Mediation by temperamental negativity and moderation by maternal sensitivity // *Developmental psychology*. 2017. 53(4), 611.
21. Ulmer-Yaniv A., Djalovski A., Priel A., Zagoory-Sharon O., Feldman R. Maternal depression alters stress and immune biomarkers in mother and child // *Depression and anxiety*. 2018. 35(12), 1145-1157.
22. Von Hertzen L.C. Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: possible implications for the development of asthma and atopy // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002. T.109. №.6. C. 923-928.
23. Wan M.W., Janta-Lipinski M., Osam C.S. Childhood allergies: The role of maternal depression and anxiety, and family strain // *Children*. 2021. T.8. №.3. C.185.
24. Wang I.J., Wen H.J., Chiang T.L., Lin S.J., Guo Y.L. Maternal psychologic problems increased the risk of childhood atopic dermatitis // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016. 27(2), 169-176.
25. Weinberg M.K., Beeghly M., Olson K.L., Tronick E. Effects of maternal depression and panic disorder on mother–infant interactive behavior in the Face-to-Face Still-Face paradigm // *Infant Mental Health Journal: Official Publication of The World Association for Infant Mental Health*. 2008. 29(5), 472-491.
26. Wen H.J., Wang Y.J., Lin Y.C., Chang C.C., Shieh C.C., Lung F.W., Guo Y.L. Prediction of atopic dermatitis in 2-yr-old children by cord blood IgE, genetic polymorphisms in cytokine genes, and maternal mentality during pregnancy // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011. 22(7), 695-703.
27. Wright R.J. Stress and atopic disorders // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005. T.116. №.6. C.1301-1306.
28. Wright R.J., Enlow M.B. Maternal stress and perinatal programming in the expression of atopy // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2008. T. 4. №. 5. C. 535-538.
29. Wright R.J., Finn P., Contreras J.P., Cohen S., Wright R.O., Staudenmayer J., Gold D.R. Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004. 113(6), 1051-1057.

#### References:

1. Boguslavskaya Yu. A., Kudryavceva A. V., Svitch O. A., Makarova I. V. Osobennosti vedeniya detei s atopicheskim dermatitom v raznykh stranakh [Features of managing children with atopic dermatitis in different countries]. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii* [Allergology and Immunology in Pediatrics]. 2018. 4 (55), pp. 30-37. [in Russian]
2. Kuzieva G. D. Optimizatsiya vedeniya detei i podrostkov, bol'nykh atopicheskim dermatitom v gorode Almaty [Optimization of the management of children and adolescents with atopic dermatitis in the Almaty city]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta* [Herald of the Kazakh National Medical University]. 2014. №2-4. pp. 64-66. [in Russian]
3. Namazova-Baranova L.S. i dr. Atopicheskii dermatit u detei: sovremennye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i terapii [Atopic dermatitis in children: current clinical guidelines for diagnosis and therapy]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Questions of modern pediatrics]. 2016. T.15. №3. pp. 279-294. [in Russian]
4. Shopabaeva A. R., Ostemirkyzy D., Kubdzhanova A. Zh. Epidemiologicheskii i farmakoekonomicheskij analiz lekarstvennykh preparatov, primenyaemykh pri atopicheskom dermatite v respublike Kazakhstan [Epidemiological and pharmaco-economic analysis of drugs used in atopic dermatitis in the Republic of Kazakhstan]. *Farmatsiya Kazakhstana* [Pharmacy of Kazakhstan]. 2021. №4. pp. 64-71. [in Russian]

#### \* Corresponding Author:

**Yerbol Nurkatov** – (PhD, Assistant Professor) Nazarbayev University, School of Medicine, Astana, Republic of Kazakhstan

**Mailing address:** 53 Kabanbai Batyr Ave., Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

**Phone:** 87761195035

**E-mail:** yerbol.nurkatov@nu.edu.kz

Received: 02 April 2023 / Accepted: 14 June 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.022

УДК 614.88:359.6:616.89-008.454:(574.41)

## ASSESSMENT OF THE STATE OF ANXIETY AND DEPRESSION AMONG DOCTORS OF THE AMBULANCE STATION OF THE EAST KAZAKHSTAN REGION

**Diana K. Kussainova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2229-2270>

**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>

**Kamila M. Akhmetova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

**Bibinur S. Serikzhan**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-8841-3888>

<sup>1</sup> NCJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> RSE on REM «Salidat Kairbekova Republican Center for Health Development», Astana c., Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** The psychoemotional state of health among medical workers is a serious problem all over the world. Ambulance doctors are particularly affected, which can affect the quality of medical care and the outflow of specialists.

Medicine recognizes emotional burnout as a threat to the quality of patient care and the quality of life of doctors. This problem exists throughout medicine, but is especially common in emergency medicine.

**Objective:** To analyze anxiety and depression among medical workers of the ambulance station of the East Kazakhstan region.

**Methodology:** A cross-sectional study was conducted among medical workers of the ambulance station of the East Kazakhstan region. The study was attended by doctors of the ambulance station of the East Kazakhstan region. To assess and analyze anxiety and depression, we used online and offline questionnaires using an adapted hospital scale of anxiety and depression among emergency medical station doctors.

The age profile of the participants was generalized by calculating the average age and interquartile range in years. Categorical variables, including general characteristics of participants (gender, marital status, level of education, employment), knowledge about the level of anxiety and depression among AS medical workers, were summarized using frequencies and percentages.  $P < 0.05$  were considered statistically significant.

**Results:** In total, 320 medical workers of the AS of the East Kazakhstan region were included in the study. Medical workers noted that during the current pandemic and outbreaks of diseases, they experience external and internal tension, accompanied by a sense of sudden panic, the presence of slowness in work and lack of a sense of cheerfulness, some even stop paying attention to their external working appearance. Only a small number of medical workers are satisfied with their work, attributing this to the fact that their affairs (occupations, hobbies) bring them a sense of satisfaction no longer to the same extent as before.

**Conclusion:** The state of anxiety and depression among medical professionals and its subsequent detrimental impact on individuals (psychological, physiological and social), patients and organizations remain a global problem that requires immediate attention.

**Key words:** ambulance station, ambulance, medical workers, anxiety, depression.

### Резюме

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У ВРАЧЕЙ СТАНЦИИ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

**Диана К. Кусаинова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2229-2270>

**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>

**Камила М. Ахметова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

**Бибінур С. Серікжан**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-8841-3888>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> РГП на ПХВ "Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой", г. Астана, Республика Казахстан.

**Актуальность.** Психоэмоциональное состояние здоровья среди медицинских работников является серьезной проблемой во всем мире. Особенно страдают врачи скорой помощи, что может повлиять на качество медицинской

помощи и отток специалистов.

Медицина признает эмоциональное выгорание угрозой качественному уходу за пациентами и качеству жизни врачей. Эта проблема существует во всей медицине, но особенно распространена в неотложной медицине.

**Цель.** Провести анализ тревожности и депрессии среди медицинских работников станции скорой медицинской помощи Восточно-казахстанской области.

**Материалы и методы исследования.** Проведено поперечное исследование среди медицинских работников станции скорой медицинской помощи Восточно-казахстанской области. В исследовании приняли участие врачи станции скорой медицинской помощи Восточно-казахстанской области. Для оценки и анализа тревоги и депрессии, мы использовали онлайн и оффлайн анкетирование с помощью адаптированной госпитальной шкалы тревоги и депрессии среди врачей станции скорой медицинской помощи.

Возрастной профиль участников был обобщен путем расчета среднего возраста и межквартильного диапазона в годах. Категориальные переменные, включая общие характеристики участников (пол, семейное положение, уровень образования, занятость), об уровне состояния тревожности и депрессии у медицинских работников ССМП, были суммированы с использованием частот и процентов.  $P < 0,05$  считались статистически значимыми.

**Результаты.** Всего в исследовании было включено 320 медицинских работников ССМП Восточно-казахстанской области. Медицинские работники отмечали, что во время текущей пандемии и вспышек заболеваний испытывают внешнее и внутренне напряжение, сопровождающееся чувством внезапной паники, присутствием медлительности в работе и отсутствием чувства бодрости. Некоторые даже перестают обращать внимание на свой внешний рабочий вид. Лишь небольшое количество медицинских работников удовлетворены своей работой, связывая это с тем, что их дела (занятия, увлечения) приносят им чувство удовлетворения уже не в той степени, как раньше.

**Выводы** Состояние тревожности и депрессии среди медицинских работников и его последующее пагубное воздействие на отдельных лиц (психологическое, физиологическое и социальное), пациентов и организации остаются глобальной проблемой, требующей немедленного внимания.

**Ключевые слова:** станция скорой медицинской помощи, скорая помощь, медицинские работники, тревога, депрессия.

Түйіндеме

## ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАН ОБЛЫСЫНЫҢ ЖЕДЕЛ МЕДИЦИНАЛЫҚ ЖӘРДЕМ СТАНЦИЯСЫНЫҢ ДӘРІГЕРЛЕРІНДЕ МАЗАСЫЗДЫҚ ПЕН ДЕПРЕССИЯНЫ БАҒАЛАУ

**Диана К. Кусаинова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2229-2270>

**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>

**Камила М. Ахметова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

**Бибінүр С. Серікжан**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-8841-3888>

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

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

**Кіріспе.** Медицина қызметкерлері арасындағы психосоциалды денсаулық жағдайы бүкіл әлемде маңызды мәселе болып табылады. Жедел жәрдем дәрігерлері әсіресе зардап шегеді, бұл медициналық көмектің сапасына және мамандардың кетуіне әсер етуі мүмкін.

Медицина күйіп қалуды пациенттерге сапалы күтім жасау және дәрігерлердің өмір сүру сапасына қауіп төндіреді деп таниды. Бұл мәселе барлық медицинада бар, бірақ әсіресе жедел жәрдемде жиі кездеседі.

**Мақсаты:** Шығыс Қазақстан облысының Жедел медициналық жәрдем станциясының медицина қызметкерлері арасында мазасыздық пен депрессияға талдау жүргізу.

**Материалдар мен әдістер:** Шығыс Қазақстан облысының Жедел медициналық жәрдем станциясының медицина қызметкерлері арасында көлденең зерттеу жүргізілді. Зерттеуге Шығыс Қазақстан облысының Жедел медициналық жәрдем станциясының дәрігерлері қатысты. Мазасыздық пен депрессияны бағалау және талдау үшін біз жедел жәрдем станциясының дәрігерлері арасында бейімделген ауруханалық мазасыздық пен депрессия шкаласы арқылы онлайн және офлайн сауалнаманы қолдандық.

Қатысушылардың жас профилі орта жастағы және кварталаралық диапазонды есептеу арқылы жинақталды. Қатысушылардың жалпы сипаттамаларын (жынысы, отбасылық жағдайы, білім деңгейі, жұмыспен қамтылуы), ЖМЖС медицина қызметкерлеріндегі мазасыздық пен депрессия деңгейі туралы білімді қоса алғанда, категориялық айнымалылар жиіліктер мен пайыздарды пайдалана отырып жинақталды.  $P < 0,05$  статистикалық маңызды болып саналды.

**Нәтижелері:** Зерттеуге Шығыс Қазақстан облысының ЖМЖС-ның 320 медицина қызметкері енгізілді. Медицина мамандары қазіргі пандемия мен аурудың өршуі кезінде кенеттен дүрбелең сезімімен, жұмыста

баяулықтың болуымен және сергектік сезімінің болмауымен бірге жүретін сыртқы және ішкі шиеленісті сезінетінін атап өтті, кейбіреулері тіпті сыртқы жұмыс түріне назар аударуды тоқтатады. Медицина қызметкерлерінің аз ғана бөлігі өз жұмысына қанағаттанады, мұны олардың істері (кәсіптері, хоббиі) оларға бұрынғыдай емес дәрежеде қанағаттану сезімін беретіндігімен байланыстырады.

**Қорытынды:** Медицина қызметкерлері арасындағы мазасыздық пен депрессия жағдайы және оның жеке адамдарға (психологиялық, физиологиялық және әлеуметтік), пациенттер мен ұйымдарға кейінгі зиянды әсері жедел назар аударуды қажет ететін жаһандық мәселе болып қала береді.

**Негізгі сөздер:** жедел медициналық жәрдем станциясы, жедел жәрдем, медицина қызметкерлері, мазасыздық, депрессия.

#### **Bibliographic citation:**

Kussainova D.K., Khismetova Z.A., Iskakova N.S., Akhmetova K.M., Serikzhan B.S. Assessment of the state of anxiety and depression among doctors of the ambulance station of the East Kazakhstan region // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 167-172. doi 10.34689/SH.2023.25.3.022

Кусаинова Д.К., Хисметова З.А., Искакова Н.С., Ахметова К.М., Серікжан Б.С. Оценка состояния тревоги и депрессии у врачей станции скорой медицинской помощи Восточно-Казахстанской области // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 167-172. doi 10.34689/SH.2023.25.3.022

Кусаинова Д.К., Хисметова З.А., Искакова Н.С., Ахметова К.М., Серікжан Б.С. Шығыс Қазақстан облысының жедел медициналық жәрдем станциясының дәрігерлерінде мазасыздық пен депрессияны бағалау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 167-172. doi 10.34689/SH.2023.25.3.022

#### **Introduction.**

Mental health is one of the three main aspects of the overall health of both individuals and communities. An important consideration is the mental health of healthcare workers (MR), since it can directly affect the quality of their work and, consequently, the quality of care provided to patients [6]. According to the CDC, health workers include all hospital workers who have potentially been exposed to infectious agents transmitted from other workers or patients [24]. The mental health of workers in general and medical workers in particular may gradually deteriorate due to prolonged exposure to a stressful work environment. Long-term stress in doctors and other medical professionals is closely associated with an increase in job dissatisfaction, loss of professional qualities and decreased productivity [14]. This can have serious consequences both for the health of workers and for the quality of their care. Moreover, overwork of one employee can negatively affect everyone in his immediate work environment, creating the so-called "domino effect". This is especially noticeable in medical institutions where large interdisciplinary teams work, such as the intensive care unit (ICU), where the effectiveness of medical workers largely depends on the work of the team [3]. A higher percentage of emotional exhaustion among team members negatively affects interpersonal teamwork and, consequently, jeopardizes patient care [17, 18]. Currently, the spread of the new coronavirus is considered the main source of uncertainty, fear and anxiety for many health workers around the world, affecting their physical and psychological health in various ways [12]. The position of medical workers at the forefront in the fight against the current pandemic requires physical and mental strength to overcome new and unknown challenges. One axis by which mental health is usually assessed is stress, anxiety and depression. This is due to the fact that when these symptoms appear in a doctor or a medical professional,

they can have serious consequences for the quality of care provided. This may be due to a compromised relationship between the patient and the doctor, or even medical errors [4]. In addition, prolonged anxiety and stress can also provoke more severe pathological phenotypes, such as emotional burnout; a state of physical and mental exhaustion. Among doctors, burnout is usually caused by unfavorable working conditions, including a long working day, enormous pressure and a high level of responsibility, which can either be aggravated or prevented by other environmental factors [5]. Burnout of doctors and nurses has been repeatedly mentioned as a factor threatening patient care [2, 9, 11, 13, 15]. Even worse, recovery from emotional burnout is not an easy process. The reported risk of burnout leads to a vicious causal feedback loop with decreased productivity, spreading the damage caused by stress to the medical professional [20, 21]. Thus, the state of mental health of all health workers at any given time must be carefully monitored, and any observed pathologies should be promptly eliminated [6].

**Aim.** To analyze anxiety and depression among medical workers of the ambulance station of the East Kazakhstan region.

#### **Materials and methods**

*Design and research area.* A cross-sectional study was conducted among medical workers of the ambulance station (AS) of the East Kazakhstan region in the period from June to September 2022.

The study involved doctors of the ambulance station of the East Kazakhstan region. To assess and analyze anxiety and depression, we used online and offline questionnaires using the adapted hospital scale of anxiety and depression HADS among emergency medical station doctors. The questionnaire included 58 questions and consisted of several blocks to assess anxiety and depression, the severity of insomnia and quality of life. This study presents



the results of a questionnaire to assess the state of anxiety and depression in AS medical workers. The questionnaire consisted of 14 questions.

In total, 320 medical workers of the AS of the East Kazakhstan region took part in the study in the study.

**Data collection tool and procedure.** In addition to general and demographic characteristics such as age, gender, place of residence and marital status, other variables such as employment and education level were taken into account. Knowledge about the level of anxiety and depression among AS medical workers was assessed using questions adapted from the approved HADS questionnaire used in a survey conducted in several countries [23].

The questionnaire consisted of four sections. The first section includes socio-demographic data of respondents. The second section included questions on assessing the severity of insomnia. The third section included questions on the scale of professional and life qualities and the fourth section included questions on assessing the level of anxiety and depression.

The tool used was developed in kazakh and russian. The time for completing the questionnaire ranged from 20 to 60 minutes. The objectives of the study were clearly explained to participants prior to data collection.

The confidentiality of the respondents was ensured by the fact that the questionnaire did not ask for their identification information, such as name, employee identification number. We used all data for research purposes and it was encrypted and stored electronically in a secure location with a password used by the principal investigator to ensure confidentiality. Informed consent was obtained from each participant and then a structured questionnaire was distributed to collect all data.

**Ethical considerations.** Ethical permission for this study was obtained by the Semey Medical University Ethics Committee. Permission to conduct the study was obtained from the participants prior to the interview.

**Data analysis.** The data was entered into the database and cleaned before being checked for completeness. The data were then analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20. The age profile of the participants was summarized by calculating the mean age and interquartile range in years. Categorical variables, including participants' general characteristics (gender, marital status, educational level, employment), anxiety and depression questions, were summarized using frequencies and percentages.  $P < 0.05$  were considered statistically significant.

## Results.

Of the 320 respondents who took part in the study, 95 (29,6%) were men and 225 (70,4%) were women. The average age of the participants was 37 years. The majority of participants, 266 (83,1%), had a secondary education, 54 (16,9%) had a higher education. Information about the level of anxiety is presented in Table 1.

Respondents in the questionnaire noted which of the listed answer options corresponds to their state at the time of the survey. The list contained status questions to assess the level of depression. Each statement corresponded to 4 answer options (Table 2).

Table 1.

### Information about the level of anxiety (n=320).

Anxiety level	Frequency (%)
<b>1. I'm feeling stressed, I'm not feeling well</b>	
all time	13 (3,9)
often	30 (9,5)
from time to time, sometimes	165 (51,7)
I don't feel at all	112 (35)
<b>2. I feel fear, it seems that something terrible is about to happen</b>	
definitely it is, and the fear is very great	23 (7,1)
yes, it is, but the fear is not very great	68 (21,3)
sometimes but it doesn't bother me	114 (35,5)
I don't feel at all	115 (36,1)
<b>3. Restless thoughts swirling in my head</b>	
constantly	17 (5,4)
most part of time	29 (9,1)
from time to time and not so often	106 (33,1)
only sometimes	168 (52,4)
<b>4. I can easily sit down and relax</b>	
definitely it is	138 (43,1)
probably it is	78 (24,3)
only occasionally, it is	94 (29,4)
I can't at all	10 (3,2)
<b>5. I experience inner tension or trembling</b>	
I don't feel at all	128 (40,1)
sometimes	162 (50,5)
often	25 (7,8)
very often	5 (1,5)
<b>6. I feel restless, I constantly need to move</b>	
definitely it is	45 (14)
probably it is	68 (21,3)
only to some extent, it is	109 (34,1)
I don't feel at all	98 (30,6)
<b>7. I have a sudden feeling of panic</b>	
Very often	11 (3,4)
often	28 (8,6)
not so often	129 (40,2)
does not happen at all	152 (47,8)

## Discussion.

According to the data of our sociological survey, 27,9% of doctors in the ambulance station experience tension from time to time. In the responses, 19,1% of the respondents are afraid, and it seems to them that something terrible might happen, and only 11,5% answered yes, it is, but the fear is not very great. 17,8% of respondents gave an answer to the question "restless thoughts are spinning in my head from time to time and not so often".

To the question "I can easily sit down and relax", only 13,1% of respondents chose this answer. 27,2% of healthcare professionals reported experiencing internal tension or trembling. The answer "I feel restless" was chosen only to some extent by 18,4% of the respondents and the answer "probably so" was chosen by only 11,5% of the respondents.

To the next question, "I have a sudden feeling of panic," 21,7% of respondents answered infrequently. To the question "what brought me great pleasure, and now gives me the same feeling", only 20,1% of ambulance medical

workers answered positively; the ability to laugh and see the funny in this or that event is stated by only 16,7% of the respondents. And only 10,4% of respondents answered probably, this is so.

Table 2.

**The result of a sociological survey of respondents on the level of depression (n=320).**

Level of depression	Frequency (%)
<b>1. What brought me great pleasure, and now makes me feel the same way</b>	
definitely it is	117 (36,7)
probably it is	119 (37,2)
only to a very small extent, it is	52 (16,4)
it's not like that at all	32 (9,8)
<b>2. I am able to laugh and see something funny in this or that event</b>	
definitely it is	145 (45,4)
probably it is	99 (30,9)
only to a very small extent, it is	62 (19,3)
not at all able	14 (4,4)
<b>3. I feel energized</b>	
I don't feel at all	17 (4,9)
very rarely	58 (18,2)
sometimes	133 (41,7)
almost all the time	112 (35,1)
<b>4. It seems to me that I began to do everything very slowly</b>	
almost all the time	13 (4,1)
often	37 (11,7)
sometimes	155 (48,3)
not at all	115 (36)
<b>5. I don't care about my appearance</b>	
definitely it is	29 (9)
I don't spend as much time on it as I need to	50 (15,7)
maybe I've started to devote less time to this	68 (21,1)
I take care of myself just like before	173 (54,2)
<b>6. I believe that my activities (occupations, hobbies) can bring me a sense of satisfaction</b>	
just like usual	187 (58,3)
yes, but not to the same extent as before	83 (25,8)
much less than usual	39 (12,3)
I don't think so at all	11 (3,5)
<b>7. I can enjoy a good book, radio or TV program</b>	
often	195 (60,8)
sometimes	85 (26,5)
rarely	25 (7,9)
very rarely	15 (4,7)

To the question "I feel cheerful" 22,5% of respondents say sometimes and only 9,8% very rarely. 26,1% of the respondents answered the next question "I think that I started to do everything very slowly. Also, 11,4% of medical workers answered that they began to devote less time to their appearance; only 13,9% of respondents believe that their activities (occupations, hobbies) can bring them a sense of satisfaction not to the same extent as before, and only 14,3% of respondents answered that they can sometimes enjoy a good book, radio or television program.

International data indicate that emergency medical care is one of the unhealthiest professions with a high risk of

emotional burnout [1, 7, 19, 25]. Burnout leads to a decrease in the quality of medical care, an increase in the number of medical errors, a decrease in patient satisfaction, an increase in the turnover of doctors, an increase in costs and a decrease in productivity [16]. The health consequences for doctors include increased substance abuse, depression, and suicidal thoughts [16]. COVID-19 has fundamentally changed the world, and emergency physicians are at significant risk of further medical and psychological trauma [22]. Studies have shown the risk of depression, anxiety and mental health complaints at the forefront in China in the early days of COVID-19 [8]. Baseline data on the current level of burnout, depression and suicidal tendencies of emergency physicians in Canada will be of great importance for monitoring their health during and after the COVID pandemic, as well as for assessing the effect of any wellness interventions to support them [10].

**Conclusion.**

Emergency medicine is a specialty with high blood pressure, prone to alarming events and risk. Emergency medical doctors work in a rapidly changing and stressful environment with constantly changing conditions. Therefore, they must be ready to manage and handle everything that happens during the shift, since the specifics of the work include the potential danger of death, serious illness, injury and suffering, often without a clear solution to the problems they face. This environment can lead to an emotional breakdown of the doctor, which can be short-term or long-term, so it is vital to monitor the psychological impact on emergency workers.

**Authors' contribution:**

*Kussainova D.K.* – data set, descriptive part, formal analysis.  
*Khismetova Z.A.* - scientific guidance, conception and conceptualization.

*Iskakova N.S., Akhmetova K.M., Serikzhan B.S.* - data collection and research resource management.

**Financing:** No funding was provided by outside organizations.

**Conflicts of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**References:**

- Arora M., Asha S., Chinnappa J.D. Review article: burnout in emergency medicine physicians. 09 October 2013. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.12135>. (accessed 10.09.2022)
- Balch C.M., Oreskovich M.R., Dyrbye L.N., Colaiano J.M., Satele D.V., Sloan J.A. et al. Personal Consequences of Malpractice Lawsuits on American Surgeons // J Am Coll Surg. 2011 Nov 1; 213(5):657–67. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.08.005>. (accessed 15.11.2022)
- Canadian Medical Association. CMA Workforce Survey 2017. Available at: <https://surveys.cma.ca/link/survey117>. (accessed 08.11.2022)
- Chuang C.-H., Tseng P.-C., Lin C.-Y., Lin K.-H. Burnout in the intensive care unit professionals: A systematic review // Medicine (Baltimore). 2016 Dec; 95(50):e5629. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005629>. (accessed 18/02/2023)
- Fahrenkopf A.M., Sectish T.C. et al. Rates of medication errors among depressed and burnt out

residents: prospective cohort study // *BMJ*. 2008 Feb 28; 336 (7642):488–91. <https://doi.org/10.1136/bmj.39469.763218.BE>. (accessed 21.10.2022)

6. *Influenza vaccination information for healthcare workers*, Last updated: 01 March 2023. Available from: <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/factsheets/Pages/influenza-vaccination-for-hcw.aspx#:~:text=Who%20should%20get%20vaccinated%3F,following%20grou>. (accessed 04.03.2023)

7. *Kanako Taku*. Relationships among perceived psychological growth, resilience and burnout in physicians // *Personal Individ Differ*. 2014 Mar 1. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0191886913013482>. (accessed 15.04.2023)

8. *Kapetanios K., Mazeri S., Constantinou D., Vavlitou A.M. et al.* Exploring the factors associated with the mental health of frontline healthcare workers during the COVID-19 pandemic in Cyprus. 2021 Oct 14; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258475>. (accessed 28.05.2023)

9. *Leslie Kane*, MA | January 16, 2019 | *Medscape National Physician Burnout, Depression & Suicide Report 2019*. Available at: <https://www.medscape.com/slideshow/2019-lifestyle-burnout-depression-6011056#29>. (accessed 18.03.2023)

10. *Lai J., Ma S., Wang Y. et al.* Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. March 23, 2020; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2763229>. (accessed 03.02.2023)

11. *Passalacqua S.A.* The Effect of Resident Physician Stress, Burnout, and Empathy on Patient-Centered Communication During the Long-Call Shift. *Health Commun*. 2012 Jul 1; 27(5):449–56. <https://doi.org/10.1080/10410236.2011.606527>. (accessed 04.11.2022)

12. *Rodrick Lim, Kristine Van Aarsen, Sara Gray, Louise Rang, Jada Fitzpatrick, Lisa Fischer M.* Emergency medicine physician burnout and wellness in Canada before COVID19: A national survey. 2020 Jun 24: 1–5; <https://doi.org/10.1017%2Fcem.2020.431>. (accessed 21.12.2022)

13. *Scott L.D., Rogers A.E., Hwang W.-T.* Effects of Critical Care Nurses' Work Hours on Vigilance and Patients' Safety // *Am J Crit Care*. 2006 Jan 1; 15(1):30–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16391312/>. (accessed 19.10.2022)

14. *Shanafelt T., Ripp J.T.* Understanding and Addressing Sources of Anxiety Among Health Care Professionals During the COVID-19 Pandemic // *JAMA*. 2020 Jun 2; 323(21):2133–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5893>. (accessed 29.01.2023)

15. *Shanafelt T.D., Balch C.M., Bechamps G., Russell*

*T., Dyrbye L., Satele D. et al.* Burnout and Medical Errors Among American Surgeons // *Ann Surg*. 2010 Jun; 251(6):995–1000. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181bfdab3>. (accessed 16.02.2023)

16. *Shanafelt T.D., Mungo M., Schmitgen J., Storz K.A., Reeves D., Hayes S.N. et al.* Longitudinal Study Evaluating the Association Between Physician Burnout and Changes in Professional Work Effort // *Mayo Clin Proc*. 2016 Apr 1; 91(4):422–31. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.001>. (accessed 05.04.2023)

17. *Vahey D.C., Aiken L.H., Sloane D.M., Clarke S.P.* Nurse Burnout and Patient Satisfaction. *Med Care*. 2004 Feb; 42(2 Suppl):1157–66. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000109126.50398.5a>. (accessed 15.11.2022)

18. *Wallace J.E., Lemaire J.B.* Physician wellness: a missing quality indicator // *Lancet* [https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol374no9702/PIIS0140-6736\(09\)X6100-3](https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol374no9702/PIIS0140-6736(09)X6100-3) 1714–21. (accessed 14.10.2022)

19. *Welp A., Meier L.L.* Emotional exhaustion and workload predict clinician-rated and objective patient safety // *Front Psychol* [Internet]. 2015 [cited 2020 Jun 26]; 5. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01573>. (accessed 28.12.2022)

20. *Welp A., Meier L.L.* The interplay between teamwork, clinicians' emotional exhaustion, and clinician-rated patient safety: a longitudinal study // *Crit Care*. 2016 Apr 19; 20(1):110. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1282-9>. (accessed 19.01.2023)

21. *West C.P., Dyrbye L.N.* Physician burnout: contributors, consequences and solutions. 2018 March 05; <https://doi.org/10.1111/joim.12752>. (accessed 26.02.2022)

22. *West C.P., Huschka M.M., Novotny P.J., Sloan J.A., Kolars J.C., Habermann T.M. et al.* Association of Perceived Medical Errors With Resident Distress and Empathy: A Prospective Longitudinal Study // *JAMA*. 2006 Sep 6; 296(9):1071–8. <https://doi.org/10.1001/jama.296.9.1071>. (accessed 15.04.2022)

23. *West C.P., Tan A.D., Habermann T.M., Sloan J.A.* Association of Resident Fatigue and Distress With Perceived Medical Errors // *JAMA*. 2009 Sep 23; 302(12):1294–300. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1389>. (accessed 03.11.2022)

24. *Wu P., Styra R.* Mitigating the psychological effects of COVID-19 on health care workers. April 27, 2020 192 (17); Available from: <https://www.cmaj.ca/content/192/17/E459.long>. (accessed 15.09.2022)

25. *Yq Tan B. [et al.]* Burnout y factores asociados entre los trabajadores de la salud en Singapur durante la pandemia de COVID-19 // *Jamda*. 2020. № January (21). C. 1751–1758.

#### Contact information:

**Kussainova Diana Kasenovna** - 2-year doctoral student of the specialty "Public Health", NCJSC "Semey Medical University", Semey c., Republic of Kazakhstan.

**Postal address:** Republic of Kazakhstan, 071408, Semey, Ak.Satpayev str. 186-73.

**E-mail:** from7sk@gmail.com

**Phone:** 7 747 355 80 05

Received: 21 March 2023 / Accepted: 12 June 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.023

UDK 614.2:619:616.5-002.954

## AWARENESS ASSESSMENT OF SEMEY CITY POPULATION ABOUT DEMODEKOSIS

**Marina N. Lemishenko**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6596-2305>

**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/0000-0002-9738-7453>

**Duman Berikuly**<sup>1</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.

### Abstract

**Background:** Papulopustular dermatoses such as acne, rosacea, perioral dermatitis, demodicosis folliculitis, due to their high prevalence in the population, are a very urgent problem. Taking into account the localization of these dermatoses on the face and socially active age of patients, the consequence of disease development can be a significant reduction in the quality of life - social and professional contacts are disrupted, neurotic disorders and depression often develop.

**Aim.** To conduct a sociological study on the level of awareness of the disease demodicosis among the population, methods of infection and prevention of the disease.

**Methodology:** A cross-sectional study was conducted among the population of Semey to assess awareness of demodicosis. The study was conducted by electronic questionnaire. A total of 128 residents between the ages of 18 and 50 were interviewed. The questionnaire included questions about knowledge of the disease, probability of infection, effectiveness of preventive measures, readiness to observe them, and preferred sources of information. An integrated assessment was made and the priorities of individual sources of information were determined with the calculation of their specific weight.

**Results:** According to the results of the survey, only 37.5% (n=48) of the respondents had heard of the disease demodicosis. Only 22.4% (n=28) of the surveyed population have information about preventive measures, of which 42.4% (n=28) adhere to preventive methods. The respondents indicated the following sources of information about the disease: visits to a cosmetologist and dermatologist, as well as Internet resources.

**Conclusion:** A sociological survey of Semey residents on the awareness of the prevalence of demodicosis disease indicates a low level of knowledge and prevention measures. It is necessary to more persistently bring to the attention of citizens information about effective measures to prevent this dermatological disease.

**Keywords:** *Demodex, subcutaneous mite, awareness, prevention.*

### Резюме

## ОЦЕНКА ИНФОРМИРОВАННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА СЕМЕЙ О ДЕМОДЕКОЗЕ

**Марина Н. Лемищенко**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6596-2305>

**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>

**Думан Берікұлы**<sup>1</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.

**Введение.** Папулопустулезные дерматозы, такие как акне, розацеа, периоральный дерматит, демодекозный фолликулит, в связи с их широкой распространенностью в популяции являются весьма актуальной проблемой. Учитывая локализацию данных дерматозов на лице и социально активный возраст больных, последствием развития

заболевания может быть существенное снижение качества жизни – нарушаются общественные и профессиональные контакты, часто развиваются невротические расстройства и депрессии.

**Цель исследования.** Провести социологическое исследование по определению уровня информированности о заболевании Демодекоз среди населения, о способах заражения и профилактики заболевания.

**Материалы и методы исследования:** Было проведено поперечное исследование среди населения г. Семей для оценки осведомленности о демодекозе. Исследование проводилось методом электронного анкетирования. Было опрошено 128 жителей в возрасте от 18 до 50 лет. Анкета включала вопросы о знании об этом заболевании, вероятности заражения, эффективности мер профилактики, готовности их соблюдать, предпочитаемых источниках информации. Проведена интегрированная оценка и определены приоритеты отдельных источников информации с расчетом их удельного веса.

**Результаты:** По итогам анкетирования, только 37,5% (n=48) респондентов слышали о заболевании демодекоз. Владеют информацией о мерах профилактики всего 22,4% (n=28) опрошенного населения, из них 42,4% (n=28) придерживаются методов профилактики данного заболевания. Источниками информации о заболевании демодекоз респонденты указали: посещение косметолога и дерматолога, а также интернет ресурсы.

**Вывод:** Социологический опрос жителей г. Семей об информированности по вопросам распространенности заболевания демодекоз свидетельствует о низком уровне знаний и мер профилактики. Необходимо более настойчиво доводить до сведения граждан информацию об эффективных мерах профилактики данного дерматологического заболевания.

**Ключевые слова:** демодекоз, подкожный клещ, информированность, профилактика.

Түйіндеме

## СЕМЕЙ ҚАЛАСЫ ТҰРҒЫНДАРЫНЫҢ ДЕМОДЕКОЗ ТУРАЛЫ АҚПАРАТТАНУЫН БАҒАЛАУ

**Марина Н. Лемишенко<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6596-2305>

**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>

**Думан Берікұлы<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>

**Камила М. Ахметова<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

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

<sup>2</sup> «Оңтүстік Қазақстан медициналық академиясы» АҚ, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Безеу, розацея, периоральды дерматит, демодекозды фолликулит сияқты папулопустулярлы дерматоздар тұрғындар арасында кең таралғандықтан, өте өзекті мәселе болып табылады. Бұл дерматоздардың бетте локализациясын және пациенттердің әлеуметтік белсенді жасын ескере отырып, аурудың даму салдарынан өмір сапасы айтарлықтай төмендеуі болуы мүмкін - әлеуметтік және кәсіби байланыстар бұзылады, невротикалық бұзылыстар мен депрессия жиі дамиды.

**Зерттеудің мақсаты.** Халық арасында демодекоз ауруы, инфекция әдістері және аурудың алдын-алу туралы хабардар болу деңгейіне социологиялық зерттеу жүргізу.

**Материалдар мен әдістер:** Семей қаласының тұрғындары арасында демодекоз ауруынан хабардар болуды бағалау мақсатында көлденең зерттеу жүргізілді. Зерттеу электронды сауалнама әдісімен жүргізілді. 18 бен 50 жас аралығындағы 128 тұрғын сұралды. Сауалнама осы ауру туралы білім, жұқтыру ықтималдығы, профилактикалық шаралардың тиімділігі, оларды сақтауға дайындығы және қолайлы ақпарат көздері туралы сұрақтарды қамтыды. Кешенді бағалау жүргізілді және олардың үлес салмағын есептей отырып, жеке ақпарат көздерінің басымдықтары анықталды.

**Нәтижелері:** Сауалнама нәтижелері бойынша респонденттердің тек 37,5% (n=48) демодекоз туралы бұрын-соңды естіген. Сауалнамаға қатысқан тұрғындардың 22,4%-ы (n=28) ғана алдын алу шаралары туралы ақпаратқа ие, олардың 42,4%-ы (n=28) осы аурудың алдын алу әдістерін ұстанады. Респонденттер демодекоз ауруы туралы ақпарат көзі ретінде: косметолог пен дерматологқа бару, сондай-ақ интернет-ресурстарды көрсетті.

**Қорытынды:** Семей қаласының тұрғындарының демодекоз ауруының таралуы туралы хабардар болуы бойынша жүргізілген әлеуметтік сауалнама білім деңгейі мен алдын алу шараларының төмендігін көрсетеді. Бұл дерматологиялық аурудың алдын алудың тиімді шаралары туралы ақпаратты азаматтардың назарына неғұрлым табанды түрде жеткізу қажет.

**Түйінді сөздер:** демодекоз, тері асты кене, ақпараттану, алдын алу.

**Bibliographic citation:**

Lemishenko M.N., Khismetova Z.A., Iskakova N.S., Sarsenbayeva G.Zh., Berikuly D., Akhmetova K.M. Awareness assessment of Semey city population about demodectosis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 173-177. doi 10.34689/SH.2023.25.3.023

Лемишенко М.Н., Хисметова З.А., Исакова Н.С., Сарсенбаева Г.Ж., Берікұлы Д., Ахметова К.М. Оценка информированности населения города Семей о демодектозе // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 173-177. doi 10.34689/SH.2023.25.3.023

Лемишенко М.Н., Хисметова З.А., Исакова Н.С., Сарсенбаева Г.Ж., Берікұлы Д., Ахметова К.М. Семей қаласы тұрғындарының демодектоз туралы ақпараттануын бағалау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 173-177. doi 10.34689/SH.2023.25.3.023

**Introduction**

Demodectosis is a common chronic disease, mainly of the facial skin. In daily practice, doctors rarely make the diagnosis "Demodectosis", although the presence of mites is confirmed by laboratory methods [7]. Despite the fact that demodectosis is considered a common disease, the etiological factors leading to the mite pathogenicity have not been fully elucidated to date, and the exact mechanism of skin inflammation in demodectosis has not been established [10, 13].

Mites of the genus *Demodex* are equally prevalent in all races and all age groups. According to different data, the incidence of demodex is from 2 to 5% and ranks seventh in frequency among skin diseases. In the structure of acneiform dermatoses, demodectosis accounts for 10.5% [3]. It is noted that the detection rate of *Demodex folliculorum brevis* increases with age, while *Demodex folliculorum longus* remains at the same level or changes insignificantly. In children, a lower level of mites is registered. This is probably due to the lower production of sebum in children compared to adults. The highest number of cases of demodex infestation is registered in people in the age group of 20-40 years old. The ratio of men to women is approximately 1:4. This distribution may be due to the fact that women are more demanding of their own appearance. In the 15-20 age group, mite infestation directly correlates with the amount of fat produced, which may be directly related to the hormonal restructuring of the body. However, the observed minimal clinical manifestations testify to a high skin immunoreactivity in young people [2, 7, 11, 12].

Mite activity in older age groups (after 45 years) is supported by age-related skin and glandular changes, menopausal hormonal restructuring, as well as by various somatic pathologies. Asymptomatic carriage in men is more frequent than in women, at a ratio of 2:1 [1, 6, 17]. In the population, demodectosis is detected in 55-100% of cases, including patients without papulopustular eruptions on the face. The source of infection is humans (a sick person or a carrier), pets. The tick parasitizes dogs, horses, and cattle. The disease is widespread everywhere in all seasons. In spring and summer a rise in the incidence of the disease is registered. It can be assumed that this is due to increased insolation, changes in ambient temperature, exacerbation and emergence of immune and endocrinological disease [4, 5, 8, 15].

Difficulties of demodectosis therapy, which is not always successful, even with the most effective acaricides, are related to the structure of the mites' covers. The cuticle of a demodectid consists of three layers: the outer, epicuticula;

the middle, exocuticula; and the inner, endocuticula, and is structurally the most developed in females. Its thickness varies from 0.11  $\mu\text{m}$  (the thickness of parasite eggshells) to 0.6  $\mu\text{m}$  (the cuticle of adults in the most sclerotized areas), which protects the demodectid from external influences [14]. A characteristic feature of the cuticle structure is that the inner layers of the exo- and endocuticula lack pore channels communicating with the external environment, so that it can only participate in water and gas exchange. For this reason, through the cuticle demodectid is difficult or impossible to pass large molecules of exogenous substances, in particular contact acaricidal preparations. This explains the difficulties of antiparasitic therapy for demodectosis, the need for long courses of treatment and the choice of drugs with minimal molecule size. Therapy should be staged and include symptomatic drugs, anti-inflammatory, antibacterial, desensitizing and antiparasitic agents, as well as the treatment of concomitant diseases and preventive measures [9, 16].

**Aim.** To conduct a sociological study on the level of awareness of the disease demodectosis among the population, methods of infection and prevention of the disease.

**Materials and Methods**

The study was conducted by electronic questionnaire. The link to the Google form with the questionnaire was sent to college and university students and polyclinics. Participants of the events filled out this questionnaire on personal or work computers.

Besides general information about the respondents (gender, age, professional activity), the questionnaire included 6 questions to assess the population's awareness about preventing demodectosis (risk of the disease, probability of infection, most effective prevention methods and readiness to follow them, preferred sources of information, its usefulness and sufficiency).

We have interviewed 128 residents of Semey city and Abay region at the age of 18 - 50 by random sampling and divided them into 6 main groups (18-25, 25-30, 30-35, 35-40, 40-45 and 45-50 years old). During the study a comparative assessment of the results with the calculation of the error of representativeness and validity was carried out.

**Results**

Among the population of Semey city, Abay region, who wished to participate in this survey, 89.0% were women, in accordance with the materials of the work I.B. Nazarova [12], who compared the characters of their attitude to their health in men and women who traditionally are more attentive to their health, they have a more pronounced self-

preservation attitude than men, and they are more willing to answer questions. In terms of age, respondents from 25 to 30 years old were more active in the survey, with 37.0% of the respondents. Respondents indicated their employment as follows: 26% (n=33) work in the service industry, 19% (n=24) in education, 14% in health care, and the rest. The characteristics of the respondents can be seen in Table 1.

Table 1.

#### The characteristics of the respondents.

Characteristics of the participants (n=128)	n	%
<b>Age</b>		
18-25	25	20
25-30	47	37
30-35	29	23
35-40	12	9
40-45	3	2
45-50	12	9
<b>Sex</b>		
Male	14	11
Female	114	89
<b>Profession/job</b>		
Education sector	24	19
Healthcare sector	18	14
Financial sector	8	6
Service sector	33	26
Entrepreneurship	6	5
Other	11	22
Doesn't work	28	8

Nowadays convincing data have been accumulated on the important role of a weakened immune system in the development of demodexosis and the maintenance of its chronic course. Severe emotional stress, neuroendocrine, gastrointestinal, mental, immune diseases, lesions of the hepatobiliary system and lipid metabolism disorders can contribute to the occurrence of demodexosis [7]. It is obvious that demodexosis disease is often associated with concomitant or associative diseases, which in turn are the root causes in the occurrence of demodexosis. The first question that respondents answered was about their knowledge of the disease demodexosis (subcutaneous mite). The results showed that 37% of respondents knew what demodexosis is, while 63% answered no, respectively (Figure 1). This shows that the media, health workers still need to inform about such a contagious skin disease as demodexosis.

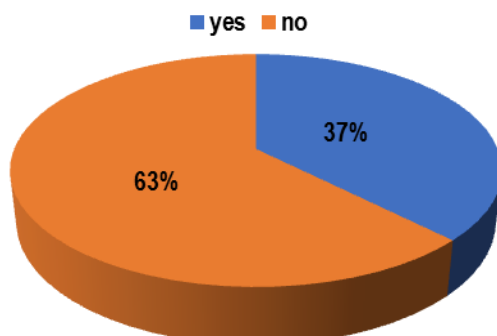


Figure 1. Knowledge about demodexosis.

In turn, respondents who answered positively mentioned their cosmetologists and dermatologists as a source of information, as well as Internet resources. The next question was about the knowledge of the ways of infection with demodexosis. Frequent routes of infection mentioned by respondents were contact, household, physical routes of transmission, as well as failure to maintain personal hygiene. Another part of the questionnaire questions concerned the respondents' opinion on measures to prevent the disease demodex. The study showed that 20% of respondents are aware of measures to prevent the disease, 80% do not have the information. This indicates that the population does not fully understand the possible ways to protect themselves and their families from the disease (Fig.2).

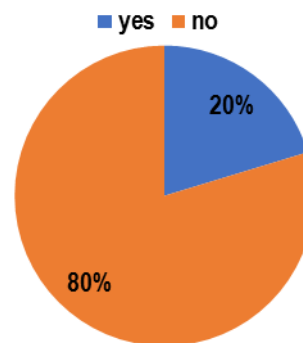


Figure 2. Knowledge about preventive measures of demodexosis.

Respondents were also asked if any of their relatives and friends had ever been infected with demodexosis. The distribution of responses was as follows: 73% answered no, 19% don't know, and 8% yes.

The relationship between the knowledge of demodexosis and the age of the respondents was also analyzed. It was revealed that the older the age of the respondent, the lower the knowledge about this disease.

The last question in the questionnaire was about the respondents' knowledge of the methods and ways of infection with demodexosis disease, most respondents do not know about the ways of infection of this disease. Currently, in connection with the popularization of cosmetology services among the population, especially among women, this issue is very important. Since the analysis of the literature review has shown that the ways of infection are by contact and household means.

Thus, according to the results of a sociological survey among residents of Semey city, Abay region, it can be concluded that the level of awareness of the population about the disease demodexosis is low, and immediately requires strengthening preventive and sanitary measures at the PHC level.

#### Discussion

The diagnosis of demodexosis is primarily based on clinical evaluation and confirmed by microscopic detection of demodex mites from eyelash alopecia.

It is confirmed by microscopic detection of Demodex mites from epilated eyelashes in study of Aktas Karabay E et al [2]. Therefore clinical diagnosis is not definitive. Blepharitis, blepharoconjunctivitis, ocular rosacea, eyelash disorders and trichiasis.



In study Demirkazık M., Koltas İ.S. shown that symptoms such as trichiasis and chalazion may raise suspicion of Demodex infection. On slit lamp examination, CD has the appearance of a solidified exudative excretion [5].

On slit lamp examination, the CD has the appearance of solidified exudative excretions at the base of the eyelashes.

The detection of Demodex can be easily performed by an ophthalmologist or laboratory technician.

The eyelashes are removed with fine forceps. Sampling eyelashes with CDs will give better results than random removal of eyelashes.

Under the optical microscope, pipette a drop of saline solution onto the edge of the coverslip before examination.

Pipette a drop of saline solution on the edge of the coverslip If CD remains, add a drop of fluorescein solution,

Lam N.S.K. et al. found that peanut oil or a drop of 75% alcohol can be added to help the embedded demodex migrate. [11].

The biggest question is the maximum number of mites that can be detected. Demodex mites can be is detected in asymptomatic populations, so it is important to know how many eyelashes need to be collected and how many mites are present. It is not known how many mites can cause pathological changes.

#### Conclusion

Sources of informing the population about the prevalence pathways and preventive measures are of great importance for the prevention of demodicosis. At the same time, it is important to assess how meaningful the sources of information are to the population, taking into account their information coverage (impact), credibility of the information, and ease of perception. The survey showed that the majority of participants do not know and have no idea about such a contagious skin disease as demodicosis. An important factor of informational influence on the population is the ease of perception of the information. Therefore, it is necessary to increase the medical literacy of the population through television, radio and Internet resources also on primary healthcare level.

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

**Contribution of authors.** All authors were equally involved in the writing of this article.

**Funding:** No funding was provided.

#### Literature:

1. Akilov O.E., Butov Y.S., Mumcuoglu K.Y. A clinico-pathological approach to the classification of human demodicosis // Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2005. № 8 (3). C. 607–614.

2. Aktas Karabay E., Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne

vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis // Anais brasileiros de dermatologia. 2020. № 2 (95). C. 187–193.

3. Bitton E., Aumond S. Demodex and eye disease: a review // Clinical & experimental optometry. 2021. № 3 (104). C. 285–294.

4. Cheng A.M.S., Sheha H., Tseng S.C.G. Recent advances on ocular Demodex infestation // Current opinion in ophthalmology. 2015. № 4 (26). C. 295–300.

5. Demirkazık M., Koltas İ.S. Blepharitis Caused by Demodex // Turkiye parazitoloji dergisi. 2020. № 1 (44). C. 21–24.

6. Dessinioti C., Antoniou C. The «red face»: Not always rosacea // Clinics in dermatology. 2017. № 2 (35). C. 201–206.

7. Foley R. [et al.]. Demodex: a skin resident in man and his best friend // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2021. № 1 (35). C. 62–72.

8. Forton F.M.N., Maertelaer V. de Rosacea and Demodicosis: Little-known Diagnostic Signs and Symptoms // Acta dermato-venereologica. 2019. № 1 (99). C. 47–52.

9. Handa S. [et al.]. Upper Eyelid Nodule - An Unusual Presentation of Ocular Demodicosis // Nepalese journal of ophthalmology : a biannual peer-reviewed academic journal of the Nepal Ophthalmic Society : NEPJOPH. 2021. № 24 (13). C. 207–210.

10. Jacob S., VanDaele M.A., Brown J.N. Treatment of Demodex-associated inflammatory skin conditions: A systematic review // Dermatologic therapy. 2019. № 6 (32). C.784-790.

11. Lam N.S.K. [et al.]. Comparison of the efficacy of tea tree (Melaleuca alternifolia) oil with other current pharmacological management in human demodicosis: A Systematic Review // Parasitology. 2020. № 14 (147). C. 1587–1613.

12. Noy M.L., Hughes S., Bunker C.B. Another face of demodicosis // Clinical and experimental dermatology. 2016. № 8 (41). C. 958–959.

13. O'dell L. [et al.]. Psychosocial Impact of Demodex Blepharitis // Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2022. (16). C. 2979–2987.

14. Paichitrojjana A. Demodex: The worst enemies are the ones that used to be friends // Dermatology reports. 2022. № 3 (14). C. 2979–2987

15. Rather P.A., Hassan I. Human demodex mite: the versatile mite of dermatological importance // Indian journal of dermatology. 2014. № 1 (59). C. 60–66.

16. Sarac G. [et al.]. Increased frequency of Demodex blepharitis in rosacea and facial demodicosis patients // Journal of cosmetic dermatology. 2020. № 5 (19). C. 1260–1265.

17. Vishwakarma P. [et al.]. Varied presentations of ocular demodicosis in a rural population // BMJ case reports. 2022. № 9 (15). C78-86.

#### Contact information:

**Lemishenko Marina Nikolayevna** - master's student of the 1st scientific and pedagogical direction in the specialty "Public health", NCJSC "Semey medical university".

**Mailing address:** Republic of Kazakhstan, 010000, Semey, Abai st., 103

**E-mail:** lemariin@mail.ru

**Telephone:** +7 (708) 343 48 31

Received: 21 March 2023 / Accepted: 12 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.024

UDK 616.24-002.2:614.7

## THE INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN METEOROLOGICAL AND AIR POLLUTION PARAMETERS WITH COPD EXACERBATION

Faruk Kurt<sup>1</sup>, Cemil Kavalci<sup>2</sup>, Tamer Colak<sup>1</sup>, Kaan Celik<sup>1</sup>,  
Beliz Oztok Tekten<sup>1</sup>, Bahattin Isik<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Emergency Medicine Department, Bolu, Türkiye;

<sup>2</sup> Health Science University of Türkiye, Antalya Training and Research Hospital, Emergency Medicine, Antalya, Türkiye;

<sup>3</sup> Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Emergency Medicine Department, Ankara, Türkiye.

### Abstract

**Aim:** The aim of the present study was to determine the relationship between meteorological and air pollution parameters [temperature, humidity, wind, sulfur dioxide (SO<sub>2</sub>), PM (10)] with COPD exacerbation

**Materials and Methods:** Our study was conducted by retrospectively screening the files of the patients followed up due to COPD exacerbation in the emergency department between 01.06.2016 and 01.06.2017. The chi-square test was used to compare the categorical variables. Mann-Whitney *U* test was used to compare numerical variables between COPD exacerbation admission and non-admission days and chi-square test was used to investigate relationship between admission and event (rain). The lag analysis was used to determine the factors affecting the development of COPD exacerbation during the last four days.

**Results:** The temperature level was statistically significantly lower on the days of admission due to COPD attack ( $p < 0.05$ ). On the other hand, there was no statistically significant difference in humidity and wind levels between the days with and without admission ( $p > 0.05$ ). The SO<sub>2</sub> level was statistically significantly lower on the days of admission due to COPD attack ( $p < 0.05$ ). In PM 10 levels, there was no statistically significant difference between the days with and without admission ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** On days with COPD admission, the air temperature was lower and the SO<sub>2</sub> level was higher. Humidity, wind and PM levels on admission days were similar to those in non-admission patients.

**Keywords:** COPD exacerbation, meteorology, air pollution

### Резюме

## ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОЗДУХА С ОБОСТРЕНИЕМ ХОБЛ

Фарук Курт<sup>1</sup>, Чемиль Кавальчи<sup>2</sup>, Тамер Чолак<sup>1</sup>, Каан Челик<sup>1</sup>,  
Белиз Озток Тектен<sup>1</sup>, Бахаттин Исик<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Университет Абант Иззет Байсал, Медицинский факультет, Отделение неотложной медицины, г. Болу, Турция;

<sup>2</sup> Университет медицинских наук Турции, Учебно-исследовательский госпиталь Анталии, Отделение неотложной медицинской помощи, г. Анталия, Турция;

<sup>3</sup> Учебно-исследовательская больница Diskapi Yildirim Beyazit, Отделение неотложной медицины, г. Анкара, Турция.

**Цель:** Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы определить взаимосвязь между метеорологическими параметрами и параметрами загрязнения воздуха [температурой, влажностью, ветром, диоксидом серы (SO<sub>2</sub>), PM (10)] с обострением ХОБЛ.

**Материалы и методы.** Исследование проведено путем ретроспективного скрининга карт пациентов, находившихся под наблюдением по поводу обострения ХОБЛ в отделении неотложной помощи в период с 01.06.2016 по 01.06.2017. Тест хи-квадрат использовался для сравнения категориальных переменных. Критерий Манна-Уитни *U* использовался для сравнения числовых переменных между днями госпитализации при обострении ХОБЛ и днями отсутствия госпитализации, а критерий хи-квадрат использовался для исследования взаимосвязи между госпитализацией и событием (дождь). Для определения факторов, влияющих на развитие обострения ХОБЛ в течение последних четырех дней, использовали лаг-анализ.

**Результаты.** Уровень температуры был статистически значимо ниже в дни поступления в связи с приступом ХОБЛ ( $p < 0,05$ ). С другой стороны, не было статистически значимой разницы в уровнях влажности и ветра между

днями с госпитализацией и без нее ( $p>0,05$ ). Уровень  $SO_2$  был статистически значимо ниже в дни госпитализации из-за приступа ХОБЛ ( $p<0,05$ ). В уровнях  $PM_{10}$  не было статистически значимой разницы между днями с госпитализацией и без нее ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** В дни поступления ХОБЛ температура воздуха была ниже, а уровень  $SO_2$  выше. Уровни влажности, ветра и  $PM_{10}$  в дни госпитализации были аналогичны таковым у пациентов без госпитализации.

**Ключевые слова:** обострение ХОБЛ, метеорология, загрязнение атмосферного воздуха.

Түйіндеме

## ӨКПЕНІҢ СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКТИВТІ АУРУЫНЫҢ ӨРШУІНІҢ АУАНЫҢ ЛАСТАНУ КӨРСЕТКІШТЕРІ МЕН МЕТЕОРОЛОГИЯЛЫҚ ПАРАМЕТРЛЕРДІҢ БАЙЛАНЫСЫН ЗЕРТТЕУ

Фарук Курт<sup>1</sup>, Чемиль Кавальчи<sup>2</sup>, Тамер Чолак<sup>1</sup> Каан Челик<sup>1</sup>,  
Белиз Озток Тектен<sup>1</sup>, Бахаттин Исик<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Абант Иззет Байсал университеті, Медицина факультеті, жедел медициналық көмек кафедрасы, Болу, Түркия;

<sup>2</sup> Түрік медицина ғылымдары университеті, Анталия оқу-зерттеу ауруханасы, жедел жәрдем бөлімі, Анталия, Түркия;

<sup>3</sup> Дискапи Йылдырым Беязит оқу-зерттеу ауруханасы, шұғыл медицина бөлімі, Анкара, Түркия.

**Мақсаты:** Бұл зерттеудің мақсаты метеорологиялық көрсеткіштер мен ауаның ластану параметрлері [температура, ылғалдылық, жел, күкірт диоксиді ( $SO_2$ ),  $PM_{10}$ ]  $\Theta COA$  өршуімен байланысты анықтау болды.

**Материалдар мен тәсілдер.** Зерттеу жедел жәрдем бөлімінде 01.06.2016 және 06.01.2017 аралығында  $\Theta COA$  өршуіне бақылауда болған науқастардың жазбаларын ретроспективті скрининг арқылы жүзеге асырды. Категориялық айнымалыларды салыстыру үшін хи-квадрат тесті қолданылды. Mann-Whitney  $U$  сынағы  $\Theta COA$  өршуі бойынша ауруханаға жатқызылған күндер мен госпитализациясыз күндер арасындағы сандық айнымалы мәндерді салыстыру үшін пайдаланылды, ал госпитализация мен оқиға (жаңбыр) арасындағы байланысты зерттеу үшін хи-квадрат сынағы қолданылды. Соңғы төрт күн ішінде  $\Theta COA$  өршуінің дамуына әсер ететін факторларды анықтау үшін лаг-талдауы қолданылды.

**Нәтижелер.**  $\Theta COA$  ұстамасына байланысты түскен күндері температура деңгейі статистикалық тұрғыдан айтарлықтай төмен болды ( $p<0,05$ ). Сонымен қатар, ауруханаға жатқызылған және емделмеген күндер арасында ылғалдылық пен жел деңгейінде статистикалық маңызды айырмашылық болған жоқ ( $p>0,05$ ).  $\Theta COA$  ұстамасына байланысты госпитализация күндерінде  $SO_2$  деңгейі статистикалық тұрғыдан айтарлықтай төмен болды ( $p<0,05$ ). Ауруханаға жатқызылған және емделмеген күндер арасында  $PM_{10}$  деңгейінде статистикалық маңызды айырмашылық жоқ ( $p>0,05$ ).

**Қорытынды.**  $\Theta COA$  өршуімен түскен күндері ауа температурасы төмендеп,  $SO_2$  деңгейі жоғары болды. Ауруханаға жатқызылған күндердегі ылғалдылық, жел және  $PM_{10}$  деңгейлері ауруханаға жатқызылмаған науқастардың деңгейімен бірдей болды.

**Түйін сөздер:**  $\Theta COA$ -ның өршуі, метеорология, ауаның ластануы.

### Bibliographic citation:

Kurt F., Kavalci C., Colak T., Celik K., Tekten B.O., Isik B. The investigation of relationship between meteorological and air pollution parameters with COPD exacerbation // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 178-184. doi 10.34689/SH.2023.25.3.024

Курт Ф., Кавальчи Ч., Чолак Т., Челик К., Тектен Б.О., Исик Б. Исследование связи метеорологических параметров и показателей загрязнения воздуха с обострением ХОБЛ // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 178-184. doi 10.34689/SH.2023.25.3.024

Курт Ф., Кавальчи Ч., Чолак Т., Челик К., Тектен Б.О., Исик Б. Өкпенің созылмалы обструктивті ауруының өршуінің ауаның ластану көрсеткіштері мен метеорологиялық параметрлердің байланысын зерттеу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 178-184. doi 10.34689/SH.2023.25.3.024

### Introduction

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is an important cause of morbidity and mortality. The prevalence of COPD in adults over the age of 40 in the world is 20%, and in our country according to the pilot study conducted in Adana it is 19.1% [3]. It is known that COPD exacerbations negatively affect the quality of life and life span of patients (7, 6, 15, 32). COPD exacerbations are an important cause

of morbidity and mortality [3], increasing costs due to treatment and hospitalizations.

The effect of meteorological events on various diseases has been investigated for a while. Their effects on cerebrovascular diseases, pneumonia and coronary artery diseases were examined already [32, 18, 36,41].

Changes in environmental factors such as the ratio of the components of the inhaled air, temperature, humidity,

and air pollution can exacerbate airway inflammation and cause COPD exacerbation. Meteorological variations especially set the ground for tracheitis, bronchitis, bronchial asthma, pneumonia, and other respiratory infections [41]. Other factors such as infection, social factors, and medical treatment can modify the response of COPD patients to environmental stimuli [48].

The aim of the present study was to determine the relationship between meteorological and air pollution parameters [temperature, humidity, wind, sulfur dioxide (SO<sub>2</sub>), PM [8]] with COPD exacerbation.

#### Materials and Methods

Our study was conducted by retrospectively screening the files of the patients followed up due to COPD exacerbation in the emergency department of Izzet Baysal University between 01.06.2016 and 01.06.2017 after obtaining the approval from the Ethics Committee.

Izzet Baysal University Hospital is a tertiary foundation university hospital. In our adult emergency department, annual averages of 30000 patients are treated.

The histories, physical examination findings, the results of chest X-rays and computed tomography (CT) laboratory findings, frequency of admission to the emergency department, frequency of hospitalizations, and emergency service outcomes of all cases were examined. The meteorological variables on the days when the diagnosis of COPD exacerbation was made and meteorological variables on the days when the diagnosis of COPD exacerbation not made were compared.

Meteorological data were received from the IBM website of <https://www.wunderground.com> whereas the weather monitoring data were received from the <https://www.havaizleme.gov.tr> website of the Republic of Turkey Ministry of Environment and Urbanization.

The patients who were admitted to the ER with shortness of breath/respiratory distress and diagnosed with diseases other than COPD exacerbation (pulmonary embolism, pneumonia, etc.), who aged below 65 years and whose files could not be accessed, were excluded from the study.

All statistical analyses were performed by using SPSS version 24.0 for windows. Model analyzes were performed using the MGCV library in the R package version 3.4.1. The conformity of the data to the normal distribution was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. The descriptive data were expressed as mean standard deviation (SD), median, interquartile range (IQR), minimum, maximum, patient number (*n*), and %. The chi-square test was used to compare the categorical variables. Mann-Whitney *U* test was used to compare numerical variables between COPD exacerbation admission and non-admission days and chi-square test was used to investigate relationship between admission and event (rain). The lag analysis was used to determine the factors affecting the development of COPD exacerbation during the last four days. Generalized additive regression models were built to investigate effects of meteorological variables, gases, and lag effects on COPD exacerbation admission.

Relationships between meteorological measurements were tested with the Spearman correlation coefficient. The effect of the main and lag effects of meteorological variables on hospital admission were tested with generalized additive logistic regression analysis, and the effect on the number of admissions was tested with the

generalized additive Poisson regression method. Odds ratio and 95% confidence intervals were given to show the effect size of the estimates. A *p* value smaller than 0.05 was accepted as statistically significant.

#### Results

A total of 353 patients diagnosed with COPD exacerbation were included in the study. The mean age of patients was 71.6±9.7 years. Of the patients, 271 (76.8%) were male and 82 (23.2%) were women.

It was observed that 102 (28.9%) of the patients were non-smokers, 112 (31.7%) of the patient's way of heating their home was natural gas, and 241 (68.3%) of the patient's way of heating their home were wood or coal. The most common comorbid disease seen in the patients was hypertension (figure 1).

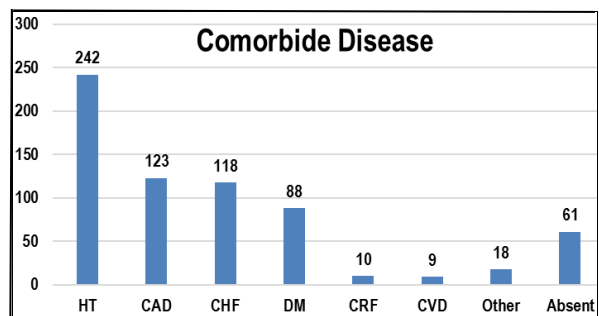


Figure 1. Comorbide Disease.

The most frequent patient was admitted during the winter season (figure 2).

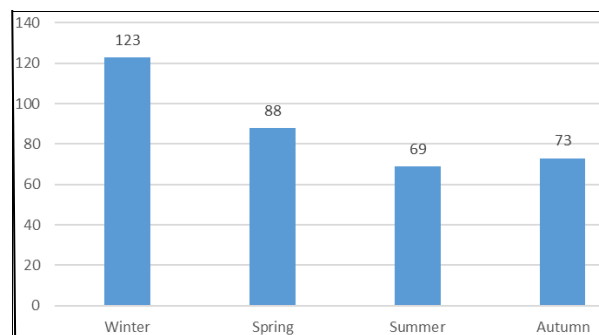


Figure 1. Distribution of Patient by season.

The median pH value of the patients included in our study is 7.42 (0.09), the median partial oxygen pressure (pO<sub>2</sub>) is 48 mmHg (17 mmHg), the median partial pressure of carbon dioxide (pCO<sub>2</sub>) is 39 mmHg (15mmHg), bicarbonate (HCO<sub>3</sub>) median value was 23 mmol/L (5mmol/L) and lactate median value was 1.53 mEq/L (mEq/L).

It was found that 14 (4%) of the patients applied to the emergency department once due to COPD, 122 (34.6%) two or three times, 217 (61.5%) 4 or more times between the specified dates.

Of the patients, 217 (61.5%) were discharged from the ER, 127 (36%) were hospitalized, 3 (0.8%) died in the ER, six (1.6%) left the hospital at own request.

At least one patient admission was detected in 228 (62.5%) of 365 days taken into evaluation. It was determined that one case applied in 136 days (59.6%), two cases in 64 days, three cases in 23 days and 4 cases in 5 days.

The mean temperature value was 9.74 ± 8.6°C. Other meteorological and air pollution parameters are summarized in the table. (Table 1).

Table 1.

**Descriptive statistics of temperature parameters.**

	Mean	SS	Median	IQR	Minimum	Maximum
Temperature (°C)	9,74	8,64	9,7	15	-8,70	25,60
Humidity (%)	72,40	11,06	71,5	15,3	45,80	99,00
Wind speed (m/S)	1,38	0,34	1,4	0,4	0,60	2,70
PM 10	30,66	20,91	25	19,5	2,00	149,00
SO2	15,78	13,17	12	12	2,00	74,00

The temperature level was statistically significantly lower on the days of admission due to COPD attack ( $p < 0.05$ ). On the other hand, there was no statistically significant difference in humidity and wind levels between the days with and without admission ( $p > 0.05$ ). The SO2 level was statistically significantly lower on the days of admission due to COPD attack ( $p < 0.05$ ). In PM 10 levels, there was no statistically significant difference between the days with and without admission ( $p > 0.05$ ) (Table 2).

Table 2.

**Relationship between pneumonia visits and air pollution parameters.**

	Present (n=228)	Not Present (n=137)	p
Temperature	8,7 (13,4)	12,8 (12,8)	<b>0,006</b>
Humidity	71,5 (16,5)	71,5 (15,1)	0,555
Wind	1,4 (0,5)	1,4 (0,4)	0,234
PM 10	26 (20)	23 (17,5)	0,093
SO2	12 (15)	10 (9)	<b>0,003</b>

There was a negative correlation between the number of applicants with temperature and wind, and a positive correlation between PM10 and SO2 ( $p < 0.05$ ); No correlation was found between moisture and humidity ( $p > 0.05$ ) (Table 3).

Table 3.

**The relationship between the frequency of admission and meteorological factors.**

	r	p
Temperature	-0,193	<b>&lt;0,001</b>
Humidity	0,068	0,198
Wind	-0,124	<b>0,018</b>
PM 10	0,106	<b>0,044</b>
SO2	0,181	<b>0,001</b>

It was found that there was no statistically significant relationship between the temperature status of the last 4 days and the presence of COPD admitted to hospital ( $p > 0.05$ ) (Table 4).

Table 4.

**The relationship between the last 4-day weather parameters and the presence of hospital admission due to COPD.**

	Day 0	1 day before visit	2 day before visit	3 day before visit	4 day before visit
Temperature	0,996 [0,944-1,050]	0,996 [0,929-1,067]	1,000 [0,933-1,071]	0,997 [0,930-1,068]	0,984 [0,934-1,038]
P	0,884	0,916	0,997	0,938	0,570
Humidity	1,003 [0,987-1,019]	1,003 [0,985-1,020]	1,002 [0,984-1,019]	1,002 [0,984-1,019]	1,004 [0,988-1,019]
P	0,677	0,726	0,815	0,814	0,599
Wind	0,796 [0,497-1,276]	0,890 [0,539-1,470]	0,852 [0,517-1,404]	0,890 [0,540-1,467]	0,814 [0,509-1,302]
p	0,344	0,650	0,531	0,648	0,392
PM 10	1,003 [0,994-1,012]	1,001 [0,990-1,012]	1,003 [0,992-1,013]	1,001 [0,990-1,011]	1,004 [0,994-1,012]
p	0,448	0,813	0,598	0,829	0,442
SO2	1,010 [0,994-1,026]	1,005 [0,986-1,023]	1,005 [0,986-1,023]	1,004 [0,986-1,023]	1,009 [0,993-1,025]
p	0,219	0,597	0,614	0,630	0,269

It was found that there was no statistically significant relationship between the humidity status of the last 4 days and the presence of COPD patients admitted to hospital ( $p > 0.05$ ) (Table 4).

It was determined that there was no statistically significant relationship between the wind condition of the last 4 days and the presence of COPD patients admitted to hospital ( $p > 0.05$ ) (Table 4).

It was determined that there was no statistically significant relationship between PM 10 level in the last 4 days, presence of COPD patients admitted to hospital and the number of admissions ( $p > 0.05$ ) (Table 4).

It was determined that there was no statistically significant relationship between SO2 level in the last 4 days,

presence of COPD patients admitted to hospital and the number of admissions ( $p > 0.05$ ) (Table 4).

**Discussion**

Changes in meteorological factors usually affect the respiratory system. They cause especially bronchial asthma, tracheitis, pneumonia, and other respiratory tract pathologies [10]. Meteorological factors act by reducing the resistance of the human body to infection and by facilitating the spread of infection-causing pathogens [11, 12].

Chronic obstructive pulmonary disease is a progressive disease of the respiratory tract and progresses with attacks. Most of these attacks are due to infective causes, and the other part is due to air pollution and other substances that irritate the respiratory tract [13]. Meteorological factors act

by reducing the resistance of the human body to infection and facilitating the spread of pathologies that cause infection [14, 15]. It was determined that the air pollution increased non-infectively and the respiratory function was 0.8% dead. The patient group included in our study presented with mild symptoms, the patients responded to the treatment due to normal or mild changes in vital signs such as blood gas, blood pressure, and respiratory rate, and the oxygen saturation returning within normal values after the treatment, which ensured that the patients were discharged from the emergency department, we think that slight changes in the vital signs and blood gases of the patients who did not respond fully to the treatment allowed the patients to be admitted to the ward. We think that patients have frequent attacks due to infective or non-infective causes.

*Karlıkaya C. et al.* stated in their study that the frequency of admission due to COPD attacks is in the autumn and winter months [25]. *Taççı et al.* stated that the majority of patients applied with pneumonia, COPD exacerbation, and bronchiectasis super infection due to the cold effect in winter months [23]. *Tuan et al.* stated that the level of PM increases in cold months and plays an active role in respiratory system pathologies [26]. It has been stated that the frequency of infection and related respiratory pathologies increase in winter months [27, 28]. In our study, it was found that COPD development was more common in winter months. We are of the opinion that the increasing use of fuels such as coal used for heating purposes, and particles formed by liquid and gaseous fuels due to vehicle use, play a major role in increasing infections in winter.

When the relationship between air temperature and the frequency of COPD attacks is examined; In some publications, it has been reported that hot air increases the frequency and severity of COPD attacks [29-32] and in some publications, cold weather increases the frequency and severity of COPD attacks [33-37]. In our study, it was determined that the rate of admission to COPD exacerbations was more common on cold days, and there was a negative correlation between the frequency of admission and the temperature. By increasing the infective causes of cold weather, the frequency of COPD attacks with infective background increases; On the other hand, we believe that it increases the frequency of non-infective COPD attacks due to bronchospasm that develops in cold weather and the increase in the amount of solid/liquid fuel used.

It has been known for a long time that living in damp houses significantly affects respiratory health and is a cause of respiratory disease. [38-41]. When the relationship between humidity and the frequency of COPD attacks is examined; some authors reported that high humidity rates increase the frequency of COPD attacks [31], while some authors reported that low humidity rates increase the frequency of COPD attacks by causing bronchoconstriction [42]. In our study, no relationship was found between humidity rate and the number of days admitted due to COPD attack and the frequency of admission. Considering the increase in the frequency of COPD attacks due to bronchospasm in periods of low humidity, and the increase in the frequency of attacks caused by infective agents at high humidity levels; It can be explained that there is no relationship between humidity and attack frequency.

When the relationship between wind and COPD attack frequency is examined; some authors reported that the wind increased the frequency of COPD attacks [43], and some authors reported that there was no correlation [42]. In our study, it was determined that the number of admission days with COPD attack was unrelated to the wind speed, and there was a negative correlation between the frequency of admission and the wind speed. We believe that the number of COPD attacks during the day decreases as the wind removes harmful gases and particles from the region.

Previous studies have associated air pollution with respiratory diseases [44-47]. Some authors reported that the increase in the levels of substances such as PM 10 increases the frequency of COPD attacks [16,26, 42,48-50]. In our study, on the days when COPD admission was common; PM 10 level was found to be high, albeit insignificantly. A positive correlation was found between the frequency of admission and the PM 10 level. We are of the opinion that air pollutants cause an attack by directly damaging the alveoli and disrupting the inflammation.

When the relationship between SO<sub>2</sub> level and the frequency of COPD attack is examined; In our study, we observed that the frequency of COPD exacerbations increased on days with high SO<sub>2</sub> levels. A positive correlation was found between the frequency of admission and the SO<sub>2</sub> level. In his thesis study, *Yüzer H.* stated that high SO<sub>2</sub> levels at the time of application increase the frequency of attacks [42]. *Yang et al.* stated that air pollutants (PM, SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, etc.) cause an increase in the frequency of hospitalization due to COPD [48]. *Tuan T.S. et al.* stated that gases such as SO<sub>2</sub> affect respiratory pathologies rather than infection [26]). We think that gases such as SO<sub>2</sub> increase the frequency of attacks by damaging the bronchi. [51].

*Yüzer H.* investigated the relationship between the weather parameters in the last 4 days before an application due to COPD attack and the application due to COPD attack [42]. They reported that high SO<sub>2</sub> level on the 2nd day before the COPD attack increased the frequency of COPD [42]. In our study, it was determined that there was no statistically significant relationship between the last 4 days of temperature, humidity, PM 10 and SO<sub>2</sub> status and the presence of hospital admission due to COPD. We believe that 4-day changes do not affect the frequency of attacks because only a part of the reason for the frequency of COPD attacks is infective factors, humidity and heat cause an attack through bronchospasm with the effect of the same day, and air pollutants already have a direct effect.

### Conclusion

On days with COPD admission, the air temperature was lower and the SO<sub>2</sub> level was higher. Humidity, wind and PM levels on admission days were similar to those in non-admission patients. While a negative correlation was found between the number of applications with temperature and wind, and a positive correlation between PM and SO<sub>2</sub>; No correlation was found between moisture and humidity. It was determined that there was no statistically significant relationship between the last 4 days of temperature, humidity, wind, PM 10 and SO<sub>2</sub> status between the presence of hospital applications due to COPD and the number of admissions to the hospital.

**Limitations**

Our study was conducted in a single center, which might limit the generalizability of our results. We also did not consider the day of the week and seasonal trends in the analysis

*This study was presented in Intercontinental emergency medicine congress, 5. Intercontinental critical care congress, 14. Ulusal acil Tıp kongresi. 19-22 Nisan 2018, Belek, Antalya, Turkey*

**Acknowledgement**

**Declaration of conflicting interests:** *The authors declare that there is no conflict of interest in the present study.*

**Funding:** None.

**Author contribution statement:** *All authors were equally involved.*

**References:**

1. *Analitis A., Katsouyanni K., Biggeri A., Baccini M., Forsberg B., Bisanti L. et al.* Effects of cold weather on mortality: results from 15 European cities within the PHEWE project // *Am J Epidemiol.* 2008. 168(12):1397-408
2. *Ayres J.G., Forsberg B., Annesi-Maesano I., Dey R., Ebi K.L., Helms P.J. et al.* İklim Değişikliği ve Solunum Hastalıkları: Avrupa Solunum Derneği Durum Değerlendirmesi // *Eur Res J.* 2009. 34:295-302
3. *Bingöl Z., Çağatay T.* Exacerbation Causes İn Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Diagnosis, Treatment, And Awareness Of Risk Group Patients // *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi.* 2016. 8(3):21-3.
4. *Borges I.C., Andrade D.C., Cardoso M.-R.A., Meinke A., Barral A., Käyhty H. et al.* Seasonal patterns and association of meteorological factors with infection caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in childhood community-acquired pneumonia in a tropical region // *Infect Dis.* 2017. 49:2(147-150).
5. *Colucci M., Maione F., Bonito M.C., Piscopo A., Di Giannuario A., Pieretti S.* New insights of dimethyl sulphoxide effects (DMSO) on experimental in vivo models of nociception and inflammation // *Pharmacol Res.* 2008. 57(6):419-25.
6. *Connors A.F., Dawson N.V., Thomas C., Harrell F.E., Desbiens N., Fulkerson W.J. et al.* Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1996, 154:959-67.
7. *Cote C.G., Dordelly L.J., Celli B.R.* Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes // *Chest.* 2007. 131:696-704
8. *de' Donato F., Michelozzi P., Goffredo S., Dubinsky Z.* Climate Change, Extreme Weather Events and Health Effects // *The Mediterranean Sea.* Springer, Dordrecht. 2014. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-6704-1\\_38](https://doi.org/10.1007/978-94-007-6704-1_38)
9. *Deniz S., Özhan M.H.* Infective Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with or without Pneumonia // *Eurasian J Pulmonol.* 2014. 16(1):32-5.
10. *Ehelepola N.D.B., Ariyaratne K., Jayaratne A.* The association between local meteorological changes and exacerbation of acute wheezing in Kandy, Sri Lanka // *Global health action.* 2018. 11: 1482998.

11. *Ferrari U., Exner T., Wanka E.R., Bergemann C., Meyer-Arneck J., Hildenbrand B. et al.* Influence of air pressure, humidity, solar radiation, temperature, and wind speed on ambulatory visits due to chronic obstructive pulmonary disease in Bavaria, Germany // *Int J Biometeorol.* 2012. 56(1):137-43.
12. *Fisk W.J., Lei-Gomez Q., Mendell M.J.* Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes // *Indoor air.* 2007. 17(4):284-96.
13. *Gautret P., Gray G.C., Charrel R.N., Odezulu N.G., Al-Tawfiq J.A., Zumla A. et al.* Emerging viral respiratory tract infections—environmental risk factors and transmission // *Lancet Infect Dis.* 2014. 14(11):1113-22.
14. *Göçmen H., Ediger D., Uzaslan E., Ege E.* The Relationship between Hospitalization with Spirometric Findings and Emphysema Pattern in Patients with Stable COPD // *Fırat Tıp Dergisi.* 2009. 14(4):254-9.
15. *Gunen H., Hacıevliyagil S.S., Kosar F., Mutlu L.C., Gulbas G., Pehlivan E. et al.* Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD // *Europ Resp J.* 2005. 26:234-41.
16. *Gunnbjörnsdóttir M.I., Franklin K.A., Norbäck D., Björnsson E., Gíslason D., Lindberg E. et al.* Prevalence and incidence of respiratory symptoms in relation to indoor dampness: the RHINE study // *Thorax.* 2006. 61(3):221-5.
17. *Happo M.S., Uski O., Jalava P.I., Kelz J., Brunner T., Hakulinen P. et al.* Pulmonary inflammation and tissue damage in the mouse lung after exposure to PM samples from biomass heating appliances of old and modern technologies // *Sci Total Environ.* 2013. 443:256-66.
18. *Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., Locantore N., Mullerova H., Tal-Singer R. et al.* Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *New Eng J Med.* 2010. 363:1128-38.
19. *Jacob B., Ritz B., Gehring U., Koch A., Bischof W., Wichmann H.E. et al.* Indoor exposure to molds and allergic sensitization // *Environmental health perspectives.* 2002. 110(7):647-53.
20. *Jain S., Williams D.J., Arnold S.R., Ampofo K., Bramley A.M., Reed C. et al.* Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US children // *New Eng J Med.* 2015. 372(9):835-45.
21. *Karlıkaya C., Türe M., Yıldırım E.* Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Alevlenmelerinin Mevsimsel Özelliği // *Balkan Med J.* 2000. 17(3):171-6.
22. *Lin H., Ma W., Qiu H., Vaughn M.G., Nelson E.J., Qian Z. et al.* Is standard deviation of daily PM 2.5 concentration associated with respiratory mortality? // *Environ Pollut.* 2016. 216:208-14.
23. *Lin Z., Gu Y., Liu C., Song Y., Bai C., Chen R. et al.* Effects of ambient temperature on lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A time-series panel study // *The Science of the total environment.* 2017. 619-620:360-5.
24. *Liu Y., Liu J., Chen F., Shamsi B.H., Wang Q., Jiao F. et al.* Impact of meteorological factors on lower respiratory tract infections in children // *J Int Med Res.* 2016. 44:30-41. DOI: 10.1177/0300060515586007
25. *Martin K.L., Hanigan I.C., Morgan G.G., Henderson S.B., Johnston F.H.* Air pollution from bushfires and their association with hospital admissions in Sydney,



- Newcastle and Wollongong, Australia 1994-2007 // ANZJPH. 2013. 37(3):238-43.
26. Meng Li Shengqi Chen, Hanqing Zhao, Chengxiang Tang, Yunfeng Lai, Carolina Oi Lam Ung, Jinya Su, Hao Hu. The short-term associations of chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations with meteorological factors and air pollutants in Southwest China: a time-series study // Nature reports. Sci Rep. 2021;11:12914 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92380-z>
27. Meszaros D., Markos J., Fitzgerald D.G., Walters E.H., Wood-Baker R. An observational study of PM 10 and hospital admissions for acute exacerbations of chronic respiratory disease in Tasmania, Australia 1992-2002 // BMJ Open Respiratory Research. 2015;2(1):e000063.
28. Mourtzoukou E.G., Falagas M.E. Exposure to cold and respiratory tract infections // Int J Tuberculosis Lung Dis, 2007. 11:938-943.
29. Mu Z., Chen P.L., Geng F.H., Ren L., Gu W.C., Ma J.Y. et al. Synergistic effects of temperature and humidity on the symptoms of COPD patients // Int J Biometeorol. 2017. 61(11):1919-25.
30. Pica N., Bouvier N.M. Ambient temperature and respiratory virus infection // Pediatr Infect Dis J 2014. 33(3):311-3.
31. Roberts C., Lowe D., Bucknall C., Ryland I., Kelly Y., Pearson M. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2002.57(2):137-41
32. Seemunga T.A., Donaldson G.C., Paul E.A., Bestall J.C., Jeffries D.J., Wedzicha J.A. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // American Journal of Respiratory and Critical Care Med. 1998. 157:1418-22.
33. Sercan E.Ö. KOAH'ta Alevlenme Nedenleri ve Alevlenmenin Değerlendirilmesi // Solunum Dergisi. 2009. Ek sayı:7-10.
34. Stafoggia M., Forastiere F., Agostini D., Caranci N., De'Donato F., Demaria M. et al. Factors affecting in-hospital heat-related mortality: a multi-city case-crossover analysis // JECH. 2008. 62(3):209-15.
35. Taşçı C., Çanakçı Z., Deniz Ö., Özkan M., Bilgiç H. The properties of the patients admitting to the emergency service of Eskişehir Military Hospital with a pulmonary disease // Gülhane Tıp Deg. 2009. 51:220-2.
36. Taşçı S.S., Kavalci C., Kayıpmaz A.E. Relationship of Meteorological and Air Pollution Parameters with Pneumonia in Elderly Patients // Emerg Med Int. 2018 Mar 21;2018:4183203. doi: 10.1155/2018/4183203. eCollection 2018.
37. Tuan T.S., Venâncio T.S., Nascimento L.F.C. Air pollutants and hospitalization due to pneumonia among children. An ecological time series study // Sao Paulo Med J. 2015. 133(5):408-13.
38. Tam P.Y.I., Madoff L.C., O'Connell M., Pelton S.I. Seasonal variation in penicillin susceptibility and invasive pneumococcal disease // Pediatr Infect Dis J. 2015. 34(4):456-7.
39. Tutuk S.P.M., Altun Ö.Ş. Determination of Hospital Anxiety and Depression Levels of Patients Admitted to Hospitals with COPD Diagnosis // Sted. 2014. 23(6):216-21.
40. Trianti S.M., Samoli E., Rodopoulou S., Katsouyanni K., Papis S.A., Karakatsani A. Desert dust outbreaks and respiratory morbidity in Athens, Greece // Environmental health. 2017;16(1):72. DOI 10.1186/s12940-017-0281-x
41. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G., Jones P.W., Vogelmeier C., Anzueto A. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary // Am J Resp Crit Care Med. 2013. 187:347-65.
42. Wang K.Y., Chau T.T. An association between air pollution and daily outpatient visits for respiratory disease in a heavy industry area // PloS One. 2013;8(10):e75220
43. Wedzicha J.A. Exacerbations: Etiology and Pathophysiologic Mechanisms // Chest. 2002. 121:136-41.
44. Wong A.W., Gan W.Q., Burns J., Sin D.D., van Eeden S.F. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: influence of social factors in determining length of hospital stay and readmission rates // Can Respir J. 2008. 15:361-4.
45. Yang C.Y., Chen C.J. Air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in a subtropical city: Taipei, Taiwan // J Toxicol Environ Health A. 2007 Jul. 70(14):1214-9. doi: 10.1080/15287390701380880. PMID: 17573635.
46. Yentürk E., Alkan N., Bahar Y., Toraman Y.A., Tuncay E. Akut atak nedeniyle hospitalize edilen KOAH olgularının özellikleri ve yatış süresini etkileyen faktörler // Akciğer. 2007. 13:16-21.
47. Yüzer H. Determination of relationship between hospitalization rate, air pollution and meteorological factors with the chronic obstructive pulmonary disease patients who apply for an emergency service. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=Jt7oA75Nf13fSKRPHW4eKw&no=1WFltEwS9ZkDnnHJj6jkqg>
48. Zanobetti A., Schwartz J., Dockery D.W. Airborne particles are a risk factor for hospital admissions for heart and lung disease // Environ Health Perspect 2000; 108(11):1071-7.
49. Zeger S.L., Thomas D., Dominici F., Samet J.M., Schwartz J., Dockery D. et al. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences // Environ Health Perspect. 2000. 108(5):419-26.

**Corresponding Author:**

**Cemil Kavalci**, Prof. Dr., Health Science University of Türkiye, Antalya Training and Research Hospital, Emergency Medicine, Antalya/Türkiye.

**E-mail:** cemkavalci@yahoo.com

**Phone:** +90 505 5762819

Получена: 27 декабря 2022 / Принята: 24 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.025

УДК 61.616.12-008

## **ВЫСОКАЯ ОСТАТОЧНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА АТЕРОТРОМБОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**Шолпан Б. Жангелова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3702-5642>

**Фриба Н. Нурмухаммад**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6312-4479>

**Нурсултан Нурдинов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5341-7211>

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

<sup>2</sup> Медицинский Казахстанско-Турецкий университет имени Х.А. Ясауи,  
г. Туркестан, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение.** На сегодняшний день сердечно-сосудистая патология занимает одну из лидирующих позиций в структуре смертности в мире. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) является предиктором развития атеротромбозов у пациентов с ишемической болезнью сердца. А также на основании большинства исследований отмечается значительная ассоциированная связь между возрастом, хронической болезнью почек (ХБП), генетическим полиморфизмом CYP2C19 и развитием ВОРТ, что приводит к развитию атеротромботических событий у данных больных с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Цель исследования:** Анализ источников литературы по вопросам, связанных с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов, а также выявление влияния ВОРТ на развитие ишемических событий у больных с ИБС и наличия корреляционной взаимосвязи ВОРТ с различными факторами, такими как возраст, хроническая почечная недостаточность и генетический полиморфизм CYP2C19.

**Стратегия поиска.** Поиск источников проводился в таких базах данных, как PubMed, Scopus, Web of Science, Medline, Cochrane Library. Глубина поиска составила 15 лет от 2008 по 2022гг. 14 источников литературы содержат важную концептуальную информацию по данной тематике. *Критерии включения:* обзоры литературы, оригинальные статьи; публикации в открытом доступе и с полным текстом на английском и русском языках. *Критерии исключения:* публикации низкого методологического качества, материалы конференций. Для анализа было отобрано 60 полнотекстовых статей, прошедших критическую оценку.

Алгоритм отбора литературных источников → Изучение руководств, монографий по теме высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца → Изучение статей из журналов, научных сборников, диссертаций → Систематизация и анализ материала по данной тематике → Написание статьи.

**Результаты и выводы:** ВОРТ является фактором риска и предиктором развития атеротромбоза у больных с острым коронарным синдромом или ИБС после стентирования, получающих ацетилсалициловую кислоту и клопидогрель, а также является показателем для модификации антиагрегантной терапии на более эффективную для улучшения прогноза больных с ИБС.

**Ключевые слова:** ВОРТ, клопидогрель, ацетилсалициловая кислота, ишемическая болезнь сердца, возраст, хроническая болезнь почек, CYP2C19

### **Abstract**

## **HIGH RESIDUAL REACTIVITY OF PLATELETS AS A PREDICTOR OF ATHEROTHROMBOSIS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE**

**Sholpan B. Zhangelova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3702-5642>

**Friba N. Nurmukhammad**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6312-4479>

**Nursultan Nurdinov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5341-7211>

<sup>1</sup> Asfendiarov Kazakh National Medical University,  
Almaty c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yasau,  
Turkestan c., Republic of Kazakhstan.

**Abstract:** Nowadays cardiovascular pathology occupies one of the most common positions in special mortality in the world. High residual reactivity of platelet (HRRT) is a predictor of the development of atherothrombosis in patients with coronary heart disease. And also, based on a large number of studies, an associated relationship was found between age,

chronic kidney disease (CKD), CYP2C19 genetic polymorphism and HRRT, which leads to the development of atherothrombotic events in patients with coronary heart disease (CHD).

**Purpose of the study:** To analyze sources of literature on issues related to high residual reactivity of platelets, as well as to identify the effect of high residual reactivity of platelets (HRRT) on the development of ischemic events in patients with coronary artery disease and the presence of a correlation between HRRT and various factors, such as age, chronic renal failure, and genetic polymorphism CYP2C19.

**Search strategy.** The search for sources was carried out in such databases as PubMed, Scopus, Web of Science, Medline, Cochrane Library. The search depth was 15 years from 2008 to 2022. 14 literature sources contain important conceptual information on this topic. *Inclusion criteria:* literature reviews, original articles; publications in open access and with full text in English and Russian languages. *Exclusion criteria:* publications of low methodological quality, conference proceedings. In total, the literature review included 60 full-text articles, which were critically evaluated.

Literature selection algorithm → Studying manuals, monographs on the topic of high residual reactivity of platelets in patients with coronary heart disease → Studying articles from journals, scientific collections, dissertations → Systematization and analysis of material on this topic → Writing an article.

**Results and conclusions:** HERT is a risk factor and predictor of atherothrombosis in patients with acute coronary syndrome or coronary artery disease after stenting, receiving acetylsalicylic acid and clopidogrel, and is also an indicator for modifying antiplatelet therapy to a more effective one to improve the prognosis of patients with coronary artery disease.

**Keywords:** HRRT, clopidogrel, acetylsalicylic acid, ischemic heart disease, age, chronic kidney disease, CYP2C19.

Түйіндеме

## ЖОҒАРЫ ҚАЛДЫҚ ТРОМБОЦИТТЕР РЕАКТИВТІЛІГІ ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДАҒЫ АТЕРОТРОМБОЗДЫҢ БОЛЖАУШЫСЫ РЕТІНДЕ

Шолпан Б. Жангелова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3702-5642>

Фриба Н. Нурмухаммад<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6312-4479>

Нурсултан Нурдинов<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5341-7211>

<sup>1</sup> С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ Ұлттық медицина университеті,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті,  
Түркістан қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Бүгінгі күні жүрек-қан тамырлары патологиясы әлемде өлім құрылымында жетекші орындардың бірін алады. Тромбоциттердің жоғары қалдық реактивтілігі (HRRT) жүректің ишемиялық ауруы бар науқастарда атеротромбоз дамуының болжамы болып табылады. Сондай-ақ, көптеген зерттеулерге сүйене отырып, жас, созылмалы бүйрек ауруы (ҚБЖ), CYP2C19 генетикалық полиморфизмі және жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) бар осы науқастарда атеротромбоздық құбылыстардың дамуына әкелетін VORT дамуы арасында елеулі байланысты байланыс бар. ).

**Зерттеу мақсаты:** Тромбоциттердің жоғары қалдық реактивтілігіне қатысты мәселелер бойынша әдебиет көздеріне талдау жасау, сондай-ақ коронарлық артерия ауруы бар науқастарда ишемиялық құбылыстардың дамуына жоғары қалдық тромбоциттік реактивтіліктің (HRRT) әсерін және корреляцияның болуын анықтау. HRRT және жас, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі және CYP2C19 генетикалық полиморфизмі сияқты әртүрлі факторлар арасында.

**Іздеу стратегиясы:** Дереккөздерді іздеу PubMed, Scopus, Web of Science, Medline, Cochrane Library сияқты мәліметтер деректі қорларында жүргізілді. Іздеу тереңдігі 15 жыл болды 2008 жылдан 2022 жылға дейін. 14 әдебиет көздерінде осы тақырып бойынша маңызды концептуалды ақпарат бар. *Қосылу критерийлері:* әдебиеттерге шолулар, түпнұсқа мақалалар; ашық қолжетімділікте және ағылшын және орыс тілдеріндегі толық мәтіні бар жарияланымдар. *Алып тастау критерийлері:* әдістемелік сапасы төмен басылымдар, конференция материалдары. Талдауға 60 толық мәтінді мақалалар қабылданып, сыни тұрғыдан бағаланды.

Әдебиетті таңдау алгоритмі → Жүректің ишемиялық ауруы бар науқастарда тромбоциттердің жоғары қалдық реактивтілігі тақырыбы бойынша оқу құралдары, монографиялар → Журналдардан, ғылыми жинақтардан, диссертациялардан мақалаларды оқу → Осы тақырып бойынша материалдарды жүйелеу және талдау → Мақала жазу.

**Нәтижелер мен қорытындылар:** Осылайша, ЖҚТР ацетилсалицил қышқылын және клопидогрелді стенттеуден кейін жедел коронарлық синдромы немесе коронарлық артерия ауруы бар науқастарда атеротромбоздың қауіп факторы және болжаушысы болып табылады, сонымен қатар антиагрегантты емдеуді жақсарту үшін тиімдірек емдеуге өзгерту көрсеткіші болып табылады. коронарлық артерия ауруы бар науқастардың болжамы.

**Түйінді сөздер:** ЖҚТР, клопидогрел, ацетилсалицил қышқылы, жүректің ишемиялық ауруы, жас, созылмалы бүйрек ауруы, CYP2C19.

**Библиографическая ссылка:**

Жангелова Ш.Б., Нурмухаммад Ф.Н., Нурдинов Н. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов в качестве предиктора атеротромбоза у пациентов с ишемической болезнью сердца // Наука и Здравоохранение. 2023. 3(Т.25). С. 185-195. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.025

Zhangelova Sh.B., Nurmukhammad F.N., Nurdinov N. High residual reactivity of platelets as a predictor of atherothrombosis in patients with coronary heart disease // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 185-195. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.025

Жангелова Ш.Б., Нурмухаммад Ф.Н., Нурдинов Н. Жоғары қалдық тромбоциттер реактивтілігі жүректің ишемиялық ауруымен ауыратын науқастардағы атеротромбоздың болжаушысы ретінде // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 185-195. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.025

**Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают одну из лидирующих позиций в структуре смертности во всем мире. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов является предиктором развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, таких как смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, тромбоз стента у пациентов с ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства и нестабильная стенокардия. Множество исследований с аппаратом VerifyNow показали конкретную связь между высокой остаточной реактивностью тромбоцитов и тромботическими событиями у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) IU [2, 3, 28, 33]. Оптимальный пороговый уровень высокой остаточной реактивности тромбоцитов колебался от 230 IU до 240 IU P2Y12 реактивных единиц, зона терапевтического окна находится на уровне от 95 IU до 240 IU, а также риск кровотечения на уровне меньше 95 IU [1, 60].

На сегодняшний день механизмы возникновения высокой остаточной реактивности тромбоцитов остаются малоизученными и требуют дальнейшего изучения. Но установлено, что на фоне коррекции таких факторов риска, как дислипидемия, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, которые обуславливают активацию тромбоцитов и их повышенную агрегацию, меняется и реактивность тромбоцитов. Также у пациентов с ВОРТ (высокой остаточной реактивностью тромбоцитов) отмечается примерно в 4 раза больший риск развития тромботических осложнений (тромбоза стента, повторный инфаркт миокарда) в течение 30 дней по данным крупнейшего регистра из 8575 пациентов по изучению взаимосвязи между реактивностью тромбоцитов и тромбозом стентов [6].

**Целью нашего обзора** является выявление влияния высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) на развитие ишемических событий у пациентов с ИБС и наличия корреляционной взаимосвязи ВОРТ с различными факторами, такими как возраст, хроническая почечная недостаточность и генетический полиморфизм CYP2C19, что является причиной и фактором риска развития ВОРТ и ишемических событий.

**Стратегия поиска.** Поиск источников проводился в таких базах данных, как PubMed, Scopus, Web of Science, Medline, Cochrane Library. Глубина поиска составила 15 лет от 2008 по 2022гг. 14 источников

литературы содержат важную концептуальную информацию по данной тематике. *Критерии включения:* обзоры литературы, оригинальные статьи; публикации в открытом доступе и с полным текстом на английском и русском языках. *Критерии исключения:* публикации низкого методологического качества, материалы конференций. Для анализа было принято 60 полнотекстовых статей, прошедших критическую оценку.

Алгоритм отбора литературных источников → Изучение руководств, монографий по теме высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца → Изучение статей из журналов, научных сборников, диссертаций → Систематизация и анализ материала по данной тематике → Написание статьи.

**Результаты поиска и обсуждения**

В настоящее время большинство современных исследований по оценке чувствительности к блокаторам рецептора P2Y12 было выполнено именно с использованием аппарата VerifyNow, что указывает на его высокую специфичность и надежность по сравнению с другими технологиями, такими как световая агрегометрия по Борну, тромбозластография и так далее. Во многих исследованиях доказано, что высокие значения PRU (P2Y12 reaction units) - единицы измерения реактивности тромбоцитов на основании терапии клопидогрелем тесно связаны с развитием ишемических событий, таких как инфаркт миокарда, тромбоз стента, нестабильная стенокардия, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт. Определение высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) у пациентов позволяет выявить высокий риск тромбообразования, который является предиктором риска развития больших коронарных событий, таких как инфаркт миокарда (ИМ), тромбоз стента, смерть от сердечно-сосудистых патологий и нестабильная стенокардия, а также больных с определенными генетическими аллелями CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 с нулевой ферментативной активностью и низким метаболизмом клопидогреля, который способствует развитию ВОРТ, что позволяет выявить причины и механизмы возникновения ВОРТ и провести больным с данной патологией индивидуальную и эффективную коррекцию антиагрегантной терапии, учитывая их гендерные, возрастные, генетические и популяционные особенности [20, 21, 30, 48].

Определение ВОРТ у больных с ИБС и после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) позволяет выявить высокий риск тромбообразования и

развития неблагоприятных ишемических событий, а также подобрать соответствующую антиагрегантную терапию с целью профилактики тромбозов стента, нестабильной стенокардии и повторного инфаркта миокарда, инсультов и улучшения отдаленного прогноза больных с ИБС, получающих двойную антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем или тикагрелолом [8, 9, 40, 42].

Определение ВОРТ после терапии клопидогрелем является основным маркером для выявления высокого риска сердечной смертности и тромбоза стента, а также повторного инфаркта миокарда у пациентов с ИБС после стентирования с лекарственным покрытием и учитывается при выборе соответствующей антиагрегантной терапии [1, 52, 53]. ВОРТ на фоне двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) часто встречается в реальной клинической практике у больных с ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий с лекарственным покрытием [35,57,59]. Рутинное использование оптической световой агрегометрии на фоне ДАТ ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем может выявить пациентов с повышенным риском тромботических событий в послеоперационном периоде и рассмотреть у них назначение альтернативной антиагрегантной терапии (более эффективную) [32,39,41]. У пациентов с более выраженным коронарным атеросклерозом, в особенности наличием многососудистого поражения коронарного русла более высокая степень развития ВОРТ, который является высоким риском развития перипроцедурного инфаркта миокарда, что свидетельствует о необходимости агрессивной антиагрегантной терапии у этих больных [54,55,58]. Исследовали определяли ВОРТ методом VerifyNow, который выявляет как риск развития тромбообразования, так и кровотечения с дополнительным определением наличия резистентности к ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелю, с оценкой PRU (единица реактивности тромбоцитов), которая была в пределах нормального значения - до 240 [46, 60].

#### **ВОРТ и генетический полиморфизм.**

В западных странах было продемонстрировано, что у пациентов, несущих потерю по крайней мере одной аллели CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 наблюдается развитие высокой остаточной реактивности тромбоцитов и они подвержены высокому риску развития сердечно-сосудистых событий несмотря на прием клопидогреля. С другой стороны, помимо гена CYP2C19\*2, вариант аллели CYP2C19\*3 был зарегистрирован в Азии, как ген, генерирующий ферментный белок с нулевой активностью [38,60]. Это свидетельствует о том, что при лечении ВОРТ необходимо обязательно провести генетическое исследование на наличие и активность аллелей генов CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, приводящее к снижению антиагрегантной активности клопидогреля и выявить группы пациентов, которым необходимо провести более эффективную антитромботическую терапию тикагрелолом, учитывая при этом не только гендерные, генетические, но и возрастные, и популяционные особенности [37,51].

Также считается, что различные клинические факторы и полиморфизм генов CYP2C19 влияют на развитие высокой остаточной реактивности на фоне ДАТ ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем [44,60]. На основании этих данных отмечено, что генетический полиморфизм, особенно CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 связаны с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов и с низким метаболизмом клопидогреля, что связано с продуцируемостью ферментного белка с нулевой активностью, который является высоким фактором риска развития тромботических событий, вследствие отсутствия фермента у данных больных, который отвечает за процесс ферментации и метаболизма клопидогреля через печень, обеспечивая при этом полное поступление лекарственного препарата в кровь для эффективного действия на агрегацию тромбоцитов. В данной литературе исследование проводилось 201 пациентам корейской популяции с целью выявления влияния генотипа CYP2C19 на развитие высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с ИБС, получающих двойную антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем. В результате отмечалась более низкая частота развития ВОРТ у пациентов, находящихся на двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) по сравнению с пациентами, получающих монотерапию ацетилсалициловой кислотой. У групп больных, которые имели вариант аллели CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 не наблюдалось уменьшения высокой реактивности тромбоцитов несмотря на получение ими двойной антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем, что свидетельствует о высокой связи генов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 с развитием ВОРТ и больших кардиальных событий. Также в дальнейшем данные пациенты были разделены на 2 группы по длительности терапии: на > 7 дней и на < 7 дней лечения антиагрегантами. В итоге отмечалось что у больных с аллелями гена CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 уровень высокой остаточной реактивности тромбоцитов уменьшался при более длительном лечении (более 7 дней) по сравнению с группами без наличия аллелей данного гена, которые проходили терапию менее 7 дней. Таким образом генетический полиморфизм CYP2C19 влияет на развитие ВОРТ и тромботических событий, а также на развитие резистентности к ДАТ ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем, что требует большей продолжительности лечения по сравнению с другими группами больных [60]. Выявление генетических аллелей CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 требует назначения более сильных эффективных лекарственных препаратов (антиагрегантов) и более длительной терапии по сравнению с больными без активности и наличия данных аллелей гена.

Отмечается, что неадекватное ингибирование агрегации тромбоцитов связано с высоким риском развития ишемических событий вследствие различной ответной реакции на клопидогрель, особенно плохая ответная реакция связана с CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 вариантами, полом, возрастом, наличием сахарного

диабета, лекарственным взаимодействием и нарушением функции почек [19,43,50].

#### **ВОРТ у пациентов с ХБП на гемодиализе.**

Пациенты с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе ассоциированы с развитием высокой остаточной реактивностью тромбоцитов, что приводит к развитию больших серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений после имплантации стента с лекарственным покрытием, несмотря на двойную антиагрегантную терапию [22]. Кроме того, несколько исследований показали, что проведение гемодиализа у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, может приводить к развитию высокой остаточной реактивности тромбоцитов из-за контакта крови с мембраной диализатора, использования гепарина, скорости оборота тромбоцитов, плохой биодоступности препарата, нарушения свертывания крови и многих других внешних факторов, таких как уремия, анемия и различный метаболизм клопидогреля [14]. В данной статье больные были разделены на две основные группы: пациенты с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и больные с низким СКФ, это как правило больные с наличием хронической болезни почек (ХБП) разных стадий. Обе группы пациентов получали двойную антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем. В итоге у пациентов с низкой СКФ и ХБП развивалась высокая остаточная реактивность тромбоцитов по сравнению с больными с нормальной СКФ и без патологии почек. Дальнейшее исследование показало высокую частоту развития больших кардиальных событий, таких как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с наличием ХБП и ВОРТ в течение 1 года, по сравнению с другой группой без ВОРТ и патологии почек [27]. В другой статье рассматриваются пациенты с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящиеся на гемодиализе. Больные с терминальной ХПН, находящиеся на гемодиализе более подвержены развитию высокой остаточной реактивности тромбоцитов и неблагоприятных клинических исходов после имплантации стентов с лекарственным покрытием несмотря на получение двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем. Всего было исследовано 142 пациентов, из которых только 28 больных с терминальной ХПН получали гемодиализ, которым проводили оптическую спиральную компьютерную томографию для выявления больших кардиальных событий и определяли ответную реакцию на клопидогрель путем оценки PRU (P2Y12 единица реактивности тромбоцитов) после 8 месяцев лечения ДАТ. В результате PRU (единица реактивности тромбоцитов) была намного выше у пациентов с терминальной ХПН, получающих гемодиализ, чем у больных с ХПН без гемодиализа, несмотря на то что обе группы исследуемых имели одинаковое соотношение цитохрома P450 C19 генотипа после имплантации стента с лекарственным покрытием. В

итоге исследования отмечается связь терминальной ХПН и гемодиализа с развитием резистентности к антиагрегантной терапии, особенно клопидогрелем, а также с развитием высокой остаточной реактивности тромбоцитов и атеротромботических событий в течение 1 года, таких как смерть от сердечно-сосудистой патологии, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, таргетное поражение сосудов и сосудистая реваскуляризация, а также ретромбоз стента несмотря на проведение имплантации стента с лекарственным покрытием и проведением двойной антиагрегантной терапии с целью профилактики тромботических осложнений данным группам больных [22]. У пациентов с наличием ВОРТ необходимо проведение обязательного исследования функции почек с целью выявления ХБП на разных стадиях и ХПН, чтобы оценить степень и риск развития атеротромботических осложнений, а также тщательного и эффективного назначения сильных антиагрегантных препаратов для улучшения отдаленного прогноза у данных больных.

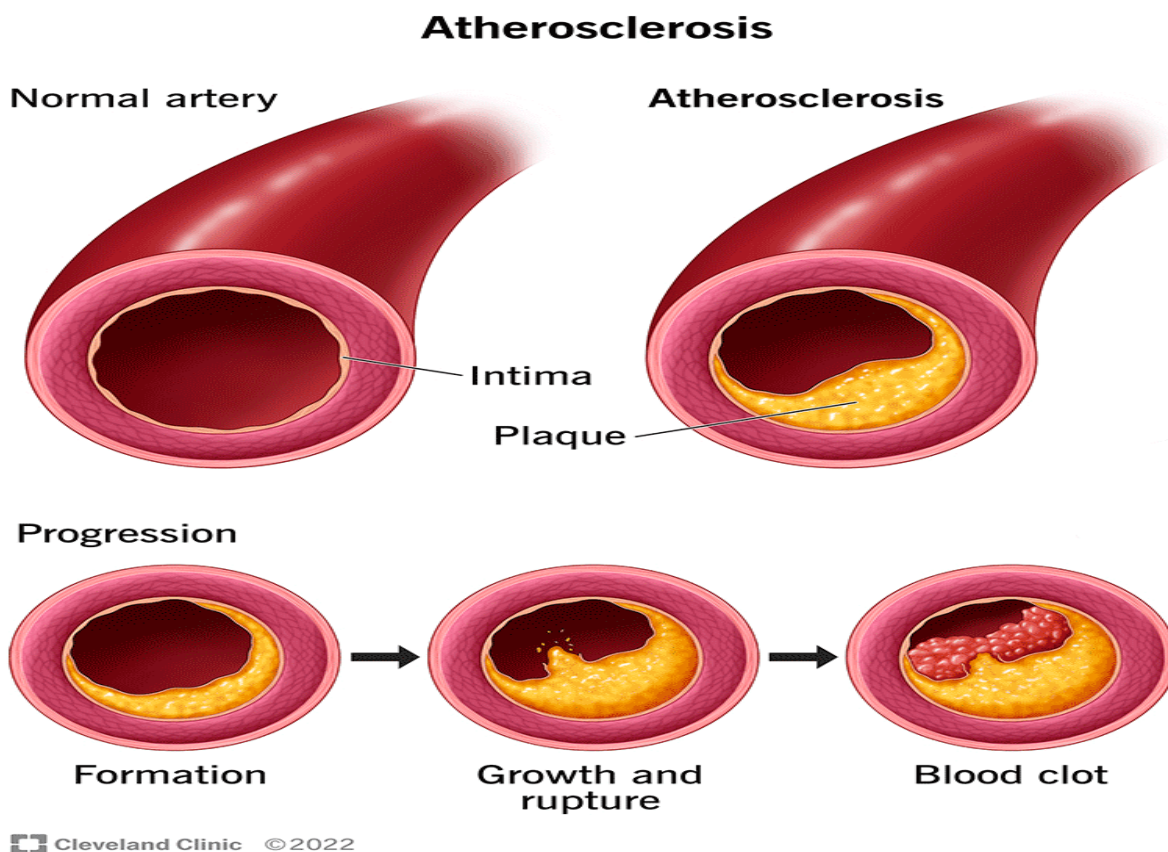
По *Angiolillo D.J. и др.*, было продемонстрировано определение функции агрегации тромбоцитов методом оптической световой агрегометрии и выявлено, что ухудшение функции почек имела ассоциированную связь с развитием ВОРТ у пациентов с сахарным диабетом, которые получали двойную антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем не менее 30 дней [5]. Одним из осложнений сахарного диабета является ухудшение функции почек и развитие диабетической полинейропатии и ХБП, что также может привести к развитию ВОРТ и тромботических осложнений у больных с ИБС на фоне ДАТ. Поэтому при выявлении сахарного диабета необходимо исследовать скорость клубочковой фильтрации и агрегационную функцию тромбоцитов, чтобы предотвратить развитие ВОРТ и атеротромботических событий у данных больных.

Более того, процент неадекватного ингибирования агрегации тромбоцитов у пациентов на терминальной 5 стадии хронической почечной недостаточности был выше по сравнению с больными с умеренной почечной недостаточностью [29]. Механизмы развития больших кардиальных событий у пациентов с хронической почечной недостаточностью достаточно сложны и требуют дальнейшего углубленного изучения. Высокие уровни тканевого фактора роста и фибриногена в ткани способна запустить каскад коагуляционного процесса, увеличивать степень тромбоцитоза в крови, вследствие увеличения агрегации тромбоцитов в уремической среде. В дополнении, также была обнаружена атеросклеротическая бляшка, занимающая основную и большую часть в составе некротического ядра и составляющая меньшую часть фиброзной ткани у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, которое может увеличивать риск развития инфаркта миокарда, тромбоза стента и других кардиальных событий из-за неустойчивости атеросклеротической бляшки [13,15,18,25]. Металлопротеиназы циркулирующие в крови приводят к разрыву нестабильной атеросклеротической бляшки и распространению оторванного тромба с током крови к



различным органам и тканям, в особенности к сердцу и мозгу, а также к крупным и мелким сосудам приводя к развитию тромбоза, обширному инфаркту миокарда, нестабильной стенокардии, инсульту и смерти от сердечно-сосудистой патологии (Рисунок 1). Кроме того, у пациентов с ХБП на разных стадиях наблюдается повышенная активность тромбоцитов в отличие от больных без ХБП. Одноцентрованное клиническое исследование показало, что необходима разная тактика лечения антиагрегантами в зависимости от стадии хронической почечной недостаточности: легкой,

средней и тяжелой степеней. Также по данным исследования видно, что тикагрелол более эффективно и быстрее ингибирует агрегацию тромбоцитов у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе по сравнению с клопидогрелем. Хотя низкая доза прасугреля имеет хороший антиагрегантный эффект чем клопидогрель, этот препарат не оказывает значительного улучшения в развитии ВОРТ у больных с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе [23,36].



**Рисунок 1. Атеросклероз. Разрыв атеросклеротической бляшки и формирование тромба.**  
[<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16753-atherosclerosis-arterial-disease>].

#### **ВОРТ и возраст.**

У пациентов получающих двойную антиагрегантную терапию, чем выше возраст, тем выше независимая связь с низкой эффективностью антагонистов аденозиндифосфатазы (АДФ) и высокий уровень развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов несмотря на лечение клопидогрелем или тикагрелолом [49,56]. Отмечается, что пациенты старшего возраста более подвержены развитию ВОРТ, атеротромботических событий и устойчивости к двойной антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем или тикагрелолом в отличие от пациентов более молодого возраста. Поэтому при назначении терапии при развитии вышеуказанных состоянии необходимо обязательно учитывать возраст больного и риски развития ВОРТ и коронарных осложнений.

Вышеуказанные исследования указывают на то, что пациенты с ВОРТ имеют более выраженный

коронарный атеросклероз и находятся в зоне высокого риска развития инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и тромбоза стента, что является основанием считать, что ВОРТ является маркером определения риска развития больших коронарных событий и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому пациенты с ВОРТ требуют тщательного подбора антиагрегантной терапии для предотвращения коронарных событий и улучшения прогноза у данных больных. Немаловажно отметить, что ВОРТ имеет значительную прямую корреляционную связь с такими факторами риска как возраст, хроническая почечная недостаточность и гемодиализ, генетический полиморфизм, в особенности аллелей *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, что связано с низким метаболизмом клопидогреля в связи с низкой продуцируемостью ферментного белка. Данные генетические аллели были изучены в корейской, китайской и во многих других популяциях. Не



изученными остаются особенности распределения данных аллелей и их влияния на ВОРТ в казахстанской популяции, на сколько часто встречается низкий ответ на клопидогрель в составе двойной антиагрегантной терапии в казахстанской популяции.

У пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию пожилой возраст независимо связан со сниженной эффективностью антагонистов Аденозиндифосфатазы (АДФ) и высоким риском развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов независимо от терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем или тикагрелолом [4]. Последние сведения подтверждают наличие значительной связи и влияния пожилого возраста на развитие ВОРТ несмотря на терапию ДАТ (клопидогрелем или тикагрелолом). Данный факт свидетельствует о том, что возраст является одним из предикторов и факторов риска развития ВОРТ и резистентности к двойной антиагрегантной терапии.

Оптимальное ингибирование агрегации тромбоцитов представляет собой ключевой момент в терапии больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно в эту эпоху имплантации стентов с лекарственным покрытием и технологических усовершенствованных методов лечения, которые расширяют круг показаний для проведения чрескожной коронарной реваскуляризации на большее количество пациентов [10, 11, 12]. На сегодняшний день оптимальной терапией данных больных является двойная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой и тикагрелолом. На практике же наиболее часто используется комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля у пациентов с ИБС после стентирования коронарных сосудов с лекарственным покрытием, что требует изучения процессов метаболизма и расщепления клопидогреля, которое тесно связано с развитием ВОРТ, коронарных событий, гендерными, возрастными, генетическими и популяционными особенностями.

На основании последних данных, недавно появились доказательства о наличии особенной связи между повышенной реактивностью тромбоцитов и плохой ответной реакцией на лечение клопидогрелем среди пожилых пациентов, тем самым подчеркивая, что в этой группе людей риск тромбообразования также может быть более повышен в отличие от молодых групп населения [16, 47]. Механизмы развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов и устойчивости к антиагрегантной терапии, в особенности к клопидогрелю недостаточно изучены, возможно имеется определенная связь с гормональными перестройками организма в пожилом возрасте, а также изменением реактивности тромбоцитов. Все данные процессы требуют дальнейшего проведения исследования и изучения.

Действительно, возникновение высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ), несмотря на двойную антиагрегантную терапию, была связана с 2-9-кратным увеличением риска острых ишемических событий у больных с острым коронарным синдромом или после коронарного стентирования [7, 45]. Непосредственно ВОРТ является предиктором

развития атеротромботических событий у пациентов с ИБС после коронарного стентирования и требует назначения эффективной двойной антиагрегантной терапии.

В двух недавних исследованиях сравнивалась реактивность тромбоцитов и уровень ВОРТ между пациентами пожилого и молодого возраста. По Гремелю и другие, была проведена оценка населения в количестве 191 больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и получивших нагрузочную дозу клопидогреля 300 мг перед стентированием. Они продемонстрировали более высокий уровень развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов при лечении 49 пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет, которое было подтверждено различными агрегационными тестами путем световой оптической агрегометрии [16]. Противоположные результаты, однако, были обнаружены Прайсом и соавторами, которые сообщили, что старший возраст не влияет на аденозиндифосфат (АДФ)-опосредованную реактивность тромбоцитов во время постоянной терапии клопидогрелем в составе ДАТ [38]. Имеется ассоциированная связь между пожилым возрастом и развитием ВОРТ, а также развитием коронарных событий. Поэтому увеличение возраста, а именно пожилой возраст является фактором риска развития ВОРТ и ишемических тромбозов, что требует более тщательного скрининга и наблюдения пожилых групп населения.

Целью исследования *Verdoia M.* [54], явилось определение влияния старшего возраста на функцию агрегации тромбоцитов и выявление высокой остаточной реактивности тромбоцитов с наличием резистентности несмотря на получение двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелем или тикагрелолом. Проводилось исследование 494 пациентов, получающих ДАТ, которым определяли оценку агрегационной функции тромбоцитов в течение 30-90 дней терапии путем проведения импедансной агрегометрии цельной крови, при котором ВОРТ рассматривалась для значений теста  $ASPI > 862 AU \cdot \text{мин}$  (для ацетилсалициловой кислоты), и аденозиндифосфата (АДФ) тестовые значения  $> 417 AU \cdot \text{мин}$  (для антагонистов АДФ). Почти половина пациентов было в возрасте более 70 лет. В итоге отмечается АДФ-ассоциированное увеличение агрегации тромбоцитов наравне с увеличением возраста, в то время как не наблюдалось никакого различия в ответной реакции на ацетилсалициловую кислоту. Отмечается низкая эффективность антагонистов АДФ среди практически 117 пациентов пожилого возраста с наличием ВОРТ. Такие же результаты наблюдались среди пациентов, принимающих клопидогрель или тикагрелол. В итоге у пациентов пожилого возраста старше 70 лет, получающих ДАТ ацетилсалициловую кислоту и клопидогрель или тикагрелол наблюдалась низкая эффективность к антагонистам АДФ и P2Y<sub>12</sub> рецептором тромбоцитов, а также высокий уровень остаточной реактивности тромбоцитов, преимущественно на клопидогрель и тикагрелол [17,

56]. В итоге видно, что пациенты пожилого возраста обладают резистентностью к антагонистам АДФ и P2Y<sub>12</sub> рецептором тромбоцитов в отличие от молодого возраста и требуют более тщательного назначения препаратов для данных групп для улучшения качества жизни и отдаленного прогноза.

Имеется информация, что кроме пожилого возраста, атеросклероза коронарных сосудов, хронической болезни почек и терминальной почечной недостаточности с гемодиализом, а также гендерных, генетических (СУР2С19\*2 и СУР2С19\*3) и популяционных особенностей имеются множество факторов риска и предикторов, которые участвуют в механизмах развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов с последующим развитием серьезных коронарных осложнений, требующих дальнейшего углубленного изучения.

#### Выводы

Таким образом, ВОРТ является фактором риска и предиктором развития атеротромбоза у больных с острым коронарным синдромом или ИБС после стентирования, получающих ацетилсалициловую кислоту и клопидогрель или тикагрелол, а также является показателем для модификации антиагрегантной терапии на более эффективную для улучшения прогноза и качества жизни больных с ИБС для предотвращения развития повторных ишемических событий.

Изменение и коррекция терапии в старших возрастных группах, у пациентов с хронической болезнью почек на разной стадии или с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, носителей генетического полиморфизма, в особенности аллелей СУР2С19\*2, СУР2С19\*3, путем достижения целевых индикаторов лечения при дислипидемии, артериальной гипертензии возможно улучшат реактивность тромбоцитов, путем снижения их агрегации, что тоже играет определяющую роль в профилактике развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза и качества жизни данных больных.

Данные направления исследований представляют научный интерес в казахстанской популяции и требуют дальнейшего углубленного изучения.

**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. Жангелова Ш.Б., Куанышбекова Р.Т., Капсултанова Д.А., Сафарова И.М., Нурмухаммат Ф.Н., Умирбекова Л.Ж. К оценке эффективности антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца // Вестник КазНМУ. 2020. №4. С.114-118.

2. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ибс, получающих антиагреганты // Российский кардиологический журнал 2015. 3 (119): 25–34. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-25-34> (Дата обращения: 10.07.2023)

3. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антиагрегантную терапию / Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014. 10(6):679-687

4. Ang L., Thani K.B., Ilapakurti M., Lee M.S., Palakodeti V., Mahmud E. Elevated plasma fibrinogen rather than residual platelet reactivity after clopidogrel pre-treatment is associated with an increased ischemic risk during elective percutaneous coronary intervention // J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 8;61(1):23-34. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.037. PMID: 23287370.

5. Angiolillo D.J., Bernardo E., Capodanno D. et al. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy // J Am Coll Cardiol. 2010. 55(11):1139-1146.

6. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Branch KRH, Keltai K, Bhatt DL, Verhamme P, Fox KAA, Cook-Bruno N, Lanius V, Connolly SJ, Yusuf S. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial // J Am Coll Cardiol. 2018 May 22;71(20):2306-2315. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.008. Epub 2018 Mar 11. PMID: 29540326.

7. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J., Kelder J.C., Ruven H.J., Bal E.T., Deneer V.H., Harmsze A.M., van der Heyden J.A., Rensing B.J., Suttrop M.J., Hackeng C.M., ten Berg J.M. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation // JAMA 2010; 303: 754–62.

8. Cha J.K., Park H.S., Nah H.W., Kim D.H., Kang M.J., Choi J.H., Huh J.T., Suh H.K. High residual platelet reactivity (HRPR) for adenosine diphosphate (ADP) stimuli is a determinant factor for long-term outcomes in acute ischemic stroke with anti-platelet agents: The meaning of HRPR after ADP might be more prominent in large atherosclerotic infarction than other subtypes of AIS // J Thromb Thrombolysis. 2016 Jul. 42(1):107-17. doi: 10.1007/s11239-015-1304-5. PMID: 26680778.

9. Damman P., Varenhorst C., Koul S. et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Treated With Prasugrel or Clopidogrel (from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry [SCAAR]) // Am J Cardiol. 2014, 113: 64e69.

10. De Luca G., Suryapranata H., Marino P. Reperfusion strategies in acute ST-elevation myocardial

infarction: an overview of current status // *Prog Cardiovasc Dis* 2008. 50: 352–82.

11. De Luca G., Verdoia M., Schaffer A., Suryapranata H., Parodi G., Antoniucci D., Marino P. Switching from high-dose clopidogrel to prasugrel in ACS patients undergoing PCI: a single-center experience // *J Thromb Thrombolysis* 2014; 38: 388–94.

12. Di Lorenzo E., Sauro R., Varricchio A., Capasso M., Lanzillo T., Manganelli F., Carbone G., Lanni F., Pagliuca M.R., Stanco G., Rosato G., Suryapranata H., De Luca G. Randomized comparison of everolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stents in patients with ST elevation myocardial infarction: RACES-MI trial // *JACC Cardiovasc Interv.* 2014. 7: 849–56.

13. Dracoulakis M.D.A., Gurbel P., Cattaneo M., Martins H.S., Nicolau J.C., Kalil Filho R. High Residual Platelet Reactivity during Aspirin Therapy in Patients with Non-St Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Comparison Between Initial and Late Phases // *Arq Bras Cardiol.* 2019 Aug 15;113(3):357-363. doi: 10.5935/abc.20190146. PMID: 31432979; PMCID: PMC6882399.

14. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Supplementary material. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/suppl/2013/08/23/eh375.DC1/eh375supp.pdf>.

15. Gremmel T., Kopp C.W., Eichelberger B., Koppensteiner R., Panzer S. Sex differences of leukocyte-platelet interactions and on-treatment platelet reactivity in patients with atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2014 Dec. 237(2):692-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.095. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25463107.

16. Gremmel T., Steiner S., Seidinger D., Koppensteiner R., Panzer S., Kopp C.W. Adenosine diphosphate-inducible platelet reactivity shows a pronounced age dependency in the initial phase of antiplatelet therapy with clopidogrel // *J Thromb Haemost* 2010; 8: 37–42.

17. Guo L.Z., Kim M.H., Jin C.D., Lee J.Y., Yi S.J., Park M.K., Cho Y.R., Park T.H. Comparison of pharmacodynamics between low dose ticagrelor and clopidogrel after loading and maintenance doses in healthy Korean subjects // *Platelets*. 2014. 2: 1–7.

18. Guo Y., Zhao J., Zhang Y., Wu L., Yu Z., He D., Huang H., Qu W., Luo X. Triglyceride glucose index influences platelet reactivity in acute ischemic stroke patients // *BMC Neurol.* 2021 Oct 26;21(1):409. doi: 10.1186/s12883-021-02443-x. PMID: 34702218; PMCID: PMC8549262.

19. Joo H.J., Ahn S.G., Park J.H. et al. Effects of genetic variants on platelet reactivity and one-year clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective multicentre registry study // *Sci Rep.* 2018;8(1):1229.

20. Kamran H., Jneid H., Kayani W.T., Virani S.S., Levine G.N., Nambi V., Khalid U. Oral Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: A Review // *JAMA*. 2021 Apr 20;325(15):1545-1555. doi: 10.1001/jama.2021.0716. Erratum in: *JAMA*. 2021 Jul 13;326(2):190. PMID: 33877270.

21. Kim Y.G., Suh J.W., Yoon C.H., Oh I.Y., Cho Y.S., Youn T.J., Chae I.H., Choi D.J. Platelet volume indices are associated with high residual platelet reactivity after antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(5):445-53. doi: 10.5551/jat.20156. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24430786.

22. Konishi A., Shinke T., Otake H., Takaya T., Osue T., Kinutani H., Kuroda M., Takahashi H., Terashita D., Hirata K. Impact of residual platelet reactivity under clopidogrel treatment for lesions and the clinical outcome after drug-eluting stent implantation in patients with hemodialysis // *J Cardiol.* 2016 Jun;67(6):531-7. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.07.014. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26299610.

23. Knuuti J. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur Heart J.* 2020 Jan 14. 41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. PMID: 31504439.

24. Lee S., Wadowski P.P., Hoberstorfer T., Weikert C., Pultar J., Kopp C.W., Panzer S., Gremmel T. Decreased Platelet Inhibition by Thienopyridines in Hyperuricemia // *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Feb. 35(1):51-60. doi: 10.1007/s10557-020-07058-x. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32845391; PMCID: PMC7808981.

25. Leoncini M., Toso A., Maioli M., Angiolillo D.J., Giusti B., Marcucci R., Abbate R., Bellandi F. High-dose atorvastatin on the pharmacodynamic effects of double-dose clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary interventions: The ACHIDO (Atorvastatin and Clopidogrel High DOse in stable patients with residual high platelet activity) study // *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Feb;6(2):169-79. doi: 10.1016/j.jcin.2012.09.013. PMID: 23428009.

26. Li J., Pan Y., Xu J., Li S., Wang M., Quan K., Meng X., Li H., Lin J., Wang Y., Zhao X., Liu L., Wang Y. CNSR-III Investigators. Residual Inflammatory Risk Predicts Poor Prognosis in Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack Patients // *Stroke*. 2021 Aug;52(9):2827-2836. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033152. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34281380.

27. Li Q., Chen Y., Liu Y., Yu L., Zheng J., Sun Y. Impact of renal function on residual platelet reactivity and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome treated with clopidogrel // *Clin Cardiol.* 2021 Jun;44(6):789-796. doi: 10.1002/clc.23588. Epub 2021 May 12. PMID: 33978269; PMCID: PMC8207985.

28. Mencarini T., Roka-Moiia Y., Bozzi S., Redaelli A., Slepian M.J. Electrical impedance vs. light transmission aggregometry: Testing platelet reactivity to antiplatelet drugs using the MICELI POC impedance aggregometer as compared to a commercial predecessor // *Thromb Res.* 2021 Aug. 204:66-75. doi: 10.1016/j.thromres.2021.05.021. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34147831.

29. Muller C, Caillard S., Jesel L. et al. Association of estimated GFR with platelet inhibition in patients treated with clopidogrel // *Am J Kidney Dis.* 2012;59(6):777-785.

30. Nie X.Y., Li J.L., Zhang Y., Xu Y., Yang X.L., Fu Y., Liang G.K., Lu Y., Liu J., Shi L.W. Haplotype of platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual clopidogrel on-treatment platelet reactivity // *J Zhejiang Univ*

Sci B. 2017 Jan.;18(1):37-47. doi: 10.1631/jzus.B1600333. PMID: 28070995; PMCID: PMC5260476.

31. Parodi G., Bellandi B., Comito V., Capodanno D., Valenti R., Marcucci R., Carrabba N., Migliorini A., Gensini G.F., Abbate R., Antonucci D. Residual platelet reactivity and outcomes with 5 mg prasugrel therapy in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Int J Cardiol* 2014; 176: 874–7.

32. Parodi G., Marcucci R., Valenti R., Gori A.M., Migliorini A., Giusti B., Buonamici P., Gensini G.F., Abbate R., Antonucci D. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI // *JAMA*. 2011 Sep 21;306(11):1215-23. doi: 10.1001/jama.2011.1332. PMID: 21934054.

33. Pedersen O.B., Pasalic L., Grove E.L., Kristensen S.D., Hvas A.M., Nissen P.H. Advanced Flow Cytometry Using the SYTO-13 Dye for the Assessment of Platelet Reactivity and Maturity in Whole Blood // *Methods Protoc*. 2023 Jan 13;6(1):8. doi: 10.3390/mps6010008. PMID: 36648957.

34. Pettersen A.A., Arnesen H., Seljeflot I. A brief review on high on-aspirin residual platelet reactivity // *Vascul Pharmacol*. 2015 Apr-Jun;67-69:6-9. doi: 10.1016/j.vph.2015.03.018. Epub 2015 Apr 11. PMID: 25869498.

35. Pettersen A.A., Seljeflot I., Abdelnoor M., Arnesen H. High On-Aspirin Platelet Reactivity and Clinical Outcome in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Results From ASCET (Aspirin Nonresponsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial) // *J Am Heart Assoc*. 2012 Jun;1(3):e000703. doi: 10.1161/JAHA.112.000703. Epub 2012 Jun 22. PMID: 23130135; PMCID: PMC3487336.

36. Poh X.Y., Loh F.K., Friedland J.S., Ong C.W.M. Neutrophil-Mediated Immunopathology and Matrix Metalloproteinases in Central Nervous System – Tuberculosis // *Front Immunol*. 2022 Jan 12;12:788976. doi: 10.3389/fimmu.2021.788976. PMID: 35095865; PMCID: PMC8789671.

37. Price M.J., Endemann S., Gollapudi R.R., Valencia R., Stinis C.T., Levisay J.P., Ernst A., Sawhney N.S., Schatz R.A., Teirstein P.S. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation // *Eur Heart J*. 2008 Apr;29(8):992-1000. doi: 10.1093/eurheartj/ehn046. Epub 2008 Feb 10. PMID: 18263931.

38. Price M.J., Nayak K.R., Barker C.M., Kandzari D.E., Teirstein P.S. Predictors of heightened platelet reactivity despite dual-antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Am J Cardiol* 2009; 103: 1339–43.

39. Puchinyan N.F., Furman N.V., Dolotovskaya P.V., Malinova L.I. High residual platelet reactivity during dual antiplatelet therapy, found by optical aggregometry and the rate of atherothrombotic complications after coronary artery stenting in patients with ischemic heart disease in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2016. 12(4). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-385-390> (Дата обращения: 10.04.2023)

40. Qureshi A.I., Jahngir M.U., Qualls K., Akinci Y., Lobanova I., Liaqat J., Gao X., Akhtar I.N., Kraus J., Uzun

G., French B., Siddiq F., Ramiro Gomez C. The Effect of Ticagrelor on Platelet Reactivity in Patients with Clopidogrel Resistance Undergoing Neuroendovascular Procedures // *J Neuroimaging*. 2020 May;30(3):327-334. doi: 10.1111/jon.12714. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32301181.

41. Rosińska J., Maciejewska J., Narożny R., Kozubski W., Łukasik M. Association of platelet-derived microvesicles with high on-treatment platelet reactivity in convalescent ischemic stroke patients treated with acetylsalicylic acid // *Wiad Lek*. 2019 Aug 31.72(8):1426-1436. PMID: 31999906.

42. Roule V., Heudel T., Lemaitre A., Bignon M., Ardouin P., Sabatier R., Blanchart K., Beygui F. Residual platelet reactivity after pre-treatment with ticagrelor prior to primary percutaneous coronary intervention is associated with suboptimal myocardial reperfusion // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019 Aug 12:2048872619860214. doi: 10.1177/2048872619860214. Epub ahead of print. PMID: 33609114.

43. Samos M., Fedor M., Kovar F., Mokan M., Bolek T., Galajda P., Kubisz P., Mokan M. Type 2 Diabetes and ADP Receptor Blocker Therapy // *J Diabetes Res*. 2016;2016:6760710. doi: 10.1155/2016/6760710. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26824047; PMCID: PMC4707344.

44. Schrick D., Molnar T., Tokes-Fuzesi M., Molnar A., Ezer E. Circulating Microvesicles in Convalescent Ischemic Stroke Patients: A Contributor to High-On-Treatment Residual Platelet Reactivity? // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022 May 16;27(5):158. doi: 10.31083/j.fbl2705158. PMID: 35638425.

45. Sibbing D., Braun S., Morath T., Mehilli J., Vogt W., Schomig A., Kastrati A., von Beckerath N. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drugeluting stent thrombosis // *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53: 849–56.

46. Siller-Matula J.M., Gruber C., Francesconi M., Dechant C., Jilma B., Delle-Karth G., Grohs K., Podczeck-Schweighofer A., Christ G. The net clinical benefit of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Clin Sci (Lond)* 2015; 128: 121–30.

47. Silvain J., Cayla G., Hulot J.S., Finzi J., Kerneis M., O'Connor S.A., Bellemain-Appaix A., Barthelemy O., Beygui F., Collet J.P., Montalescot G. High on-thienopyridine platelet reactivity in elderly coronary patients: the senior-platelet study // *Eur Heart J* 2012; 33: 1241–9.

48. Tang N., Yin S., Sun Z., Xu X., Qin J. The relationship between on-clopidogrel platelet reactivity, genotype, and post-percutaneous coronary intervention outcomes in Chinese patients // *Scand J Clin Lab Invest*. 2015 May. 75(3):223-9. doi: 10.3109/00365513.2014.993696. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25594796.

49. Tantry U.S., Bonello L., Aradi D. For the Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding // *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2261-73.

50. Tesfamariam B. Impact of Reticulated Platelets on Platelet Reactivity in Neonates // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021 Nov;26(6):585-592. doi:

10.1177/10742484211041238. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34420426.

51. Valenti R, Marcucci R., Capodanno D., De Luca G., Migliorini A., Gori A.M., et al. Residual platelet reactivity to predict long-term clinical outcomes after clopidogrel loading in patients with acute coronary syndromes: comparison of different cutoff values by light transmission aggregometry from the responsiveness to clopidogrel and stent thrombosis 2-acute coronary syndrome (RECLOSE 2-ACS) study // *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Jul;40(1):76-82. doi: 10.1007/s11239-014-1159-1. PMID: 25502874.

52. Verdoia M., Pergolini P., Rolla R., Nardin M., Barbieri L., Schaffer A. et al. Mean platelet volume and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor // *Expert Opin Pharmacother*. 2015. 16: 1739–47.

53. Venetsanos D., Sederholm Lawesson S., Swahn E., Alfredsson J. Chewed ticagrelor tablets provide faster platelet inhibition compared to integral tablets: The inhibition of platelet aggregation after administration of three different ticagrelor formulations (IPAAD-Tica) study, a randomised controlled trial // *Thromb Res*. 2017 Jan;149:88-94. doi: 10.1016/j.thromres.2016.10.013. Epub 2016 Oct 15. PMID: 27773347.

54. Verdoia M., Pergolini P., Rolla R., Nardin M., Barbieri L., Schaffer A., Bellomo G., Marino P., Suryapranata H., De Luca G. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Platelet Larger Cell Ratio and High-on-Treatment Platelet Reactivity During Dual Antiplatelet Therapy // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(5):443-50. doi: 10.1007/s10557-015-6616-3. PMID: 26428927.

55. Verdoia M., Pergolini P., Rolla R. et al. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Parathyroid Hormone Levels and High-Residual Platelet Reactivity in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy With Acetylsalicylic Acid and Clopidogrel or Ticagrelor // *Cardiovasc Ther*. 2016 Aug;34(4):209-15. doi: 10.1111/1755-5922.12188. PMID: 27086085.

56. Verdoia M., Pergolini P., Rolla R. et al. Advanced age and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor // *J Thromb Haemost*. 2016 Jan;14(1):57-64. doi: 10.1111/jth.13177. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26512550

57. Gori A.M., Cesari F., Marcucci R., Giusti B., Paniccia R., Antonucci E., Gensini G.F., Abbate R. The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with platelet aggregability in acute coronary syndrome patients // *Atherosclerosis*. 2009 Jan;202(1):255-62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.001. Epub 2008 Apr 11. PMID: 18486134.

58. Wang Z., Gao F., Men J., Yang J., Modi P., Wei M. Polymorphisms and high on-aspirin platelet reactivity after off-pump coronary artery bypass grafting // *Scand*

*Cardiovasc J*. 2013 Aug;47(4):194-9. doi: 10.3109/14017431.2013.800640. Epub 2013 May 31. PMID: 23688183.

59. Warlo E.M.K., Pettersen A.R., Arnesen H., Seljeflot I. vWF/ADAMTS13 is associated with on-aspirin residual platelet reactivity and clinical outcome in patients with stable coronary artery disease // *Thromb J*. 2017 Nov 22;15:28. doi: 10.1186/s12959-017-0151-3. PMID: 29200971; PMCID: PMC5700557.

60. Yamamoto K., Hokimoto S., Chitose T., Morita K., Ono T., Kaikita K., Tsujita K., Abe T., Deguchi M., Miyagawa H., Saruwatari J., Sumida H., Sugiyama S., Nakagawa K., Ogawa H. Impact of CYP2C19 polymorphism on residual platelet reactivity in patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy // *J Cardiol*. 2011 Mar;57(2):194-201. doi: 10.1016/j.jjcc.2010.10.007. Epub 2010 Dec 17. PMID: 21168310.

#### References:

1. Zangelova Sh.B., Kuanyshebekova R.T., Kapsultanova D.A., Safarova I.M., Nurmuhammat F.N., Umirbekova L.J. K otsenke effektivnosti antiagregantnoi terapii u patsientov s ishemicheskoi bolesniyu serdtsa [Evaluation of antiplatelet therapy in patients with ischemic heart disease]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of the Kaznmu] 2020. №4. pp.114-118. [in Russian].

2. Komarov A.L., Panchenko E.P. Testirovanie funktsii trombotsitov dlya otsenki riska trombozov i krvotechenii u bolnykh IBS, poluchaushikh antiagreganty. [Testing of platelet fuction for assessment of the risk of thrombosis and bleeding in patients with coronary artery disease receiving antiplatelet agents]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2015. 3(119), 25-34. [in Russian].

3. Rol testirovaniya funktsionalnoi aktivnosti trombotsitov v profilaktike serdechno-sosudistykh oslozhnenii u bolnykh, poluchaushikh antitrombotsitarnuyu terapiyu [The role of testing the functional activity of platelets in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy] / *Zaklyuchenie mezhdistsiplenarnogo Soveta Ekspertov Rossiiskogo obshchestva angiologov i sosudistykh khirurgov, Rossiiskogo nauchnogo obshchestva spetsialistov po roentgen endovaskuliyarnoi diagnostike i lecheniyu. Natsionalnoi assotsiatsii po borbe s insultami, Natsionalnogo nauchnogo obshchestva vospaleniya* [Conclusion of the interdisciplinary Council of Experts of the Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons, the Russian Scientific Society of Specialists in X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment, the National Association for Stroke Control, the National Scientific Society of Inflammation]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2014. 10(6):679-687[in Russian].

#### Контактная информация:

**Жангелова Шолпан Болатовна** - к.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова, Клинический аудитор Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Тoleби 93.

**E-mail:** Zhangelova.s@kaznmu.kz

**Телефон:** +7 701 739 24 66

Получена: 02 Февраля 2023 / Принята: 02 Июня 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.026

УДК 617.55-008.313

## **БЛОКАДА ПОПЕРЕЧНОГО ПРОСТРАНСТВА ЖИВОТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Ринат Б. Ашжанов<sup>1</sup>, Даулет О. Мамыров<sup>1</sup>, Йошихиро Носо<sup>2</sup>,  
Марат К. Сыздыкбаев<sup>1</sup>, Ольга Г. Таштемирова<sup>1</sup>, Жанна У. Козыкенова<sup>1</sup>,  
Найля М. Уразалина<sup>1</sup>, Дмитрий В. Терехов<sup>3</sup>, Адлет К. Дюсембаев<sup>4</sup>,  
Асем Б. Ашжанова<sup>1</sup>, Руслан Н. Мукатов<sup>1</sup>, Нурлан М. Мендешев<sup>1</sup>,  
Игорь К. Гавриков<sup>1</sup>, Аян К. Багенов<sup>1</sup>, Айнур Д. Мукашева<sup>5</sup>, Антон Шейнин<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Международный университет Хиросимы, г. Хиросима, Япония;

<sup>3</sup> Рубцовская центральная районная больница, г. Рубцовск, Российская Федерация;

<sup>4</sup> Северо-Казахстанский университет им. М. Козыбаева / Северо-Казахстанский медицинский колледж, г. Петропавловск, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> КГП на ПХВ "Государственный высший медицинский колледж имени Дуйсенби Калматаева", г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>6</sup> Школа Нейронаук им. Саголь, Тель-Авивский университет, г. Тель-Авив, Израиль.

### **Резюме**

**Введение.** В литературном обзоре освещены вопросы блокады поперечного пространства живота, анатомические аспекты, классификация, особенности введения местных анестетиков, преимущества, недостатки, эффективность методики в послеоперационном периоде. Приведены доказательства проведения блокады поперечного пространства живота под ультразвуковым контролем.

**Цель:** Обзор современной литературы об анатомии блокады поперечного пространства живота, классификации, особенностях введения местных анестетиков, преимуществах, недостатках и эффективности методики в послеоперационном периоде.

**Стратегия поиска:** Поиск и анализ материала для написания статей, проводились в информационных базах и вэб сайтах PubMed, Scopus, WebofScience, European Journal Anaesthesiology, Journal Anesthesiology, BMC (biomedcentral.com). Глубина поисковых работ включала данные за последние 20 лет, в том числе источники 1980-х годов также добавлены в обзор, поскольку содержат первые описания по теме исследования и были использованы для проведения анализа. Статьи, в основном, на английском языке. Из более 110 литературных источников 74 были выбраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

**Результаты:** Блокада поперечного пространства живота имеет анатомические особенности, вариабельность методик, и высокую анальгетическую эффективность под ультразвуковым контролем обеспечивает с опиоидсберегающими эффектами у пациентов после лапаротомных и лапароскопических операций.

**Выводы:** Блокада поперечного пространства живота под ультразвуковым контролем обеспечивает безопасное введение анестетика и качественное обезбоживание после лапароскопических и ряда лапаротомных операций.

**Ключевые слова:** блокада поперечного пространства живота, мультимодальная анальгезия, послеоперационное обезбоживание, регионарная анестезия, шкала ВАШ, шкала Лайкерта.

### **Abstract**

## **TRANSVERSE ABDOMINIS PLANE BLOCK. LITERARY REVIEW**

**Rinat B. Ashzhanov<sup>1</sup>, Daulet O. Mamyrov<sup>1</sup>, Yoshihiro Noso<sup>2</sup>,  
Marat K. Syzdykbayev<sup>1</sup>, Olga G. Tashtemirova<sup>1</sup>, Zhanna U. Kozykenova<sup>1</sup>,  
Nailya M. Urazalina<sup>1</sup>, Dmitrii V. Terekhov<sup>3</sup>, Adlet K. Dyusembayev<sup>4</sup>,  
Assem B. Ashzhanova<sup>1</sup>, Ruslan N. Mukatov<sup>1</sup>, Nurlan M. Mendeshiev<sup>1</sup>,  
Igor K. Gavrikov<sup>1</sup>, Ayan K. Bagenov<sup>1</sup>, Aynur D. Mukasheva<sup>5</sup>, Anton Sheinin<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Hiroshima International University, Hiroshima, Japan;

<sup>3</sup> Rubtsovsk Central District Hospital, Rubtsovsk, Russian Federation;

<sup>4</sup> North-Kazakhstan University named after. M. Kozybayeva / North-Kazakhstan Medical College, Petropavlovsk, Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup> "State Higher Medical College named after Duisenbi Kalmataev" of the Abay region, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>6</sup> Sagol School of Neuroscience, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel.

**Introduction.** The literature review highlights the issues of transversus abdominis blockage, anatomical aspects, classification, features of the introduction of local anesthetics, advantages, disadvantages, effectiveness of the technique in the postoperative period. Evidence of the transverse abdominis plane (TAP) block under ultrasound control is given.

**Aim:** Review of modern literature on the anatomy of the blockade of the transverse space of the abdomen, classification, features of the introduction of local anesthetics, advantages, disadvantages and effectiveness of the technique in the postoperative period.

**Search strategy:** Search and analysis of material for writing articles was carried out on information bases and web sites PubMed, Scopus, Web of Science, European Journal Anaesthesiology, Journal Anesthesiology, BMC (biomedcentral.com). The depth of search work included data for the last 20 years, including sources from the 1980s, which are also included in the review, since they contain the first descriptions on the research topic and will be used for analysis. Articles are mainly in English. Of more than 110 literary sources, 74 were selected as analytical material for this article.

**Results:** The transverse abdominis plane (TAP) block has anatomical features, variability of techniques, and provides high analgesic efficacy under ultrasound control with opioid-sparing effects in patients after laparotomic and laparoscopic operations.

**Conclusions:** The transverse abdominis plane (TAP) block under ultrasound control ensures the safe administration of an anesthetic and high-quality anesthesia after laparoscopic and a number of laparotomic operations.

**Keywords:** *transverse abdominis plane (TAP) block, multimodal analgesia, postoperative analgesia, regional anesthesia, VAS scale.*

Түйіндеме

## ӨТКЕН КЕҢІСТІК БЛОКАДАСЫ. ӘДЕБИЕТ ШОЛУ

**Ринат Б. әшжанов<sup>1</sup>, Даулет О. Мамыров<sup>1</sup>, Йошихиро Носо<sup>2</sup>,  
Марат К. Сыздықбаев<sup>1</sup>, Ольга Г. Таштемирова<sup>1</sup>, Жанна У. Козыкенова<sup>1</sup>,  
Найля М. Уразалина<sup>1</sup>, Дмитрий В. Терехов<sup>3</sup>, Адлет К. Дюсембаев<sup>4</sup>,  
Әсем Б. Әшжанова<sup>1</sup>, Руслан Н. Мұқатов<sup>1</sup>, Нурлан М. Мендешев<sup>1</sup>,  
Игорь К. Гавриков<sup>1</sup>, Аян К. Багенов<sup>1</sup>, Айнур Д. Мукашева<sup>5</sup>, Антон Шейнин<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Хиросима Халықаралық университеті, Хиросима қ., Япония;

<sup>3</sup> Рубцовск орталық аудандық ауруханасы, Рубцовск қ., Ресей Федерациясы;

<sup>4</sup> М. Қозыбаев атындағы Солтүстік Қазақстан университеті Солтүстік Қазақстан медициналық колледжі, Петропавл. қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> Абай ауданы «Дүйсенбі Қалматаев атындағы мемлекеттік жоғары медициналық колледжі» ШЖҚ КМК, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>6</sup> Сагол Нейрология мектебі, Тель-Авив университеті, Тель-Авив қ., Израиль.

**Кіріспе.** Әдеби шолуда құрсақ қуысының көлденең кеңістігін блокадалау мәселелері, анатомиялық аспектілері, жіктелуі, жергілікті анестетиктерді енгізу ерекшеліктері, артықшылықтары, кемшіліктері, операциядан кейінгі кезеңдегі әдістеменің тиімділігі көрсетілген. Ультрадыбыстық бақылау кезінде іш қуысының көлденең кеңістігінің блокадасы туралы дәлелдер келтірілген.

**Мақсаты:** Іш қуысының көлденең кеңістігінің блокадасының анатомиясы, жіктелуі, жергілікті анестетиктерді енгізу ерекшеліктері, операциядан кейінгі кезеңдегі техниканың артықшылықтары, кемшіліктері және тиімділігі туралы қазіргі заманғы әдебиеттерге шолу.

**Іздеу стратегиясы:** Мақалаларды жазуға арналған материалдарды іздеу және талдау PubMed, Scopus, WebofScience, European Journal Anaesthesiology, Journal Anesthesiology, BMC (biomedcentral.com) ақпараттық базалары мен веб-сайттарында жүргізілді. Іздеу жұмысының тереңдігі соңғы 20 жылдағы мәліметтерді, соның ішінде 1980 жылдардағы дереккөздерді қамтиды, олар да шолуға енгізілген, өйткені оларда зерттеу тақырыбы бойынша алғашқы сипаттамалар бар және талдау үшін пайдаланылатын болады. Мақалалар негізінен ағылшын тілінде, 110-нан астам әдеби көздерден 74-і осы мақалаға аналитикалық материал ретінде таңдалды.

**Нәтижелер:** Іш қуысының көлденең кеңістігінің блокадасы анатомиялық ерекшеліктерге, техниканың әртүрлілігіне ие және лапаротомиялық және лапароскопиялық операциялардан кейінгі науқастарда опиоидты сақтайтын әсерлерімен ультрадыбыстық бақылау кезінде жоғары анальгетикалық тиімділікті қамтамасыз етеді.

**Қорытынды:** Ультрадыбыстық бақылау кезінде іш қуысының көлденең кеңістігін блокадалау лапароскопиялық және бірқатар лапаротомиялық операциялардан кейін анестетикалық және жоғары сапалы ауырсынуды басатын дәріні қауіпсіз енгізуді қамтамасыз етеді.

**Түйінді сөздер:** *іш қуысының көлденең кеңістігін блокадалау, мультимодальды анальгезия, операциядан кейінгі анальгезия, аймақтық анестезия, VAS шкаласы, Лайкерт шкаласы.*



**Библиографическая ссылка:**

Ашжанов Р.Б., Мамыров Д.О., Носо Й., Сыздыкбаев М.К., Таштемирова О.Г., Козыкенова Ж.У., Уразалина Н.М., Терехов Д.В., Дюсембаев А.К., Ашжанова А.Б., Мукатов Р.Н., Мендешев Н.М., Гавриков И.К., Багенов А.К., Мукашева А.Д., Шейнин А. Блокада поперечного пространства живота. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 3(Т.25). С. 196-207. doi 10.34689/SH.2023.25.3.026

Ashzhanov R.B., Mamyrov D.O., Noso Y., Syzdykbaev M.K., Tashtemirova O.G., Kozykenova Zh.U., Urazalina N.M., Terekhov D.V., Dyusembaev A.K., Ashzhanova A.B., Mukatov R.N., Mendeshhev N.M., Gavrikov I.K., Bagenov A.K., Mukasheva A.D., Sheinin A. Transverse abdominis plane block. Literary review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 196-207. doi 10.34689/SH.2023.25.3.026

Ашжанов Р.Б., Мамыров Д.О., Носо Й., Сыздыкбаев М.К., Таштемирова О.Г., Козыкенова Ж.У., Уразалина Н.М., Терехов Д.В., Дюсембаев А.К., Ашжанова А.Б., Мукатов Р.Н., Мендешев Н.М., Гавриков И.К., Багенов А.К., Мукашева А.Д., Шейнин А. Өткен кеңістік блокадасы. Әдебиет шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 196-207. doi 10.34689/SH.2023.25.3.026

**Введение**

В последнее время востребованность в отделениях интенсивной терапии к эффективности послеоперационного обезболивания с использованием регионарных методов обезболивания существенно вырос, в том числе и к блокаде поперечного пространства живота. Техника под ультразвуковым контролем улучшила производительность и показатель успеха. Эффекты, преимущества и потенциальные недостатки по сравнению с альтернативным лечением боли, однако, не очевидны. Есть несколько альтернатив, и лучший метод не ясен. Ультразвуковое наведение сделало этот блок более привлекательным [31].

**Цель:** Обзор современной литературы об анатомии блокады поперечного пространства живота (БППЖ), классификации, особенностях введения местных анестетиков, преимуществах, недостатках и эффективности методики в послеоперационном периоде.

**Стратегия поиска:** Поиск и анализ материала для написания статей, проводились в информационных базах и веб сайтах PubMed, Scopus, Web of Science, European Journal Anaesthesiology, JournalAnesthesiology, BMC (biomedcentral.com). Глубина поисковых работ включала данные за последние 30 лет. Статьи, в основном, на английском языке. Из более 110 литературных источников 74 были выбраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

**Результаты**

Блокада поперечного пространства живота обеспечивает эффективную анальгезию с опиоидсберегающими эффектами. Недостатки включают необходимость двусторонней блокады срединных разрезов и отсутствие эффективности при висцеральной боли [41].

БППЖ представляет собой объемную блокаду и выполняется путем введения растворов местных анестетиков в поперечной плоскости живота без особого внимания к нервам, отвечающим за иннервацию брюшной стенки. Неудивительно, что в этих условиях качество блокады поперечного пространства живота зависит от подхода и введенного объема. Существуют различные модификации этого метода обезболивания: блоки, специально блокирующие пораженную иннервацию живота, включают подвздошно-паховые, подвздошно-подчревные и/или межреберные блокады, которые можно использовать отдельно и/или в комбинации в зависимости от хирургического разреза. Применение наркотических анальгетиков существенно снижается при применении

блокады поперечного пространства живота. Эти эффекты, по-видимому, наиболее выражены при поперечных разрезах, когда блок проводится до операции, а также имеет место эффект дозы [31].

Блок поперечной плоскости живота впервые был предложен Rafi A.N. [57] в 2001 году в качестве методики, ориентированной на ориентиры, через треугольник Пети для достижения полевой блокады. Методика осуществляется следующим образом – производится введение раствора местного анестетика в плоскость между внутренней косой мышцей и поперечной мышцей живота. Проходящие в этом анатомическом пространстве груднопочечные нервы, идущие от спинномозговых корешков с T6 по L1, располагаются в этой плоскости и иннервируют чувствительные нервы к переднебоковой брюшной стенке [58], в дальнейшем растекание местного анестетика в этом анатомическом пространстве может блокировать нервные окончания и обеспечивать обезболивание переднебоковой брюшной стенки.

С развитием ультразвуковой технологии выполнение блокады поперечного пространства живота становится безопаснее. Таким образом, возник всплеск интереса к БППЖ в качестве терапевтических дополнений к обезболиванию после абдоминальных операций. Все больше данных, подтверждающих эффективность блокады поперечного пространства живота при различных абдоминальных операциях, таких как кесарево сечение, гистерэктомия, холецистэктомия, колэктомия, простатэктомия и грыжесечение [10, 12, 16, 47, 55, 57]

Хотя его анальгетический эффект распространяется только на кратковременную соматическую боль [1], однократная БППЖ играет ценную роль в мультимодальной анальгезии. При непрерывной инфузии [17, 27, 42, 43, 52, 53, 72] или липосомальные местные анестетики с пролонгированным высвобождением [3, 18, 22, 29, 30], БППЖ могут решить проблему короткой продолжительности обезболивания в послеоперационном периоде [3].

Ультразвуковая БППЖ обеспечивает 12–24 ч послеоперационной анальгетической пользы после абдоминальной лапаротомии, лапароскопии и кесарева сечения, когда неэффективные нейроаксиальные опиоиды длительного действия не используются или противопоказаны. Это, по-видимому, безопасная техника, особенно с ультразвуковым наведением. Следует

рассмотреть вопрос о добавлении адьюванта для продления его продолжительности действия и повышения эффективности однозарядных блоков блокады поперечного пространства живота. Хотя использовались непрерывные катетеры при блокаде поперечного пространства живота, они требуют поддержания нескольких инфузий катетера и риска отказа. Исследования, оценивающие его влияние на долгосрочные и функциональные результаты, отсутствуют [69]. БППЖ является безопасной и интересной блокадой, которая может быть выполнена хирургом либо анестезиологом под контролем УЗИ или интраоперационно, обеспечивая послеоперационную анальгезию и снижение потребности в морфиновой анальгезии в течение первых 24-48 часов после абдоминальных процедур [31].

Эффективное обезболивание является неотъемлемой частью современной хирургической практики. Послеоперационную боль следует предотвращать и контролировать. Целью лечения острой боли является предотвращение послеоперационных осложнений, ускорение заживления, минимизация побочных эффектов, вызванных анальгетиками, предотвращение перехода острой боли в хроническую, а также снижение частоты и тяжести боли [21, 45]. Использование стандартизированных инструментов позволяет объективно оценить боль [54].

Существует потребность в дальнейших высококачественных исследованиях, оценивающих эффекты блокады поперечного пространства живота как части мультимодальной анальгезии и по сравнению с местной инфильтрационной анальгезией и интратекальным морфином, оцениваемых в более длительной временной перспективе качества восстановления.

#### **Анатомия поперечного пространства живота**

Поперечное сечение через заднелатеральную сторону брюшной стенки на уровне L3. С каждой стороны передняя брюшная стенка ограничена сверху реберным краем и мечевидным отростком, снизу - паховой связкой и тазовой костью, а с боков - задней подмышечной линией. Латеральная сторона передней брюшной стенки состоит из трех основных мышечных слоев, каждый из которых связан с фасциальным влагалищем. К таким мышцам относятся наружная косая, расположенная наиболее поверхностно, внутренняя косая и затем поперечная мышца живота. Глубоко к мышечным слоям лежат поперечная фасция, внебрюшинная клетчатка и париетальная брюшина [14].

Наружная косая мышца начинается от пятого до двенадцатого ребер, проходит ниже-медиально и прикрепляется к гребню подвздошной кости и лобковому бугорку. По среднелобковой линии она становится апоневротической, а нижний край образует паховую связку. Внутренняя косая мышца берет начало от гребня подвздошной кости, направляясь верхомедиально к 10–12-му ребрам и белой линии живота. Он сливается с медиальным краем апоневроза внутренней косой мышцы, образуя влагалище прямой мышцы живота. Волокна поперечной мышцы живота берут начало от внутренней стороны седьмого-двенадцатого реберных хрящей, грудопоясничной фасции и гребня подвздошной кости и проходят поперечно, чтобы прикрепиться к белой линии

живота. Его апоневроз также входит в состав влагалища прямой мышцы живота [14].

Прямая мышца живота — парная мышца, отходящая от лобкового гребня и переходящая на мечевидный отросток и пятый-седьмой реберные хрящи [14]. Она покрыта влагалищем прямой мышцы живота и отделена по средней линии белой линией живота. Вверху располагается переднее влагалище прямой мышцы живота, которое состоит из апоневрозов внутренней и наружной косых мышц живота, тогда как заднее влагалище прямой мышцы живота образовано апоневрозом наружной косой мышцы живота (расщепляется на два слоя) и апоневрозом поперечной мышцы живота. Прямая мышца живота прикрепляется к переднему влагалищу прямой мышцы через поперечные сухожильные вставки, которые делят мышцу на ее типичный вид «шесть кубиков». Это предотвращает распространение местного анестетика, поэтому блоки влагалища прямой мышцы живота размещают кзади от поперечной мышцы живота, где оболочка не разделена [14, 59].

Книзу от дугообразной линии (уровень передней верхней ости подвздошной кости) апоневрозы внутренней и наружной косых мышц и поперечной мышцы живота проходят кпереди, что означает, что влагалище прямой мышцы живота отсутствует сзади, и прямая мышца живота выстлана только тонкой поперечной фасцией [14].

#### **Иннервация переднебоковой брюшной стенки**

Грудно-поясничные нервы отвечают за сегментарную кожную иннервацию брюшной стенки. Они делятся на переднюю первичную ветвь и заднюю первичную ветвь вскоре после выхода из межпозвоночного отверстия. Задняя ветвь идет назад, а передняя ветвь разветвляется на латеральный и передний кожные нервы. Переднебоковая брюшная стенка в основном иннервируется передними ветвями грудопоясничных спинномозговых нервов (T6-L1), которые переходят в межреберные (T6-T11), подреберные (T12) и подвздошно-паховые/подвздошно-подчревные нервы (L1). Эти ветви далее коммуницируют в различных местах, включая сообщения крупных ветвей на переднебоковой брюшной стенке (межреберные/верхние сплетения места блокады поперечного пространства живота) и сплетения, которые идут с глубокой огибающей подвздошной артерией (нижнее сплетение место блока поперечного пространства живота) и глубокой нижней надчревной артерией. (прямая мышца влагалища сплетения) [58].

Поскольку эти сегментарные нервы сообщаются непосредственно над поперечной мышцей живота, субфасциальное распространение местного анестетика может обеспечить обезболивание переднебоковой брюшной стенки [44].

#### **Клиническая корреляция кожных ветвей**

Передние первичные ветви T7-T12 спинномозговых нервов проходят между внутренней косой и поперечной мышцами живота, затем прободают прямую мышцу живота и оканчиваются в виде передних кожных ветвей, иннервирующих переднюю часть живота (от средней линии до срединно-ключичной линии). Среди этих передних ветвей T12 пересекает квадратную мышцу поясницы перед входом в место блока поперечного пространства живота [50].

Боковые кожные ветви отходят около угла ребра кзади [27].

Боковые кожные ветви T7-T11 затем делятся на переднюю и заднюю ветви: передние ветви кровоснабжают брюшную стенку по направлению к латеральному краю прямой мышцы живота; задние ветви проходят назад, чтобы кровоснабжать кожу над широчайшей мышцей спины. Однако латеральная кожная ветвь T12 далее не делится на переднюю и заднюю ветви. Он снабжает часть ягодичной области, а некоторые его нити доходят до большого вертела. Спинномозговой нерв L1 делится на подвздошно-подчревный и подвздошно-паховый нервы, которые иннервируют кожу ягодичной области позади латеральных кожных ветвей T12, подчревную область, верхнюю медиальную часть бедра и область гениталий. Поскольку латеральные кожные ветви отходят от места блока поперечного пространства живота кзади от средней подмышечной линии, предлагается задняя инъекция местных анестетиков, если требуется обезболивание как передней, так и боковой брюшной стенки [15].

Однако большинство латеральных кожных ветвей возникают до того, как основные нервы входят в место блока поперечного пространства живота, и только ветви T11 и T12 имеют короткий путь внутри или через место блока поперечного пространства живота [27].

Для блокады боковых кожных ветвей поперечного пространства живота может охватывать только боковые кожные ветви T11 и T12 даже при более задней инъекции. Основываясь на распределении ветвей T9-T12, латеральный доступ, выполняемый по средней подмышечной линии между краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости, может обеспечить в основном окологруничную и подгруничную анальгезию, в то время как задний доступ, выполняемый кзади от средней подмышечной линии, может обеспечить некоторое обезболивание, степень анальгезии боковой брюшной стенки [1].

О паравертебральном распространении от T5 до L1 сообщалось только при задней блокаде поперечного пространства живота [11].

Ветви L1, которые становятся подвздошно-паховым и подвздошно-подчревным нервами, переходят в место блока поперечного пространства живота вблизи передней части гребня подвздошной кости [27].

Таким образом, БППЖ на этом уровне аналогична блокаде подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нервов. Прямая блокада подвздошно-пахового/подвздошно-подчревного нерва является лучшим выбором, чем БППЖ, если требуется только обезболивание L1 [19, 63].

На распространение инъекций при блоке поперечного пространства живота могут влиять анатомические особенности [48, 64], объем инъекции [48] и выбор доступа [5, 20, 46, 62].

Для достижения наилучшего качества обезболивания без увеличения объема и связанной с этим системной токсичности важно выбрать наиболее подходящий метод с учетом распределения сегментарных нервов. Боль от интраабдоминальной хирургии представляет собой сочетание соматической и висцеральной боли. Висцеральная боль передается

вегетативной нервной системой через симпатические волокна, образующие сплетения в непосредственной близости от самих внутренних органов. Эта боль имеет тенденцию быть диффузной, плохо локализованной и тупой и может быть связана с вегетативными симптомами, такими как тошнота, рвота и потливость. Блокады нервов брюшной стенки обычно лечат только соматическую боль, которая более локализована; следовательно, их следует использовать как часть мультимодального подхода к обезболиванию. Однако более новые блокады, как описано ниже, могут способствовать возникновению висцеральной боли за счет распространения в паравертебральное пространство, где находится симпатическая цепочка.

#### **Мышцы, связанные с блокадой поперечного пространства живота**

В переднебоковой стенке живота расположены четыре парные мышцы: прямая мышца живота, поперечная мышца живота, внутренняя косая и наружная косая. Прямая мышца живота проходит параллельно средней линии и отделена белой линией живота. Остальные три мышцы расположены латерально, поперечная мышца живота, внутренняя косая мышца живота и наружная косая мышца живота, последовательно от глубоких к поверхностным, и в основном связаны с блокадами поперечного пространства живота. Три мышцы накладываются друг на друга в латеральной части живота и оканчиваются медиально в виде апоневроза, называемого полулунной линией, который располагается латеральнее прямой мышцы живота [27].

Сплетения места блока поперечного пространства живота лежат на поперечной мышце живота. Следовательно, внутримышечная инъекция местных анестетиков также может иметь некоторые обезболивающие эффекты [71].

#### **Классификация блокады поперечного пространства живота**

БППЖ представляет собой потенциальное анатомическое пространство между поперечной мышцей живота и внутренней косой мышцей живота (или прямой мышцей живота) [32].

Аполевой блок, вызванный инфильтрацией блоком поперечного пространства живота, называется блокадой поперечного пространства живота. Существует несколько различных подходов для блокады поперечного пространства живота под ультразвуковым контролем, такие как латеральный, задний и подреберный доступы. В отличие от специфических блокад периферических нервов, БППЖ является недерматомальной «полевой блокадой». Это привело к спорам о необходимости стандартизации методов или номенклатуры методов [20].

Цель состоит в том, чтобы заблокировать спинномозговые нервы T7-L1 в пределах блокады поперечного пространства живота, для чего существует множество подходов. Традиционно заднюю блокаду поперечного пространства живота выполняют с помощью ориентирной техники в треугольнике Пети (область, определяемая снизу гребнем подвздошной кости, спереди – наружной косой мышцей и сзади – широчайшей мышцей спины) [44].

Ощущаются «два хлопка», когда игла проходит через плоскость между внутренней косой мышцей живота, а затем между внутренней косой мышцей живота и поперечной мышцей живота. Однако исследования трупов продемонстрировали большую вариабельность анатомии этой области, что делает этот метод ненадежным.

Ультразвуковой контроль позволяет более точно выполнить блокаду, при этом наиболее распространенным ультразвуковым подходом является латеральная БППЖ. Для большинства пациентов достаточно высокочастотного (5-13 МГц) линейного датчика и иглы 50 или 80 мм. В положении пациента на спине датчик размещают поперечно по средней подмышечной линии между 12-м ребром и гребнем подвздошной кости с прокалыванием в плоскости спереди назад [25].

Обычные объемы местных анестетиков составляют от 20 до 30 мл с разбросом между внутренней косой мышцей и поперечной мышцей живота. Поскольку блокада обычно выполняется двусторонне, необходимо соблюдать осторожность, чтобы не превышать максимальную дозу. Нервы выше T10 не всегда блокируются при этом доступе из-за их более медиального входа в место блока поперечного пространства живота и инъецируемого редко распространяется за переднюю подмышечную линию [11, 14].

Даже при использовании одной и той же методики под ультразвуковым контролем степень распространения местных анестетиков может быть различной из-за индивидуальных анатомических особенностей [20, 64].

Однако есть данные, подтверждающие идею о том, что нюансы различных техник также могут влиять на результаты обезболивания. Например, метаанализ

показал, что задний доступ обеспечивает более длительную анальгезию по сравнению с латеральным доступом [1]. Кроме того, на основании трупных и рентгенологических исследований краситель, введенный с помощью различных подходов, показал различное вовлечение нервов [5, 44, 46, 66].

Поэтому важно классифицировать группу «БППЖ» в соответствии с разумной системой номенклатуры, прежде чем сравнивать обезболивающие эффекты различных подходов. Номенклатура блокады поперечного пространства живота не имеет единого мнения о ее терминологии после резкого роста числа исследований, посвященных этому. В настоящее время номенклатурная система для классификации различных доступов разделена на четыре группы, включающие подреберные, косые подреберные, латеральные и задние блокады поперечного пространства живота. Классификация основана на вовлеченных спинномозговых нервах, а не только на положениях датчика. Хотя все передние ветви сообщаются по месту блока поперечного пространства живота, каждый сегментарный нерв снабжает кровью разные области. Т6-8 кровоснабжают область ниже мечевидного отростка и параллельно краю реберной дуги; Т9-12 кровоснабжают окологруничную область и боковую брюшную стенку между реберным краем и гребнем подвздошной кости; L1 кровоснабжает переднюю брюшную полость около паховой области и бедра [27].

Классификация блокад поперечного пространства живота по единой номенклатурной системе представлена в таблице 1.

Таблица 1.

**Классификация блокад поперечного пространства живота под ультразвуковым контролем и соответствующих областей снабжения.**

(Table 1. Classification of ultrasound-guided transverse abdominis plane (TAP) block and corresponding supply areas).

Подход	Основные сегментарные груднопоясничные нервы [27]	Поставляемая площадь [27]
<b>Пдреберье:</b> Takimoto K. et al. (2015), Hebbard P. (2008), Lee T. et al. (2010) [23, 34, 65]	T6-9 Передние кожные ветви	Верхняя часть живота чуть ниже мечевидного отростка и параллельно краю реберной дуги.
<b>Боковые:</b> Abdallah F.W. et al. (2013), Desmet M. et al. (2015) [1, 15]	T10-12 Передние кожные ветви	Передняя брюшная стенка в подпупочной области, от срединной до среднеключичной линии
<b>Задний:</b> Abdallah F.W. et al. (2013), Yoshiyama S. et al. (2016) [1, 73]	T9-12 Передние кожные ветви (возможно, боковые кожные ветви)	Передняя брюшная стенка в подпупочной области и, возможно, боковая брюшная стенка между реберным краем и гребнем подвздошной кости
<b>Косая подреберная:</b> Maeda A. et al. (2015), Maeda A. et al. (2016), Hebbard P.D. et al. (2010), Yoshida T. et al. (2016), Niraj G., et al. (2009) [27, 42, 43, 51, 72]	T6-L1 Передние кожные ветви	Верхняя и нижняя часть живота

Было предложено много подходов для обезболивания верхней части живота, таких как косой подреберный, подреберный или верхний подреберный доступ [23, 27, 42, 43, 51, 65, 72]. Тем не менее, они очень похожи в области, где откладываются местные анестетики, за исключением косого подреберного

доступа, который охватывает как верхнюю, так и нижнюю часть живота с использованием техники гидродиссекции. Мы предлагаем классифицировать подобные доступы как «подреберные», так как их легче запомнить по положению датчика и связанному с ним блокированному сплетению.

### **Блокада поперечного пространства живота: поперечная плоскость живота.**

Среднеподмышечную или латеральную блокаду поперечного пространства живота выполняют, помещая датчик на среднюю подмышечную линию или спереди от нее между реберным краем и гребнем подвздошной кости. Он может обеспечить обезбоживание нижней части брюшной стенки от средней линии до среднеключичной линии [1, 15]. По сравнению с латеральной блокадой поперечного пространства живота, задняя БППЖ приближается к технике блокады поперечного пространства живота с двойным щелчком в поясничном треугольнике Пети [2] за счет введения местного анестетика поверхностно в апоневроз поперечной мышцы живота [68] и обеспечивает лучшую и более длительную анальгезию, чем латеральная. подход [1, 73].

В то время как подреберные и латеральные инъекции блокады поперечного пространства живота не всегда охватывают латеральные кожные ветви сегментарных нервов [62], задний доступ вводит инъекцию позади средней подмышечной линии может обеспечить лучшее обезбоживание боковой брюшной стенки [15].

Двойная БППЖ, технически сочетающая подреберную и латеральную/заднюю блокаду поперечного пространства живота, обеспечивает более широкий охват как верхней, так и нижней брюшной стенки. При применении анестезии как места верхнего блокады поперечного пространства живота-сплетения (межреберного сплетения, состоящего из крупных ветвей, расположенных в переднебоковом направлении), так и нижней блокады поперечного пространства живота-сплетения (глубокого сплетения, огибающего подвздошную артерию), латерально-медиальный доступ с длинной иглой может охватывать от T7/8 до L1 [7, 62].

Если двойная БППЖ выполняется на двусторонней основе, он называется двусторонним двойным блоком поперечного пространства живота, который был введен *Borglum J. et al.* [8, 9].

Он похож на четырехквadrанный блок поперечного пространства живота *Niraj G. et al.* [52, 53].

Как *Borglum J. Et al.* описанный ранее, «двойной» обозначает две зоны протяженности анатомической блокады поперечного пространства живота и правильно выражает переднюю брюшную стенку, а не «четырёхквadrанный» [7].

Блок поперечного пространства живота может быть выполнен в одностороннем или двустороннем порядке. Следовательно, «двойная БППЖ, односторонняя или двусторонняя» является более точной и подходящей для клинической коммуникации.

Как упоминалось ранее, косая подреберная БППЖ представляет собой модифицированную подреберную блокаду поперечного пространства живота, впервые предложенную *Hebbard P.D. et al.*

При гидродиссекции блока поперечного пространства живота по косой подреберной линии (от мечевидного отростка к передней части гребня подвздошной кости) раствор анестетика распространяется по месту расположения нервов T6-L1 и, таким образом, потенциально покрывает как

верхнюю, так и нижнюю брюшную стенку. Поскольку для этого требуется только одно проникновение через подреберный доступ, но он охватывает как верхнее, так и нижнее блокады поперечного пространства живота-сплетения, как и двойной блок поперечного пространства живота, его нельзя отнести ни к одной из этих двух групп. Таким образом, косую подреберную блокаду поперечного пространства живота следует отнести к самостоятельной, специфической методике блокады поперечного пространства живота. Эта номенклатура немного отличается от той, что была предложена *Hebbard P.* [24], который разделил подреберный блок поперечного пространства живота на верхний подреберный и нижний подреберный блоки поперечного пространства живота. Поскольку нижняя подреберная БППЖ покрывает ту же область, что и латеральная БППЖ, и не обеспечивает обезбоживания дерматомов T7-8, мы предлагаем классифицировать нижнюю подреберную блокаду поперечного пространства живота как латеральную блокаду поперечного пространства живота для упрощения номенклатуры. Кроме того, верхний и нижний блокады поперечного пространства живота, предложенные *Borglum J. et al.* точно соответствуют субреберному и латеральному доступу соответственно [7].

В дополнение к вышеупомянутой дихотомии, задняя БППЖ имеет другие проявления по сравнению с латеральной блокадой поперечного пространства живота, включая обезбоживающую эффективность и продолжительность [1, 73].

Ни латеральный, ни подреберный доступ не приводят к распространению красителя кзади от средней подмышечной линии и, таким образом, не затрагивают латеральные ветви кожного нерва, которые можно было бы обойти при заднем доступе [62].

Ветви L1 делятся на подвздошно-паховый и подвздошно-подчревные нервы. Если обезбоживание над дерматомом L1 является серьезной проблемой, рекомендуется целенаправленно воздействовать на ветви L1. Блокада подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нервов может обеспечить более специфическую и лучшую анальгезию, чем БППЖ [19, 63].

Блокада передней квадратной мышцы поясницы также является многообещающей альтернативой блокированию ветвей L1, проходящих по поверхности квадратной мышцы поясницы [68].

Блокада поперечной фасции под ультразвуковым контролем также обеспечивает обезбоживание дерматома L1 [26]; тем не менее, инъекция глубже, чем блокада TAP, и существует риск непредвиденной двигательной слабости из-за центрального и проксимального распространения в сторону большой поясничной мышцы [33].

Классификация, основанная на логике этой номенклатурной системы, является разумной и клинически полезной и может помочь в обсуждении среди клиницистов. Подробное определение различных подходов будет описано в техниках блока поперечного пространства живота.

### **Техника блокады поперечного пространства живота**

В этом обзоре мы кратко описали оригинальную методику под контролем ориентиров и четыре блокады поперечного пространства живота под ультразвуковым контролем в соответствии с единой номенклатурной системой: латеральную, заднюю, подреберную и косую подреберную блокаду поперечного пространства живота. Кроме того, обсуждался текущий прогресс в непрерывных методах преодоления ограничений однократных блокад поперечного пространства живота. Пациент находится в положении лежа на спине для всех этих доступов, за исключением небольшой латерализации, при заднем доступе в некоторых случаях.

### **Блокада поперечного пространства живота с ориентиром**

Техника тупого ориентира предполагает потерю сопротивления при продвижении иглы через слой фасций наружной косой и внутренней косой мышцы живота [57].

После обнаружения треугольника Пети место блокады поперечного пространства живота идентифицируют с помощью субъективной методики потери сопротивления с двойным щелчком. *McDonnell J.G.*, предположили, что первый щелчок указывает на проникновение фасции наружной косой мышцы, а второй — на прокалывание фасции внутренней косой мышцы и вхождение иглы в место блокады поперечного пространства живота [20, 44].

Однако *Rafi A.N.* предположили, что первый щелчок указывает на то, что игла достигла плоскости между внутренней косой и поперечной мышцами живота, а второй щелчок указывает на то, что игла прошла через поперечную мышцу живота и, таким образом, игла зашла слишком далеко [32, 57].

Продолжаются споры относительно адекватности «одинарной блокады поперечного пространства живота» [57], «двойной блокады поперечного пространства живота» [44] и структур, ответственных за обезболивание поперечного пространства живота.

В настоящее время метод ориентиров больше не рекомендуется из-за неопределенности стандартной последовательности процедуры, небольшого размера и большой изменчивости поясничного треугольника Пети, а также риска перфорации брюшины при слепом методе [32, 74]. Для безопасности применяется ультразвуковой контроль.

### **Блокада поперечного пространства живота под ультразвуковым контролем**

Ультразвуковой контроль в настоящее время считается золотым стандартом для блокады периферических нервов [28].

Обычно для большинства блоков поперечного пространства живота подходит линейный зонд. Однако конвексный зонд предпочтительнее для блокады поперечного пространства живота у пациентов с выраженным ожирением [67, 70].

### **Ультразвуковая идентификация блокады поперечного пространства живота**

Для выполнения блокады поперечного пространства живота под ультразвуковым контролем приоритетом

является идентификация блокады поперечного пространства живота. Предлагаются следующие *этапы сканирования*:

1. Поместите датчик поперечно чуть ниже мечевидного отростка и найдите парную прямую мышцу живота и белую линию живота.

2. Поверните датчик наискось и сдвиньте его латерально, параллельно краю реберной дуги. На этом уровне место блокады поперечного пространства живота находится между прямой и поперечной мышцами живота, или место блокады поперечного пространства живота здесь отсутствует, поскольку у некоторых пациентов поперечная мышца живота заканчивается на латеральном конце прямой мышцы живота.

3. Переместите датчик вдоль края реберной дуги латеральнее, пока не появится апоневроз полулунной линии, которая находится латеральнее прямой мышцы живота. Внутренняя косая и наружная косая мышцы живота располагаются латеральнее полулунной линии. Мы можем начать идентифицировать три мышечных слоя: поперечную мышцу живота, внутренняя косая и наружная косая (от глубокой к поверхностной). Место блокады поперечного пространства живота расположено чуть выше поперечной мышцы живота.

4. Переместите датчик латеральнее к средней подмышечной линии и просканируйте вверх и вниз между реберным краем и гребнем подвздошной кости. Как правило, можно увидеть три мышечных слоя. Место блокады поперечного пространства живота находится между внутренней косой и поперечной мышцами живота.

5. Если датчик разместить сзади, мы обнаружим, что внутренняя косая и поперечная мышцы живота сужаются в общий апоневроз, также называемый грудопоясничной фасцией, который соединяется с латеральным краем квадратной мышцы поясницы. Место блокады поперечного пространства живота находится между внутренней косой и поперечной мышцами живота и переходит в апоневроз. [23, 25].

### **Подреберная блокада поперечного пространства живота**

Как описано в шагах (1) и (2), поперечная мышца живота идентифицируется как более гипзохонный мышечный слой непосредственно под прямой мышцей живота. Отложение местного анестетика начинается между поперечной и прямой мышцами живота, медиальнее полулунной линии. Если поперечная мышца живота заканчивается на латеральном конце прямой мышцы живота, местный анестетик может быть введен между поперечной мышцей живота и внутренней косой мышцей латеральнее полулунной линии, но может быть лучше включить инъекцию из-под прямой мышцы живота в латеральную сторону для достижения более высокого показателя успеха.

Подреберная БППЖ направлена на охват нижнегрудных нервов, а также Т6-Т9, которые входят медиальнее передней подмышечной линии [14].

Ультразвуковой датчик располагается косо, параллельно краю реберной дуги, близко к средней линии. Затем его перемещают косо и латерально вдоль подреберного края до тех пор, пока поперечная мышца живота не будет идентифицирована сзади от задней

абдоминальной мышцы. Игла 100 или 150 мм вводится медиально-латерально в плоскости для введения местного анестетика в место блокады поперечного пространства живота [27].

Более распространенный подход имеет точку входа иглы по передней подмышечной линии и проходит суперомедиально по направлению к мечевидному отростку, что называется кривой подреберной блокадой поперечного пространства живота [14, 62].

Как латеральная, так и субреберная БППЖ позволяют установить катетер для непрерывной анальгезии, а их сочетание в виде «двойной блокады поперечного пространства живота» может обеспечить превосходную анальгезию всей брюшной стенки при двустороннем выполнении. Однако длительная анестезия с помощью этой методики, по сути, потребует четырех катетеров, а не одного, если использовалась эпидуральная анестезия.

*Li T. H. и др.* дополнительно доказали, что существует разница в дерматомном распространении между латеральным и субреберным доступами [34].

Характер распространения различается в зависимости от места инъекции и имеет важное значение для степени обезболивания при каждом подходе [11].

Поэтому для обезболивания верхних отделов брюшной полости следует рассматривать подреберный доступ.

#### **Боковая блокада поперечного пространства живота**

На шаге (4) мы можем определить типичные три слоя мышц по средней подмышечной линии между реберным краем и гребнем подвздошной кости. После измерения глубины местоблокады поперечного пространства живота игла вводится от датчика на такое же расстояние в соответствии с принципом нахождения иглы в плоскости для глубоких регионарных блокад [38].

Игла продвигается в поперечную мышцу живота и постепенно отводится назад с регулярной аспирацией, а затем плоскость гидродиссекции проводится до тех пор, пока не будет виден глазной знак, эллиптическое гипозоженное распространение местного анестетика. В противном случае также логично ввести местный анестетик под фасциальный слой для обеспечения оптимальной анальгезии, поскольку нервы связаны с поперечной мышцей живота [20].

Если в области внутренней кривой мышцы появляется очаговое затемнение, что указывает на внутримышечную инъекцию, или если местный анестетик не разделяет фасцию должным образом, следует изменить положение кончика иглы. Однако внутримышечная инъекция в поперечную мышцу живота все же может обеспечить некоторые обезболивающие эффекты [71].

Половина воздуха также может помочь определить правильную фасциальную плоскость с помощью инъекции тестового объема и предотвратить случайное неврологическое повреждение [35, 37].

*Shibata Y.*, и др. предположили, что показанием к латеральной блокаде поперечного пространства живота должна быть только хирургия нижних отделов брюшной

полости из-за ограниченного уровня сенсорной блокады [60].

*Hebbard P.D.* и др. также продемонстрировали, что латеральная БППЖ подходит для хирургии ниже пупка, в то время как подреберная БППЖ больше подходит для надпупочной и околопупочной анальгезии [27].

Боковой доступ под ультразвуковым контролем был наиболее широко изученным методом при кесаревом сечении, при котором обезболивающий эффект был продемонстрирован после общей анестезии, но не в дополнение к регионарной анестезии, включая интратекальную опиоидную анестезию [4].

Хотя латеральная БППЖ под ультразвуковым контролем стала популярным подходом, другой недавний мета-анализ продемонстрировал, что задняя БППЖ под анатомическим контролем обеспечивает большую продолжительность анальгезии (до 48 ч), чем латеральная БППЖ после нижеабдоминальной поперечной анестезии при абдоминальных разрезах [1].

Одно из предложенных объяснений этого состоит в том, что инъекция распространяется в грудное паравертебральное пространство при задней блокаде поперечного пространства живота, ориентированной на анатомию, но не при латеральном ультразвуковом доступе [14].

Тем не менее, исследования в этом мета-анализе не сравнивали два метода напрямую, и необходима дальнейшая работа, чтобы установить, существует ли разница [1].

#### **Задняя блокада поперечного пространства живота**

Задний доступ аналогичен латеральному доступу, но ультразвуковой датчик перемещается кзади. Это необходимо для просмотра точки, где заканчивается поперечная мышца живота, как описано в шаге (5). При сканировании кзади поперечная мышца живота отходит от хвоста и переходит в апоневроз. Квадратная мышца поясницы видна позади апоневроза. Место инъекции располагается поверхностно по отношению к апоневрозу около квадратной мышцы поясницы [11, 68].

Ряд авторов считают, что задняя БППЖ обеспечивает более эффективную и пролонгированную анальгезию, чем латеральный доступ [1, 73].

Доказательства показали отсутствие заднего распространения при боковом доступе [11, 15] и более широкое распространение местных анестетиков при заднем доступе [11].

#### **Кривая подреберная блокада поперечного пространства живота**

Кривая подреберная БППЖ является модификацией подреберной блокады поперечного пространства живота, впервые предложенной *Hebbard P.D. et al.* [27].

При этой методике рекомендуется применять более длинную иглу (15–20 см) и больший объем анестетика (40–80 мл). Кривая подреберная линия проходит от мечевидного отростка к передней части гребня подвздошной кости и потенциально покрывает нервы T6–L1 в месте блокады поперечного пространства живота. Местный анестетик, введенный в место блокады поперечного пространства живота по этой линии, обеспечивает обезболивание как верхней, так и нижней брюшной стенки, подобно двойной блокаде поперечного пространства живота. По сравнению с двойной блокадой



поперечного пространства живота косая подреберная БППЖ более последовательно покрывает дерматом L1. Для косо подреберного доступа требуется только однократное проникновение. Для гидродиссекции места блокады поперечного пространства живота по всей латеральной косой подреберной линии требуется большой объем местных анестетиков. Он может обеспечить многообещающее обезболивание при абдоминальных операциях [6, 13, 49] и может быть лучше по сравнению с латеральным доступом [61]. Однако косая подреберная БППЖ намного сложнее. Первоначальное сгибание иглы, а затем ее повторное введение во время продвижения иглы может быть полезным при выполнении блокады [27].

#### Двойной блок поперечного пространства живота

Если обезболивание необходимо как для надпупочной, так и для подпупочной области живота, можно также рассмотреть двойную блокаду поперечного пространства живота. Двойная БППЖ представляет собой комбинацию субреберной и латеральной/задней блокады поперечного пространства живота. По сравнению с косой подреберной блокадой поперечного пространства живота двойная БППЖ технически обеспечивает более легкое нанесение местного анестетика по всей плоскости и обеспечивает обезболивание как верхней (T6-T9), так и нижней (T10-T12) брюшной полости. Двусторонняя двойная БППЖ впервые была предложена *Borglum J. et al.* как четырехточечный подход [9]. *Niraj G.* и др. однажды назвал его «четырёхквadrантным» блоком поперечного пространства живота [53].

После асептической обработки кожи мы предлагаем сначала выполнить латеральный/задний доступ, а затем подреберный доступ, чтобы сохранить асептичность датчика. Другими словами, при однократных блокадах периферических нервов датчик размещают в гравитационно-зависимой части, как правило, ниже места введения иглы [36, 40]

По возможности следует избегать введения желе в центральную часть тела, даже если оно асептично [39], а сам ультразвуковой гель вблизи периферических нервов может вызвать воспаление [56]. Выполнение двойного блока поперечного пространства живота в этой последовательности защищает иглу от гравитационно-зависимого загрязнения гелем.

**Заключение.** Таким образом, БППЖ, под контролем ультразвука, обеспечивает безопасное введение анестетика и качественное обезболивание после лапароскопических и ряда лапаротомных операций. Требуется дальнейшее изучение блокады поперечного пространства живота в послеоперационном периоде, эффективности, побочных эффектов, сопоставление с разными методиками обезболивания и в сочетании с другими методиками послеоперационного обезболивания в составе мультимодальной аналгезии.

**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. *Abdallah F.W., Laffey J.G., Halpern S.H., Brull R.* Duration of analgesic effectiveness after the posterior and lateral transversus abdominis plane block techniques for transverse lower abdominal incisions: a meta-analysis // *Br J Anaesth.* 2013;111(5):721-35.
2. *Abrahams M., Derby R., Horn J.L.* Update on Ultrasound for Truncal Blocks: A Review of the Evidence // *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41(2):275-88.
3. *Ayad S., Babazade R., Elsharkawy H., Nadar V., Lokhande C., Makarova N., et al.* Comparison of Transversus Abdominis Plane Infiltration with Liposomal Bupivacaine versus Continuous Epidural Analgesia versus Intravenous Opioid Analgesia // *PLoS One.* 2016;11(4):e0153675.
4. *Baeriswyl M., Kirkham K.R., Kern C., Albrecht E.* The Analgesic Efficacy of Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block in Adult Patients: A Meta-Analysis // *Anesth Analg.* 2015;121(6):1640-54.
5. *Barrington M.J., Ivanusic J.J., Rozen W.M., Hebbard P.* Spread of injectate after ultrasound-guided subcostal transversus abdominis plane block: a cadaveric study // *Anaesthesia.* 2009;64(7):745-50.
6. *Basaran B., Basaran A., Kozanhan B., Kasdogan E., Eryilmaz M.A., Ozmen S.* Analgesia and respiratory function after laparoscopic cholecystectomy in patients receiving ultrasound-guided bilateral oblique subcostal transversus abdominis plane block: a randomized double-blind study // *Med Sci Monit.* 2015;21:1304-12.
7. *Borglum J., Abdallah F.W., McDonnell J.G., Moriggl B., Bendtsen T.F.* TAP block terminology // *Anaesthesia.* 2014;69(9):1055-6.
8. *Borglum J., Jensen K., Christensen A.F., Hoegberg L.C., Johansen S.S., Lonngvist P.A., et al.* Distribution patterns, dermatomal anesthesia, and ropivacaine serum concentrations after bilateral dual transversus abdominis plane block // *Reg Anesth Pain Med.* 2012. 37(3):294-301.
9. *Borglum J., Maschmann C., Belhage B., Jensen K.* Ultrasound-guided bilateral dual transversus abdominis plane block: a new four-point approach // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(6):658-63.
10. *Brogi E., Kazan R., Cyr S., Giunta F., Hemmerling T.M.* Transversus abdominal plane block for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials // *Can J Anaesth.* 2016;63(10):1184-96.
11. *Carney J., Finnerty O., Rauf J., Bergin D., Laffey J.G., Mc Donnell J.G.* Studies on the spread of local anaesthetic solution in transversus abdominis plane blocks // *Anaesthesia.* 2011;66(11):1023-30.
12. *Champaneria R., Shah L., Geoghegan J., Gupta J.K., Daniels J.P.* Analgesic effectiveness of transversus abdominis plane blocks after hysterectomy: a meta-analysis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;166(1):1-9.
13. *Chen C.K., Tan P.C., Phui V.E., Teo S.C.* A comparison of analgesic efficacy between oblique subcostal transversus abdominis plane block and intravenous morphine for laparoscopic cholecystectomy. A prospective randomized controlled trial // *Korean J Anesthesiol.* 2013;64(6):511-6.

14. Chin K.J., McDonnell J.G., et al. Essentials of Our Current Understanding: Abdominal Wall Blocks // *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(2):133-83.
15. Desmet M., Helsloot D., Vereecke E., Missant C., van de Velde M. Pneumoperitoneum Does Not Influence Spread of Local Anesthetics in Midaxillary Approach Transversus Abdominis Plane Block: A Descriptive Cadaver Study // *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(4):349-54.
16. Elkassabany N., Ahmed M., et al. Comparison between the analgesic efficacy of transversus abdominis plane (TAP) block and placebo in open retropubic radical prostatectomy: a prospective, randomized, double-blinded study // *J Clin Anesth.* 2013;25(6):459-65.
17. Farag E., Guirguis M.N., Helou M., Dalton J.E., Ngo F., Ghobrial M., et al. Continuous transversus abdominis plane block catheter analgesia for postoperative pain control in renal transplant // *J Anesth.* 2015;29(1):4-8.
18. Fayeziadeh M., Majumder A., Neupane R., Elliott H.L., Novitsky Y.W. Efficacy of transversus abdominis plane block with liposomal bupivacaine during open abdominal wall reconstruction // *Am J Surg.* 2016;212(3):399-405.
19. Fredrickson M.J., Paine C., Hamill J. Improved analgesia with the ilioinguinal block compared to the transversus abdominis plane block after pediatric inguinal surgery: a prospective randomized trial // *Paediatr Anaesth.* 2010;20(11):1022-7.
20. Gadsden J., Ayad S., Gonzales J.J., Mehta J., Boublik J., Hutchins J. Evolution of transversus abdominis plane infiltration techniques for postsurgical analgesia following abdominal surgeries // *Local Reg Anesth.* 2015;8:113-7.
21. Gordon D.B., de Leon-Casasola O.A., Wu C.L., et al. Research Gaps in Practice Guidelines for Acute Postoperative Pain Management in Adults: Findings From a Review of the Evidence for an American Pain Society Clinical Practice Guideline // *J Pain.* 2016;17(2):158-66.
22. Hadzic A., Abikhaled J.A., Harmon W.J. Impact of volume expansion on the efficacy and pharmacokinetics of liposome bupivacaine // *Local Reg Anesth.* 2015;8:105-11.
23. Hebbard P. Subcostal transversus abdominis plane block under ultrasound guidance // *Anesth Analg.* 2008;106(2):674-5; author reply 5.
24. Hebbard P. TAP block nomenclature // *Anaesthesia.* 2015;70(1):112-3.
25. Hebbard P., Fujiwara Y., Shibata Y., Royse C. Ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block // *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(4):616-7.
26. Hebbard P.D. Transversalis fascia plane block, a novel ultrasound-guided abdominal wall nerve block // *Can J Anaesth.* 2009;56(8):618-20.
27. Hebbard P.D., Barrington M.J., Vasey C. Ultrasound-guided continuous oblique subcostal transversus abdominis plane blockade: description of anatomy and clinical technique // *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(5):436-41.
28. Hopkins P.M. Ultrasound guidance as a gold standard in regional anaesthesia // *Br J Anaesth.* 2007;98(3):299-301.
29. Hutchins J., Delaney D., Vogel R.I., Ghebre R.G., Downs L.S., Jr., Carson L., et al. Ultrasound guided subcostal transversus abdominis plane (TAP) infiltration with liposomal bupivacaine for patients undergoing robotic assisted hysterectomy: A prospective randomized controlled study // *Gynecol Oncol.* 2015;138(3):609-13.
30. Hutchins J.L., Keshu R., Blanco F., Dunn T., Hochhalter R. Ultrasound-guided subcostal transversus abdominis plane blocks with liposomal bupivacaine vs. non-liposomal bupivacaine for postoperative pain control after laparoscopic hand-assisted donor nephrectomy: a prospective randomised observer-blinded study // *Anaesthesia.* 2016;71(8):930-7.
31. Jakobsson J., Wickerts L., Forsberg S., Ledin G. Transversus abdominal plane (TAP) block for postoperative pain management: a review // *F1000Res.* 2015;4.crp?
32. Jankovic Z.B., du Feu F.M., McConnell P. An anatomical study of the transversus abdominis plane block: location of the lumbar triangle of Petit and adjacent nerves // *Anesth Analg.* 2009;109(3):981-5.
33. Lee S., Goetz T., Gharapetian A. Unanticipated Motor Weakness with Ultrasound-Guided Transversalis Fascia Plane Block // *A A Case Rep.* 2015;5(7):124-5.
34. Lee T.H., Barrington M.J., Tran T.M., Wong D., Hebbard P.D. Comparison of extent of sensory block following posterior and subcostal approaches to ultrasound-guided transversus abdominis plane block // *Anaesth Intensive Care.* 2010;38(3):452-60.
35. Lin J.A. Importance of half-the-air pressure test in Shamrock lumbar plexus block // *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(10):784.
36. Lin J.A., Lee Y.J., Lu H.T., Lin Y.T. Ultrasound standard for popliteal sciatic block: circular expansion of the paraneural sheath with the needle in-plane from lateral-to-medial in the 'reverse Sim's position' // *Br J Anaesth.* 2015;115(6):938-40.
37. Lin J.A., Lu H.T. A convenient alternative for monitoring opening pressure during multiple needle redirection // *Br J Anaesth.* 2014;112(4):771-2.
38. Lin J.A., Lu H.T. Solution to the challenging part of the Shamrock method during lumbar plexus block // *Br J Anaesth.* 2014;113(3):516-7.
39. Lin J.A., Lu H.T., Chen T.L. Ultrasound standard for lumbar plexus block // *Br J Anaesth.* 2014;113(1):188-9.
40. Lin J.A., Nakamoto T., Yeh S.D. Ultrasound standard for obturator nerve block: the modified Taha's approach // *Br J Anaesth.* 2015;114(2):337-9.
41. Lissauer J., Mancuso K., Merritt C., Prabhakar A., Kaye A.D., Urman R.D. Evolution of the transversus abdominis plane block and its role in postoperative analgesia // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014. 28(2):117-26.
42. Maeda A., Shibata S.C., Kamibayashi T., Fujino Y. Continuous subcostal oblique transversus abdominis plane block provides more effective analgesia than single-shot block after gynaecological laparotomy: A randomised controlled trial // *Eur J Anaesthesiol.* 2015. 32(7):514-5.
43. Maeda A., Shibata S.C. et al. The efficacy of continuous subcostal transversus abdominis plane block for analgesia after living liver donation: a retrospective study // *J Anesth.* 2016;30(1):39-46.
44. McDonnell J.G., O'Donnell B.D., Farrell T., Gough N., Tuite D., Power C., et al. Transversus abdominis plane block: a cadaveric and radiological evaluation // *Reg Anesth Pain Med.* 2007;32(5):399-404.
45. Meissner W., Coluzzi F., Fletcher D., Huygen F., Morlion B., Neugebauer E., et al. Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change // *Curr Med Res Opin.* 2015;31(11):2131-43.
46. Milan Z., Tabor D., McConnell P., Pickering J., Kocarev M., du Feu F., et al. Three different approaches to Transversus abdominis planeblock: a cadaveric study // *Med Glas (Zenica).* 2011;8(2):181-4.
47. Mishriky B.M., George R.B., Habib A.S. Transversus abdominis plane block for analgesia after Cesarean delivery: a

systematic review and meta-analysis // *Can J Anaesth.* 2012;59(8):766-78.

48. Moeschler S.M., Murthy N.S., Hoelzer B.C., Gazelka H.M., Rho R.H., Pingree M.J. Ultrasound-guided transversus abdominis plane injection with computed tomography correlation: a cadaveric study // *J Pain Res.* 2013;6:493-6.

49. Mukherjee A., Guhabiswas R., Kshirsagar S., Rupert E. Ultrasound guided oblique subcostal transversus abdominis plane block: An observational study on a new and promising analgesic technique // *Indian J Anaesth.* 2016;60(4):284-6.

50. Netter F.H. Atlas of human anatomy. Sixth edition. ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2014.???

51. Niraj G., Kelkar A., Fox A.J. Oblique sub-costal transversus abdominis plane (TAP) catheters: an alternative to epidural analgesia after upper abdominal surgery // *Anaesthesia.* 2009;64(10):1137-40.

52. Niraj G., Kelkar A., Hart E., Horst C. et al. Comparison of analgesic efficacy of four-quadrant transversus abdominis plane (TAP) block and continuous posterior TAP analgesia with epidural analgesia in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery: an open-label, randomised, non-inferiority trial // *Anaesthesia.* 2014;69(4):348-55.

53. Niraj G., Kelkar A., Hart E., Kaushik V., Fleet D., Jameson J. Four quadrant transversus abdominis plane block and continuous transversus abdominis plane analgesia: a 3-year prospective audit in 124 patients // *J Clin Anesth.* 2015;27(7):579-84.

54. Olisarova V, Tothova V, Cerveny M, Dvorakova V, Sadilek P. Pain Assessment: Benefits of Using Pain Scales for Surgical Patients in South Bohemian Hospitals. *Healthcare (Basel).* 2021 Feb 5;9(2):171. doi: 10.3390/healthcare9020171. PMID: 33562852; PMCID: PMC7914438.

55. Peng K., Ji F.H., Liu H.Y., Wu S.R. Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block for Analgesia in Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Med Princ Pract.* 2016;25(3):237-46.

56. Pintaric T.S., Cvetko E., Strbenc M., Mis K., Podpecan O., Mars T., et al. Intraneural and perineural inflammatory changes in piglets after injection of ultrasound gel, endotoxin, 0.9% NaCl, or needle insertion without injection // *Anesth Analg.* 2014;118(4):869-73.

57. Rafi A.N. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle // *Anaesthesia.* 2001;56(10):1024-6.

58. Rozen W.M., Tran T.M., Ashton M.W., Barrington M.J., Ivanusic J.J., Taylor G.I. Refining the course of the thoracolumbar nerves: a new understanding of the innervation of the anterior abdominal wall // *Clin Anat.* 2008;21(4):325-33.

59. Rucklidge M., Beattie E. Rectus sheath catheter analgesia for patients undergoing laparotomy // *BJA Educ.* 2018;18(6):166-72.

60. Shibata Y., Sato Y., Fujiwara Y., Komatsu T. Transversus abdominis plane block // *Anesth Analg.* 2007;105(3):883; author reply

61. Shin H.J., Oh A.Y., et al. Ultrasound-guided oblique subcostal transversus abdominis plane block for analgesia after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, controlled, observer-blinded study // *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(2):185-93.

62. Sondekoppam R.V., Brookes J., Morris L., Johnson M., Ganapathy S. Injectate spread following ultrasound-guided lateral to medial approach for dual transversus abdominis plane blocks // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59(3):369-76.

63. Stav A., Reytman L. et al. Transversus Abdominis Plane Versus Ilioinguinal and Iliohypogastric Nerve Blocks for Analgesia Following Open Inguinal Herniorrhaphy // *Rambam Maimonides Med J.* 2016;7(3).

64. Stoving K., Rothe C., et al. Cutaneous Sensory Block Area, Muscle-Relaxing Effect, and Block Duration of the Transversus Abdominis Plane Block: A Randomized, Blinded, and Placebo-Controlled Study in Healthy Volunteers // *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(4):355-62.

65. Takimoto K., Sakai N., Ono M. The effects of adding upper and lower subcostal transversus abdominis plane blocks to a lateral transversus abdominis plane block after laparoscopic cholecystectomy: A randomised, double-blind clinical trial // *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(11):819-20.

66. Tran T.M., Ivanusic J.J., Hebbard P., Barrington M.J. Determination of spread of injectate after ultrasound-guided transversus abdominis plane block: a cadaveric study // *Br J Anaesth.* 2009;102(1):123-7.

67. Ueshima H., Kubo K., Sakamoto S., Okamoto A., Onose A., Hatano K., et al. [A case of the transversus abdominis plane block in a super obese patient using a convex probe] // *Masui.* 2013;62(4):439-41.

68. Ueshima H., Otake H., Lin J.A. Ultrasound-Guided Quadratus Lumborum Block: An Updated Review of Anatomy and Techniques // *Biomed Res Int.* 2017;2017:2752876.

69. Uppal V., Barry G. In reply: Comment on the editorial relating to: Transversus abdominis plane block compared with wound infiltration for postoperative analgesia following Cesarean delivery: a systematic review and network meta-analysis // *Can J Anaesth.* 2021;68(4):583-4.

70. Wassef M., Lee D.Y., Levine J.L. et al. Feasibility and analgesic efficacy of the transversus abdominis plane block after single-port laparoscopy in patients having bariatric surgery // *J Pain Res.* 2013;6:837-41.

71. Weintraud M., Marhofer P., Bosenberg A., Kapral S. et al. Ilioinguinal/iliohypogastric blocks in children: where do we administer the local anesthetic without direct visualization? // *Anesth Analg.* 2008;106(1):89-93, table of contents.

72. Yoshida T., Furutani K., Watanabe Y., Ohashi N., Baba H. Analgesic efficacy of bilateral continuous transversus abdominis plane blocks using an oblique subcostal approach in patients undergoing laparotomy for gynaecological cancer: a prospective, randomized, triple-blind, placebo-controlled study // *Br J Anaesth.* 2016;117(6):812-20.

73. Yoshiyama S., Ueshima H., Sakai R., Otake H. A Posterior TAP Block Provides More Effective Analgesia Than a Lateral TAP Block in Patients Undergoing Laparoscopic Gynecologic Surgery: A Retrospective Study // *Anesthesiol Res Pract.* 2016;2016:4598583.

74. Zietek Z., Starczewski K., Sulikowski T., Iwan-Zietek I., Maciej Z., Kaminski M., et al. Useful Points of Geometry and Topography of the Lumbar Triangle for Transversus Abdominis Plane Block // *Med Sci Monit.* 2015. 21:4096-101.

#### Контактная информация:

**Сыздыкбаев Марат Келисович**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии, НАО «Медицинский университет Семей», Университетская клиника НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Сеченова, 1;

**Электронная почта:** fortunato74@mail.ru

**Телефон:** +7 777 633 47 57

Received: 30 May 2023 / Accepted: 28 June 2023 / Published online: 28 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.027

UDC 616-092:612.017.1

## HENNEKAM SYNDROME: LITERATURE REVIEW

**Assylzhan M. Messova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

**Kuat D. Akimzhanov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

**Oxana Yurkovskaya**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

**Yerbol M. Smail**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3881-3747>

**Samatbek T. Abdrakhmanov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

**Altynai K. Adilbaeva**<sup>2</sup>, **Anar S. Karazhanova**<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Viamedis, Pavlodar, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan.

### Summary

**Introduction** Hennekam syndrome is an autosomal recessive disease with lymphangiectasia, severe peripheral lymphedema, abnormalities of the face, cramps, mild growth and mental retardation.

**The aim of the study** to describe the clinical characteristics of Hennekam syndrome.

**Search strategy.** The databases of Scopus, Web of Science, and PubMed were used to conduct a comprehensive literature search. Complete publications that had been released in peer-reviewed journals up through May 2023 were chosen. Search parameters included the terms "Hennekam syndrome" and "Lymphedema-Lymphangiectasia-Mental Retardation Syndrome." Thus, 83 publications were discovered, from which 53 articles were chosen.

**Results:** The literature describes more than 50 cases Hennekam syndrome. Lymphedema, resulting hypoplasia lymphatic system usually appears at birth and in early infancy, in the form of swelling of limbs, genitals, face and eyes. Intestinal lymphangiectasia can lead to protein-losing enteropathy, mild growth retardation, peripheral edema, and ascites. At biochemical study determined hypogammaglobulinemia, hypoalbuminemia, lymphopenia and increased alpha-1 antitrypsin. In this article, a review of the literature and descriptions of each reported case of Hennekam syndrome were made.

**Key words:** Hennekam syndrome, lymphangiectasia, lymphedema.

### Резюме

## СИНДРОМ ХЕННЕКАМА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Асылжан М. Месова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

**Кuat Д. Акимжанов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

**Оксана А. Юрковская**<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

**Ербол М. Смаил**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3881-3747>

**Саматбек Т. Абдрахманов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

**Алтынай К. Адильбаева**<sup>2</sup>, **Анар С. Каражанова**<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> ТОО «Viamedis», г. Павлодар, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

**Введение** Синдром Хеннекама представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание с лимфангиэктазией, тяжелой периферической лимфедемой, аномалиями лица, судорогами, умеренным ростом и умственной отсталостью.

**Цель исследования** — описать клинические характеристики синдрома Хеннекама.

**Стратегия поиска.** Для проведения всестороннего поиска литературы использовались базы данных Scopus, Web of Science и PubMed. Были выбраны полнотекстовые публикации, опубликованные в рецензируемых журналах до мая 2023 года. Параметры поиска включали термины «синдром Хеннекама» и «синдром лимфедема-лимфангиэктазия-умственной отсталости». Таким образом, было обнаружено 83 публикации, из которых были отобраны 53 статьи.

**Результаты.** В литературе описано более 50 случаев синдрома Хеннекама. Лимфедема, возникающая в результате гипоплазии лимфатической системы, проявляется обычно при рождении и в раннем детстве в виде отека конечностей, половых органов, лица и глаз. Кишечная лимфангиэктазия может привести к энтеропатии с потерей белка, легкой задержке роста, периферическим отекам и асцитом. При биохимическом исследовании определяются гипогаммаглобулинемия, гипоальбуминемия, лимфопения и повышение уровня альфа-1-антитрипсина. В статье проведен анализ литературы и описание всех опубликованных случаев синдрома Хеннекама.

**Ключевые слова:** синдром Хеннекама, лимфангиэктазия, лимфедема.

Түйіндеме

**ХЕННЕКАМ СИНДРОМЫ: ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ****Асылжан М. Месова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>**Куат Д. Акимжанов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>**Оксана А. Юрковская**<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>**Ербол М. Смаил**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3881-3747>**Саматбек Т. Абдрахманов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>**Алтынай К. Адильбаева**<sup>2</sup>, **Анар С. Каражанова**<sup>3</sup><sup>1</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;<sup>2</sup> «Viamedis» ЖШС, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы;<sup>3</sup> «Астана Медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе** Хеннекам синдромы лимфангиоэктазиямен, ауыр шеткергі лимфедемамен, бет әлпетіндегі ауытқулармен, құрысулармен, орташа бойлық және ақыл-ой кемістігімен жүретін аутосомды-рецессивті ауру.

**Зерттеудің мақсаты** - Хеннекам синдромының клиникалық сипаттамаларын сипаттау.

**Іздеу стратегиясы.** Әдебиетті жан-жақты іздеу үшін Scopus, Web of Science және PubMed дерекқорлары пайдаланылды. 2023 жылдың мамырына дейін рецензияланған журналдарда жарияланған толық жарияланымдар таңдалды. Іздеу параметрлері «Хеннекам синдромы» және «лимфедема-лимфангиоэктазия-ақыл-ой кемістігі синдромы» терминдерін қамтиды. Осылайша, 83 жарияланым табылды, оның ішінде 53 мақала іріктелді.

**Нәтижелер.** Әдебиетте Хеннекам синдромымен ауырған 50 астам науқас сипатталған. Лимфедема лимфа тамырларының дұрыс дамымауы әсерінен туған кезде немесе ерте нәрестелік кезеңде аяқтардың, жыныс мүшелерінің, беті мен көзінің ісінуімен көрінеді. Ішектік лимфангиоэктазия әсерінен ақуыз жоғалтумен жүретін энтеропатия дамиды, бұл даудың артта қалуы және ісіну мен асциттің дамуымен жүреді. Биохимиялық зерттеу кезінде гипогаμμαглобулинемия, гипоальбуминемия, лимфопения және альфа-1 антитрипсиннің жоғарлауы байқалады. Баспаға шыққан барлық клиникалық жағдайлар жинақталып, әдеби шолу жасалған.

**Түйінді сөздер:** Хеннекам синдромы, лимфангиоэктазия, лимфедема.

**Bibliographic citation:**

Messova A.M., Akimzhanov K.D., Yurkovskaya O., Smail Ye.M., Abdrakhmanov S.T., Adilbaeva A.K., Karazhanova A.S. Hennekam syndrome: literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 208-213. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.027

Месова А.М., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Смаил Е.М., Абдрахманов С.Т., Адильбаева А.К., Каражанова А.С. Синдром Хеннекама: обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 208-213. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.027

Месова А.М., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Смаил Е.М., Абдрахманов С.Т., Адильбаева А.К., Каражанова А.С. Хеннекам синдромы: әдебиеттік шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 208-213. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.027

**Introduction**

Hennekam syndrome is characterized by a combination of lymphedema, intestinal lymphangiectasia and mental retardation with characteristic facial changes [45,46]. The literature describes more than 50 cases of Hennekam syndrome [2,33,50]. Hennekam syndrome (a syndrome lymphangiectasia-lymphedema-mental retardation) autosomal recessive disorder caused by homozygous or heterozygous mutation in CCBE1 gene on chromosome 18q21 [9,17,19,27,40]. It is characterized by generalized lymphatic dysplasia of various organs of the intestine, pericardium, limb and facial dysmorphism and mental retardation [3,23,24,26].

**The aim of study** to describe the clinical characteristics of Hennekam syndrome.

**Search strategy.**

The PubMed, Web of Science, and Scopus databases were used to conduct a thorough literature search. Up to

May 2023, complete publications that had been published in peer-reviewed journals were chosen. The terms "Hennekam syndrome" and "Lymphedema-lymphangiectasia-mental retardation syndrome" were used as search criteria. As a result, 83 publications were found, of which 53 articles were selected.

**Results****Published clinical cases description**

First *Gabrielli O. et al.* (1991) published a clinical case of a boy born in a marriage second cousin and sister with anomalies of the face, syndactily of fingers, varus feet, and cryptorchidism. The child has profuse diarrhea, as well as the characteristic flat face, flat nasal septum, hypertelorism, epikant, small mouth and ears, teeth anomalies. The child was hospitalized at age 4 years with edema of feet, hypoalbuminaemia and lymphopenia. In 9 years old a child diagnosed with conductive hearing loss [20].

Yasunaga M. et al. (1993) described 7 year old boy with protein-losing gastroenteropathy with characteristic typical signs of Hennekam syndrome, but without mental retardation and lymphedema [52].

Cormier-Daire V. et al. (1995) described a girl with intestinal lymphangiectasia, severe lymphedema of the extremities, facial abnormalities, seizures, mild mental retardation and characteristic facial changes, in contrast to the cases of a child described earlier found kidney malformation and coronary craniosynostosis [11].

Angle B. (1997) provided a clinical case of a girl with Hennekam syndrome with lymphedema, abnormalities of the face, intestinal lymphangiectasia and moderate mental retardation, which also had abnormalities not previously described - a congenital heart defect, prolapse of the rectum, vesicoureteral reflux, hearing loss [6].

Erkan T. (1998) described the 17-month-old girl with peripheral edema, normal mental development, hemangiomas in her arms, trunk and legs. Biochemical study showed iron deficiency anemia, hypoproteinemia, hypogammaglobulinemia and elevated levels of alpha-antitrypsin. Endoscopy and intestinal biopsy showed signs of intestinal lymphangiectasia [16].

Scarcella A. et al. (2000) described two sisters with Hennekam syndrome with facial anomalies, enteropathy with protein deficiency and intestinal lymphangiectasia. The sisters had different anomalies - primary hypothyroidism, hypertrophic pyloric stenosis, early death. Hepatosplenomegaly and limb lymphedema developed in the first month after birth. Lethal outcome of older sister was due to severe sepsis, severe hypoalbuminemia with periodic gastroenteritis and respiratory infection. An autopsy showed lymphangiectasia of mediastinum, pleura, peritoneum and intestinal lymphangiectasia. Hepatomegaly of fetus was diagnosed in younger sister, who died at 3 months from heart failure due to severe refractory hypoproteinemia [43]. In the same year Huppke A.P. reported two brothers with Hennekam syndrome, which, along with the typical symptoms of the disease MRI study revealed hyperintense of subcortical brain damage [25].

Forzano F. et al. (2002) described an Italian patient with severe lymphedema of the lower extremities, genitals, face, exudative enteropathy, cramps, mild mental retardation. He had a flat face, hypertelorism and advanced nasal septum. He suggested that the patient has a severe form of Hennekam syndrome [18].

At the same time Van Balkom I.D.C. et al. (2002) published an article describing the 8 patients with the Hennekam syndrome and compared with the previous 16 clinical cases. Lymphedema often had a hereditary character, was sometimes asymmetrical, and often gradually progressed. Complications as erysipelas often observed. Lymphangiectasia observed most often in the intestine, sometimes in the pleura, pericardium, thyroid, and intestine. Some patients had congenital malformations of the heart and blood vessels. In addition to the characteristic features observed glaucoma, dental abnormalities, hearing loss and kidney abnormalities. Psychomotor development from normal to severe mental retardation. Frequently observed cramps [49].

Also Hennekam syndrome has been described in infants with hereditary lymphedema, facial abnormalities,

and intestinal lymphangiectasia (Bellini C. et al. (2003)) [7]. At birth, the child was observed with severe respiratory distress due to non-immune fetal hydrops, congenital chylothorax and pulmonary lymphangiectasia.

Al-Gazali L.I. et al. (2003) [2] described 4 children from Arab families with the various manifestations of Hennekam syndrome middle ear anomalies, anomaly of pulmonary venous drainage, hypoplasia of the inferior vena cava, polysplenia, cross ectopic kidney, liver median location, as well as numerous cavernous hemangiomas. Al-Ghazali assumed infringement in the development of blood vessels and lymphatic system leads to changes in the fetal fluid dynamics as a result of which there is a disturbance of the facial skull morphogenesis. Nisli K. et al. (2008) have also described a patient with Hennekam syndrome with pericarditis and anomalous drainage of the pulmonary veins [36].

In 2010, Connell F. [10] published a clinical case of 6 year old girl from the UK with a generalized lymphedema. During the intrauterine development of the child appeared hydrops with pleural effusion and ascites, resulting in 33 weeks of gestation performed peritoneal shunting. At birth, a child marked swelling and took a semi-ventilation. Despite a diet with medium chain triglycerides in the child developed severe diarrhea at the age of 1 month. As a result, the child transferred to total parenteral nutrition and infusion of albumin, as well as receiving thyroid hormone replacement therapy for the treatment of hypothyroidism. Histological examination showed dilatation and inflammatory bowel disease. In 6 years, the child observed generalized edema with ascites and a steady decline in serum albumin

G. Lakshminarayana 2011 described a case in India along with the typical facial anomalies observed anodontia (missing teeth) and bilateral renal lymphangiectasia [29]. The first case in Morocco described the girl born from a cousin and sister, which was observed from 7 years with recurrent leg lymphedema secondary infection. The child was hospitalized in 14 years with complaints of mild edema of the lower extremities. In lymphography revealed the absence of lymph flow in both lower limbs. Given the anomaly of the face and mild mental retardation child diagnosed Hennekam syndrome [15].

Rao B. presented a case of 20 year-old man complaining of abdominal distension with ascites, bilateral leg edema, macrocephaly, swelling of the left half of the face, hypertrophy of the left half of the tongue, dental anomalies, acanthosis nigricans, and acrochordon, syndactyly [39].

In 2015, described a clinical case of 5 weeks the boy from Pakistan with edema, ascites and hypoalbuminemia. It diagnosed with primary intestinal lymphangiectasia secondary protein-losing enteropathy. Considering the related marriage of parents conducted a genetic analysis, which showed the presence of mutations CCBE1. Author emphasized that in addition to the classic version of Hennekam syndrome are less severe cases which characterized with intestinal lymphangiectasia and moderate edema [19].

On examination, the patient 21-year-old revealed bilateral pleural effusion, edema of both feet and eyelids, scrotum, anomalies of face- broad forehead and face, dents bridge, and micrognathia, epikant. In the study of pleural

effusion chylothorax diagnosed on the basis of triglycerides level (650 mg/dL). At lymphoscintigraphy marked slow lymph flow to both lower extremities. Diagnosis was based on facial anomalies, lymphedema, epilepsy, chylothorax, and mild mental retardation [8].

In 5 affected individuals of closely related families with Hennekam syndrome, including 3 patients with Dutch ancestry, 1 Omani patient and 1 Iraqi patient, *Alders et al* (2009) have deciphered the candidate gene CCBE1 and identified homozygosity for a missense mutation in all 5 patients [3, 4]. The presence of kinship parents equal sex ratio, absence of vertical transmission of all this suggests autosomal recessive inheritance path.

#### Pathogenesis

It has been suggested that multiple facial anomalies can be explained by the effects of fetal lymphedema with hypoplasia or aplasia of the lymphatic vessels, lymphatic obstruction or early migration of nerve tissue [23]. Furthermore, gastrointestinal protein loss result in stunted growth, resulting in loss of metabolites, such as calcium and magnesium spasms arise. Although there is no true lymphatic vessels in the brain, there are cells in the dura, adventitia cervical blood vessels and surrounding tissues, which provide access to common cord lymphatic system. Violation of this system may cause some mild edema of the brain and, therefore, contribute to the emergence of seizures and developmental delays. However, other features of the syndrome, such as dental anomalies, glaucoma, or brain abnormalities is difficult to explain, as a complication. The causative gene can also have different functions in different tissues, which explains the primary manifestation of malformations.

#### Diagnosis

Endoscopy, video capsule endoscopy, radionuclide lymphangiography, and magnetic resonance imaging are among the diagnostic procedures used to identify intestinal lymphangiectasia. Genetic testing, typical facial anomalies helps to diagnosis Hennekam syndrome.

#### Differential diagnosis

Hennekam syndrome should be differentiated from Noonan's syndrome, which is characterized by developmental delay, facial abnormalities, pulmonary artery stenosis, the irregular shape of the chest. In 1972 Waller described the 6 year-old boy with severe lymphedema and lymphangiectasia of intestines and lungs. When Noonan syndrome is marked short neck with pterygium fold or low growth of hair, hypertelorism of eye slits, low growth. Facial microanomalies include antimongoloid incision of eye slits, ptosis, epicanthus, low-set ears, wrinkled curl, malocclusion, cleft soft palate uvula, gothic sky, micrognathia and microgeny [21].

Hennekam syndrome should be differentiated from lymphedema-cholestasis syndrome [1], an autosomal recessive congenital chylothorax with edema that develops in the first few days of life [51]. In this syndrome, congenital lymphedema is observed with an unusual face, atrial septal defect, and congenital pulmonary lymphangiectasia without peripheral lymphedema and semidiaphragmal eventration very small mouth, and other dysmorphic features [41,42,49].

Congenital lymphedema may also be present in autosomal-dominant disease Milroy, syndrome distihiasis-

lymphedema [37] syndrome of microcephaly, lymphedema [47], the syndrome of hypoparathyroidism, nephropathy, lymphedema [38], lissencephaly-cerebellum syndrome hypoplasia-lymphedema [24] velocardiofacial syndrome, ectodermal dysplasia with immunodeficiency, osteoporosis and lymphedema [14], and Turner syndrome.

We have previously published case series of HS with intestinal inflammation and other autoimmune conditions such hypothyroidism, celiac disease, and type 1 diabetes [34].

#### Treatment

Treatment usually depends on the symptoms [52]. Hennekam syndrome appointed albumin infusion, a diet containing medium chain triglycerides. Al Sinani et al. reported the successful use of octreotide to reduce losses and hypoalbuminemia intestinal protein [5]. Pulmonary lymphangiectasia difficult to treat. Lymphedema is sometimes require surgery. The prognosis depends on the severity of clinical symptoms, severe symptoms can lead to early death [30-32,44].

#### Conclusion

As can be seen from the discussion above, Hennekam syndrome is a rare cause of intestinal lymphangiectasia. Doctors pediatricians, gastroenterologists should be mindful about Hennekam syndrome in the presence of intestinal lymphangiectasia, lymphedema, and distinctive facial anomalies.

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

**Contribution of authors.** All authors were equally involved in the writing of this article.

**Funding:** No funding was provided.

#### Literature:

1. *Aagenaes Y.* Hereditary Cholestasis with Lymphoedema (Aagenaes Syndrome, Cholestasis-Lymphoedema Syndrome): New Cases and Follow-up from Infancy to Adult Age // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 1998. 33(4). 335-345.
2. *Al-Gazali L. I., Hertecant J., Ahmed R., Khan N. A., Padmanabhan R.* Further delineation of Hennekam syndrome // *Clin. Dysmorph.* 2003. 12.p. 227-232.
3. *Alders M., Al-Gazali L., Cordeiro I., Dallapiccola B., Garavelli L., Tuysuz B., Salehi F., Haagmans M. A., Mook O.R., Majoie C.B., Mannens M.M., Hennekam R.C.* Hennekam syndrome can be caused by FAT4 mutations and be allelic to Van Maldergem syndrome // *Hum. Genet.* 2014. 133. p.1161-1167.
4. *Alders M., Hogan B.M., Gjini E., Salehi F., Al-Gazali L., et al.* Mutations in CCBE1 cause generalized lymph vessel dysplasia in humans // *Nature Genet.* 2009. 41. p. 1272-1274.
5. *Al Sinani S., Yusria Al. R., Hamed A.* Octreotide in Hennekam syndrome-associated intestinal lymphangiectasia // *World J Gastroenterol.* 2012. 18(43). p. 6333-6337.
6. *Angle B., Hersh J.H.* Expansion of the Phenotype in Hennekam Syndrome: A Case With New Manifestations // *American Journal of Medical Genetics.* 1997. 71. p. 211-214.



7. Bellini C., Mazzella M., Arioni C., Campisi C., Taddei, G., Toma P., Boccardo F., Hennekam R. C., Serra G. Hennekam syndrome presenting as nonimmune hydrops fetalis, congenital chylothorax, and congenital pulmonary lymphangiectasia // *Am. J. Med. Genet.* 2003. 120A. p. 92-96.
8. Bektas H., Bulbul Y., Ozsu S., Ozlu T. A Rare Cause of Chylothorax: Hennekam Syndrome // *Turk Thorac J.* 2015. 16.p. 33-35.
9. Boone P.M., Paterson S., Mohajeri K., Zhu W., Genetti C.A., Tai D.J.C., et al. Biallelic mutation of FBXL7 suggests a novel form of Hennekam syndrome // *Am J Med Genet A.* 2020 Jan;182(1):189-194.
10. Connell F., Kalidas, K., Ostergaard P., Brice G., Homfray T., Roberts L., et al. Lymphoedema Consortium. Linkage and sequence analysis indicate that CCBE1 is mutated in recessively inherited generalised lymphatic dysplasia // *Hum. Genet.* 2010. 127. p. 231-241.
11. Cormier-Daire V., Lyonnet S., Lehnert A., Martin D., Salomon R., Patey N., Broyer M., Ricour C., Munnich A. Craniosynostosis and kidney malformation in a case of Hennekam syndrome // *Am. J. Med. Genet.* 1995. 57.p. 66-68.
12. Crawford J., Bower N.I., Hogan B.M., Taft R.J., Gabbett M.T., McGaughran J., Simons C. Expanding the genotypic spectrum of CCBE1 mutations in Hennekam syndrome // *Am J Med Genet A.* 2016 Oct;170(10):2694-7.
13. Deng X.L., Yin F., Zhang G.Y., Duan Y.D. A complicated case study: Hennekam syndrome // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2015 Jan;17(1):77-80. Chinese.
14. Döffinger R., Smahi A., Bessia C., Geissmann F., Feinberg J., Durandy A. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF- $\kappa$ B signalling // *Nature genetics.* 2001. 27. 277-285.
15. Elmansour I., Chiheb S., Benchikhi H. Hennekam syndrome: a rare cause of primary lymphedema // *Dermatology Online Journal.* 20 (8). p. 16.
16. Erkan T., Kutlu T., Cullu F., Celik M., Demir T., Tiisiiz B., Tiimay C.T. Syndrome de Hennekam // *Arch Pediatr.* 1998. 5. p. 1344-6.
17. Fattorusso A., Pieri E.S., Dell'Isola G.B., Prontera P., Mencaroni E., Stangoni G., Esposito S. Intestinal lymphangiectasia in a 3-month-old girl: A case report of Hennekam syndrome caused by CCBE1 mutation // *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 2;99(27):e20995.
18. Forzano F., Faravelli F., Loy A., Di Rocco M. Severe lymphedema, intestinal lymphangiectasia, seizures and mild mental retardation: further case of Hennekam syndrome with a severe phenotype // *Am. J. Med. Genet.* 2002. 111. p. 68-70.
19. Frosk P., Chodirker B., Simard L., El-Matary W., Hanlon-Deerman A., et al. A novel CCBE1 mutation leading to a mild form of hennekam syndrome: case report and review of the literature // *BMC Medical Genetics.* 2015.16. p. 28.
20. Gabrielli O., Catassi C., Carlucci A., Coppa G. V., Giorgi P. Intestinal lymphangiectasia, lymphedema, mental retardation, and typical face: confirmation of the Hennekam syndrome // *Am. J. Med. Genet.* 1991. 40. p. 244-247.
21. Gelb B.D., Tartaglia M. Noonan syndrome and related disorders: dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction // *Hum Mol Genet.* 2006. 15. 220-226.
22. Granzow JW, Soderberg JM, Kaji AH, Dauphine C. Review of current surgical treatments for lymphedema // *Ann Surg Oncol.* 2014.21.1195–1201.
23. Hennekam R.C.M., Geerdink R.A., Hamel B.C.J., Hennekam F.A.M., Kraus P., Rammeloo J.A., Tillemans A.A.W. Autosomal recessive intestinal lymphangiectasia and lymphedema, with facial anomalies and mental retardation // *Am. J. Med. Genet.* 1989. 34. p. 593-600.
24. Hourihane O'B., Bennett C.P., Chaudhuri R., Robb S.A., Martin N.D. A Sibship with a Neuronal Migration Defect, Cerebellar Hypoplasia and Congenital Lymphedema // *Neuropediatrics.* 1993. 24. 43-46.
25. Huppke P., Christen H.J., Sattler B., Hanefeld F. Two brothers with Hennekam syndrome and cerebral abnormalities // *Clinical dysmorphology.* 2000. 9. p. 21-24.
26. Ivanovski I., Akbaroghli S., Pollazzon M., Gelmini C., Caraffi S.G., et al. Hennekam RC. Van Maldergem syndrome and Hennekam syndrome: Further delineation of allelic phenotypes // *Am J Med Genet A.* 2018 May;176(5):1166-1174.
27. Jackson C.C., Best L., Lorenzo L., Casanova J.L., Wacker J., et al. Multiplex Kindred with Hennekam Syndrome due to Homozygosity for a CCBE1 Mutation that does not Prevent Protein Expression // *J Clin Immunol.* 2016 Jan;36(1):19-27.
28. Zhang N, Shen WB, Cai HC, Yan XM, Liu SL, et al. [Hennekam syndrome: a case report and review of literature]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2013 Mar;52(3):192-6. Chinese.
29. Lakshminarayana G., Mathe A.W., Rajesh R., Kurien G., Unni V.N. Hennekam lymphangiectasia syndrome // *Indian Journal of Nephrology.* 2011. Vol 21. Issue 4. p. 273-275.
30. Lee Y.G., Kim S.C, Park S.B., Kim M.J.. Hennekam Syndrome: A Case Report // *Ann Rehabil Med.* 2018 Feb;42(1):184-188.
31. Mandula P.P., Malik R., Khanna G. Protein Losing Enteropathy in Hennekam Syndrome. // *Indian J Pediatr.* 2018 Jul;85(7):587-588.
32. Menon J., Venkatesh V., Thirunavukkarasu B., Lal S.B. Hennekam syndrome: an uncommon cause of chylous ascites and intestinal lymphangiectasia in the tropics // *BMJ Case Rep.* 2019 Jul 19;12(7).e229419.
33. Melber D.J., Andreasen T.S., Mao R., Tvrdik T., Miller C.E. et al. Novel mutation in CCBE 1 as a cause of recurrent hydrops fetalis from Hennekam lymphangiectasia-lymphedema syndrome-1 // *Clin Case Rep.* 2018 Oct 24;6(12).2358-2363.
34. Messova A.M., Lindley K.J., Köglmeier J. Growth Failure, Micronutrient Deficiency and Autoimmunity-A New Phenotype of Hennekam Syndrome // *J Dig Dis Hepatol* 2022. 6. 183.
35. Musumeci ML, Nasca MR, De Pasquale R, Schwartz RA, Micali G. Cutaneous manifestations and massive genital involvement in Hennekam syndrome // *Pediatr Dermatol.* 2006 May-Jun;23(3):239-42.
36. Nisli K., Oner N., Kayserili H. et al. A case of Hennekam syndrome presenting with massive pericardial effusion // *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008. 36. p. 325–328.
37. Pap Z., Biro T., Szabo L., Papp Z. Syndrome of Lymphoedema and Distichiasis // *Hum. Genet.* 1980. 53.309-310.

38. Philip J. Dahlberg, William Borer, Kermit L. Newcomer, Wilfrido R. Yutuc Autosomal or X-linked Recessive Syndrome of Congenital Lymphedema, Hypoparathyroidism, Nephropathy, Prolapsing Mitral Valve, and Brachytelephalangy // American Journal of Medical Genetics. 1983. 16. p.99-104.
39. Rao B.S., Vani M.S., Kanth B.S. Hennekam lymphangiectasia syndrome International Journal of Research in Medical Sciences // Int J Res Med Sci. 2015. 3(2). p.516-519.
40. Ren Y., Liu Y., Lyu Y., Gao M., Wang D., et al. Variant analysis of CCBE1 gene in a case of Hennekam lymphangiectasia-lymphedema syndrome type 1. // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2020 Jun 10;37(6):669-672. Chinese.
41. Rockson S.G., de los Santos M., Szuba A. Lymphoscintigraphic manifestations of Hennekam syndrome--a case report // Angiology. 1999. 254p.
42. Sanke S., Garg T., Manickavasagam S., Chander R.. Hennekam lymphangiectasia syndrome: A rare case of primary lymphedema // Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2021 Mar-Apr. 87(2):240-244.
43. Scarcella A., De Lucia A., Pasquariello M.B., Gambardella P. Early death in two sisters with Hennekam syndrome // Am. J. Med. Genet. 2000. 93. p. 181-183.
44. Scheuerle A.E., Sweed N.T., Timmons C.F., Smith E.D., Alcaraz W.A., Shinde D.N. An additional case of Hennekam lymphangiectasia-lymphedema syndrome caused by loss-of-function mutation in ADAMTS3 // Am J Med Genet A. 2018 Dec;176(12):2858-2861.
45. Shinwari K., Guojun L., Deryabina S.S., Bolkov M.A., Tuzankina I.A., et al. Predicting the Most Deleterious Missense Nonsynonymous Single-Nucleotide Polymorphisms of Hennekam Syndrome-Causing CCBE1 Gene, In Silico Analysis. ScientificWorldJournal. 2021 Jun 10;2021:6642626.
46. Shinwari K., Wu Y, Rehman HM, Xiao N, Bolkov M, Tuzankina I, Chereshnev V. In-silico assessment of high-risk non-synonymous SNPs in ADAMTS3 gene associated with Hennekam syndrome and their impact on protein stability and function // BMC Bioinformatics. 2023 Jun 15;24(1):251.
47. Sybile S., Froster U. G Microcephaly-lymphedema syndrome: report of a family with short stature as additional manifestation // Am. J. Med. Genet. 1998. 80(5). 506-509.
48. Tessarin G., Baronio M., Gazzurelli L., Rossi S., Chiarini M., et al. Hennekam syndrome due to a novel homozygous CCBE1 mutation presenting as pediatric-onset COVID // J Investig Allergol Clin Immunol. 2023 Feb 1:0.
49. Van Balkom I.D.C., Alders M., Allanson J., Bellini C., Frank U., et al. Lymphedema-lymphangiectasia-mental retardation (Hennekam) syndrome: a review // Am. J. Med. Genet.-2002.112.412-421.
50. Viswanathan P., Novak I. Intestinal Lymphangiectasia With Hennekam Syndrome // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Dec;65(6):e133.
51. Williams M.S., Josephson K.D. Unusual Autosomal Recessive Lymphatic Anomalies in Two Unrelated Amish Families // American Journal of Medical Genetics. 1997. 73. 286-289.
52. Yasunaga M., Yamanaka C., Mayumi M., Momoi T., Mikawa H. Protein-losing gastroenteropathy with facial anomaly and growth retardation: a mild case of Hennekam syndrome // Am. J. Med. Genet. 1993. 45. p. 477-480.
53. Yamada T., Alpers D.H., Kallou A.N., Kaplowitz N., Owyang C., Powell D.W. Hennekam lymphangiectasia In: Text Book of Gastroenterology (5th ed). US: Wiley Blackwell; 2008. p.1101-2.

**Corresponding author:**

**Messova Assylzhan Makhmutbayevna** - candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine, NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

**Post address:** Kazakhstan, 071400, Semey, Abaya st. 103.

**E-mail:** assylzhan2006@mail.ru;

**Phone:** +7 (777) 213 83 07

Received: 04 May 2023 / Accepted: 21 June 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.028

UDC 616.896-053.2:159.9

## PSYCHOLOGICAL SUPPORT FOR PARENTS RAISING CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

**Lyazzat Kosherbayeva**<sup>1-2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Kamshat Tolganbaeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2388-7110>

**Sandugash Kurmanalina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0659-1940>

**Laura Kozhageldiyeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0553-8988>

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

<sup>2</sup> Suleyman Demirel University, Almaty, Kazakhstan.

### Summary

Parents caring for children with autism spectrum disorder (ASD) often report increased levels of stress, depression and anxiety. Unmet mental health needs of caregiving parents pose a significant risk to the psychological, physical and social well-being of the parents of a child suffering from ASD, and jeopardize the adaptive functioning of the family, as well as the potential of the child suffering from ASD.

**The purpose** of this work is to summarize the results of studies conducted among parents caring for a child with ASD in which the effectiveness of interventions in the field of mental health was studied.

**Search strategy.** PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews and Scopus databases were searched to identify studies that met the following criteria: intervention was provided to parents caring for a child with ASD under the age of 18; the design of the study made it possible to compare the results by groups; and indicators of the mental health of the parents caring were used. The search was limited to the human population, research in English and Russian. Each included study was evaluated according to the control sheets of AMSTAR-2, CONSORT 2010.

**Results.** We analyzed the results of three systematic reviews and meta-analyses, as well as seven randomized clinical trials (RCTs). Currently, there are no unified approaches to the application of programs for parents of children with ASD, contributing to the maintenance of psychological health and the development of coping skills with feelings of tension and stress.

**Conclusions.** The results show that an integrated educational program for parents developed for caregivers of children with ASD can have a positive impact on the quality of life of caregivers associated with mental health.

**Keywords:** autism; autism spectrum disorder; parents and caregivers; stress support methods; coping strategies.

### Резюме

## ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА РОДИТЕЛЕЙ, ВОСПИТЫВАЮЩИХ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

**Ляззат К. Кошербаева**<sup>1-2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Камшат Толганбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2388-7110>

**Сандугаш Курманалина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0659-1940>

**Лаура Кожгагельдиева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0553-8988>

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

<sup>2</sup> Университет Сулеймана Демиреля, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Актуальность.** Родители, ухаживающие за детьми с расстройствами аутистического спектра (РАС), часто сообщают о повышенном уровне стресса, депрессии и тревоги. Неудовлетворенные потребности родителей, осуществляющих уход, в области психического здоровья представляют значительный риск для психологического, физического и социального благополучия родителей ребенка, страдающего РАС, и ставят под угрозу адаптивное функционирование семьи, а также потенциал ребенка, страдающего РАС.

**Целью** данной работы является обобщение результатов исследований, проведенных среди родителей, ухаживающих за ребенком с РАС, в ходе которых изучалась эффективность вмешательств в области психического здоровья.

**Стратегия поиска.** Был проведен поиск в PubMed, Кокрановской базе систематических обзоров и базах данных Scopus для выявления исследований, которые соответствовали следующим критериям: вмешательство было оказано родителям, ухаживающим за ребенком с РАС в возрасте до 18 лет; дизайн исследования позволил сравнить

результаты по группам; и показатели психического здоровья детей с РАС. была использована забота родителей. Поиск был ограничен человеческой популяцией, исследованиями на английском и русском языках. Каждое включенное исследование оценивалось в соответствии с контрольными таблицами AMSTAR-2, CONSORT 2010.

**Результаты.** Мы проанализировали результаты трех систематических обзоров и мета-анализов, а также семи рандомизированных клинических исследований (РКИ). В настоящее время не существует единых подходов к применению программ для родителей детей с РАС, способствующих поддержанию психологического здоровья и развитию навыков совладания с чувствами напряженности и стресса.

**Выводы.** Результаты показывают, что интегрированная образовательная программа для родителей, разработанная для лиц, осуществляющих уход за детьми с РАС, может оказать положительное влияние на качество жизни лиц, осуществляющих уход, связанное с психическим здоровьем.

**Ключевые слова:** аутизм; расстройство аутистического спектра; родители и лица, осуществляющие уход; методы поддержки при стрессе; стратегии преодоления.

Түйіндеме

## АУТИЗМ СПЕКТРІ БҰЗЫЛЫСТАРЫ БАР БАЛАЛАРДЫ ТӘРБИЕЛЕП ОТЫРҒАН АТА-АНАЛАРҒА ПСИХОЛОГИЯЛЫҚ ҚОЛДАУ

Ляззат К. Кошербаева<sup>1-2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

Камшат Толғанбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2388-7110>

Сандугаш Курманалина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0659-1940>

Лаура Қожагельдиева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0553-8988>

<sup>1</sup> «Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

<sup>2</sup> Сүлейман Демирел Университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Аутизм спектрі бұзылыстар (АСБ) балаларға күтім жасайтын ата-аналар көбінесе стресс, депрессия және мазасыздық деңгейінің жоғарылағанын хабарлайды. Ата-аналардың психикалық денсаулығының қанағаттандырылмаған қажеттіліктері АСБ-мен ауыратын баланың ата-анасының психологиялық, физикалық және әлеуметтік әл-ауқатына айтарлықтай қауіп төндіреді және отбасының бейімделу жұмысына, сондай-ақ АСБ-мен ауыратын баланың әлеуетіне қауіп төндіреді.

**Бұл жұмыстың мақсаты**-АСБ-мен ауыратын баланы күтетін ата-аналар арасында жүргізілген зерттеулердің нәтижелерін жалпылау, оның барысында психикалық денсаулыққа араласудың тиімділігі зерттелді.

**Іздеу стратегиясы.** Келесі критерийлерге сәйкес келетін зерттеулерді анықтау үшін PubMed, Cochrane жүйелі шолулар базасы және Scopus деректер базасында іздеу жүргізілді: 18 жасқа дейінгі АСБ-мен ауыратын балаға күтім жасайтын ата-аналарға араласу көрсетілді; Зерттеу дизайны нәтижелерді топ бойынша салыстыруға мүмкіндік берді; және АСБ бар балалардың психикалық денсаулығының көрсеткіштері. ата-аналардың қамқорлығы пайдаланылды. Іздеу тек адам популяциясымен, ағылшын және орыс тілдеріндегі зерттеулермен шектелді. Әрбір енгізілген зерттеу AMSTAR-2, CONSORT 2010 бақылау кестелеріне сәйкес бағаланды.

**Нәтижелер.** Біз үш жүйелі шолу мен мета-анализдің нәтижелерін, сондай-ақ жеті рандомизацияланған клиникалық зерттеулерді (РКЗ) талдадық. Қазіргі уақытта АСБ- бар балалардың ата-аналарына психологиялық денсаулықты сақтауға және шиеленіс пен стресс сезімдерімен күресу дағдыларын дамытуға ықпал ететін бағдарламаларды қолданудың бірыңғай тәсілдері жоқ.

**Қорытындылар.** Нәтижелер АСБ бар балаларға күтім жасаушыларға арналған ата-аналарға арналған интеграцияланған білім беру бағдарламасы психикалық денсаулыққа байланысты күтушілердің өмір сапасына оң әсер етуі мүмкін екенін көрсетеді.

**Түйін сөздер:** аутизм; аутизм спектрінің бұзылуы; ата-аналар мен қамқоршылар; стрессті қолдау әдістері; күресу стратегиялары.

### **Bibliographic citation:**

Kosherbayeva L., Tolganbaeva K., Kurmanalina S., Kozhageldiyeva L. Psychological support for parents raising children with autism spectrum disorders // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 214-222. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.028

Кошербаева Л., Толғанбаева К., Курманалина С., Қожагельдиева Л. Психологическая поддержка родителей, воспитывающих детей с расстройствами аутистического спектра // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 214-222. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.028

Кошербаева Л., Толғанбаева К., Курманалина С., Қожагельдиева Л. Аутизм спектрі бұзылыстары бар балаларды тәрбиелеп отырған ата-аналарға психологиялық қолдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 214-222. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.028

### Introduction

Parents who care for a child suffering from autism spectrum disorder (ASD) often experience higher levels of stress and poorer physical health compared to parents of children with typical development, parents of children diagnosed with other disorders or compared to the general population. Thus, parental stress experienced by the parents with ASD child seems to pose a greater risk to the psychological state of the parents and the quality of life associated with health.

ASD is a disorder of the nervous system development characterized by a lack of social interactions and communication skills, both verbal and nonverbal, limited interests and stereotypical behavior [1,10,23,32]. The manifestation of ASD symptoms can vary from mild to severe and vary from person to person. It is estimated that 1 out of 160 children worldwide (or 62.5 per 10,000) has ASD [42], while Japan is reported to have the highest prevalence - approximately 161 children per 10,000 [39], whereas in the United States (USA) the number of children diagnosed with ASD increased from 66.7 to 147 per 10,000 between 2000 and 2016 [4].

A growing number of evidences suggests that parents of a child suffering from ASD experience higher rates of depression and anxiety, fatigue [37], increased physical health problems and body pain [20], as well as deterioration in general well-being and quality of life [21]. Increased parental stress is explained by the need to provide constant supervision and assistance in the development of the child's daily life skills, ongoing sleep disorders, lack of available assistance during respite and lack of response from school staff and related services [21,35].

Satisfaction of unmet mental health needs of parents caring for a child suffering from ASD is necessary to improve the overall health and quality of life of parents, as well as other family members. It has been reported that the effectiveness of behavioral treatment measures for a child decreases when the needs of parents in the field of mental health remain unsatisfied [15].

The health-related quality of life of parents caring for a child suffering from ASD can be improved by directly reducing parental stress with caregiver's involvement in effective mental health support strategies. Currently, there are no guidelines for mental health support for parents who have a child with ASD, but it would be important to define these guidelines in order to facilitate the provision of cost-effective services to parents in need of assistance.

**The purpose** of this work is to summarize the results of studies conducted among parents caring for a child with ASD in which the effectiveness of interventions in the field of mental health was studied.

### Materials and Methods

According to Kitchenham, we used three stages: planning a review, developing a research question, conducting a review, selecting and evaluating the quality of the studies included in the analysis, and describing the results.

The research question included studying parents' perceptions of children with ASD and their coping strategies.

The literature was searched in the following bibliographic databases: PubMed, Cochrane Database of

Systematic Reviews and Scopus. The search strategy included controlled vocabulary, such as the National Library of Medicine's MeSH (medical Subject Headings), and keywords: (((autism or autism spectrum disorder) and ((parents) or (caregivers)) and ((methods of) stress support) or (coping strategies))).

Methodological filters were applied to limit the search to systematic reviews, meta-analyses and RCTs. The search was limited to English and Russian languages published between January 2012 and December 2022. The search was limited to the human population.

At the first stage, two researchers evaluated the headings and abstracts, after which full articles were selected for in-depth study of the research issue. An assessment of the compliance of full articles with the criteria for inclusion in the review was carried out.

The studies included in this review met the following inclusion criteria: - intervention was provided directly to one or both parents caring for a child with ASD under the age of 18; - the study included a study design that allows you to compare the results of the intervention between groups; - the final assessment of the mental health of parents was used and - the study was published in English and Russian in a peer-reviewed journal with access to the full text. Outcome indicators (systematic reviews, meta-analyses, and RCTs) included any tool that assessed any aspect of mental health, including indicators of stress, anxiety, depression, quality of life (including health-related quality of life), and subjective well-being.

The exclusion criteria are cohort studies, non-randomized clinical trials and other types of research, animals, and ongoing studies.

Each included study was evaluated according to checklists: AMSTAR-2 (systematic review, meta-analysis), CONSORT 2010 (randomized clinical trials) [36].

After eliminating repeated works (duplicates), a total of 14 studies were identified. After evaluating the titles and annotations, 4 studies were excluded and 10 potentially relevant studies were extracted from the electronic search for a full-text review. Thus, the analysis includes 10 studies, including three systematic reviews-meta-analyses, 7 RCTs.

### Results

Denise Catalano et.al. in a systematic review divided studies with three main topics that were identified as central to improving the mental health of parents who have a child with ASD - these are access to social support with similar caring parents, receiving professional training in stress management and problem solving; and providing accurate information about ASD. One of the most effective factors identified in the generalization affecting the well-being of caregiving parents was interaction with other caregiving parents, for example, through a parent social support group. Establishing contacts with other guardians allowed parents to realize that they are not alone in the problems they face, and provided parents with an important confirmation of their own value and experience [5].

The authors found that caregivers involved in the parental social group also reported a decrease in anxiety [8] and social stress [30,34], increased group cohesion, as well as improved family health and functioning and quality of life [28].

The results of interventions in the form of professionally organized seminars based on cognitive behavioral approaches that provided parents with various stress management strategies and problem-solving skills training were also analyzed. Interventions involving acceptance and commitment therapy have shown that this approach is associated with reduced depression and distress and increased psychological flexibility [18]. In some studies, [9,27,30,34,45] parents were trained in problem-solving or coping strategies. It was reported that these activities were particularly useful for parents when the training was structured and focused on providing practical knowledge and skills to solve their child's behavioral problems and day-to-day care. Eight studies examined the impact of providing caregivers with information about ASD and the types of resources and services that were available to them as a strategy to reduce parental stress and anxiety. As parents' knowledge of ASD increased, stress, anxiety and distress decreased, self-confidence and health assessments increased, and the use of problem-solving skills increased [14].

The work of Isabel Yorke et al. aimed to study the literature for evidence of a prognostic relationship between additional emotional and behavioral problems in children with autism and parental stress and mental health problems in their parents [12].

Children with ASD are highly likely to meet the criteria for additional mental health disorders [33]. They usually take the form of both internalizing (for example, anxiety or depressed mood) and externalizing (for example, behavior problems, oppositional behavior or hyperactivity) problems. They have been identified as a source of special difficulties and unmet needs for individuals and their families [3]. Some previous studies show that such emotional behavioral problems are more closely related to family functioning and parental well-being than to the severity of the main symptoms of ASD. [25,31,41].

The use of coping mechanisms by parents was investigated in three studies with parental stress as a dependent variable [24,44]. Although coping mechanisms have shown a significant relationship with parental stress, children's emotional and behavioral problems have retained a significant association, suggesting that it has an independent effect. On the other hand, when parents' perception of their own upbringing was present in the models, the relationship of parental stress and mental health problems of parents with emotional and behavioral problems of the child became insignificant in three cases [2, 7] from four studies. Only the largest study showed that both the emotional and behavioral problems of the child and the parents' perception of their own upbringing seem to make a significant contribution to the parents' psychological health problems [40]. Thus, parents' perception of their ability to effectively perform parental functions is a likely candidate for the role of mediator in establishing the relationship between the emotional and behavioral problems of the child and the variables of psychological stress of parents.

In a systematic review, *Alana Fairfax* and co-authors presented evidence that coping was associated with quality of life: in three studies, coping strategies considered adaptive were positively associated with

psychological quality of life, while in one study, non-adaptive strategies were negatively associated with psychological quality of life. Only two studies considered coping as a potential mediating variable in the relationship between the complexity of care and the quality of life of parents, with conflicting results and difficulties in interpreting intersectoral associations. No study considered coping as a constraining variable. The variety of tools used to measure key constructs, in particular coping strategies, made it difficult to generalize the results. The authors found that coping strategies may be associated with the psychological quality of life of parents of children with chronic diseases [6].

Caregivers and families of autistic people have experienced stress and increased demands due to the COVID-19 pandemic, which can have long-term negative consequences both for their own mental health and for the mental health of their children. Vivian Lee co-authors conducted a survey study to identify needs related to the pandemic faced by caregivers and families of children and youth with autism. Both quantitative and qualitative studies show that parents experienced increased stress and mental health-related symptoms during quarantine [22].

In a qualitative study conducted by Parentau et al., researchers asked parents to list the quarantine response measures introduced by the pandemic. In the report, parents listed physical exercise, attending virtual groups to communicate with their community, spending time taking care of themselves (for example, taking a bath, online shopping) and creatively using time away from their partners and children as ways to cope with the stress of isolation. In the same study, parents noted positive results due to self-isolation measures. Some parents reported that schools were closed, which meant that their child's school curriculum was reoriented from academic skills (i.e. reading, writing and mathematics) to daily life skills (i.e. self-help), which contributed to the well-being of both the child and his guardian (i.e. the child developed some independent adaptive skills) [29]. Similarly, Nis et al. (2020) noted that parents coped by implementing behavioral strategies, restoring daily routines, practicing meditation, giving family members space to relax and taking breaks from each other, and 92% of parents reported that they were able to cope with their circumstances related to the pandemic [26].

In a study by Jessica Bradshaw et al., positive responses were received to a parent training program in RCT for parents of children with ASD and destructive behavior, in which children with ASD (N = 180) were randomized to participate in a parent training (PT) or parent training program (PEP) for 6 months. Parents who participated in PEP reported a significant decrease in the index of parental stress, the questionnaire on the stress of the educator and the questionnaire on the health of parents, as well as an increase in the scale of parental competence [16].

The aim of the study by Christy Haakonsen Smith et al. was to assess the feasibility of conducting a coping effectiveness training designed to increase self-efficacy of coping among caregivers with ASD. Caregivers were recruited and randomized into treatment (n=15) or control

groups (n=13). Of these, 22 completed the study (retention: 78.6%). The intervention was highly feasible; most caregivers found coping effectiveness training useful, practical, and relatively easy to attend. The treatment group demonstrated significantly increased self-efficacy of coping after the intervention (p=0.02) [11].

A study conducted by Connie Kasari et.al. compared the impact of two parent-mediated interventions on the results of joint interaction as a supplement to the early intervention program for toddlers with ASD. Caregiver-child pairs were randomized to undergo a 10-week practical parenting training on naturalistic behavioral intervention for development (joint attention, symbolic play, involvement and regulation - JASPER) or psychoeducational intervention for parents only (PEI). It was found that PEI is effective in reducing parental stress associated with the characteristics of the child. These findings highlight the benefits of brief, targeted, parent-mediated intervention in outcomes for children. [19]

A quasi-experimental study by the team of Binbin Ji et.al. was aimed to determine the effectiveness of an interdisciplinary educational program for parents willing to improve the quality of life related to health (HRQOL) for those caring for children with ASD. This study included 42 participants (22 interventional, 20 control on the waiting list) who were the main caregivers for children with ASD. At the end of the parents' multidisciplinary training program, there were significant improvements in mental health, family functioning, self-efficacy and positive coping style. The results show that a multidisciplinary educational program for parents developed for caregivers of children with ASD can have a positive impact on the quality of life

of caregivers associated with mental health, while at the same time having a negligible impact on the quality of life associated with physical health [17,43].

The work of Leann E Smith et.al. presents the results of a longitudinal research program studying the bi-directional influence of the family environment on the behavioral phenotype of autism, and describes a recently developed family psychoeducation program called "Moving Together", designed to reduce family stress, solve behavior problems and improve the overall quality of life of adolescents with autism and their families. A case study illustrating how joint transition helps to reduce family stress and improve the overall quality of the family environment is presented [38].

Suzannah Iadarola reports the results of a randomized clinical trial comparing the impact of parental learning with parents' psychoeducation by indicators such as the Parental Stress Index (PSI), parental sense of competence (PSOC) and the Caregiver Stress Questionnaire (CGSQ). Linear models with mixed effects evaluated the differences at the 12th and 24th weeks, controlling the baseline indicators. Parents in PT reported greater improvement than PEP in PSOC (ES = 0.34), CGSQ (ES = 0.50) and the subdomain of difficult children in PSI (ES = 0.44). This is the largest study evaluating the impact of educational interventions for parents with ASD on the outcomes of parents. Parental training reduces destructive behavior in children and increases parental competence, while reducing parental stress and parental tension [13].

The main characteristics of the studies included in the review are presented in Table 1.

Table 1.

**Characteristics of Included Publications.**

No	Reference	Type of study	Description or Comparison	Results, conclusion, recommendations
1	2	3	4	5
1.	Denise Catalano, 2018.	Systematic Review	The impact of providing caregivers with information about RACE and the types of resources and services that were available to them as a strategy to reduce parental stress and anxiety was studied.	As parents' knowledge of ASD increased, stress, anxiety, and distress decreased, self-confidence and health scores increased, and the use of problem-solving skills increased. One of the most effective factors identified in the generalization affecting the well-being of caregiving parents was interaction with other caregiving parents, for example, through a parent social support group. The results show that the recommendations of practitioners to support the mental health and well-being of caregivers should include consideration of the parents' own point of view and problem-solving skills in real time.
2.	Isabel Yorke, et al. 2018.	Systematic reviews and Meta-analysis	The relationship between emotional and behavioral problems in children with autism and parental stress and mental health problems in their parents was studied.	A descriptive review showed some evidence of a general relationship with other factors, primarily with the severity of race and parental perception of their own upbringing. Longitudinal studies have shown ambiguous evidence of bidirectional prognostic relationships between the child's EBP indicators and psychological stress in parents. parents' perception of their ability to effectively perform parental functions is a likely candidate for the role of mediator in establishing the relationship between the emotional and behavioral problems of the child and the variables of psychological stress of parents.



1	2	3	4	5
3.	Alana Fairfax, 2019.	Systematic Review.	The results of the study on the identification of the relationship between coping strategies and quality of life in persons caring for children with chronic diseases are summarized.	It was proved that coping was associated with quality of life: in three studies coping strategies considered adaptive were positively associated with psychological quality of life, while in one study non-adaptive strategies were negatively associated with psychological quality of life. Understanding how coping strategies are related to quality of life is important for informing the development of measures to support families of children with chronic diseases.
4.	Vivian Lee, et al. 2021	Review.	The review summarizes information on coping strategies and guidelines related to parenting that have been developed to help parents meet these requirements.	Parents listed the quarantine response measures imposed by the pandemic: physical exercise, visiting virtual groups to communicate with their community, spending time taking care of themselves and creatively using time away from their partners and children as ways to cope with the stress of isolation. The potential impact of prolonged exposure to increasing demands on the mental health and well-being of individuals and families of autistic children is also highlighted, and the need for the immediate development and evaluation of flexible and timely support programs is indicated.
5.	Jessica Bradshaw, et al. 2018	Randomized Controlled Trial	Comparison of responses to the parent training program in the RCT for parents of children with ASD and destructive behavior, in which children with ASD (n = 180) were randomized to participate in a parent training or parent training program for 6 months.	Parents who participated in PEP reported a significant decrease in the index of parental stress, the questionnaire on the stress of the educator and the questionnaire on the health of parents, as well as an increase in the scale of parental competence. Changes in the destructive behavior of the child and parental stress, tension, competence and mental health were similar in participants independently assessed with a positive response to RER and RT.
6.	Christy Haakonsen Smith, et al. 2018	Randomized Controlled Trial	In order to study the possibility of intervention using SET among caregivers of children with ASD, a randomized "treatment-control" design was used.	Caregivers were recruited and randomized into treatment (n = 15) or control (n = 13) groups. Of these, 22 completed the study. The intervention was eminently feasible; most caregivers found CET useful, practical, and relatively easy to visit. The treatment group demonstrated significantly increased CSE from before the intervention to after the intervention (p = 0.02). We provide preliminary evidence that CET may be useful to caregivers of children with ASD.
7.	Connie Kasari, et al. 2014	Randomized Controlled Trial	This study compared the impact of two parent-mediated interventions on the results of joint participation as a supplement to the early intervention program for children with autism spectrum disorders.	The results showed a significant impact of JASPER's intervention on the primary outcome of joint participation. The effect of treatment was significant (Cohen's $f^2 = 0.69$ ) and persisted for 6 months of follow-up. JASPER effects were also found on secondary outcomes of game diversity, reaching the highest level of play, and extending to a child's classroom for collaborative participation on the child's initiative. It was found that PEI intervention is effective in reducing parental stress associated with the characteristics of the child. These findings highlight the advantage of a brief, targeted intervention mediated by parents regarding the outcomes of children's treatment.
8.	Binbin Ji et al. 2015	quasi-experimental study	The aim of the study was to determine the effectiveness of an interdisciplinary parent education program aimed at improving the quality of life related to health (HRQOL) for caregivers of children with autism spectrum disorders (ASD).	This study included 42 participants (22 interventions, 20 controls on the waiting list) who were the main caregivers for children with ASD. At the end of the parents' interdisciplinary training program, significant improvements were noted in mental attitude, family functioning, self-efficacy and positive coping style. The results show that a multidisciplinary parenting training program designed for caregivers with ASD can have a positive impact on the quality of life of caregivers related to mental health, while at the same time having a negligible impact on the quality of life related to their physical health.

1	2	3	4	5
9.	Leann E. Smith et al. 2014	Randomized Controlled Trial	This article presents the results of a longitudinal research program studying the bi-directional influence of the family environment on the behavioral phenotype of autism.	The developed family psychoeducation program called "Moving on Together", designed to reduce stress in the family, proves the influence of family environment factors that phenotypic variables predicted. Working together with parents has been associated with higher levels of adaptive behavior, lower levels of autism symptoms and reduced stress, behavioral problems over time and improved the overall quality of the family environment. Discussion of the directions of future research on best practices in working with families of children, adolescents and adults with autism.
10.	Suzannah Iadarola, et al. 2018	Randomized Controlled Trial	The influence of parental training with the psychoeducation of parents is compared according to such indicators as the parental stress index (PSI), parental sense of competence (PSOC) and the educator stress questionnaire (CGSQ).	Linear models with mixed effects evaluated the differences at the 12th and 24th weeks, controlling the baseline indicators. Parents in PT reported a greater improvement than PEP in PSOC (ES= 0.34), CGSQ (ES = 0.50) and the subdomain of difficult children in PCI (ES= 0.44). This is the largest study evaluating the impact of educational interventions for parents with ASD on the outcomes of parents. Parental training reduces destructive behavior in children and increases parental competence, while reducing parental stress and parental tension.

**Discussion**

This work includes a review of the literature on the study of mental health interventions and coping strategies of parents who have children with ASD. One of the most effective factors identified in the generalization that affect the well-being of caregiving parents is to access to social support with similar caregiving parents, receiving professional training in stress management and problem solving; and providing accurate information about ASD.

Although several studies emphasize the effectiveness of educational and training activities in ASD, no work classifies all types of educational and training activities available to parents of children with ASD, no work has been carried out to determine the needs of parents that must be met so that they can independently cope with changes in their daily lives, which require the acquisition of many self-management skills and psychosocial coping.

Important gaps in research related to the consistent and clear measurement of coping strategies and their supposed relationship to quality of life have also been identified. Understanding how coping strategies relate to quality of life is important for developing measures to support families of children with chronic conditions.

Thus, the development of a multidisciplinary parenting training program is effective and necessary to improve mental health, family functioning, and influence the quality of life of caregivers. In the future, it is necessary to consider developing programs for PHC psychologists who have parents with ASD among the population of their catchment area or other organizations involved in the process of helping children with ASD. It is also important to study the readiness of psychologists who are able to conduct trainings for parents with ASD, which reduces destructive behavior in children and increases parental competence, while reducing parental stress and parental tension.

**Conclusions**

The analysis showed the needs of parents or guardians with ASD in psychological support. Worldwide, psychological counseling and correction practices are most often used instruments to assist families raising children with ASD, contributing to the development of favorable conditions for social interaction within families and external interaction of the family with social institutions (behavior analysis, systemic family therapy, integrative psychology). Studying the needs of parents and the competences of PHC psychologists to promote the integration of knowledge, various skills and social skills will provide timely psychological support to parents of children with ASD.

**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).*

**Contribution of the authors:** *All the authors took an equal part in writing this article.*

**Concept development** – Koshbayeva L., Tolganbaeva K.

**Execution** – Tolganbaeva K., Sabyrdilda Zh.

**Processing of results** – Kozhageldieva L., Sabyrdilda Zh.

**Scientific interpretation of the results** – Koshbayeva L., Tolganbayeva K.

**Writing of the article** - Koshbayeva L., Tolganbayeva K.

**All authors have read, reviewed and approved the final revised version.**

**Conflict of interest** – *not stated. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.*

**Literature:**

1. American Psychiatric Association. Neurodevelopmental disorders: Autism spectrum disorder. In Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,

5th ed.; American Psychological Association: Arlington, VA, USA, 2013, 15-20.

2. *Bader S.H., Barry T.D., Hann J.A.H.* The relation between parental expressed emotion and externalizing behaviors in children and adolescents with an autism spectrum disorder // *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 2015. 30(1), 23–34

3. *Cadman T., Eklund H., Howley D., Hayward H., Clarke H., Findon J. et al.* Caregiver burden as people with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder transition into adolescence and adulthood in the United Kingdom // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2012. 51(9), 879–888.

4. *Centers for Disease Control and Prevention.* Available online: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/addm.html> (accessed on 19 January 2018).

5. *Denise Catalano, Linda Holloway, Elias Mpofu.* Mental Health Interventions for Parent Carers of Children with Autistic Spectrum Disorder: Practice Guidelines from a Critical Interpretive Synthesis (CIS) Systematic Review Int // *J. Environ. Res. Public Health*. 2018. 15, 341; doi:10.3390/ijerph15020341.

6. *Fairfax A., Brehaut J., Colman I. et al.* A systematic review of the association between coping strategies and quality of life among caregivers of children with chronic illness and/or disability // *BMC Pediatr.* 19, 215 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1587-3> (accessed 03.05.23)

7. *Falk N.H., Norris K., Quinn M.G.* The factors predicting stress, anxiety and depression in the parents of children with autism // *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2014. 44(12), 3185–3203

8. *Farmer J., Reupert A.* Understanding autism and understanding my child with autism: An evaluation of a group parent education program in rural Australia // *Aust. J. Rural Health*. 2013. 21, 20–27.

9. *Feinberg E., Augustyn M., Fitzgerald E., Sandler J., anSuarez Z.F., Chen N., Cabral H., Beardslee W., Silverstein M.* Improving maternal mental health after a child's diagnosis of autism spectrum disorder: Results from a randomized clinical trial // *JAMA Pediatr.* 2014, 168, 40–46.

10. *Hayes S.A., Watson S.L.* The impact of parenting stress: A meta-analysis of studies comparing the experience of parenting stress in parents of children with and without autism spectrum disorder // *J. Autism Dev. Disord.* 2013. 43, 629–642.

11. *Haakonsen Smith, Turbitt E., Muschelli J., Leonard L., Lewis K.L., Freedman B., Murotori M., Biesecker B.B.* Feasibility of Coping Effectiveness Training for Caregivers of Children with Autism Spectrum Disorder: a Genetic Counseling Intervention // *J Genet Counsel*, 2018. 27: 252–262. <https://doi.org/10.1007/s10897-017-0144-1> (accessed 03.05.23)

12. *Isabel Yorke, Pippa White, Amelia Weston, Monica Raffla, Tony Charman, Emily Simonoff.* The Association Between Emotional and Behavioral Problems in Children with Autism Spectrum Disorder and Psychological Distress in Their Parents: A Systematic Review and Meta-analysis // *Journal of Autism and Developmental Disorders*

(2018) 48:3393–3415 <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3605-y>

13. *Iadarola S., Levato L., Harrison B. et al.* Teaching Parents Behavioral Strategies for Autism Spectrum Disorder (ASD): Effects on Stress, Strain, and Competence // *J Autism Dev Disord* 48, 1031–1040 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3339-2> (accessed 03.05.23)

14. *Jamison J.M., Fourie E., Siper P.M., Trelles M.P., George-Jones J., Grice A.B., Krata J., Holl E., Shaoul J., Hernandez B. et al.* Examining the efficacy of a family peer advocate model for Black and Hispanic caregivers of children with autism spectrum disorder // *J. Autism Dev. Disord.* 2017. 47, 1314–1322.

15. *Jellet R., Wood C.E., Giallo R., Seymour M.* Family functioning and behavior problems in children with Autism Spectrum Disorders: The mediating role of parent mental health // *Clin. Psychol.* 2015. 19, 39–48.

16. *Jessica Bradshaw, Karen Bearss, Courtney McCracken, Tristram Smith, Cynthia Johnson, Luc Lecavalier, Naomi Swiezy, Lawrence Scahill* Parent Education for Young Children With Autism and Disruptive Behavior: Response to Active Control Treatment // *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 201847:sup1, S445-S455, DOI: 10.1080/15374416.2017.1381913

17. *Ji Binbin, Sun Mei, Yi Rongfang, Tang Siyuan.* Multidisciplinary Parent Education for Caregivers of Children with Autism Spectrum Disorders // *Archives of Psychiatric Nursing*. 28(5):319-326, October 2014. DOI: 10.1016/j.apnu.2014.06.003

18. *Joeekar S., Farid A.A., Birashk B., Gharraee B., Mohammadian M.* Effectiveness of acceptance and commitment therapy in the support of parents of children with high-functioning autism // *Int. J. Humanit.Cult. Stud.* 2016, 2, 2763–2772.

19. *Kasari C., Gulsrud A., Paparella T., Hellemann G., Berry K.* Randomized comparative efficacy study of parent-mediated interventions for toddlers with autism // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2015. 83(3), 554–563. <https://doi.org/10.1037/a0039080> (accessed 03.05.23)

20. *Khanna R., Madhavan S.S., Smith M.J., Patrick J.H., Tworek C., Becker-Cottrill B.* Assessment of health-related quality of life among primary caregivers of children with autism spectrum disorders // *J. Autism Dev. Disord.* 2011. 41, 1214–1227.

21. *Kuhaneck H.M., Madonna S., Novak A., Pearson E.* Effectiveness of interventions for children with Autism Spectrum Disorder and their parents: A systematic review of family outcomes // *Am. J. Occup. Ther.* 2015. 69, 1–12.

22. *Lee V., Albaum C., Tablon Modica P., Ahmad F., Gorter J. W., Khanlou N., McMorris C., Lai J., Harrison C., Hedley T., Johnston P., Putterman C., Spoelstra M., Weiss J.A.* The impact of COVID-19 on the mental health and wellbeing of caregivers of autistic children and youth: A scoping review. *Autism Research*, 2021. 14(12), 2477–2494. <https://doi.org/10.1002/aur.2616> (accessed 03.05.23)

23. *Lovell B., Moss M., Wetherell M.* The psychosocial, endocrine and immune consequences of caring for a child with autism or DAH // *Psychoneuroendocrinology*. 2012. 17, 534–542.

24. Manning M.M., Wainwright L., Bennett J. The double ABCX model of adaptation in racially diverse families with a school-age child with autism // *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2011. 41(3), 320–331.
25. McStay R.L., Dissanayake C., Scheeren A., Koot H.M., Begeer S. Parenting stress and autism: The role of age, autism severity, quality of life and problem behaviour of children and adolescents with autism // *Autism*, 2014. 18(5), 502–510.
26. Neece C., McIntyre L.L., Fenning R. Examining the impact of COVID-19 in ethnically diverse families with young children with intellectual and developmental disabilities // *Journal of Intellectual Disability Research*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/jir.12769>
27. Nguyen C.T., Fairclough D.L., Noll R.B. Problem-Solving skills training for mothers of children recently diagnosed with autism spectrum disorder: A pilot feasibility study // *Autism*. 2016. 20, 55–64.
28. Niinomi K., Asano J., Kadoma A., Yoshida K., Ohashi Y., Furuzawa A., Yamamoto M., Yamakita N., Mori A. Developing the “Skippu-Mama” program for mothers of children with autism spectrum disorder // *Nurs. Health Sci*. 2016. 18, 283–291.
29. Parenteau C., Bent S., Hendren R. L., Hossain B., Chen Y., Widjaja F., Breard M. A qualitative analysis: The experience of parents of children with autism Spectrum disorder during the COVID-19 pandemic // *Journal of America Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2020. 59(10), S251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7567555/> (accessed 03.05.23)
30. Patra S., Arun P., Chavan B.S. Impact of psychoeducation intervention module on parents of children with autism spectrum disorders: A preliminary study // *J. Neurosci. Rural Pract*. 2015. 6, 529–535.
31. Pozo, P., Sarria, E., & Brioso, A. (2014). Family quality of life and psychological well-being in parents of children with autism spectrum disorders: A double ABCX model // *Journal of Intellectual Disability Research*, 58(5), 442–458.
32. Ruiz-Robledillo N., Moya-Albiol L. Self-Reported health and cortisol awakening response in parents of people with Asperger syndrome: The role of trait anger and anxiety, coping and burden // *Psychol. Health*. 2013. 28, 1246–1264.
33. Salazar F., Baird G., Chandler S., Tseng E., O’Sullivan T., Howlin P. et al. Co-occurring psychiatric disorders in preschool and elementary school-aged children with autism spectrum disorder // *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2015. 45(8), 2283–2294.
34. Samadi S.A., McConkey R., Kelly G. Enhancing parental well-being and coping through a family-centered short course for Iranian parents of children with an autism spectrum disorder // *Autism*. 2012. 17, 27–43.
35. Serrata C.A. Psychosocial aspects of parenting a child with autism // *J. Appl. Rehabil. Couns*. 2012. 43, 29–35.
36. Shea B.J., Reeves B.C., Wells G., Thuku M., Hamel C., Moran J., Moher D., Tugwell P., Welch V., Kristjansson E., Henry D.A. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both // *BMJ*. 2017 Sep 21. 358:j4008
37. Smith L.E., Greenberg J.S., Mailick M.R. The family context of autism spectrum disorders: influence on the behavioral phenotype and quality of life // *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2014 Jan. 23(1):143-55. doi: 10.1016/j.chc.2013.08.006. Epub 2013 Oct 6. PMID: 24231173; PMCID: PMC3891371.
38. Smith L.E., Hong J., Seltzer M.M., Greenberg, J.S., Almeida D.M., Bishop S.L. Daily experiences among mothers of adolescents and adults with autism spectrum disorder // *J. Autism Dev. Disord*. 2010. 40, 167–178.
39. Statistica. Available online: <https://www.statista.com/statistics/676354/autism-rate-among-children-selectcountries-worldwide/> (accessed on 19 January 2018).
40. Suzuki K., Kobayashi T., Moriyama K., Kaga M., Hiratani M., Watanabe K. et al. Development and evaluation of a parenting resilience elements questionnaire (PREQ) measuring resiliency in rearing children with developmental disorders // *PLoS ONE*, 2015. 10(12), e0143946
41. Vasilopoulou E., Nisbet J. The quality of life of parents of children with autism spectrum disorder: A systematic review // *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2016. 23. 36–49.
42. World Health Organization. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/autismspectrum-disorders/en/> (accessed on 19 January 2018).
43. Yaacob W.N.W., Yaacob L.H., Zulkifli M.M., Muhamad R. A Journey towards Resilience: Coping Strategies Adopted by Parents with Children Having Autism Spectrum Disorder in Northeast Malaysia // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022, 19, 2458. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042458>
44. Zaidman-Zait A., Mirenda P., Duku E., Vaillancourt T., Smith I.M., Szatmari P. et al. Impact of personal and social resources on parenting stress in mothers of children with autism spectrum disorder // *Autism*, 2017. 21(2), 155–166.
45. Zhang W., Yan T., Du Y., Liu X. Brief report: Effects of solution-focused brief therapy group-work on promoting post-traumatic growth of mothers who have a child with ASD // *J. Autism Dev. Disord*. 2014. 44, 2052–2056.

**Corresponding author:**

**Kamshat Tolganbayeva**, doctoral student of the educational program 6D110200 - "Public health", NAO "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov", Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Post address:** Kazakhstan, 050000, Almaty, Orbita 2, 85/81.

**E-mail:** [tolganbaeva.k@kaznmu.kz](mailto:tolganbaeva.k@kaznmu.kz)

**Phone:** +7 7753835000

Received: 02 April 2023 / Accepted: 15 June 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.029

UDC 614.2:616.15-006.6:615.8-053.2

## ISSUES OF EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS AND ORGANIZATION OF ONCOLOGICAL SERVICE IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW

**Aigul Kaliyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9146-8781>

**Assiya Turgambayeva**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

**Zhandulla Nakipov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

**Gaukhar Dauletova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1621-8149>

**Gaukhar Saurbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8614-0033>

**Karlygash Tebenova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0648-7828>

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Academician E.A. Buketov Karaganda University, Department of Special and Inclusive Education, Karaganda, Republic of Kazakhstan.

### Summary

**Introduction.** In childhood, malignant neoplasms are quite rare, which leads to insufficient alertness of doctors in terms of their early diagnosis. This is especially true for general practitioners, since they rarely see such patients. It is known that up to 75% of children are admitted to cancer centers for treatment at stages III-IV of the disease, while approximately 80% of childhood cancers can be successfully diagnosed and treated using advanced therapies and supportive care. The application of the latest technologies has led to improved treatment rates and dramatically increased cure rates for childhood cancer in recent years, but not all children with cancer diagnoses have been able to really benefit from these advances.

**The aim of this study** is to analyze the literature on the organization of pediatric oncology services.

**Search strategy.** We conducted a literature search in the databases PubMed, Scopus, Web of Science, Embase. A combination of key words and terms of medical subject headings (MeSH) related to the topic under study is compiled. Taking into account the period of existence of pediatric oncology in Kazakhstan, we used literature data for the last 30 years. The search revealed 939 publications. The current review includes 80 publications.

**Results.** This review includes an analysis of publications on the organization of oncological services in children with malignant neoplasms. The achievements of recent years in the diagnosis of cancer in children, the organization of a system of care for this category of patients, general recommendations for medical staff who diagnose, treat and care for this category of patients are presented.

**Conclusion.** Malignant tumors are one of the leading causes of death in children and adolescents worldwide, and are diagnosed annually in approximately 300,000 children from birth to 19 years of age. Neoplastic processes in childhood, which occur in children and adolescents aged 0–19 years, are divided into different types, depending on the cellular composition and location of the tumor. Epidemiology in pediatric oncology has its own characteristics. In contrast to the epidemiology of oncological diseases in adults, the occurrence of a tumor is less related to geographical and other environmental factors.

**Key words:** *childhood cancer, survival.*

### Резюме

## ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ОРГАНИЗАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Айгуль Ж. Калиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9146-8781>

**Асия К. Тургамбаева**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

**Жандулла Накипов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

**Гаухар Даулетова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1621-8149>

**Гаухар Саурбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8614-0033>

**Карлыгаш С. Тебеннова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0648-7828>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра общественного здоровья и менеджмента, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Карагандинский университет имени академика Е.А. Букетова, Кафедра специального и инклюзивного образования, г. Караганда, Республика Казахстан.

**Введение.** В детском возрасте злокачественные новообразования встречаются достаточно редко, что приводит к недостаточной настороженности врачей в плане их ранней диагностики. Особенно это касается врачей общей практики, поскольку им нечасто приходится видеть таких пациентов. Известно, что до 75 % детей поступают в онкологические центры для лечения на III–IV стадиях заболеваний, тогда как примерно 80% случаев рака у детей можно успешно диагностировать и лечить с помощью передовых методов лечения и поддерживающей терапии. Применение новейших технологий привели к улучшению показателей лечения, резко увеличили показатели излечения от рака у детей в последние годы, однако не все дети с онкологическими диагнозами смогли получить реальную пользу от этих достижений.

**Целью** данного исследования является анализ литературы по организации детской онкологической службы.

**Стратегия поиска.** Нами был проведен литературный поиск в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Embase. Учитывая период существования детской онкологической службы в Казахстане, мы использовали литературные данные за последние 30 лет. Составлена комбинация ключевых слов и терминов медицинских предметных рубрик (MeSH), относящихся к изучаемой теме. Поиск выявил 939 публикаций. Текущий обзор включает 80 публикаций.

**Результаты.** Настоящий обзор включает в себя анализ публикаций по вопросам организации онкологической службы у детей, страдающих злокачественными новообразованиями. Представлены достижения последних лет в диагностике рака у детей, организации системы помощи данной категории пациентов, общие рекомендации для медицинских сотрудников, осуществляющих диагностику, лечение и уход за данной категорией пациентов.

**Заключение.** Злокачественные опухоли являются одной из ведущих причин смертности детей и подростков во всем мире и ежегодно диагностируются у примерно 300 000 детей в возрасте от рождения до 19 лет. Неопластические процессы в детском возрасте, которые возникают у детей и подростков в возрасте 0–19 лет, делятся на различные типы, в зависимости от клеточного состава и места расположения опухоли. Эпидемиология в детской онкологии имеет свои особенности. В отличие от эпидемиологии онкологических заболеваний у взрослых, возникновение опухоли, в меньшей степени связано с географическими и другими факторами внешней среды.

**Ключевые слова:** рак детского возраста, выживаемость.

Түйіндеме

## **БАЛАЛАРҒА ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА ЖӘНЕ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ҚЫЗМЕТ КӨРСЕТУДІ ҰЙЫМДАСТЫРУ МӘСЕЛЕЛЕРІ: ӘДЕБИ ШОЛУ**

**Айгуль Ж. Калиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9146-8781>

**Асия К. Тургамбаева**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

**Жандулла Накипов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

**Гаухар Даулетова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1621-8149>

**Гаухар Саурбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8614-0033>

**Карлыгаш С. Тебенова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0648-7828>

<sup>1</sup> ҚаАҚ «Астана медицина университеті», Қоғамдық денсаулық және менеджмент кафедрасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Е.А. Букетов атындағы Қарағанды университеті, Арнайы және инклюзивті білім беру кафедрасы, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Балалық шақта қатерлі ісіктер өте сирек кездеседі, бұл олардың ерте диагностикасы тұрғысынан дәрігерлердің жеткіліксіз сергектігіне әкеледі. Бұл әсіресе жалпы тәжірибелік дәрігерлерге қатысты, өйткені олар мұндай науқастарды сирек көреді. Белгілі болғандай, балалардың 75% -ы аурудың III-IV сатысында емдеу үшін онкологиялық орталықтарға жіберіледі, ал балалардағы қатерлі ісіктердің шамамен 80% -ы озық терапия мен демеуші күтімді қолдану арқылы сәтті диагностикалауға және емдеуге болады. Ең соңғы технологияларды қолдану емдеу қарқынының жақсаруына және соңғы жылдары балаларда онкологиялық аурулардың емделу қарқынының күрт артуына әкелді, бірақ онкологиялық диагнозы бар барлық балалар бұл жетістіктерден шынымен де пайда көре алмады.

**Бұл зерттеудің мақсаты** – балалар онкологиялық қызметін ұйымдастыру бойынша әдебиеттерді талдау.

**Іздеу стратегиясы.** Біз PubMed, Scopus, Web of Science, Embase дерекқорларында әдеби іздеу жүргіздік. Қазақстанда балалар онкологиялық қызметінің болған кезеңін ескере отырып, біз соңғы 30 жылдағы әдебиет деректерін пайдаландық. Зерттелетін тақырыпқа қатысты медициналық пәндік рубрикалардың (MeSH) кілт сөздері мен терминдерінің тіркесімі жасалды. Іздеу 939 басылымды анықтады. Ағымдағы шолу 80 басылымды қамтиды.

**Нәтижелер.** Бұл шолуда қатерлі ісіктері бар балаларда онкологиялық қызметті ұйымдастыру бойынша жарияланымдарды талдау кіреді. Балалардағы онкологиялық ауруларды диагностикалаудағы соңғы жылдардағы жетістіктер, осы санаттағы науқастарға көмек көрсету жүйесін ұйымдастыру, осы санаттағы науқастарды диагностикалауды, емдеуді және оларға күтім жасауды жүзеге асыратын медицина қызметкерлеріне жалпы ұсыныстар берілді.

**Қорытынды.** Қатерлі ісіктер дүние жүзінде балалар мен жасөспірімдердің өлімінің негізгі себептерінің бірі болып табылады және жыл сайын туғаннан 19 жасқа дейінгі шамамен 300 000 балада диагноз қойылады. 0-19 жас аралығындағы балалар мен жасөспірімдерде кездесетін балалық шақтағы ісік процестері ісіктің жасушалық құрамы мен орналасуына байланысты әртүрлі түрлерге бөлінеді. Балалар онкологиясындағы эпидемиологияның өзіндік ерекшеліктері бар. Ересектердегі онкологиялық аурулардың эпидемиологиясынан айырмашылығы, ісіктің пайда болуы географиялық және басқа да экологиялық факторлармен аз байланысты.

**Түйінді сөздер:** балалық шақтың қатерлі ісігі, өмір сүру деңгейі.

#### **Bibliographic citation:**

Kaliyeva A., Turgambayeva A., Nakipov Zh., Dauletova G., Saurbayeva G., Tebenova K. Issues of epidemiology, diagnostics and organization of oncological service in children: literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 223-234. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.029

Калиева А.Ж., Тургамбаева А.К., Накипов Ж., Даулетова Г., Саурбаева Г., Тебенова К.С. Вопросы эпидемиологии, диагностики и организации онкологической службы в детском возрасте: обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 223-224. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.029

Калиева А.Ж., Тургамбаева А.К., Накипов Ж., Даулетова Г., Саурбаева Г., Тебенова К.С. Балаларға эпидемиология, диагностика және онкологиялық қызмет көрсетуді ұйымдастыру мәселелері: әдеби шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 223-224. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.029

#### **Introduction**

Recent studies have shown that approximately 175,000 new cases of cancer are diagnosed in children worldwide each year, highlighting significant challenges in early detection and registration [1]. The most common types of pediatric cancers include acute leukemias (26.3%), particularly acute lymphoblastic leukemia, central nervous system tumors (17.6%), and lymphomas (14.6%), which together constitute a significant portion of all childhood cancers [2].

Malignant neoplasms are relatively rare in childhood, leading to insufficient awareness among healthcare professionals regarding early detection. This is especially true for general practitioners, as they rarely encounter such patients. It is known that up to 75% of children are admitted to oncology centers for treatment at stages III-IV of the disease, while approximately 80% of childhood cancer cases can be successfully diagnosed and treated using advanced treatment methods and supportive care [3, 4]. The application of state-of-the-art technologies has improved treatment outcomes and significantly increased the survival rates of children with cancer in recent years. However, not all children diagnosed with cancer have been able to benefit from these advancements. Eighty percent of pediatric cancer cases are diagnosed in low- and middle-income countries [5, 6], and the burden in these countries is expected to increase by approximately 30% by 2025. Children with cancer in these countries have much poorer prognoses and survival rates compared to those in high-income countries [7, 8]. Such disparities can significantly impact future healthcare needs and result in a disproportionate loss of human potential and labor productivity.

Over the past decades, advancements in diagnosis, treatment combinations, and therapy selection based on risk groups have significantly increased the survival rates for children who have experienced cancer. Currently, the 10-year survival rate for children who have undergone oncological diseases exceeds 80%. There has been a consistent decrease in long-term mortality among this

population, which undoubtedly demonstrates the achievements of medical science and practice [9, 10, 11].

There are many unique aspects that need to be considered when analyzing the situation in this population, as they can influence treatment outcomes. These aspects include developmental stage, psychosocial challenges, barriers to access specialized centers, lack of guidelines for care and pediatric-specific clinical trials, as well as differences in cancer biology and pharmacokinetics of chemotherapy for different types of cancer [12, 13, 14]. These issues can complicate the provision of medical care and highlight the fact that children require additional support compared to adults and the elderly.

Accurate analysis of age trends can not only provide an understanding of past successes in healthcare system policies and programs but can also help identify epidemiological directions over time and predict the epidemiological status of childhood cancer in different regions or countries in terms of specific types of cancer in children. Therefore, an accurate assessment of the prevalence of cancer in children under the age of 5 is an important factor for informing healthcare leaders, shaping cancer control policies, investing and allocating resources, and determining priorities for public health systems in the future. Currently, there is insufficient research focused on the global burden of cancer in children under the age of 5, highlighting the need for relevant literature sources.

The aim of this study is to analyze the literature on the organization of pediatric oncology services.

#### **Search strategy.**

A comprehensive search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the Review and Distribution Center up to November 16, 2022. A combination of keywords, medical subject headings (MeSH), and terms related to the research topic published in the past ten years was used.

*Inclusion and exclusion criteria.* Publications were considered for inclusion in the review if they provided primary data evaluating observational outcomes for cohorts



of individuals who had experienced cancer in childhood, as well as articles related to healthcare organization concerning the care of this patient population. The search was limited to studies written in English and Russian languages. The search identified 939 publications. After removing duplicates, 640 publications were reviewed, of which 570 were excluded due to lack of relevance or low study quality. The current review includes 80 publications.

### Results and Discussion

#### Epidemiological Features of Malignant Neoplasms in Children Worldwide and in the Republic of Kazakhstan

In 2019, the total number of new cases of cancer in children under the age of 5 worldwide was 8,774,979, with a prevalence of 8,956,583.8 cases. The number of deaths from childhood cancer was 44,451.6, corresponding to 3,918,014.8 DALYs (disability-adjusted life years). The burden of childhood cancer has been steadily decreasing from 1990 to 2019 (a decrease of 4.6% in new cases of cancer and 8.3% in prevalence). This regression was particularly notable in terms of the number of deaths (a decrease of 47.8%) and DALYs (a decrease of 47.7%). It is noteworthy that the number of new cases and prevalence of cancer were higher among girls, while the mortality rate and DALYs were lower among them compared to boys [15, 16, 17, 18].

The prevalence and incidence of cancer in children vary widely depending on the geographical and socio-demographic characteristics of different regions. The highest rates of childhood malignancies were found in Southeast Asia, East Asia, and Oceania. The highest number of deaths and DALYs was also registered in Southeast Asia, but the overall highest rates were observed in countries in sub-Saharan Africa. There was an increasing trend in the number of new cases and prevalence in North Africa, East Asia, and South Asia from 1990 to 2019, with the most pronounced increase occurring in sub-Saharan African countries, with a percentage change of 78.5% for incident cases and 73.0% for prevalent cases. Other regions showed a decreasing trend, with the most significant decline observed in Central Europe, Eastern Europe, and Central Asia (a decrease of 26.1% for new cases and 26.5% for prevalent cases) [19, 20].

A decrease in the number of deaths and DALYs was observed in Southeast Asia, East Asia, and Oceania, with percentage reductions of 73.7% for cancer deaths and 73.5% for DALYs, as well as in Central Europe, Eastern Europe, and Central Asia, with percentage reductions of 61.6% for cancer deaths and 61.3% for DALYs [19].

The burden of childhood cancers also varied significantly depending on the Socio-Demographic Index (SDI). In 2019, the highest number of incidents and prevalence were observed in regions with a medium SDI (incidence: 2,496,805.3; prevalence: 2,643,172.1). However, the highest number of deaths and DALYs occurred in regions with a low index (mortality: 18,662.4; DALYs: 1,635,176.5). From 1990 to 2019, increasing trends in incidence and prevalence were observed in regions with a low SDI, with a significant increase of 80.4% in incidence and 81.2% in prevalent cases. The other three regions (high, high-middle, and middle) corresponding to SDI showed a decrease in both the number of new cases of

childhood cancer and prevalence by almost two-fold [20, 21].

At the national level, in 1990, the highest number of childhood cancer cases overall was recorded in China, followed by Japan and the Russian Federation. Despite a 21.5% decrease in the figures from 1990 to 2019, they remained highest in China, followed by Benin and India. China, Japan, and the Russian Federation were among the top three countries with the highest DALYs in 1990, while in 2019, the ranking was led by China, India, and Japan [20, 21].

In the global structure of childhood oncological diseases, the largest proportion is accounted for by leukemia in 2019 (32-34.0%), followed by brain and central nervous system tumors (18,244.1 cases or 14-17.0%), Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas (11-14.0%), and testicular cancer (17,343.6 cases or 13.9%). Subsequent rankings include nephroblastoma (6-7.0%), neuroblastoma (4-6.0%), osteosarcoma (5-6.0%), and soft tissue tumors (4-6.0%). A significant decrease in cases of leukemia was noted in the dynamics (55.7%), but the number of testicular cancer cases increased by 60.0% [21]. Lymphoma is one of the most common neoplasms in children. In the United States, around 2,000 new cases of lymphoma are diagnosed in children annually [22]. Solid tumors account for about forty percent of all childhood cancers, but it should be noted that some types of malignant neoplasms in children occur extremely rarely. Acute lymphoblastic leukemia ranks first in the structure of hematological malignancies (76-82.0%), followed by acute myeloblastic leukemia (17-21.0%), and chronic myeloid leukemia (3-7.0%) [20].

In China, which has the largest child population [aged 0-19 years], accounting for 13% of all children in the world [23], cancer is the leading cause of death among children [23]. According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), in 2020, 27,170 Chinese children aged 0-14 years and 9,481 adolescents aged 15-19 years were diagnosed with cancer, resulting in the deaths of 10,553 children and 3,574 adolescents [23, 24]. The prevalence of cancer over a 5-year period among children aged 0-14 years and adolescents aged 15-19 years in China in 2020 was 92,388 and 27,640, respectively, accounting for 14% of all childhood cancer cases worldwide [23]. Similar to Western countries, the most common types of cancer among Chinese children and adolescents are leukemia, brain cancer, lymphoma, kidney cancer, and liver cancer [24]. It is worth noting that in recent years, the survival rate for childhood cancer in China has significantly improved, especially for acute lymphoblastic leukemia [24, 25]. However, this rate still lags behind that of the United States and developed countries in Europe [25]. For example, the overall 5-year relative survival rate for children in China was 72% in the period from 2000 to 2010, compared to 83% in the United States [25].

In the Republic of Kazakhstan, there are approximately 500 cases of malignant neoplasms registered annually among the pediatric population, with variations in incidence across different regions. Malignant blood neoplasms account for over 40% of the overall structure (about 250 cases per year), with acute leukemias prevailing (up to 220 cases per year) [1, 2, 3]. Kazakhstan has a state statistical

system for registering all patients with malignant neoplasms under the direct monitoring of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Additionally, specialized cancer registries have been established and operate in the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, the Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology, the Karaganda Regional Cancer Dispensary, and the Center for Nuclear Medicine and Oncology in Semey for scientific and practical purposes. However, it should be noted that there is some fragmentation in the work of these structures, which leads to insufficient registration of newly diagnosed cases of childhood cancer [3, 4].

Like worldwide, Kazakhstan has been experiencing a gradual increase in the number of newly diagnosed cases of childhood cancer (from 7.2 per 100,000 population in 1997 to 8.7 per 100,000 in 2006). However, no such increase has been observed in relation to hematologic malignancies, as the incidence rate for these diseases has remained stable within the range of 2.8-3.2 per 100,000 child population [3, 4, 5, 6]. When analyzing the regional distribution of incidence rates, the highest rates of cancer in children have been found in the Kyzylorda region (15.8 per 100,000), Pavlodar region (14.5 per 100,000), East Kazakhstan region (9.8 per 100,000), West Kazakhstan region (9.1 per 100,000), Atyrau region (8.9 per 100,000), as well as in the capital city of Kazakhstan (10.8 per 100,000) and Almaty city (9.4 per 100,000).

The mortality rates among children aged 0-14 years with malignant neoplasms in the Republic of Kazakhstan have shown a tendency to decrease. In 1995, the mortality rate was 3.8 per 100,000 child population, which decreased to 2.7 per 100,000 by 2005, and it has continued to decrease in subsequent years [5, 6, 7, 8]. However, due to shortcomings in the registration system for newly diagnosed cancer cases, the mortality rates have consistently been higher than the incidence rates for many years. In the country from 1997 to 2006, a total of 1,312 deaths were recorded among children with confirmed forms of malignant neoplasms (44.5% of all cancer cases) [8].

The data presented above indicate that progress in the policy of state regulation and the effectiveness of cancer prevention programs for children are not sufficiently pronounced, highlighting the need for territorial assessments and the development of prevention plans for specific regions and countries, taking into account economic development, environmental conditions, and lifestyle factors.

The heavier burden of childhood cancer in countries with low levels of socio-demographic development can be explained by factors such as unmet needs for pediatric care for cancer patients under 5 years of age due to their immature immune system, deficiencies in healthcare infrastructure, and a shortage of qualified medical personnel to care for seriously ill children [26]. It should be noted that the quality of visual diagnostics and laboratory investigations varies between developed and less developed countries. This can affect the accuracy of data and the quality of cancer registries, leading to significant heterogeneity in cancer incidence rates in countries or regions with different levels of socio-economic development [27]. Therefore, the development and implementation of

effective policies aimed at improving weak healthcare systems and reducing disparities in access to healthcare are necessary.

The higher incidence and overall number of neoplasms in economically developed countries with an efficient healthcare system can be attributed to the development of screening tests and early detection of cancer [27], which, on the other hand, may lead to overdiagnosis. Children with oncological diseases in high-income countries benefit from the presence of developed and accessible medical and social infrastructure.

As the average socio-demographic index worldwide steadily increases, less developed countries have made faster progress in the past 20 years [28]. Significant reductions in mortality and DALY (disability-adjusted life years) in different countries indicate that improvements in healthcare have primarily occurred due to overall socio-economic progress. Improvements in education levels and gross domestic product (GDP) per capita are potential factors contributing to accelerated progress in global health [28, 29]. Additionally, significant contributions have been made to improving primary healthcare systems in low-income countries [29]. Therefore, the increase in childhood cancer cases in resource-limited settings may be associated with the widespread use of new diagnostic capabilities or improved access to diagnostic investigations, rather than a true increase in the incidence of malignant diseases [30, 31, 32]. Furthermore, better prognoses for children with cancer due to advances in treatment methods have contributed to the prevalence of childhood cancer and the number of survivors who have undergone cancer treatment during childhood [33, 34].

#### **Analysis of risk factors for the development of childhood cancer and their pathogenetic characteristics.**

Cancer is a multifactorial and complex disease, involving genetic and environmental factors that interact in a multistage sequence [35]. Differences in childhood cancer incidence are the result of variations in the impact of specific risk factors [36]. The rarity and heterogeneity of pediatric cancers make it challenging to assess the risk factors associated with their development in this group [37, 38]. This characteristic also affects the quantity and quality of evidence regarding the etiological factors associated with childhood cancer. Evidence of causal relationships in pediatric cancer epidemiology accumulates very slowly [39].

The accumulation of research findings from case-control studies and advancements in genomic technologies has led to a better understanding of factors related to pediatric cancer. Epidemiologists suggest that prenatal and perinatal exposures may contribute to the pathogenesis of cancer since the majority of childhood cancers develop within the first few years of life [39]. Factors that have been shown to be associated with childhood cancer include birth weight, the impact of environmental factors on parents, congenital defects, and overall genetic variability [39].

Given that approximately 85% of the world's population resides in low-income countries, these countries account for approximately 80% (240,000) of children diagnosed with cancer each year. The high proportion of young population in low-income countries may be associated with an increased risk of childhood cancer [40]. This could be

partially explained by a higher likelihood of inheriting cancer predisposition genes among members of large families [41]. A previous large-scale epidemiological study conducted in 2018 revealed that 29% of children were at risk of developing hereditary forms of cancer due to a history of cancer cases in their families [42]. Additionally, less developed countries tend to have larger household sizes, which limits the time available for caregivers to provide care for children. This delay in the early detection of signs and symptoms of cancer, coupled with inadequate and low-quality care for sick children, contributes to poor survival rates among children with cancer [43].

De novo germline mutations (DNMs) represent an important topic that requires attention from epidemiologists, geneticists, and other relevant stakeholders. Advances in next-generation sequencing technologies have allowed for the study of trios of parents and offspring to determine the frequency of de novo germline mutations. Many epidemiological risk factors for childhood cancer point to DNMs as a key mechanism in their development. De novo germline mutations in humans refer to the development of new genetic changes in the gamete of one parent that are transmitted directly to the child during conception. DNMs are typically identified through DNA sequencing of patients and their parents (i.e., case-parent trios). In four studies (three on retinoblastoma and one on osteosarcoma), trio sequencing or molecular analysis was conducted to determine whether the mutations observed in patients were de novo, degenerative, or inherited. In two studies on RB1 germline mutations in retinoblastoma, such mutations were found in 52% (10 out of 19 patients) and 24% (4 out of 17 patients) of cases, respectively [44, 45]. Among patients with identified germline RB1 mutations, 80% and 19% were de novo, respectively. In a large population-based trio study of 240 cases of osteosarcoma in children, only germline mutations in the p53 gene were examined. Researchers reported that 13 cases (5%) had a p53 germline mutation, of which six (46%) were de novo [45].

The proportion of children with hereditary germline predisposition syndromes among newly diagnosed cancer patients varies depending on the type of cancer, ranging from 10% to 28% [46, 47, 48]. Recently, structural and chromosomal congenital defects have become a significant threat to the development of almost all types of childhood cancer. A recent population-based study demonstrated that all major types of childhood cancer were associated with at least one class of congenital defects, with the majority of malignancies in children being associated with three or more classes of congenital defects [48, 49].

The impact of ionizing radiation due to nuclear incidents and the use of radiation in both diagnostic and therapeutic purposes is a well-known environmental risk factor associated with an increased risk of cancer in children [48]. According to data obtained from a study conducted in northern European countries in 2003 [49], leukemia was the most frequently diagnosed type of cancer in children under 5 years of age. These findings were confirmed in 2019 [50], and the disease is associated with genetic and environmental risk factors.

Exposure of the fetus to low doses of ionizing radiation during antenatal radiological examinations can increase the absolute risk of childhood cancer. Analysis of data from the

Oxford Childhood Cancer Study, a case-control study of the impact of diagnostic X-ray exposure on the fetus, and cohort studies of Japanese survivors of the Hiroshima and Nagasaki atomic bombings, showed that the excess relative risk coefficient for childhood cancer under 5 years of age, derived from the Oxford Childhood Cancer Study, was about 50 Gy, resulting in an excess absolute risk coefficient for new cases of approximately 8% Gy [51]. These coefficients are consistent with the high relative risk of childhood leukemia among survivors of childhood exposure in Japan. The absence of solid tumors in childhood among Japanese children exposed to radiation after birth, in contrast to the significant excess observed in both in utero radiation studies, may be explained by the fact that the cells giving rise to these cancerous formations are primarily sensitive to in utero radiation. This means that fetal radiation doses during the period of intrauterine development of about 10 mSv noticeably increase the risk of childhood cancer [52]. Acute exposures below a few tens of mSv or doses received over a prolonged period during intrauterine development or childhood demonstrate a moderate but statistically significant excess risk of developing leukemia, brain cancer, and solid tumors, with indications of differences in risk depending on the type of cancer ( $p = 0.07$ ) and type of radiation ( $p = 0.02$ ), with radiography and computed tomography associated with the highest excess risk [53].

Due to their immature immune system, children under the age of 5 have increased susceptibility to the effects of air pollutants. A strong association between air pollution related to traffic and leukemia in children under 5 years of age, particularly acute lymphoblastic leukemia, has been reported [54]. A similar link between exposure to benzene associated with traffic density near a child's place of residence and acute myeloid leukemia was established in a study conducted in France from 2002 to 2007, indicating the carcinogenic effects of automotive exhaust. Diesel exhaust exposure before conception in fathers increased the risk of developing brain tumors (OR = 1.62) [55].

In a study conducted by Chinese scientists in 2022, a statistically significant inverse relationship was found between breastfeeding and the incidence of hematological malignancies and cancer of the nervous and urogenital systems in children. Among hematological malignancies, the association was significant for acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia, but no such association was found for acute non-lymphocytic leukemia and Hodgkin's lymphoma. The available data showed that breastfeeding plays a potential protective role in preventing selective growth of childhood cancer in the mentioned locations due to its stimulating effect on the children's immune system. This study recommended extending breastfeeding for as long as possible or maintaining it for at least 6 months to prevent the development of cancer in children [56].

The development of cancer in children can be associated with the exposure to environmental carcinogens (certain chemicals, pesticides/insecticides/herbicides), as well as alcohol or tobacco smoking by parents even before the conception of the child or during its intrauterine development [57]. Increased risk of specific childhood cancer occurs with exposure to paints [57, 58], household

solvents [58], infections [58, 59], and low-frequency electromagnetic fields [59]. Many of these risk factors are also linked to germ line mutations. It has been established that paternal smoking during the preconception period represents a source of germ line mutation detected in sperm, which is passed on to the offspring [59].

The association between childhood leukemia and extremely low-frequency magnetic fields (ELF-MF) generated by power lines and various electrical appliances has been widely studied for the past 40 years. However, the conditions under which ELF-MF serve as a risk factor for leukemia are still unclear. Meta-analysis has shown an association between childhood leukemia and ELF-MF (OR = 1.26). The threshold magnetic field density associated with childhood leukemia was above 0.4  $\mu\text{T}$  for acute lymphoblastic leukemia (OR = 1.37). Lower magnetic fields were not associated with leukemia (OR = 1.04). The cumulative OR for living within 50 m of power lines and separately analyzed acute lymphoblastic leukemia was 1.44. The risk of childhood leukemia increased after exposure to electric blankets (OR = 2.75) and, to a lesser extent, electric clocks (OR = 1.27) [60]. Maternal consumption of coffee (high consumption/> 2 cups per day) and cola (high consumption) during pregnancy, paternal smoking during maternal pregnancy, prior infertility treatment by the mother, high birth weight ( $\geq 4000$  g), and cesarean section were also associated with the development of childhood leukemia. Maternal consumption of folic acid and vitamins, breastfeeding ( $\geq 6$  months), and attendance of daycare centers were inversely associated with childhood acute lymphoblastic leukemia [61].

Tumors of the brain are the second most common neoplasms in pediatric age. A meta-analysis examining the impact of pesticides showed an association with the development of brain tumors in children (OR = 1.32) with prenatal exposure. The same applies to pesticide exposure at birth (OR = 1.22) and exposure to pesticides in residential areas (OR = 1.31). Occupational exposure of parents had only a slight association with brain cancer (OR = 1.17) [62].

It is estimated that approximately 18% of the global cancer burden is associated with infectious agents, with estimates ranging from 7% in developed countries to approximately 22% in developing countries. Chronic infections caused by hepatitis B and C viruses, human papillomavirus (HPV), and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) are reported to be responsible for approximately 15% of all human cancer cases, primarily in children [63]. Thus, it is believed that the majority of childhood cancers in sub-Saharan Africa are induced by infectious agents [64]. In a study conducted in Zambia two decades ago, HIV showed an association with a high risk of Kaposi sarcoma in children [65]. These findings were confirmed in studies in Malawi, where an increased incidence of Kaposi sarcoma was observed over time. The seroprevalence of HIV was 93% in children with Kaposi sarcoma, 4% in children with Burkitt lymphoma, 31% in other non-Hodgkin lymphomas, 7% in Hodgkin's disease, and 5% in other types of cancer [65]. A similar trend was observed in Uganda regarding Kaposi sarcoma and Burkitt lymphoma. In Tanzania, human herpesvirus 8 (HHV8) and HIV infection were found to have an indirect or direct impact on the development of Kaposi sarcoma [63].

It is known that infections can contribute to carcinogenesis through various mechanisms and are likely to act in addition to genetic and environmental factors. It is interesting to note that while many infectious agents that cause cancer, such as HPV, Epstein-Barr virus (EBV), and *H. pylori*, are widely prevalent worldwide, most infected individuals do not develop cancer but rather remain lifelong carriers. Malignant neoplasms associated with infectious agents may arise due to prolonged latency resulting from chronic infections. Pathogenic infections are necessary but insufficient for cancer initiation or progression. Additional cofactors, including secondary infections, may be required for cancer initiation. Thus, in patients with chronic infection caused by one agent, a secondary coinfection with another agent, such as a coronavirus infection, may serve as an important cofactor that can initiate and promote cancer. Moreover, opportunistic coinfections can significantly suppress the response to cancer treatment and increase cancer mortality. Coinfections are relatively common in areas with high prevalence of infectious agents, especially in developing countries. These coinfections can disrupt the host immune system, affecting the persistence and susceptibility to malignant infections [66].

Toxic effects of the environment, as shown in numerous studies, can induce mutations in the germ line, such as aneuploidy, structural aberrations, single nucleotide variants, and copy number variations in the sperm or oocytes of the exposed parental generation. It has also been established that *de novo* mutations (DNMs) underlie some congenital defects [67, 68, 69], highlighting the possibility that shared DNMs may be a common cause of both developmental defects and cancer in children, explaining some of the observed epidemiological associations between these conditions.

The association between parental age and the risk of childhood cancer has been established. According to a US study published in 2022, an increase in the mother's age by 5 years is associated with an increased risk of central nervous system tumors (OR = 1.07), ependymoma (OR = 1.19), astrocytoma (OR = 1.10), rhabdomyosarcoma (OR = 1.14), and germ cell tumors (OR = 1.06). An increase in the father's age by 5 years was associated with an increased risk of non-Hodgkin lymphoma (OR = 1.06). These findings confirm the link between advanced maternal age and certain types of solid tumors in children [69].

Despite the associations between *de novo* mutations (DNMs) and the aforementioned risk factors for childhood cancer, it is important to note that many environmental exposures can lead to an increased risk of malignant neoplasms through other pathways. For example, benzo[a]pyrene alters DNA methylation in sperm, leading to genomic imprinting and gamete epimutations, which can have transgenerational effects on health and potentially induce genetic mutations in offspring. Results from certain epidemiological studies suggest that the role of *in utero* environmental factors may involve the induction of somatic mosaicism rather than germline mutations. For instance, differentiated thyroid cancer (DTC) in children differs from adult DTC in terms of clinical-pathological characteristics and treatment outcomes. A systematic analysis with meta-analysis showed that RET rearrangement was the most common genetic alteration in sporadic pediatric DTC,

followed by BRAF point mutation. Other common alterations included NTRK rearrangement and DICER1 mutation. RAS and TERT mutations were relatively rare [70, 71, 72]. It has been noted that fusion oncogenes are the major oncogenic drivers in sporadic pediatric DTC and underlie their unique behavior. However, despite the relatively lower frequency of BRAF point mutation compared to adults, it remains a key driver in the development of pediatric DTC [72].

Currently, testing for germline mutations is being conducted in pediatrics using oncology patients as examples with embryonic pathogenic tumor variants [73]. Other indications for germline testing include patient age and specific phenotypes of rare tumors associated with a predisposition to cancer, such as adrenocortical carcinoma, a family history of cancer, and a confirmed diagnosis of synchronous tumors in the patient [73, 74]. However, there is evidence that genetic testing should be more widely performed among patients with childhood cancer. A notable example is the embryonic *de novo* mutation in the RB1 gene, which accounts for 80% of all hereditary retinoblastomas [74]. Identifying patients with DNM in RB1 can be achieved through genetic counseling, providing an opportunity for optimized therapy and additional surveillance to ensure optimal outcomes [75, 76]. Therefore, germline DNM in childhood cancer represents an important issue that requires close attention from epidemiologists, geneticists, and other relevant stakeholders. This can be valuable in shaping personalized medicine programs and childhood cancer surveillance programs.

#### **The multidisciplinary approach and strategies in the diagnosis and treatment of pediatric cancer.**

Both the clinical and psychosocial needs of pediatric patients with cancer necessitate a multidisciplinary approach to managing the provision of medical, psychological, and supportive care involving social and educational workers [77].

In Japan, the National Cancer Control Act was enacted in 2006, based on the Basic Plan for Promoting Cancer Control, which encompasses approximately 400 hospitals meeting national criteria regarding the number of cancer patients, the quality of multidisciplinary staff, and the presence of cancer support programs [77, 78]. However, even among these specialized oncology hospitals, variations existed in the availability of professionals with experience in caring for pediatric patients [78]. In 2012, within the framework of the Basic Plan for Cancer Control, the concern for children was addressed, leading to the establishment of specialized pediatric oncology hospitals. In 2018, efforts were initiated to address the issues related to the care of pediatric patients and the need for a certain degree of centralization with a focus on pediatric cancer.

In Europe, there is also a trend toward centralization of care for pediatric cancer patients. In the United Kingdom, there are 17 major treatment centers for children, adolescents, and young adults recognized as specialized expert hospitals for this population. In France, with a population of 67 million, there are eight major centers for children, adolescents, and young adults, along with five programs dedicated to combating pediatric cancer [78]. On the other hand, in Australia, local support models have been adopted in each jurisdiction by the Australian

government, with social support provided by local governance in each region [79].

For oncologists caring for pediatric patients today, it is important, first and foremost, to overcome barriers between departments treating patients of different ages, specialist physicians, and the community in order to find ways to improve knowledge exchange in this field. For example, expanding knowledge and its shared utilization can assist professionals working on complex cases in adult patients with pediatric-type tumors or in children with adult-type cancers. This requires significant efforts in terms of building communication between healthcare institutions that are divided by organization and distance. Dissemination of educational materials for healthcare personnel, including e-learning modules and clinical guidelines, is also crucial to address disparities in the quality of medical care and increase awareness of complex aspects of pediatric cancer treatment [80].

Children with an increased predisposition to radiation-induced cancer (genetic and/or immunodeficiency-related) often undergo diagnostic or therapeutic radiation, thus raising concerns regarding radiation protection [80]. If such children can be identified, they may be offered personalized screening, surveillance, management, and treatment to reduce the risk of developing cancer, including alternative diagnostic and therapeutic approaches [78].

Studies examining the quality of life in childhood cancer survivors have shown that young adults aged 16-39 who have survived cancer in childhood have lower health-related quality of life (HRQOL) compared to their siblings, particularly in the physical health components [80]. Among female survivors, receiving multiple treatment modalities and having bone, soft tissue, and central nervous system cancers were associated with lower HRQOL scores [80]. They experienced more pronounced symptoms of depression, higher frequency and severity of fatigue, poorer social functioning, and occupational functioning [78]. Common late effects identified among childhood cancer survivors in China included cardiovascular diseases, second primary cancers, neurological and cognitive disorders, as well as growth and hormonal issues, with wide variations depending on the treatment modality and cancer type [78, 79].

Several studies have explored the psychosocial effects of cancer treatment among childhood cancer survivors, revealing that depression, anxiety, psychological distress, low self-esteem, and behavioral problems were prevalent psychological issues [80].

Models of care for childhood cancer survivors may involve specialized care, shared oncology care, and/or primary care. However, there are often specific barriers that prevent childhood cancer survivors from receiving specialized care and long-term follow-up (e.g., distance to clinics). Population-based studies are needed to enable longitudinal long-term health monitoring of individuals who have survived cancer in childhood, as well as new initiatives to improve data infrastructure for better understanding the long-term consequences of pediatric cancer and optimizing its treatment. This includes informing individuals about preventive measures and early detection of late effects of childhood cancer [80].

The American Society of Clinical Oncology describes eight models of care for children with cancer, classified according to providers and settings: specialized oncology care, multidisciplinary rehabilitation clinics, disease-specific or treatment-specific rehabilitation clinics, general rehabilitation clinics, consultative clinics for cancer survivors, integrated rehabilitation clinics, universal community and shared care model for cancer survivors [80].

#### Conclusion

Malignant tumors are one of the leading causes of death in children and adolescents worldwide, with approximately 300,000 children aged 0-19 years being diagnosed annually. Neoplastic processes in childhood, occurring in children and adolescents aged 0-19 years, are classified into various types based on the cellular composition and location of the tumor. The epidemiology of pediatric oncology has its own peculiarities. Unlike the epidemiology of cancer in adults, the development of tumors in children is less associated with geographical and other environmental factors.

**Conflict of interest:** None declared.

**Contribution of authors to the study:** Since the article is a review, the authors conducted individual searches for materials according to separate algorithms, and the decision not to include certain materials was made collectively.

**Funding:** The work did not receive any funding.

Authors assure the editorial board that the materials presented in this article have not been published or submitted to any other print publications.

#### References:

1. Абдрахманов З.Н., Позднякова А.П., Филипенко В.И. Состояние онкологической помощи населению Республики Казахстан в 1993-1997 гг. Алматы. 1998. 68 с.
2. Арзыкулов З.А., Сейтказина Г.Ж., Махатаева А.Ж. и др. Показатели онкологической службы в Республике Казахстан за 2006 год (статистические материалы). Алматы, 2007. 56 с.
3. Арзыкулов З.А., Сейтказина Г.Ж., Жумашев У.К. Проблемы детской онкологии // Сборник научных трудов международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы онкологии». Алматы, 2003. С. 50-52.
4. Арзыкулов З.А. Онкологическая помощь населению Республики Казахстан. Текущая ситуация и перспективы // Материалы IV съезда онкологов, радиологов Республики Казахстан (13-14 сентября 2001 г.). Алматы, 2001. С. 4-6.
5. Арзыкулов З.А., Сейтказина Г.Ж., Махатаева А.Ж. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2007 год (статистические материалы). Алматы, 2008. 66с.
6. Жумашев У.К. Онкологическая служба детского населения в Казахстане // Вестник КазНМУ. № 1, 2012, pp. 131-137.
7. Жумашев У.К., Токтасын Н.А., Тунгышбаева Н.К., Жакашова А.М., Кишкбаева М.М. Эпидемиология злокачественных новообразований у детского населения Казахстана // Вестник КазНМУ. 2013. № 3 (2). С. 95-102.
8. Жуковская Е.В., Бондаренко В.П., Спичак И.И., Сидоренко Л.В. Таргетная терапия больных нейрофиброматозом (обзор литературы) // В мире научных открытий. 2017. Том. 9. № 4. С. 205-218.
9. Румянцев А.Г. Перспективы таргетной терапии острых лейкозов у детей // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017. Том. 16. № 2. С. 62-74.
10. Румянцев А.Г. Роль гематологии-онкологии и иммунологии в развитии педиатрии // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2014. №4, С. 41-47.
11. Сидоренко Л.В., Бронин Г.О., Брынза Е.В. и др. Организационные аспекты восстановительного лечения больных с онкологическими и гематологическими заболеваниями на основе опыта Медицинского реабилитационного научного центра «Русское поле». Педиатрический вестник Южного Урала. 2015. № 1. С. 21-22.
12. Alibek K., et al. Childhood cancers: what is a possible role of infectious agents? // Infect Agents Cancer. 2013. 8(1):48.
13. American Society of Clinical Oncology. Models of long-term follow-up care. 2020. <https://www.asco.org/practice-policy/cancer-care-initiatives/preventionsurvivorship/survivorship/survivorship-3>. Accessed June 10, 2020.
14. Amir H., et al. Kaposi's sarcoma before and during a human immuno-deficiency virus epidemic in Tanzanian children // *Pediatr Infect Dis J*. 2001. 20(5):518-21.
15. Amitay E.L., Keinan-Boker L. Breastfeeding and childhood leukemia incidence: a Meta-analysis and systematic review // *JAMA Pediatr*. 2015. 169:e151025.
16. Askins M.A., Moore B.D. Preventing neurocognitive late effects in childhood cancer survivors // *J Child Neurol*. 2008. Vol.23:1160-1171.
17. Bailey H.D., Metayer C., Milne E. et al. Home paint exposures and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: Findings from the Childhood Leukemia International Consortium // *Cancer Causes Control* 2015. 26:1257-1270.
18. Bao P.P., Zheng Y., Wu C.X., et al. Population-based survival for childhood cancer patients diagnosed during 2002-2005 in Shanghai // *China Pediatr Blood Cancer*. 2012. 59(4):657-661.
19. Beal MA, Yauk CL, Marchetti F: From sperm to offspring: Assessing the heritable genetic consequences of paternal smoking and potential public health impacts. *Mutat Res Rev Mutat Res* 773:26-50, 2017
20. Bhakta N., Force L.M., Allemanni C., Atun R., Bray F., Coleman M.P. et al. Childhood cancer burden: a review of global estimates // *Lancet Oncol*. 2019. 20:e42-53. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30761-7
21. Bhattacharya S. et al. Maternal and perinatal risk factors for childhood cancer: record linkage study // *BMJ Open*. 2014. 4(1):e003656.
22. Bloom M., Maciaszek J. L., Clark M. E., et al. Recent advances in genetic predisposition to pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Expert Rev. Hematol*. 2020. Vol. 13. № 1. P. 55-70
23. Boffetta P., Tredaniel J., Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to

passive smoke: A meta-analysis // *Environ Health Perspect* 2000. 108:73-82,

24. *Bonaventure A., Harewood R., Stiller C.A. et al.* Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995-2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries // *Lancet Haematol*. 2017. 4(5):e202-e217.

25. *Botsivali M., Kyrtopoulos S.A.* Transplacental exposure to carcinogens and risks to children: Evidence from biomarker studies and the utility of omic profiling // *Arch Toxicol*. 2019. 93:833-857.

26. *Brabant C., Geerincx A., Beudart C., Tirelli E., Geuzaine C., Bruyère O.* Exposure to magnetic fields and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Rev Environ Health*. 2022 Mar 15;38(2):229-253. doi: 10.1515/reveh-2021-0112. PMID: 35302721.

27. *Brondani V.B., Fragoso M.C.* Pediatric adrenocortical tumor - review and management update // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020. 27:177-186

28. *Brodeur G.M., Nichols K.E., Plon S.E., Schiffman J.D., Malkin D.* Pediatric cancer predisposition and surveillance: an overview, and a tribute to Alfred G. Knudson // *Jr Clin Cancer Res*. 2017. 23:e1-5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0702

29. *Byrjalsen A., Hansen T.V.O., Stoltze U.K. et al.* Nationwide germline whole genome sequencing of 198 consecutive pediatric cancer patients reveals a high frequency of cancer prone syndromes // *PLoS Genet* 16:e1009231, 2020

30. *Buka I., Koranteng S., Osornio Vargas A.R.* Trends in childhood cancer incidence: review of environmental linkages // *Pediatr Clin N Am*. 2007. 54(1):177-203.

31. *Calderon-Margalit R, Pleniceanu O, Tzur D, Stern-Zimmer M, Afek A, Erlich T, Verhovsky G, Keinan-Boker L, Skorecki K, Twig G, Vivante A.* Childhood Cancer and the Risk of ESKD. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Feb;32(2):495-501. doi: 10.1681/ASN.2020071002. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33184124; PMCID: PMC8054900.

32. *Chan CW, Choi KC, Chien WT, et al.* Health-related quality-of-life and psychological distress of young adult survivors of childhood cancer in Hong Kong. *Psychooncology*. 2014;23(2):229-236

33. *Chen S.L., Zhang H., Gale R.P. et al.* Toward the cure of acute lymphoblastic leukemia in children in China // *JCO Glob Oncol*. 2021. 7:1176-1186.

34. *Chen J., Gu L., Yao H.* Evaluation of long-term disease-free quality of life in 22 children with acute leukemia // *Chin J Pediatr*. 2000. 38(2):111-112.

35. *Cheung Y.F., Li S.N., Chan G.C., Wong S.J., Ha S.Y.* Left ventricular twisting and untwisting motion in childhood cancer survivors // *Echocardiography*. 2011. 28(7):738-745.

36. *Chintu C., Athale U.H., Patil P.* Childhood cancers in Zambia before and after the HIV epidemic // *Arch Dis Child*. 1995. 73(2):100-5.

37. *Christopher JKM, Aleksandr YA, Peng Z, Cristiana A, Kaja MA, Mohsen AK, et al.* (GBD 2019 Risk Factors Collaborators). Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis

for the global burden of disease study 2019 // *Lancet*. 2020. 396:1223-49. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2

38. *Chiaretti S., Vitale A., Cazzaniga G. et al.* Clinicobiological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts // *Haematologica*. 2013. 98(11):1702-1710

39. *Clavel J., Steliarova-Foucher E., Berger C., Danon S., Valerianova Z.* Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Cancer Information System project // *Eur J Cancer*. 2006. 42 (13): 2037-49.

40. *Close A.G., Dreyzin A., Miller K.D. et al.* Adolescent and young adult oncology-past, present, and future // *CA Cancer J Clin*. 2019. 69(6):485-496.

41. *Cordioli M.I., Moraes L., Carvalheira G., Sisdelli L., Alves M.T., Delcelo R., Monte O., Longui C.A., Cury A.N., Cerutti J.M.* AGK-BRAF gene fusion is a recurrent event in sporadic pediatric thyroid carcinoma // *Cancer Med*. 2016 Jul. 5(7):1535-41.

42. *Cui L., Li Z.G., Chai Y.H. et al.* Outcome of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia treated with CCLGALL 2008: the first nation-wide prospective multicenter study in China // *Am J Hematol*. 2018. 93(7):913-920.

43. *Cybulski C., Nazarali S., Narod S.A.* Multiple primary cancers as a guide to heritability // *Int. J. Cancer*. 2014. Vol. 135. № 8. P. 1756-1763.

44. *Da Rocha Paiva Maia R, Filho VW:* Infection and childhood leukemia: Review of evidence // *Rev Saude Publica*. 2013. 47:1172-1185.

45. *De Jong A. E., Morreau H., Van Puijenbroek M., et al.* The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126. № 1. P. 42-48.

46. *Degar B, Isakof M.* Chapter 123 - childhood cancer. In: *Zaoutis LB, Chiang VW, editors. Comprehensive pediatric hospital medicine*. Philadelphia: Mosby; 2007. p. 774-9.

47. *Diessner B.J., Pankratz N., Hooten A.J. et al.* Nearly half of TP53 germline variants predicted to be pathogenic in patients with osteosarcoma are de novo: A report from the Children's Oncology Group // *JCO Precis Oncol*. 2020. 4:1187-1195.

48. *Domingues A., Moore K.J., Sample J., Kharoud H., Marcotte E.L., Spector L.G.* Parental Age and Childhood Lymphoma and Solid Tumor Risk: A Literature Review and Meta-Analysis // *JNCI Cancer Spectr*. 2022 May 2;6(3):pkac040.

49. *Druker H., Zellej K., McGee R. B., et al.* Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient // *Clin. Cancer Res*. 2017. Vol. 23. № 13. P. e91-e97.

50. *Else T.* Association of adrenocortical carcinoma with familial cancer susceptibility syndromes // *Mol. Cell. Endocrinol*. 2012. Vol. 351. № 1. P. 66- 70.

51. *Elysia M.A., Lisa M.F., Rixing X., Kelly C., Dan L., Hannah J.H. et al.* GBD 2019 adolescent young adult cancer collaborators. The global burden of adolescent and young adult cancer in 2019: a systematic analysis for the



- global burden of disease study 2019 // *Lancet Oncol.* 2022 23:27–52. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00581-7
52. Garber J.E., Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 2. P. 276–292. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.042.
53. Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015 Nov 1. PMID: 26913318.
54. Gong Q.Q., Quan D.D., Guo C., Zhang C., Zhang Z.J. Association between maternal breastfeeding and risk of systemic neoplasms of offspring // *Ital J Pediatr.* 2022 Jun 16. 48(1):98.
55. Goss P.E., Strasser-Weippl K., Lee-Bychkovsky B.L., Fan L., Li J., Chavarri-Guerra Y. et al. Challenges to effective cancer control in China, India, and Russia // *Lancet Oncol.* 2014 15:489–538. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70029-4
56. Graubert T.A. A call to action for acute lymphoblastic leukemia // *N Engl J Med.* 2014. 371(11):1064–1066.
57. Grobner S.N., Worst B.C., Weischenfeldt J. et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers // *Nature.* 2018. 555:321–327.
58. Ferrari A., Stark D., Peccatori F.A. et al. Adolescents and young adults (AYA) with cancer: a position paper from the AYA Working Group of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the European Society for Paediatric Oncology (SIOPE) // *ESMO Open.* 2021. 6(2):100096.
59. Feulefack J., Khan A., Forastiere F., Sergi C.M. Parental Pesticide Exposure and Childhood Brain Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Confirming the IARC/WHO Monographs on Some Organophosphate Insecticides and Herbicides // *Children (Basel).* 2021 Nov 28. 8(12):1096.
60. Fiala E.M., Jayakumaran G., Mauguen A. et al. Prospective pan-cancer germline testing using MSK-IMPACT informs clinical translation in 751 patients with pediatric solid tumors // *Nat Cancer.* 2021. 2:357–365.
61. Frank T.S. Hereditary cancer syndromes // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2001. Vol. 125. № 1. P. 85–90.
62. Freedman D.M., Stewart P., Kleinerman R.A. et al. Household solvent exposures and childhood acute lymphoblastic leukemia // *Am J Public Health.* 2001. 91:564–567.
63. Fucic A., Guszak V., Mantovani A. Transplacental exposure to environmental carcinogens: Association with childhood cancer risks and the role of modulating factors // *Reprod Toxicol.* 2017. 72:182–190.
64. Fu X., Xie X., Zhao Y. Neurocognitive function of children with acute lymphoblastic leukemia and long-term disease-free survival and related influencing factors // *Chin J Contemp Pediatr.* 2017. 19(8):899–903.
65. Futreal P.A., Coin L., Marshall M., Down T., Hubbard T., Wooster R., et al. A census of human cancer genes // *Nat. Rev. Cancer.* 2004. Vol. 4. № 3. P. 177–183. DOI: 10.1038/nrc1299
66. Haidong W., Kaja M.A., Mitra A., Mohsen A.K., Hedayat A., Foad A.A., et al. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the global burden of disease study 2019 // *Lancet.* (2020) 396:1160–203. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30977-6
67. Hampel H., Bennett R. L., Buchanan A., et al. Guideline Development Group, American College of Medical Genetics and Genomics Professional Practice and Guidelines Committee and National Society of Genetic Counselors Practice Guidelines Committee. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment // *Genet. Med.* 2015. Vol. 17. № 1. P. 70–8.
68. He J.R., Ramakrishnan R., Hirst J.E. et al. Maternal infection in pregnancy and childhood leukemia: A systematic review and meta-analysis // *J Pediatr* 217:98–109.e8, 2020
69. Heymann S., Delaloge S., Rahal A. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome // *Radiat. Oncol.* 2010. № 5. P. 104. DOI: 10.1186/1748-717X-5-104
70. Hjalgrim L.L., Rostgaard K., Schmiegelow K., Söderhäll S., Kolmannskog S., Vetterranta K. et al. Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries // *J Natl Cancer Inst.* 2003. 95:1539–44. doi: 10.1093/jnci/djg064
71. Houot J., Marquant F., Goujon S., Faure L., Honoré C., Roth M.H. et al. Residential proximity to heavy-traffic roads, benzene exposure, and childhood Leukemia-The GEOCAP study, 2002–2007 // *Am J Epidemiol.* 2015. 182:685–93. doi: 10.1093/aje/kwv111
72. Hui M.R., Min Q.L., Fang F.Z., Xue F.S., Li Y.H. Appendix 2 of GBD dataset. Figshare (2022) // *J Contri.* doi: 10.6084/m9.figshare.19493930
73. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global health data exchange. Accessed September 25, 2020. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
74. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cancer today. Accessed September 25, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>
75. Jastaniah W., Aljefri A., Ayas M., Alharbi M., Alkhayat N., Al-Anzi F., et al. Prevalence of hereditary cancer susceptibility syndromes in children with cancer in a highly consanguineous population // *Cancer Epidemiol.* (2018) 55:88–95. doi: 10.1016/j.canep.2018.05.006
76. Jongmans M.C., Loeffen J.L., Waanders E. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool // *Eur. J. Med. Genet.* 2016. Vol. 59. № 3. P. 116–125.
77. Kakizoe T. Ten years after implementation of cancer control act // *Gan To Kagaku Ryoho.* 2016. 43(9):1023–1026.
78. Kamihara J., Bourdeaut F., Foulkes W.D. et al: Retinoblastoma and neuroblastoma predisposition and surveillance // *Clin Cancer Res.* 2017. 23:e98–e106.
79. Kassebaum N., Kyu H.H., Zoekler L., Olsen H.E., Thomas K., Pinho C. et al. Child and adolescent health from 1990 to 2015: findings from the global burden of diseases, injuries, and risk factors 2015 study // *JAMA Pediatr.* 2017. 171:573–92. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0250

80. Kayode G.A., Adekanmbi V.T. Uthman O.A. Risk factors and a predictive model for under-five mortality in Nigeria: evidence from Nigeria demographic and health survey // BMC Pregnancy Childbirth. 2012. 12:10. doi: 10.1186/1471-2393-12-10

#### References: [1-11]

1. Abdrakhmanov Z.N., Pozdnyakova A.P., Filipenko V.I. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Respubliki Kazakhstan v 1993-1997 gg.* [State of oncology care for the population of the Republic of Kazakhstan in 1993-1997]. Almaty, 1998. 68p. [in Russian]

2. Arzykulov Z.A., Seytkazina G.Zh., Makhataeva A.Zh., et al. *Pokazateli onkologicheskoi sluzhby v Respublike Kazakhstan za 2006 god (statisticheskie materialy)* [Indicators of oncological service in the Republic of Kazakhstan for the year 2006 (statistical materials)]. Almaty, 2007. 56p. [in Russian]

3. Arzykulov Z.A., Seytkazina G.Zh., Zhumashev U.K. *Problemy detskoi onkologii* [Problems in pediatric oncology]. *Sbornik nauchnykh trudov mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Aktual'nye problemy onkologii»* [Collection of scientific papers of the international scientific-practical conference "Current Problems of Oncology"]. Almaty, 2003. pp. 50-52. [in Russian]

4. Arzykulov Z.A. *Onkologicheskaya pomoshch' naseleniyu Respubliki Kazakhstan. Tekushchaya situatsiya i perspektivy* [Oncology care for the population of the Republic of Kazakhstan. Current situation and prospects]. *Materialy IV s"ezda onkologov, radiologov Respubliki Kazakhstan (13-14 sentyabrya 2001 g.)*. [Materials of the IV Congress of Oncologists, Radiologists of the Republic of Kazakhstan] (September 13-14, 2001)]. Almaty, 2001. pp. 4-6. [in Russian]

5. Arzykulov Z.A., Seytkazina G.Zh., Makhataeva A.Zh. *Pokazateli onkologicheskoi sluzhby Respubliki Kazakhstan za 2007 god (statisticheskie materialy)* [Indicators of oncology service in the Republic of Kazakhstan for the year 2007 (statistical materials)]. Almaty, 2008. 66p. [in Russian]

6. Zhumashev U.K. *Onkologicheskaya sluzhba detskogo naseleniya v Kazakhstane* [Oncological service of the children's population in Kazakhstan]. *Vestnik KazNMU*. [Bulletin of KazNMU]. 2012. No.1, pp.131-137. [in Russian]

7. Zhumashev U.K., Toktasyn N.A., Tungyshbaeva N.K., Zhakashova A.M., Kiikbaeva M.M. *Epidemiologiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy u detskogo naseleniya Kazakhstana* [Epidemiology of malignant tumors in the pediatric population in Kazakhstan]. *Vestnik KazNMU*. [Bulletin of KazNMU]. 2013. No.3 (2). pp. 95-102. [in Russian]

8. Zhukovskaya E.V., Bondarenko V.P., Spichak I.I., Sidorenko L.V. *Targetnaya terapiya bol'nykh neurofibromatozom (obzor literatury)* [Targeted therapy in patients with neurofibromatosis (literature review)]. *V mire nauchnykh otkrytii* [In the world of scientific discoveries]. 2017. Vol. 9. No. 4. pp. 205-218. [in Russian]

9. Rummyantsev A.G. *Perspektivy targetnoi terapii ostrykh leikozov u detei* [Perspectives of targeted therapy for acute leukemia in children]. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii*. [Questions of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics]. 2017. Vol. 16. No. 2. pp. 62-74. [in Russian]

10. Rummyantsev A.G. *Rol' gematologii-onkologii i immunologii v razvitiu pediatrii* [The role of hematology, oncology, and immunology in the development of pediatrics]. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii* [Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology]. 2014. 4. pp. 41-47. [in Russian]

11. Sidorenko L.V., Bronin G.O., Brynza E.V., et al. *Organizatsionnye aspekty vosstanovitel'nogo lecheniya bol'nykh s onkologicheskimi i gematologicheskimi zabolevaniyami na osnove opyta Meditsinskogo reabilitatsionnogo nauchnogo tsentra «Russkoe pole»*. [Organizational aspects of rehabilitative treatment for patients with oncological and hematological diseases based on the experience of the "Russian Field" Medical Rehabilitation Scientific Center]. *Pediatricheskii vestnik Yuzhnogo Urala* [Pediatric Herald of the South Ural]. 2015. No. 1. pp. 21-22. [in Russian]

#### Corresponding author:

**Kalieva Aigul Zhanibekovna** - 1 year doctoral student in the specialty "Public Health" NAO "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

**Post address:** Kazakhstan, 010000, Astana, E757 street, 7.

**E-mail:** aigulkaliev07@gmail.com

**Phone:** +770188762723

Получена: 19 Апреля 2023 / Принята: 12 Июня 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.030

УДК 618.173

## ОСОБЕННОСТИ ЗДОРОВЬЯ И ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЖЕНЩИНАМ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Баян И. Имашева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2261-4428>

**Максут А. Камалиев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9947-5417>

**Вячеслав Н. Локшин**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>

**Марина В. Киселева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8464-1726>

**Майраш А. Баймуратова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0219-7874>

**Алма-Гуль Р. Рыскулова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4768-4799>

**Айжан Д. Туреханова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6040-4187>

<sup>1</sup> Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> МКЦР «Persona», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Калужская область, г. Обнинск, Российская Федерация;

<sup>4</sup> Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение.** Менопауза является одним из важнейших событий в жизненном цикле женщины, представляющим собой переход от репродуктивной к нерепродуктивной стадии с последующим наступлением фазы старения. В этот период происходят физиологические изменения, оказывающие негативное влияние на женский организм, вызывая снижение качества жизни и вероятности здорового старения. Охрана здоровья населения старшего возраста занимает приоритетное место в деятельности систем здравоохранения и социальной защиты многих стран.

**Целью** данной обзорной статьи является обобщение сведений литературы об особенностях состояния здоровья женщин менопаузального возраста и проводимых мероприятиях по охране их здоровья.

**Стратегия поиска.** Нами был проведен аналитический обзор источников в открытом доступе из научных баз данных Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library за последние 10 лет (2013-2023 гг.). Для поиска были использованы ключевые слова: «женское здоровье», «менопауза», «скрининг», «профилактика», «медицинская помощь». Публикации, включенные в обзор литературы, были полнотекстовые статьи на русском и английском языках. Всего было проанализировано 312, из них цели исследования и критериям включения соответствовали 82.

**Результаты.** В обзорном материале представлены особенности состояния здоровья женщин старшего возраста и рассмотрены вопросы профилактики, ранней диагностики состояний и заболеваний, возникающих в перименопаузальном периоде. Особое внимание уделено скринингу злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопорозу, а также диагностике расстройств, связанных с менопаузальным переходом. Установлено, что во многих странах разрабатываются различные программы и стратегии для поддержания здоровья и улучшения качества жизни женщин старшего возраста. Но, несмотря на это, существуют ряд проблем в оказании им медицинской помощи, низкой осведомленности населения о профилактических скринингах, отсутствии понимания психологического статуса женщин в период менопаузы.

**Заключение.** На основании проведенного литературного обзора установлено, что основной задачей для проведения мероприятий по улучшению качества жизни населения старшего возраста и снижению риска заболеваний старения являются сочетание просветительской, профилактической, скрининговой и лечебной работы, направленной на решение медицинских, социальных и психологических проблем.

**Ключевые слова:** женское здоровье, менопауза, скрининг, профилактика, медицинская помощь.

Abstract

## FEATURES OF HEALTH AND MEDICAL CARE FOR WOMEN OF OLDER AGE GROUPS. LITERATURE REVIEW

**Bayan I. Imasheva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2261-4428>

**Maksut A. Kamaliev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9947-5417>

**Vyacheslav N. Lokshin**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>

**Marina V. Kiseleva**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8464-1726>

**Mayrash A. Baymuratova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0219-7874>

**Alma-Gul R. Ryskulova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4768-4799>

**Aizhan D. Turekhanova**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6040-4187>

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

<sup>2</sup> MCCR "Persona", Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba is a branch of the FSBI "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, Kaluga Region, Obninsk, Russian Federation;

<sup>4</sup> Kazakh National University named after Al-Farabi, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Menopause is one of the most important events in a woman's life cycle, representing the transition from the reproductive to the non-productive stage with the subsequent onset of the aging phase. During this period, physiological changes occur that have a negative impact on the female body, causing a decrease in the quality of life and the likelihood of healthy aging. The protection of the health of the elderly population occupies a priority place in the activities of health and social protection systems in many countries.

**The purpose** of this review article is to summarize the literature on the peculiarities of the health status of menopausal women and the measures taken to protect their health.

**Search strategy.** We conducted an analytical review of open access sources from the scientific databases Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library over the past 10 years (2013-2023). Keywords were used for the search: "women's health", "menopause", "screening", "prevention", "medical care". The publications included in the literature review were full-text articles in Russian and English. A total of 312 were analyzed, of which 82 met the objectives of the study and the inclusion criteria.

**Results.** The review material presents the features of the health status of older women and discusses the issues of prevention, early diagnosis of conditions and diseases that occur in the perimenopausal period. Special attention is paid to the screening of malignant neoplasms, cardiovascular diseases, osteoporosis, as well as the diagnosis of disorders associated with menopausal transition. It has been established that various programs and strategies are being developed in many countries to maintain the health and improve the quality of life of older women. However, despite this, there are a number of problems in providing them with medical care, low awareness of the population about preventive screenings, lack of understanding of the psychological status of women during menopause.

**Conclusion.** Based on the conducted literature review, it was found that the main task for carrying out measures to improve the quality of life of the elderly population and reduce the risk of aging diseases is a combination of educational, preventive, screening and therapeutic work aimed at solving medical, social and psychological problems.

**Keywords:** women's health, menopause, screening, prevention, medical care.

Түйіндеме

## ЕГДЕ ЖАСТАҒЫ ТОПТАРДАҒЫ ӘЙЕЛДЕРГЕ ДЕНСАУЛЫҚ ЖӘНЕ МЕДИЦИНАЛЫҚ КӨМЕК КӨРСЕТУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

**Баян И. Имашева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2261-4428>

**Мақсұт А. Камалиев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9947-5417>

**Вячеслав Н. Локшин**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>

**Марина В. Киселева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8464-1726>

**Майраш А. Баймұратова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0219-7874>

**Алма-Гүль Р. Рысқұлова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4768-4799>

**Айжан Д. Туреханова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6040-4187>

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

<sup>2</sup> МКЦР «Persona», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> А.Ф. Цыба атындағы медициналық радиологиялық ғылыми орталғы – РФДСМ "ҰМЗО" федералды мемлекеттік бюджеттік мекемесінің филиалы, Калуга облысы, Обнинск қ., Ресей Федерациясы;

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

**Кіріспе.** Менопауза - бұл әйел өмірінің репродуктивтік кезеңінен репродуктивті емес кезеңге ауысуымен, әрі қарай қартаю кезеңінің басталуымен сипатталатын үрдіс болып табылады. Осы кезеңде әйел денесіне теріс әсер ететін физиологиялық өзгерістер орын алады. Бұл өмір сапасының төмендеуіне және сау қартаю ықтималдығының болмауына әкеледі. Егде жастағы халықтың денсаулығын қорғау көптеген елдердің денсаулық сақтау және әлеуметтік қорғау жүйелерінің негізгі қызметтері болып саналады.

**Мақаласының мақсаты** менопаузальды жастағы әйелдердің денсаулық жағдайының ерекшеліктері және олардың денсаулығын сақтау бойынша өткізілетін іс-шаралар туралы мәліметтерді талқылау болып табылады.

**Іздеу стратегиясы.** Біз соңғы 10 жылдағы (2013-2023 жж.) Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library ғылыми дерекқорларынан ашық қолжетімді дереккөздерге аналитикалық шолу жасадық. Іздеу үшін "әйелдер денсаулығы", "менопауза", "скрининг", "алдын алу", "медициналық көмек" сияқты кілт сөздері пайдаланылды.

Әдебиеттерді шолуға енгізілген басылымдар орыс және ағылшын тілдеріндегі толық мәтінді мақалалар болды. Барлығы 312 мақала талданып, оның ішінде зерттеу мақсаттары мен қосу критерийлері 82 мақала сәйкес келді.

**Нәтижелер.** Бұл әдеби шолуда егде жастағы әйелдердің денсаулық жағдайының ерекшеліктері және перименопауза кезеңінде пайда болатын жағдайлар мен ауруларды алдын алу, ерте диагностикалау мәселелері қарастырылады. Сонымен қатар қатерлі ісіктерге, жүрек-қан тамырлары ауруларына, остеопорозға скрининг жасау шараларына және менопаузаға байланысты бұзылуларды диагностикалауға ерекше назар аударылады. Көптеген елдерде егде жастағы әйелдердің денсаулығын сақтау және өмір сүру сапасын жақсарту үшін әр түрлі бағдарламалар мен стратегиялар әзірленіп жатқаны анықталды. Бірақ бұған қарамастан, оларға медициналық көмек көрсетуде, профилактикалық скринингтер туралы халықтың хабардарлығының төмендігінде, менопаузадағы әйелдердің психологиялық мәртебесін түсінбеуде бірқатар мәселелер бар екендігі анықталды.

**Қорытынды.** Жүргізілген әдеби шолу негізінде егде жастағы халықтың өмір сүру сапасын жақсарту және қартаю ауруларының қаупін азайту жөніндегі іс-шараларды өткізудің негізгі міндеті медициналық, әлеуметтік және психологиялық мәселелерді шешуге бағытталған ағартушылық, профилактикалық, скринингтік және емдеу жұмыстарының үйлесімі болып табылатыны анықталды.

**Түйінді сөздер:** әйелдер денсаулығы, менопауза, скрининг, алдын алу, медициналық көмек.

#### Библиографическая ссылка:

Имашева Б.И., Камалиев М.А., Локшин В.Н., Киселева М.В., Баймуратова М.А., Рыскулова А.Р., Туреханова А.Д. Особенности здоровья и оказания медицинской помощи женщинам старших возрастных групп. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 3(Т.25). С. 235-246. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.030

Imasheva B.I., Kamaliev M.A., Lokshin V.N., Kiseleva M.V., Baymuratova M.A., Ryskulova A.R., Turekhanova A.D. Features of health and medical care for women of older age groups. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 235-246. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.030

Имашева Б.И., Камалиев М.А., Локшин В.Н., Киселева М.В., Баймуратова М.А., Рыскулова А.Р., Туреханова А.Д. Егде жастағы топтардағы әйелдерге денсаулық және медициналық көмек көрсету ерекшеліктері. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 235-246. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.030

#### Введение.

Менопаузальный переход знаменует собой период физиологических изменений, когда женщины приближаются к репродуктивному старению [62]. Основной процесс менопаузы связан со старением яичников, приводящим со временем к изменению в гипоталамо-гипофизарно-яичниково-маточной системе. Хронологическое старение вызывает у женщин менопаузального возраста фенотипические, метаболические и биохимические изменения, которые могут вызывать снижение качества жизни и здорового старения [67]. Средний возраст наступления менопаузы в мире варьируется в пределах 44,6–55 лет: в Европе составляет 54 лет, в Северной Америке – 51,4 года, в Латинской Америке – 48,6 года и Азии – 51,1 года [21]. В Республике Казахстан (РК) средний возраст наступления естественной менопаузы равен 51±5,34 года [7]. В статистическом докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [80] отмечается, что с 2000-го по 2016-й средняя продолжительность жизни при рождении на планете выросла с 66,5 до 72 лет. У мужчин она составила 69,8 года, у женщин — 74,2 года. Причем наблюдается неуклонный рост ожидаемой продолжительности жизни женщин [24,61]. В 2019 г. число людей в возрасте 60 лет и старше составило 1 млрд человек, а к 2050 г. эта цифра вырастет до 2,1 млрд человек [79]. По прогнозу, к 2025 г. число женщин в постменопаузе достигнет 1,1 миллиарда по всему миру [71]. По данным UNFPH, в Казахстане в 2019 г. число женщин в возрасте 65-69 лет было больше в 1,5 раза, чем мужчин, а в 70 лет и старше – в 2 раза, несмотря на то, что смертность женщин в возрасте 60-69 лет на 16% больше, чем

мужчин этого возраста [74]. Увеличение продолжительности жизни людей соответственно ведет к росту числа людей с хроническими заболеваниями и риску возникновения онкологической патологии [78]. Женщины менопаузального возраста более уязвимы к сердечно-сосудистым заболеваниям, остеопорозу, урогенитальным расстройствам, эстроген-чувствительным злокачественным новообразованиям, вазомоторным симптомам, когнитивным проблемам [20,48]. В результате, данная ситуация способна привести к значительной нагрузке на семью и общество в целом, что потребует от государства усилить деятельность по охране здоровья и повышению качества жизни людей старшего и пожилого возраста, включая внимание на проблеме организации высококвалифицированной медицинской помощи женщинам менопаузального возраста, где особенная роль отводится врачам акушерам-гинекологам.

**Целью** данной обзорной статьи является обобщение сведений литературы об особенностях состояния здоровья женщин менопаузального возраста и проводимых мероприятиях по охране их здоровья.

**Стратегия поиска.** Нами был проведен аналитический обзор источников в открытом доступе из научных баз данных Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library за последние 10 лет (2013-2023 гг.). Для поиска были использованы ключевые слова: «женское здоровье», «менопауза», «скрининг», «профилактика», «медицинская помощь». Всего было проанализировано 312, из них цели исследования и критериям включения соответствовали 82. Исключены были 230 статьи по причинам: 1) дубликаты - 45; 2) несоответствие теме исследования – 116; 3) газетные публикации, описание

клинических случаев, личные сообщения – 69. *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.

#### **Результаты и обсуждение.**

Переход к менопаузе – это физиологический регрессивный процесс, который может длиться более десяти лет [50]. Именно в этот период у многих женщин происходят физиологические и психологические изменения: вазомоторные (приливы, ночные поты), соматические (головные боли, боли в суставах и мышцах), когнитивные (нарушение концентрации внимания, забывчивость), мочеполовые (сухость влагалища, учащенное мочеиспускание, изменения половой сферы), психологические (бессонница, перемены настроения, тревога, раздражительность) изменения [43]. В данный период происходят обменно-эндокринные расстройства, представляющие собой опасность для здоровья женщин, проявляясь в таких заболеваниях, как остеопороз, инсульт, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, риск развития онкологических заболеваний [2,9,43]. Большинство симптомов не являются смертельными, но они могут способствовать потере трудоспособности, нарушению психосоциальной адаптации в семейной, профессиональной и интеллектуальной сферах жизни, а порой приводить к инвалидизации. Смертность от поздних осложнений менопаузального синдрома в развитых странах достигает 25,8% [7], что свидетельствует о необходимости разработки комплекса мероприятий по охране здоровья, поддержанию трудоспособности и повышению качества жизни женщин в пери- и постменопаузе.

Учитывая сложившуюся ситуацию в мире, ВОЗ с целью укрепления здоровья населения старшего возраста реализует с 2002 г. стратегическую программу «Активное долголетие», где главной политикой является профилактика возраст-ассоциированных заболеваний на протяжении всей жизни [78]. Данная концепция нашла продолжение и была дополнена в 2017 г. следующей программой ВОЗ «Глобальная стратегия и план действий по старению и здоровью», в которой основными детерминантами являются: укрепление здоровья, профилактика заболеваний, скрининг злокачественных новообразований, доступность лечебных услуг, укрепление службы психического здоровья, поддержка здорового образа жизни, приверженность к медицинским назначениям [5]. Казахстан также активно внедряет политику активного долголетия, адаптируя ее к меняющимся демографическим, экономическим, экологическим, социальным и политическим условиям страны [12]. Ассамблея Организации Объединенных Наций утвердила программу «Десятилетие здорового старения 2020-2030 гг.», направленную на создание благоприятных условий для пожилых людей, а также обеспечение комплексного медицинского обслуживания и долгосрочного ухода за людьми старшего возраста [29]. В

РК, который входит в группу стран с ускоренными темпами процесса старения населения, также осуществляются на государственном уровне всесторонние меры по максимально возможному решению проблем пожилых людей, связанных со здоровьем [6]. Формирование и реализация комплексной государственной политики в отношении семьи, равенства женщин и мужчин в контексте Концепции семейной и гендерной политики в РК до 2030 года возложено на Национальную комиссию по делам женщин и семейно-демографической политике при Президенте РК.

В совершенствовании системы охраны здоровья женщин много внимания уделяется усилению профилактической помощи за счет различных программ скрининга, способных предотвратить многие хронические и онкологические заболевания, вызывающие повышенную заболеваемость и смертность в постменопаузальный период [11,58].

#### **Рак молочной железы.**

Согласно прогнозам, Американского онкологического сообщества, в США 83% случаев рака молочной железы (РМЖ) и 91% случаев смерти от РМЖ приходится на возраст 50 лет и старше [34]. В РК за период 2015-2019 гг. смертность от РМЖ снизилась в 1,3 раза. Однако, отмечаются высокие показатели заболеваемости РМЖ в возрастной группе 55-64 лет (первое место), 45-54 лет (второе место) и 65-74 лет (третье место) [13]. Аналогичная ситуация относительно высоких уровней заболеваемости РМЖ наблюдается и в других странах: в Прибалтике, Армении, Киргизии [1].

В 2018 г. VI Глобальный Саммит «Глобальная инициатива по охране здоровья груди» принял программу по раннему выявлению и диагностике РМЖ, в которой отмечено, что успех и реализация программы во многом зависит от грамотности и технической подготовки специалистов, информированности пациентов, а также финансирования здравоохранения государством. Наличие блока в одном из вышеуказанных звеньев приведет к задержке постановки диагноза, запущенности стадии рака, несвоевременному лечению или отсутствию необходимых ресурсов для лечения [35].

Проведение маммографии является золотым стандартом для раннего выявления РМЖ. Причем, возраст является важным фактором при принятии решения о том, когда следует проходить скрининг, поскольку заболеваемость РМЖ увеличивается с возрастом. Чувствительность и специфичность маммографии более сильно зависят от возраста у пожилых женщин, чем у молодых [60]. Большинство международных организаций (ВОЗ, Американское онкологическое общество, Американский колледж акушер-гинекологов, Европейское общество) рекомендуют проводить маммографический скрининг женщинам в возрастной группе 40-74 лет с частотой 1 раз в 2 года [59,63,69].

В РК скрининг на РМЖ начат в 2008 г. и предусматривал проведение маммографии у женщин в возрасте от 50 до 70 лет. Согласно приказу Министра здравоохранения РК от 2 ноября 2020 года № 21572, внесено изменение в возрастной порог и скрининг стали проводить, начиная с возраста 40 до 70 лет 1 раз в 2 года в связи с омоложением данной патологии [8,10].

В настоящее время применяется новый тип маммографии, называемый цифровой томосинтез молочной железы (квази-трехмерное 3D сканирование), преимуществом которого является выявление более мелких инвазивных опухолей во всех возрастных группах [27,45].

Однако, несмотря на усилия по раннему выявлению РМЖ во всем мире, все же сохраняются барьеры для проведения скрининга и множество психосоциальных и культурных проблем, которые требуют поиска новых управленческих решений [82]. В своей статье А.В. Вазенин и соавторами обсуждают проблему барьеров в прохождении скрининга РМЖ в сельской местности России и необходимость совершенствования онкологической помощи. Согласно данным исследования, несмотря на ежегодные диагностические мероприятия РМЖ был впервые выявлен в 24% случаях лишь на III–IV стадиях. Перечислены причины позднего выявления РМЖ: недостаточный объем лечебно-диагностических мероприятий, низкая онкологическая настороженность населения, дефицит медицинских кадров на уровне ПМСП. Также авторы указали тот факт, что заподозрить опухоль могли лишь 12,7% акушеров-гинекологов и 16,6% фельдшеров смотровых кабинетов, что показывает низкий уровень грамотности медицинского персонала [4].

Таким образом, для раннего выявления РМЖ недостаточны только разработка и внедрения различным программ скрининга. Необходимы систематизация и регулярность повышения профессиональной подготовки медицинских работников, внедрение новых моделей в систему организации онкологической службы, повышение грамотности населения путем открытия дополнительных центров по борьбе с злокачественными новообразованиями, расширение практики «командной» работы с привлечением врачей смежных специальностей (маммолог, онколог, рентгенолог, терапевт и др.), разработка новых экономических подходов в части финансовой мотивации молодых врачей для работы в сельской местности с позиции приоритетности онкологической диагностики, профилактики и лечения, как ключевой составляющей общественного здравоохранения.

#### **Рак шейки матки.**

По оценкам Международного агентства по изучению рака GLOBOCAN, в мире ежегодно регистрируется около 604000 новых случаев рака шейки матки (РШМ), при этом 342000 человек умирают от него [18]. У женщин в возрасте 65 лет и старше смертность от РШМ колеблется от 40 до 50% [26].

Знание об эпидемиологии вируса папилломы человека (ВПЧ) и его роли в возникновении РШМ привело ВОЗ к разработке трехкомпонентной стратегии вмешательства 90%-70%-90%, где конечной целью видится глобальное искоренение РШМ до 2030 г. во всем мире. Согласно данной стратегии, 90% девочек должны быть полностью привиты против ВПЧ к возрасту 15 лет, 70% женщин – пройти скрининг ВПЧ к возрасту 35 и 45 лет, 90% женщин с поражением шейки матки получают лечение и уход [36]. Европейское общество гинекологической онкологии также, как и ВОЗ настоятельно рекомендует проводить регулярный скрининг на ВПЧ каждые 5-10 лет у женщин в возрасте

35-65 лет, который снижает риск развития РШМ на 80% [41]. Данных рекомендаций уже придерживаются в Нидерландах, Финляндии, Италии, Швеции, Великобритании и Турции, в которых скрининг на ВПЧ проводится на национальном или региональном уровнях. А в странах Латинской Америки (Аргентина, Чили, Мексика) только начали внедрение программ скрининга на ВПЧ [51].

В США Американское онкологическое общество, Целевая группа профилактических служб предлагают 3 возможные стратегии скрининга РМЖ у женщин в возрасте 25-65 лет:

- 1) первичное тестирование на ВПЧ каждые 5 лет;
- 2) цитологическое исследование каждые 3 года;
- 3) совместное тестирование (тестирование на ВПЧ в сочетании с цитологическим исследованием) каждые 5 лет [31].

Согласно последним данным ВОЗ, несмотря на уровень, с которым РШМ диагностируется у женщин во всем мире, есть страны, где миллионы женщин никогда не проходили скрининг РШМ, и умирают преждевременно, не имея доступа к качественному и эффективному медицинскому обслуживанию [19,66]. В частности, исследования, проведенные в Южной Африке и других странах с низким и средним уровнем дохода, показали, что отсутствие адекватных знаний о РШМ и программах скрининга может негативно повлиять на вероятность доступа женщин к таким программам [52]. *Osei E.A. и соавторы* утверждают, что для проведения скрининга РШМ в странах Африки к югу от Сахары не хватает оборудования и расходных материалов [55]. *Tsu* и соавторы считают, что проблемой, связанной с программами скрининга в странах с низким доходом, является также отсутствие маршрутизации пациентов, которые часто теряются в последующем наблюдении [73].

Отсутствие должной медицинской грамотности в вопросах ранней диагностики РШМ – это проблема и нашей страны и несомненно, что современные информационные технологии здравоохранения способны минимизировать этот пробел в знаниях населения.

#### **Рак тела матки.**

По последним отчетным данным, рак эндометрия (РЭ) занимает 6 место среди всех злокачественных новообразований женских органов. В 2022 г. в мире зарегистрировано 66200 (7%) новых случаев рака и 13030 (5%) смертей от РЭ [65]. В большинстве случаев РЭ возникает и регистрируется у женщин в постменопаузе старше 50 лет [49]. В РК РЭ чаще встречается в возрасте 60-69 лет [3]. В 90% случаев РЭ протекает на фоне аномальных маточных кровотечений (АМК), а в 10% случаев может протекать бессимптомно у женщин пери- и постменопаузального возраста [64].

Американский колледж акушеров и гинекологов рекомендует в качестве первой линии ранней диагностики РЭ использовать трансвагинальное УЗИ (ТВУЗИ) с оценкой толщины эндометрия у женщин постменопаузального возраста. Пороговые значения толщины эндометрия менее 4 мм при ТВУЗИ указывают на низкую вероятность РЭ. В случае обнаружения гиперплазированного эндометрия (более 4 мм) следует проводить гистологическое исследование эндометрия [23].



Известно, что факторами риска развития РЭ являются: возраст, ожирение, заместительная гормональная терапия (ЗГТ), отсутствие беременностей, сопутствующие заболевания (синдром поликистозных яичников, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия), которые следует учитывать при сборе анамнеза при оценке постменопаузального кровотечения [33]. Данную позицию придерживается и Европейское общество гинекологической онкологии (ESGO) по ведению пациентов с карциномой эндометрия менопаузального возраста. Авторы уверяют, что успех профилактики и лечения РЭ зависит от междисциплинарного ведения данной категории пациенток. Все женщины должны быть проинформированы о рисках и симптомах РЭ. Европейский комитет акцентирует внимание на необходимости регулярных занятий физической активностью (упражнениями), ведения активного образа жизни, позволяющим изменить качество жизни, минимизируя обострения соматических заболеваний [28].

Итальянские ученые делятся наблюдениями о том, что после исключения РЭ или лечения диагностированного РЭ следующий этап должен быть направлен на улучшение качества жизни пациента. Для надежной оценки качества жизни, психологического благополучия или сексуальной функции рекомендуется использовать проверенные психометрические инструменты, такие как SF-36, WBQ-12 или FSFI. Они предложили трехэтапный мультидисциплинарный подход к РЭ женщин в перименопаузе, который включает:

1 шаг – оценить заболевание по качеству жизни с помощью специальных опросников, например, краткого опроса здоровья (SF-36) или многоатрибутной шкалы менорагии (MMAS);

2 шаг – обеспечить достоверную постановку диагноза и определить наиболее подходящий терапевтический вариант в соответствии с предпочтениями пациента;

3 шаг – обеспечить адекватную психологическую поддержку, особенно для женщин с онкологическим диагнозом [75].

#### **Колоректальный рак.**

По данным научной литературы, заболеваемость от колоректального рака (КРР) чаще встречается у мужчин, а в 10-15% случаев у женщин в возрасте 55 лет и старше. Возраст, ожирение, ограниченные физические нагрузки, диеты с высоким содержанием красного мяса, генетическая предрасположенность являются главными факторами риска развития КРР. Скрининг снижает заболеваемость и смертность от КРР [77].

Американское онкологическое общество и Целевая группа по профилактическим услугам США (USPSTF) рекомендуют начинать скрининг у женщин в возрасте от 45 до 75 лет с помощью высокочувствительного анализа кала [25]. Согласно их рекомендациям, положительный результат анализа кала должен сопровождаться своевременно выполненной колоноскопией [25,44]. Однако многие пациенты отказываются от прохождения колоноскопии из-за страха и тревоги по поводу процедуры, отсутствия грамотности о важности проведения данной процедуры для диагностики злокачественного образования прямой

кишки [25]. *Fendrick A.M. и соавторы* в своем исследовании показали, что барьером в прохождении колоноскопии являются и медицинские работники, которые своевременно забывали сообщать пациентам о положительном тесте кала и их неспособности квалифицированно проконсультировать пациентов о предстоящей диагностической процедуре. Учитывая данную проблему, *Эти же авторы* предлагают разработать навигационные программы КРР на уровне первичной медицинской помощи, где медицинский персонал отслеживал бы пациентов с положительным тестом кала и связывался бы с пациентами по телефону, чтобы назначить необходимые медицинские процедуры с целью повышения приверженности последующему наблюдению [30]. Следовательно, повышение грамотности населения в вопросах необходимых диагностических манипуляций и разработка маршрутизации пациентов должны стать приоритетными направлениями общественного здравоохранения.

#### **Сердечно-сосудистые заболевания.**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти и инвалидности среди женщин старше 50 лет, превышая число смертей от злокачественных новообразований, сахарного диабета и хронических заболеваний нижних дыхательных путей вместе взятых [72]. Менопауза характеризуется недостатком гормонов яичников, за которым часто следует дисфункция вегетативной модуляции сердечно-сосудистой системы. Эти изменения связаны с усилением симпатического влияния на сердце и сосудистые русла и уменьшением влияния блуждающего нерва на сердце. Оба фактора связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском и смертностью в этой популяции. Руководство Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации (ACC/AHA) и Целевая группа профилактических служб США рекомендуют проводить скрининг факторов риска ССЗ каждые 3-5 лет женщинам в возрасте 40-70 лет. В качестве методов скрининга рекомендуется использовать оценку гликемического теста, липидного профиля (общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности), артериального давления, измерения индекса массы тела и окружности талии [15].

Несмотря на приведенные данные, большинство женщин не считает ССЗ важной причиной для беспокойства и не обладает достаточной информацией об их высоком риске. Вместе с тем, многие женщины крайне обеспокоены относительно возможности развития у них рака молочных желез, убежденно считая это заболевание ведущей причиной смертности. К сожалению, именно ССЗ, а не рак, являются ведущей причиной смертности женщин в развитых странах [37].

Таким образом, самым эффективным и доступным методом общественного здравоохранения в условиях ПМСП по-прежнему остается взаимодействие врача с пациентом на основе диалога и повышения грамотности его в вопросах профилактики ССЗ.

#### **Остеопороз.**

Постменопаузальный остеопороз поражает 10,2% женщин старше 50 лет и ожидается, что к 2030 году этот

показатель возрастет до 13,6%. Переломы позвонков являются наиболее распространенными остеопорозными переломами, две трети которых протекают бессимптомно и проявляются как случайные находки на рентгенограммах [22]. Профилактика переломов является одним из приоритетов общественного здравоохранения во всем мире [32]. Зарубежные коллеги предлагают в качестве скрининга на остеопороз проводить двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию для всех женщин в возрасте 65 лет и старше [39]. А Фонд здоровья костей и остеопороза (BNOF) с целью раннего выявления субклинических переломов позвонков рекомендует проводить денситометрию у женщин в возрасте 50 лет и старше. Пациентам с высоким риском переломов рекомендуется начать лечение антирезорбтивной терапией препаратами бисфосфонат и деносуаб; поддерживать диету с адекватным потреблением кальция (1200 мг/день для женщин  $\geq$  51 года); проводить мониторинг уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови; консультировать пациентов о риске остеопороза с возрастом [47].

Несмотря на эти достижения, в уходе за пациентами сохраняется тревожный пробел. Пациенты из группы риска часто не проходят скрининг для установления вероятности перелома и не получают информацию о профилактике переломов. Больше всего беспокоит то, что у большинства женщин с высоким риском перелома (переломов) диагноз не ставится и они не получают эффективных методов лечения [39]. Таким образом, метод денситометрии на уровне ПМСП способен значительно увеличить выявляемость остеопороза с ранней коррекцией состояния пациента и вероятность улучшения качества жизни.

#### **Мочеполовой синдром менопаузы.**

Мочеполовой синдром менопаузы (МСМ) поражает примерно от 27% до 84% женщин в постменопаузе и может значительно ухудшить здоровье, сексуальную функцию и качество жизни [38,56]. МСМ включает: генитальные симптомы (сухость, жжение, зуд, раздражение, кровотечение), половые симптомы (диспареуния и другие сексуальные дисфункции) и мочевые симптомы (дизурия, учащенное мочеиспускание, императивные позывы, рецидивирующие мочевые инфекции) [54]. Из доступной литературы известно, что женщины старшего возраста, имея такие проблемы урогенитального тракта, не знали к кому обратиться и стыдились задавать вопросы интимного характера, а врачи первичного звена, в свою очередь, не могли оказать своевременную квалифицированную помощь. Так в исследовании, проведенном в клинике женского здоровья университетской больницы третичного уровня Сан-Паулу (Бразилия), включавшем 242 женщины в климактерическом периоде от 40 до 65 лет, у 74,5% были выявлены невоспалительные заболевания женских половых органов, у 24,3% – болезни мочевыводящих путей, у 1,2% – воспалительные заболевания женских органов малого таза. Авторы указывают, что данные заболевания, составившие 54,3% – это случаи низкой сложности. Их диагностикой и лечением допустимо было заниматься на первом уровне оказания медицинской помощи, не обращаясь к помощи медицинских организаций вторичного и третичного уровня [70].

Таким образом, считается очевидной роль повышения квалификации и обучения медицинских работников первичного уровня здравоохранения путем расширения знаний и умений в вопросах диагностики невоспалительных заболеваний и урогенитальной дисфункции в менопаузальном периоде.

Другой проблемой пациентов в постменопаузальном периоде является несостоятельность слизистой урогенитального тракта. Согласно литературным данным, урогенитальное старение (сухость, жжение, зуд, раздражение, кровотечение) является известной проблемой, которую можно предотвратить при раннем распознавании признаков и симптомов [57]. Большинство женщин в постменопаузе имеют признаки вульвагинальной атрофии (ВВА) (сухость, зуд, жжение), которые, к сожалению, определяются лишь при физикальном обследовании женщин по поводу других заболеваний. Менее половины населения в постменопаузе не сообщают о симптомах ВВА как отдельно беспокоящих заболеваниях [56]. Отсутствует понимание здоровья влагалища, а пожилые женщины не так легко обсуждают симптомы ВВА, так как сексуальное здоровье является деликатной темой [54]. Кроме того, считается, что это состояние является преходящим и воспринимается частью естественного старения [46]. По итогам опроса зарубежных исследователей, вновь выявлена медицинская неграмотность населения в отношении собственного здоровья. В исследовании, проведенном в Латинской Америке (Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) среди женщин в возрасте 55-65 лет, у более половины опрошенных (57%) установлены симптомы ВВА. Только 6% из всей когорты связывали симптомы ВВА непосредственно с менопаузой, а 71% не считали это состояние хроническим, в результате чего многие женщины не получали эффективного лечения. Большинство участников опроса (92%) были готовы обратиться за советом к соответствующим специалистам здравоохранения, а 61% чувствовали бы себя комфортно, если поговорили бы об этом со своим лечащим врачом [53]. По итогам опроса Women's EMPOWER, проведенным в США у женщин с ВВА, пациенты неохотно обсуждали вагинальные или половые симптомы со своими врачами. 47% пациентов чувствовали себя некомфортно и смущались по поводу данной темы, 59% думали, что медицинские работники не захотят слышать об их вагинальных проблемах. Тем не менее, женщины так же, как и в опросе VIVA (Латинская Америка), указали на сильное желание получить точную медицинскую информацию о ВВА от своих медицинских работников и готовность узнать [46].

Таким образом, существует необходимость соответствующего обучения женщин и медицинских работников с предоставлением средств коммуникации для облегчения «неудобного» диалога, а также поиска решений с устранением барьеров, препятствующих взаимодействию между пациентом и врачом по вопросам сексуального здоровья.

#### **Вазомоторные нарушения.**

Симптомы вазомоторных нарушений являются одной из основных проблем, связанных с менопаузой, по поводу которых почти 80% женщин во всем мире обращаются за медицинской помощью [42,43]. Согласно научному

исследовании здоровья женщин (The Study of Women's Health Across the Nation – SWAN), включавшим 3302 женщин различной национальности, средняя продолжительность вазомоторных нарушений у европейских женщин составляет 8,9 года, у афроамериканок и латиноамериканок – 10,1, у китайок – 6,5, у японок – 5,4 [16].

В Национальном обзоре здоровья и благополучия США, сообщалось, что среди женщин в возрасте 40-64 лет самыми распространенными вазомоторными симптомами явились: приливы – 87,4% и ночная потливость – 66,6%, за которыми следует бессонница – 60% женщин в менопаузе. Исследования показали значительную связь между образовательным статусом и симптомами менопаузы [76]. Данную гипотезу о связи социального статуса женщины и возникновением вазомоторных нарушений чуть позже подтвердили в своем исследовании индийские ученые. Было обнаружено, что в постменопаузе женщины без образования, с низким социально-экономическим статусом, домохозяйки имели более высокие показатели нарушений вазомоторной области [81]. Напротив, *Smail L. и соавторы* [68] в своем исследовании среди эмиратских женщин в возрасте 40-64 лет сообщили об отсутствии существенной связи возникновения менопаузальных симптомов с социальным статусом. Менопаузальные нарушения возникали у всей когорты исследуемых, и частыми симптомами явились: вазомоторные нарушения – 61%, психические симптомы – 48,8%, сексуальные симптомы – 33,3% [68]. В другом исследовании, проведенном в Египте, *S. Kamal и соавт.* (2017) обнаружили, что 82,1% египетских женщин в постменопаузе испытывают дискомфорт в суставах и мышцах, 69,6% – физическое и умственное истощение, 53,6% – приливы [40]. В этой связи считаем целесообразным на основании более углубленного обследования женщин в постменопаузе разработать эффективные программы профилактики вазомоторных нарушений для организации помощи на уровне ПМСП. Другой не менее важной составляющей обеспечения достойного качества жизни женщин считаем социальную поддержку. Социальная поддержка оказывает существенное влияние на снижение симптомов менопаузы или действует как буферный механизм для облегчения психологического стресса на этом ключевом этапе жизни женщины [17].

В исследовании, проведенными *Aloufi B. и соавторами*, доказано, что социальная поддержка является важным предиктором симптомов менопаузы. Результаты исследования, включавшего более трехсот саудовских женщин с симптомами менопаузы (физическое и психическое истощение, дискомфорт в суставах и мышцах, раздражительность) в возрасте от 45 до 65 лет, показали, что 42,5% участников имели умеренную социальную поддержку, 34,8% – высокую, а 22,7% – низкую. В дополнении саудовские женщины высказали мнение о том, что им бы хотелось получать больше социальной помощи от медицинских работников в виде советов и консультаций [14]. Текущее исследование показывает, что социальная поддержка может помочь облегчить или уменьшить многие неприятные симптомы менопаузы. Таким образом, разработка социальных мероприятий и введение в структуру ПМСП штатного

психолога для пациенток в периоде менопаузы является целесообразным.

**Заключение:** На основании проведенного литературного обзора установлено, что несмотря на разработки различных программ по укреплению здоровья и внедрение различных скринингов все же остаются препятствия для их реализации, в числе которых низкая грамотность населения об эффективности скрининга, ограниченная доступность диагностических центров, проводящих профилактические мероприятия, наличие страха у пациентов при прохождении диагностических процедур, недостаточная квалификация медицинских работников, низкая информированность о расстройствах и заболеваниях, связанных с менопаузальным переходом, отсутствие понимания у врачей психологического статуса женщин старшего возраста. Залогом успеха в улучшении медицинского обслуживания и повышении качества жизни женщин в менопаузальный переход является сочетание просветительской, профилактической и терапевтической работы акушеров-гинекологов с тесным взаимодействием с врачами смежных специальностей (психотерапевтом, эндокринологом, онкологом, урологом, нефрологом, кардиологом и др.). Повышение медицинской грамотности женщин менопаузального возраста с учетом их потребностей также является главной задачей здравоохранения во всем мире.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной мере принимали участие в поиске и проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** не проводилось.

**Сведения о публикации:** Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

#### **Литература:**

1. Балмагамбетова Ф.К., Нурғалиева Р.Е., Тухватшин Р.Р., Жексенова А.Н., Калдыбаева А.Т., Аманжолқызы А., Булекова З.С. Современные аспекты эпидемиологии рака молочной железы: обзор литературы // *West Kazakhstan Medical Journal*. 2020. 62(2). С.125–133.
2. Бегахмедов Ш. П., Надирова Л.Ш., Никифорова А.Б., Лапочкина Н.П. Факторы риска развития рака молочной железы // *Материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках XIII областного фестиваля "Молодые ученые"*, Иваново, 10–14 апреля 2017. Т.1. С. 262-263.
3. Бокаева М.И., Жабагин К.Т., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Юровская О.А., Кумаров Г.К., Руслан А.Н., Омирбаева А.С., Мур М.А. Заболеваемость и смертность от рака эндометрия в Республики Казахстан за 5 летний период (с 2012 по 2016гг) // *Наука и Здравоохранение*. 2018. 2(20). С. 67-77.
4. Важенин А.В., Ворошина Н.В., Доможирова А.С. Организационные аспекты с появлением диагностики злокачественных новообразований визуальных проявлений в сельском муниципальном районе //

Вестник российской академии медицинских наук *Vramn*. 2020. 75(3). С. 234–239. doi:10.15690/vramn1322

5. Глобальная стратегия и план действий по проблеме старения и здоровья на 2016-2020 гг. // Женева: Всемирная Организация Здравоохранения. 2016. WHA69.3. С.6. URL: <https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikaczii/zdorove-licz-starshego-vozrasta/2741.html> (дата обращения: 20.03.2023).

6. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020-2025 годы // Постановление Правительства Республики Казахстан от 26 декабря 2019 года № 982. URL: <https://primeminister.kz/ru/gosprogrammy/gosudarstvennaya-programma-razvitiya-zdravoohraneniya-respubliki-kazahstan-na-2020-2025-gody-9112319> (дата обращения: 20.03.2023)

7. Мустафина Г.Г. Практика ведения пациенток, страдающих климактерическим синдромом (результаты наблюдательного, многоцентрового исследования «LADY» в Республике Казахстан) // *J. Med.* 2014. 147(9). С. 1–9.

8. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30.10.2020 года № ҚР ДСМ-174/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 2 ноября 2020 года №21572 // Об утверждении целевых групп лиц, подлежащих скрининговым исследованиям, а также правил, объема и периодичности проведения данных исследований. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021572> (дата обращения: 24.03.2023).

9. Протасова А.Э., Солнцева И.А., Вандеева Е.Н. Кровотечение из половых путей на фоне менопаузальной гормональной терапии. Всегда ли это рак эндометрия? Как выбрать правильную тактику обследования и ведения пациентов? // *Гинекология*. 2020. 22(5). С. 37–43.

10. Рахимова М.Н., Уразаева С.Т., Бегалин Т.В. Эпидемиология рака молочной железы в странах СНГ и Республике Казахстан (литературный обзор) // *West Kazakhstan Med. J.* 2019. 1(61). С. 46–55.

11. Руководство по ранней диагностике рака (Guide to cancer early diagnosis). Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018. С. 38. ISBN 978-92-4-451194-7. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272264> (дата обращения 09.03.2023).

12. Сидоренко А.В. Политика активного, здорового и достойного долголетия для Казахстана. 2020. С.60. URL: <https://www.google.com/search?> (дата обращения: 17.04.2023).

13. Чертищева И.Л., Ли В.Е., Масадыков А.С., Шалгумбаева Г.М., Сайдуалиев Д.Н., Бекежан А.Б. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в Казахстане за 2015-2019 годы // *Наука и Здравоохранение*. 2021. 2(23). С.148-154. doi: [10.34689/SH.2021.23.2.016](https://doi.org/10.34689/SH.2021.23.2.016)

14. Aloufi B., Hassani N.S. The association of menopausal symptoms and social support among saudi women at primary health care Centers in Taif, Saudi Arabia // *Cureus*. 2022. 14(6). P.122-126.

15. Arnett D. K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. ACC/AHA Guideline on the primary prevention of

cardiovascular disease // *Circulation*. 2019. 140(11). P.596–646. doi: [10.1161/CIR.0000000000000678](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678)

16. Avis N. E., Crawford S.L., Bromberger J., Everson-Rose S. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition // *JAMA Intern. Med.* 2015. 175(4). P. 531–539. doi: [10.1001/jamainternmed.2014.8063](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063)

17. Barkoot S., Saeed A., AlMetrek M., AlShahrani S., Al Homedi H. et al. The quality of life of and social determinants affecting menopausal women in Aseer's Healthy Cities in Saudi Arabia: a cross-sectional study // *Cureus*. 2022. 14(11). P.931-942. doi:10.7759/cureus.31942

18. Bhatla N., Aoki D., Sharma D.N., Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021. 155(1). P. 28–44. doi: [10.1002/ijgo.13865](https://doi.org/10.1002/ijgo.13865).

19. Bruni L., Saura-Lázaro A., Montoliu A., Brotons M., et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019 // *Prev. Med.* 2021. Т. 144. P. 1063-1099. doi: [10.1016/j.ypmed.2020.106399](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106399)

20. Bui O.T., Tran H.T., Dao T.V., et al. Menstrual and reproductive factors in association with breast cancer risk in vietnamese women: a case-control study // *Cancer Control J. Moffitt Cancer Cent.* 2022. Т. 29. P. 1073-1082. doi: [10.1177/10732748221140206](https://doi.org/10.1177/10732748221140206)

21. Bustami M., Matalka K.Z., Elyyan Y.S., et al. Age of natural menopause among jordanian women and factors related to premature and early menopause // *Risk Manag. Healthc. Policy*. 2021. Т. 14. P. 199–207. doi:10.2147/RMHP.S289851

22. Cappola A.R., Shoback D.M. Osteoporosis therapy in postmenopausal women with high risk of fracture // *JAMA*. 2016. 316(7). P. 715. doi: [10.1001/jama.2016.11032](https://doi.org/10.1001/jama.2016.11032)

23. Catherine Cansino. The role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding // *Committee Opinion*. 2018. №734. <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2018/05/the-role-of-transvaginal-ultrasonography-in-evaluating-the-endometrium-of-women-with-postmenopausal-bleeding> (дата обращения: 23.03.2023).

24. Carmel S. Health and well-being in late life: Gender differences worldwide // *Front. Med.* 2019. Т. 6. P. 218. doi: [10.3389/fmed.2019.00218](https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00218)

25. Chyke Douden. Screening for colorectal cancer: strategies in patients at average risk // *CMAJ*. 2020. 188(5). P.340. URL: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-colorectal-cancer-strategies-in-patient-at-average-risk> (дата обращения: 23.03.2023).

26. Cinar D., Tas D. Cancer in the elderly // *North. Clin. Istanb.* 2015. 2(1). P. 73. doi: [10.14744/nci.2015.72691](https://doi.org/10.14744/nci.2015.72691).

27. Conant E. F., Barlow W.E., Herschorn S.D., Weaver D.L., et al. Association of digital breast tomosynthesis vs digital mammography with cancer detection and recall rates by age and breast density // *JAMA Oncol.* 2019. 5(5). P. 635–642. doi: [10.1001/jamaoncol.2018.7078](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.7078)

28. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., Cibula D., et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2021. 31(1). P.35 doi: [10.1136/ijgc-2020-002230](https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230)

29. Dixon A. The United Nations Decade of Healthy Ageing requires concerted global action // *Nat. Aging*. 2021. 1(1). P. 2–2. doi: 10.1038/s43587-020-00011-5
30. Fendrick A.M., Fisher D.A., Saoud L., Karlitz J.J., Limburg P.J. Impact of patient adherence to stool-based colorectal cancer screening and colonoscopy following a positive test on clinical outcomes // *Cancer Prev. Res. Phila. Pa.* 2021. 14(9). P. 845–850. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-21-0075
31. Fontham E.T., Wolf A.M., Church T.R., Etzioni R., Flowers C.R. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society // *CA. Cancer J. Clin.* 2020. 70(5). P. 321–346. doi:10.3322/caac.21628
32. Gambacciani M., Levancini M. Management of postmenopausal osteoporosis and the prevention of fractures // *Panminerva Med.* 2014. 56(2). P. 115–131.
33. Gentry-Maharaj A., Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2020. 65. P. 79–97. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.12.006
34. Giaquinto A.N., Sung H., Miller K.D., Kramer J.L., Newman L.A. Breast cancer statistics 2022 // *CA. Cancer J. Clin.* 2022. 72(6). P. 524–541. doi: 10.3322/caac.21754
35. Ginsburg O., Yip C.H., Brooks A., Cabanes A., Caleffi M., et al. Breast cancer early detection: a phased approach to implementation // *Cancer*. 2020. 126. P. 2379–2393. doi: 10.1002/cncr.32887
36. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem // Geneva: World Health Organization. 2020. P. 56. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO ISBN 978-92-4-001410-7. URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240014107> (дата обращения: 21.03.2023).
37. Golaszewski N.M., LaCroix A.Z., Godino J.G., Manson J.N., et al. Evaluation of social isolation, loneliness, and cardiovascular disease among older women in the US // *JAMA Netw. Open.* 2022. 5(2). P.2146-2461. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46461
38. Gunter J. Genitourinary Syndrome of Menopause and the False Promise of Vaginal Laser Therapy // *JAMA Netw. Open.* 2023. 6(2). P.2255-2706. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.55706
39. Harris K., Zagar C.A., Lawrence K.V. Osteoporosis: common questions and answers // *Am. Fam. Physician.* 2023. 107(3). P. 238–246.
40. Kamal N.N., Seedhom A.E. Quality of life among postmenopausal women in rural Minia, Egypt // *East. Mediterr. Health J. Rev. Sante Mediterr. Orient.* 2017. 23(8). P. 527–533.
41. Karsa L., Arbyn M., De Vuyst H., Dillner J., et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination // *Papillomavirus Res.* 2015. 1. P. 22–31. doi: 10.1016/j.pvr.2015.06.006
42. Khan S.J., Kapoor E., Faubion S.S., Kling J.M. Vasomotor symptoms during menopause: a practical guide on current treatments and future perspectives // *Int. J. Womens Health.* 2023. 15. P. 273–287. doi: 10.2147/IJWH.S365808
43. Kim S., Kim S.M., Kim D.S., Hong D.S., Seo J.S. Level of psychological and somatic symptoms predict perimenopausal syndrome severity better than obstetric and psychiatric history do among Korean women // *Psychiatry Investig.* 2023. 20(1). P. 18. doi: 10.30773/pi.2022.0249
44. Knudsen A.B., Rutter C.M., Peterse E.F., Lietz A.P., Seguin C.L. Colorectal cancer screening: an updated modeling study for the US preventive services task force // *JAMA.* 2021. 325(19). P. 1998–2011. doi: 10.1001/jama.2021.5746
45. Konz N., Buda M., Gu H., Saha A., et al. A competition, benchmark, code, and data for using artificial intelligence to detect lesions in digital breast tomosynthesis // *JAMA Netw. Open.* 2023. 6(2). P. 2305–2324. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0524
46. Krychman M., Graham S., Bernick B., et al. The Women's EMPOWER Survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate // *J. Sex. Med.* 2017. 14(3). P. 425–433. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.01.011
47. LeBoff M.S., Greenspan S.L., Insogna K.L., Saag K.G., Singer A.J., Siris E.S. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2022. 33(10). P. 2049–2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y
48. Li H., Sun X., Miller E., Wang Q., Tao P., et al. BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: a case-control study and meta-analysis // *J. Epidemiol.* 2016. 27(4). P. 143–151. doi: 10.1016/j.je.2016.05.002
49. Lin M.Y., Dobrotwir A., McNally O., Abu-Rustum N., Narayan K. Role of imaging in the routine management of endometrial cancer // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2018. 143(S2). P.109–117. doi: 10.1002/ijgo.12618
50. Martelli M., Zingaretti L., Salvio G., Bracci M., Santarelli L. Influence of work on andropause and menopause: a systematic review // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. 18(19). P. 10074. doi: 10.3390/ijerph181910074
51. Maver P.J., Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. 26(5). P. 579–583. doi: 10.1016/j.cmi.2019.09.006
52. Momberg M., Botha M., Van der Merwe F., Moodley J. Women's experiences with cervical cancer screening in a colposcopy referral clinic in Cape Town, South Africa: a qualitative analysis // *BMJ Open.* 2017. 7(2). P.139-144. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013914
53. Nappi R.E., de Melo N.R., Martino M., Celis-González C., Villaseca P., Röhrich S., Palacios S. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA-LATAM): results from a survey in Latin America // *Climacteric J. Int. Menopause Soc.* 2018. 21(4). P. 397–403. doi: 10.1080/13697137.2018.1461826
54. Nappi R.E., Martini E., Cucinella L., Martella S., Tiranini L., et al. Addressing vulvovaginal atrophy (VVA)/Genitourinary syndrome of menopause (GSM) for healthy aging in women // *Front. Endocrinol.* 2019. 10. P.561. doi: 10.3389/fendo.2019.00561
55. Osei E.A., Appiah S., Oti-Boadi E., Hammond D., Awuah D., et al. Experiences of women awaiting cervical cancer screening results from selected hospitals in Accra, Ghana // *BMC Public Health.* 2022. 22. P. 1467. doi: 10.1186/s12889-022-13874-7

56. Palacios S. Assessing symptomatic vulvar, vaginal, and lower urinary tract atrophy // *Climacteric*. 2019. 22(4). P. 348–351. doi: 10.1080/13697137.2018.1446930
57. Palma F., Xholli A., Cagnacci A. The most bothersome symptom of vaginal atrophy: evidence from the observational AGATA study // *Maturitas*. 2018. 108. P.18–23. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.11.007
58. Pertyńska-Marczewska M., Pertyński T. Postmenopausal women in gynecological care // *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev*. 2021. 20(2). P. 88–98. doi: 10.5114/pm.2021.107103
59. Pearlman M., Jeudy M., Chelmow D. Breast cancer risk assessment and screening in average risk women // ACOG Committee on practice bulletins—Gynecology. 2017. №179. URL: [https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice\\_bulletin/articles/2017/07/breast-cancer-risk-assessment-and-screening-in-average-risk-women](https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice_bulletin/articles/2017/07/breast-cancer-risk-assessment-and-screening-in-average-risk-women) (дата обращения: 24.03.2023).
60. Ren W., Chen M., Qiao Y., Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: a systematic review // *Breast Off. J. Eur. Soc. Mastology*. 2022. 64. P.85–99. doi: 10.1016/j.breast.2022.04.003
61. Ritchie H., Roser M. Age structure // *Our World Data*. 2019. URL: <https://ourworldindata.org/age-structure> (дата обращения 15.03.2023).
62. Santoro N., Roeca C., Peters B., Neal-Perry G. The menopause transition: signs, symptoms, and management options // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2021. 106(1). P.1–15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764
63. Schünemann H.J., Lerda D., Quinn C., Follmann M., et al. Breast cancer screening and diagnosis: a synopsis of the European breast guidelines // *Ann. Intern. Med*. 2020. 172(1). P. 46–56. doi: 10.7326/M19-2125
64. Shen Y., Yang W., Liu J., Zhang Y. Minimally invasive approaches for the early detection of endometrial cancer // *Mol. Cancer*. 2023. 22. P.53. doi: 10.1186/s12943-023-01757-3
65. Siegel R.L., Miller K., Wagle N., Jemal A. Cancer statistics, 2023 // *CA. Cancer J. Clin*. 2023. 73(1). P.17–48. doi: 10.3322/caac.21763
66. Simms K.T., Steinberg J., Caruana M., et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study // *Lancet Oncol*. 2019. 20(3). P. 394–407. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30836-2
67. Słopien R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczekalski B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide // *Maturitas*. 2018. 117. P. 6–10. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009
68. Smail L., Jassim G., Shakil A. Menopause-specific quality of life among Emirati women // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. 17(1). P. 40. doi: 10.3390/ijerph17010040
69. Smith R.A., Andrews K., Brooks D., Fedewa S., Manassaram-Baptiste D., et al. Cancer screening in the United States, 2019: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening // *CA. Cancer J. Clin*. 2019. 69(3). P. 184–210. doi: 10.3322/caac.21446
70. Sorpreso I.C., Figueiredo F. W., Silva A.T., et al. Diagnosis and referral flow in the single health system for climacteric women // *Rev. Assoc. Médica Bras*. 2020. 66. P.1036–1042. doi: 10.1590/1806-9282.66.8.1036
71. Stute P., Ceausu L., Depypere H., Lambrinoudaki I., Mueck A., et al. A model of care for healthy menopause and ageing: EMAS position statement // *Maturitas*. 2016. 92. P. 1–6. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.06.018
72. Tsao C.W., Aday A.W., Almarzooq Z.I., Anderson C.M., Arora P., et al. Heart disease and stroke statistics—2023 Update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2023. 147(8). P. 621–693. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123
73. Tsu V.D., Njama-Meya D., Lim J., Murray M., de Sanjose S. Opportunities and challenges for introducing HPV testing for cervical cancer screening in sub-Saharan Africa // *Prev. Med*. 2018. 114. P.205–208. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.07.012
74. UNFPA - full report of analysis of the situation in the field of population in the Republic of Kazakhstan // UNFPA in Kazakhstan. 2019. P. 42. URL: <https://kazakhstan.unfpa.org> (дата обращения: 17.04.2023).
75. Vitale S.G. The biopsy snake Grasper Sec. VITALE: a new tool for office hysteroscopy // *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2020. 27(6). P.1414–1416. doi: 10.1016/j.jmig.2019.12.014
76. Whiteley J., Di Bonaventura M., Wagner J., Alvir J., Shah S. The impact of menopausal symptoms on quality of life, productivity, and economic outcomes // *J. Womens Health*. 2013. 22(11). P.983–990. doi: 10.1089/jwh.2012.3719
77. Wolf A.M.D., Fontham E. T.H., Church T.R., et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society // *CA. Cancer J. Clin*. 2018. 68(4). P.250–281. doi: 10.3322/caac.21457
78. World report on ageing and health // Geneva: World Health Organization, 2015. P.260. 978-ISBN 92-4-156504-2. <https://books.google.kz/books?id=n180DgAAQBAJ> (дата обращения 25.03.2023).
79. World report on ageing and health // Geneva: World Health Organization. 2019. P. 316. ISBN 978-92-4-456504-9. URL: <https://www.who.int/ru/health-topics/ageing> (дата обращения: 14.03.2023).
80. World health statistics. Creative Commons — Attribution - non-Commercial-Share Alike 3.0 IGO — CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/#content> (дата обращения: 16.04.2023).
81. Yerra A.K., Bala S., Bandaru K., Mavoori A. Menopause-related quality of life among urban women of Hyderabad, India // *J. -Life Health*. 2021. 12(2). P. 161–167. doi: 10.4103/jmh.jmh\_272\_20
82. Yip C.H. Challenges in the early detection of breast cancer in resource-poor settings // *Breast Cancer Manag*. 2016. 5(4). P.161–169. doi: 10.2217/bmt-2016-0026

#### Reference: [1-13]

1. Balmagambetova F.K., Nurgalieva R.E., Tuhvatshin R.R., Zheksenova A.N. A.N. A.T. Kaldybaeva A.T., Amanzholykyz A., Bulekova Z.S. Sovremennye aspekty epidemiologii raka molochnoi zhelezy: obzor literatury [Modern aspects of breast cancer epidemiology: literature

review]. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2020. 62(2). pp.125–133. [in Russian]

2. Begahmedov Sh. P., Nadirova L.Sh., Nikiforova A.B., Lapochkina N.P. Faktory riska razvitiya raka molochnoi zhelezy [Risk factors for breast cancer]. *Materialy III Vserossiiskoi obrazovatel'no-nauchnoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem v ramkakh XIII oblastnogo festivala "Molodye uchenye"* [Materials of the III All-Russian educational and scientific conference of students and young scientists with international participation within the framework of the XIII regional festival "Young Scientists"], Ivanovo, 10–14 aprelya 2017. T.1. pp. 262-263. [in Russian]

3. Bokaeva M.I., Zhabagin K.T., Semenova Ju.M., Daut'jarova M.A., Jurovskaja O.A., Kumarov G.K., Ruslan A.N., Omirbaeva A.S., Mur M.A. Zabolevaemost' i smertnost' ot raka endometriya v Respublike Kazakhstan za 5 letnii period (s 2012 po 2016gg) [Morbidity and mortality from endometrial cancer in the Republic of Kazakhstan over a 5-year period]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018. 2(20). pp. 67-77. [in Russian]

4. Vazhenin A.V., Voroshina N.V., Domozhirova A.S. Organizatsionnye aspekty s poyavleniem diagnostiki zlokachestvennykh novoobrazovaniy vizual'nykh proyavlenii v sel'skom munitsipal'nom raione [Organizational aspects with the advent of the diagnosis of malignant neoplasms of visual manifestations in a rural municipal area]. *Vestnik rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the russian academy of medical sciences]. 2020. 75(3). pp. 234–239. doi:10.15690/vramn1322 [in Russian]

5. *Global'naya strategiya i plan deistvii po probleme stareniya i zdorov'ya na 2016-2020 gg. Zheneva: Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya*. [Global strategy and action plan on ageing and health for 2016-2020 Geneva: World Health Organization] 2016. WHA69.3. p.6. URL: <https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikaczii/zdorove-licz-starshego-vozzrastal/2741.html> (accessed 20.03.2023). [in Russian]

6. *Gosudarstvennaya programma razvitiya zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan na 2020-2025 gody. Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazahstan ot 26 dekabrya 2019 goda № 982*. [State program of healthcare development of the Republic of Kazakhstan for 2020-2025. Resolution of the Government of the Republic of Kazakhstan dated December 26, 2019 № 982] URL: <https://primeminister.kz/ru/gosprogrammy/gosudarstvennaya-programma-razvitiya-zdavookhraneniya-respubliki-kazahstan-na-2020-2025-gody-9112319> (accessed 20.03.2023) [in Russian]

7. Mustafina G.G. Praktika vedeniya patsientok, stradayushhikh klimaktericheskim sindromom (rezul'taty nablyudatel'nogo, mnogotsentrovogo issledovaniya

«LADY» v Respublike Kazakhstan) [Practice of management of patients suffering from menopausal syndrome (results of the observational, multicenter study "LADY" in the Republic of Kazakhstan)]. *J. Med.* [Medicine Journal] 2014. 147(9). pp. 1–9. [in Russian]

8. Prikaz i.o. Ministra zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 30 oktyabrya 2020 goda № ҚР DSM-174/2020. Zaregistririvan v Ministerstve yustitsii Respubliki Kazakhstan 2 noyabrya 2020 goda № 21572 // Ob utverzhdenii tselevykh grupp lits, podlezhashhikh skringovym issledovaniyam, a takzhe pravil, ob#ema i periodichnosti provedeniya dannykh issledovaniy [Order of the acting Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 30, 2020 № KR DSM-174/2020. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on November 2, 2020 № 21572 // On approval of target groups of persons subject to screening studies, as well as the rules, scope and frequency of these studies]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021572> (accessed 24.03.2023). [in Russian]

9. Protasova A.Je., Solnceva I.A., Vandeeva E.N. Krovotechenie iz polovykh putei na fone menopauzal'noi gormonal'noi terapii. Vsegda li eto rak endometriya? Kak vybrat' pravil'nuyu taktiku obsledovaniya i vedeniya patsientov? [Bleeding from the genital tract on the background of menopausal hormone therapy. Is it always endometrial cancer? How to choose the right tactics of examination and management of patients?]. *Ginekologiya* [Gynecology]. 2020. 22(5). pp. 37–43. [in Russian]

10. Rahimova M.N., Urazaeva S.T., Begalin T.V. Epidemiologiya raka molochnoi zhelezy v stranakh SNG i Respublike Kazakhstan (literaturnyj obzor) [Epidemiology of breast cancer in the CIS countries and the Republic of Kazakhstan (literature review)]. *West Kazakhstan Med. J.* 2019. 1(61). pp. 46–55. [in Russian]

11. *Rukovodstvo po rannei diagnostike raka* (Guide to cancer early diagnosis). Zheneva: VOZ, 2018. p. 38. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272264> (accessed 09.03.2023). [in Russian]

12. Sidorenko A.V. *Politika aktivnogo, zdorovogo i dostoinogo dolgoletiya dlya Kazakhstana* [The policy of active, healthy and decent longevity for Kazakhstan]. 2020. C.60. URL: <https://www.google.com/search?> (accessed: 17.04.2023). [in Russian]

13. Chertishheva I.L., Li V.E., Masadykov A.S., Shalgumbaeva G.M., Sajdualiev D.N., Bekezhan A.B. Zabolevaemost' i smertnost' ot raka molochnoi zhelezy v Kazakhstane za 2015-2019 gody [Morbidity and mortality from breast cancer in Kazakhstan for 2015-2019]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2021. 2(23). pp. 148-154. doi: 10.34689/SH.2021.23.2.016 [in Russian]

#### Контактная информация:

**Имашева Баян Имашкызы** – магистр здравоохранения, докторант по специальности «Общественное здравоохранение», Казахстанского медицинского университета «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** 050060, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Утепова 19а.

**E-mail:** imasheva\_bayan@inbox.ru

**Телефон:** + 7 701 133 33 59



Получена: 10 Ноября 2022 / Принята: 22 Апреля 2023 / Опубликована online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.031

УДК 618.15-007.44

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ГЕНИТАЛЬНОГО ПРОЛАПСА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**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>1</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>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4447-9650>

**Зайтуна Г. Хамидуллина**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

<sup>1</sup> Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> УО «Каспийский общественный университет», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Кыргызско-Российский Славянский университет им.Б.Н. Ельцина, г. Бишкек, Республика Кыргызстан.

<sup>4</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

**Введение:** В настоящее время одной из наиболее актуальных современных социально-значимых и медицинских проблем считают совершенствование системы коррекции дисфункции тазового дна: недержание мочи и недержание кала в сочетании с пролапсом тазовых органов. Эта нозология представляет собой глобальную проблему для здоровья, от которой страдают миллионы женщин во всем мире. Масштабные затраты на лечение нарушений тазового дна для систем здравоохранения и общества огромны, и примерно каждая пятая женщина перенесет операцию по поводу выпадения гениталий или недержания мочи в возрасте 85 лет.

**Цель исследования:** изучить распространенность, этиологию и профилактику генитального пролапса по данным литературы.

**Стратегия поиска.** Были изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем глубиной за последние 10 лет: PubMed, Mendelej, Scopus, Web of Science, Google Scholar. *Критерии включения:* Публикации уровня доказательности А, В: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. *Критерии исключения:* мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

**Результаты и выводы:** Распространенность пролапса варьировала в широких пределах от 10-64%, в большинстве исследований в обобщенных результатах, составив 25%. Вместе с тем, данные о распространенности разных отделов пролапса несколько противоречивы, по причине отсутствия единых стандартизированных подходов диагностики. По сведениям опубликованных данных исследований, посвященных частоте выявления, установленным фактом является увеличение эпизодов пролапса с возрастом, с пиком роста от 50 лет и старше. Предрасполагающим фактором риска указывается врожденная слабость соединительной ткани, обусловленная генетической мутацией, что является неизменным. Другими факторами, для которых возможно проводить профилактику, имеющие достоверную связь с развитием пролапса, являются: ожирение и избыточный вес, менопауза, паритет, способ родоразрешения, запоры, заболевания, сопровождаемые длительным кашлем, тяжелая физическая работа. Актуализирует наше исследование наличие ряда нерешенных вопросов профилактики, требующие детального изучения, ориентируясь на тот факт, что увеличение продолжительности жизни и возрастающее число женщин с ожирением серьезным образом увеличивает риск распространенности пролапса, в будущем. Многообещающими (по результатам многочисленных исследований), для эффективной профилактики и лечения тазового пролапса могут оказаться упражнения для мышц тазового дна, особенно в сочетании с физиопроцедурами.

**Ключевые слова:** генитальный пролапс, профилактика, факторы риска.

Abstract

## EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY AND PREVENTION OF GENITAL PROLAPSE: REVIEW.

**Mariya V. Laktionova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9435-8841>

**Altyn M. Aringazina**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

**Maksut K. Kulzhanov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>

**Mairash A. Baimuratova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0219-7874>

**Arsen A. Askerov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4447-9650>

**Zaituna G. Khamidullina**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

<sup>1</sup> Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Caspian International School of Medicine, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Kyrgyz-Russian Slavic University named of B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic.

<sup>4</sup> NJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Improving the system for correcting pelvic floor dysfunction (urinary incontinence and fecal incontinence in combination with pelvic organ prolapse) is one of the most pressing modern socially significant and medical problems today. This nosology is a global health problem that affects millions of women around the world. The massive cost of pelvic disorders to health systems and society is enormous. About one in five women will have surgery for genital prolapse or urinary incontinence by age 85

**Aim:** to review the prevalence, etiology and prevention of genital prolapse according to research.

**Search strategy:** We studied publicly available articles over 10 years using the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar. *Inclusion criteria:* Publication level of evidence A, B: meta-analyzes, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. *Exclusion criteria:* expert opinion in the form of short messages, promotional articles

**Findings and Conclusion:** The prevalence of prolapse varied widely from 10-64% to an average of 25%. However, data on the prevalence of different departments of prolapse are somewhat contradictory. Since we do not have a single standardized diagnostic approach. The prevalence of prolapse increases with age according to published research data. Old age is an established factor in prolapse. 50 years is the most common age for prolapse. A predisposing risk factor is a congenital weakness of the connective tissue due to a genetic mutation that is unchanged. We can provide prevention for other factors such as obesity and overweight, menopause, parity, mode of delivery, constipation, diseases with prolonged cough, heavy physical work. Increasing life expectancy and the increasing number of obese women increase the risk of pelvic prolapse spread in the future. We do not have resolved issues of prevention today, this actualizes our study. The research results give us hope for effective prevention and conservative treatment with pelvic floor muscle exercises combined with physiotherapy.

**Key words:** genital prolapse, prevention, risk factors, relative risk, correlation, association.

Түйіндеме

## ЖЫНЫС МҮШЕЛЕРІНІҢ ПРОЛАПСЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ, ЭТИОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ АЛДЫН АЛУ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

**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>1</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>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4447-9650>

**Зайтуна Г. Хамидуллина<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

<sup>1</sup> Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> УО «Каспийский общественный университет», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Б.Н. Ельцин атындағы Қырғыз-Ресей Славян университеті, Бишкек қ., Қырғызстан Республикасы.

<sup>4</sup> «Астана Медицина Университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Қазіргі уақытта ең өзекті әлеуметтік маңызды және медициналық мәселелердің бірі жамбас қабатының дисфункциясы бұзылыстарын түзету жүйесін жетілдіру болып табылады: зәр шығаруды ұстамау және жамбас мүшелерінің пролапсымен үйлесетін нәжіс ұстамау. Бұл нозология бүкіл әлемдегі миллиондаған әйелдерге әсер ететін жаһандық денсаулық мәселесі болып табылады. Жамбас мүшелерінің ауруларының денсаулық сақтау жүйесі мен қоғамға тигізетін орасан зор шығындары, шамамен 5 әйелдің 1-і 85 жасында жыныс мүшелерінің пролапсы немесе зәр шығаруды ұстамауы үшін операция жасайды.

**Зерттеу мақсаты:** әдебиеттерге сәйкес жыныс мүшелерінің пролапсының таралуын, этиологиясын және алдын алуды зерттеу.

**Іздеу стратегиясы:** PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar сияқты ғылыми жарияланымдардың және мамандандырылған іздеу жүйелерінің деректер базасын пайдалана отырып, 10 жыл ішінде көпшілікке қолжетімді, тереңдіктегі мақалалар зерделенді. *Іріктеу критерийлері:* А, В дәлелділік деңгейінің жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. *Ерекшелік критерийлері:* қысқа хабарламалар, жарнамалық мақалалар түріндегі сарапшылардың пікірі.

**Зерттеу нәтижелері және қорытынды:** Пропластың таралуы кең ауқымда 10% -64% аралығында болды, жалпылама нәтижелерде көптеген зерттеулер 25% жетеді. Сонымен қатар, диагностиканың бірыңғай стандартталған тәсілдерінің болмауына байланысты пролапстың әртүрлі бөліктерінің таралуы туралы деректер біршама қарама-қайшы. Анықтау жылдамдығы бойынша зерттеулердің жарияланған деректеріне сәйкес, пролапс эпизодтары жасына қарай ұлғаятыны, 50 және одан жоғары жастағы шыңдарға жететіні анықталған факт. Генетикалық мутацияға байланысты туа біткен дәнекер тіннің әлсіздігі бейімді қауіп факторы ретінде көрсетілген және ол өзгеріссіз. Пропластың дамуымен сенімді байланысы бар профилактиканы жүргізуге болатын басқа

факторлар: семіздік және артық салмақ, менопауза, паритет, босану тәсілі, іш қату, ұзаққа созылған жөтелмен жүретін аурулар, ауыр физикалық жұмыс. Біздің зерттеуіміз күтілетін өмір сүру ұзақтығының ұлғаюы және семіз әйелдер санының артуы болашақта пролапстың таралу қаупін айтарлықтай арттыратынына назар аударатырып, егжей-тегжейлі зерттеуді қажет ететін бірқатар шешілмеген алдын алу мәселелерінің болуын өзекті етеді. Жамбас қабатының бұлшықеттеріне арналған жаттығулар, әсіресе физиотерапиямен бірге, жамбас пролапсының тиімді алдын алу және емдеу үшін перспективалы болуы мүмкін (көптеген зерттеулердің нәтижелері бойынша).

**Түйінді сөздер:** жыныс мүшелерінің пролапсы, алдын алу, қауіп факторлары.

#### Библиографическая ссылка:

Лактионова М.В., Арингазина А.М., Кульжанов М.К., Баймуратова М.А., Аскеров А.А., Хамидуллина З.Г. Эпидемиология, этиология и профилактика генитального пролапса: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 3(Т.25). С. 247-256. doi 10.34689/SH.2023.25.3.031

Laktionova M.V., Aringazina A.M., Kulzhanov M.K., Baimuratova M.A., Askerov A.A., Khamidullina Z.G. Epidemiology, etiology and prevention of genital prolapse: review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 247-256. doi 10.34689/SH.2023.25.3.031

Лактионова М.В., Арингазина А.М., Кульжанов М.К., Баймуратова М.А., Аскеров А.А., Хамидуллина З.Г. Жыныс мүшелерінің пролапсының эпидемиологиясы, этиологиясы және алдын алу: әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б.247-256. doi 10.34689/SH.2023.25.3.031

#### Актуальность

Пролапс тазовых органов – наиболее распространенное заболевание современных женщин, которая занимает одну из лидирующих позиций в структуре гинекологических патологий [23,34]. В мире сохраняются негативные тенденции роста опущения и выпадения половых органов, так по данным ВОЗ, большая часть жизни приходится на период постменопаузы, вследствие увеличения ее продолжительности и составляет 77 - 82 года [16;24]. Проблемы релаксации тазового дна значительно ухудшают качество жизни женщин пожилом возрасте, влияя на физическое и эмоциональное состояние. Проблема недержания мочи является одной из ведущих в снижении качества жизни у женщин в периоды пре- и постменопаузы, а иногда и у женщин детородного возраста [23;24;26;28;29]. Недержание мочи и недержание кала в сочетании с пролапсом тазовых органов объединены термином дисфункция тазового дна и представляют собой глобальную проблему для здоровья, от которой страдают миллионы женщин во всем мире [23]. Эти нарушения тазового дна могут оказывать значительное отрицательное влияние на общее самочувствие, качество жизни, сексуальную функцию и ограничивать социальную жизнь и физическую активность. Масштабные затраты на нарушения тазового дна для систем здравоохранения и общества огромны, и примерно каждая пятая женщина перенесет операцию по поводу выпадения гениталий или недержания мочи в возрасте 85 лет [23].

О распространенности генитального пролапса на сегодняшний день нет точных сведений. Такая ситуация возникла по причине того, что фактический пролапс не всегда сопровождается симптомами, а в ряде исследований используются только данные анкетирования, без объективного осмотра специалиста [8,29,35].

С анатомической точки зрения пролапс делится на пролапс переднего отдела, заднего и апикальный пролапс. Об анатомической распространенности пролапса также можно судить с осторожностью, так как одна и та же ситуация может быть зашифрована разными кодами по МКБ-10, например: N81.2. Неполное выпадение матки и

влагалища, N81.3 Полное выпадение матки и влагалища гинекологи могут использовать чаще, однако этот диагноз может подразумевать как выпадение матки, так и опущение мочевого пузыря (передний отдел) и прямой кишки (задний отдел). Также цистоцеле и ректоцеле или выпадение матки включены в другие диагнозы по мкб 10 (неуточнённое выпадение матки и влагалища N81.4, неуточненное выпадение женских половых органов N81.9). И что именно содержит этот диагноз: цистоцеле или опущение матки определить сложно. Еще один фактор, который может создать путаницу в диагнозах, это мультидисциплинарность проблемы. Тазовым пролапсом могут заниматься: гинекологи, проктологи и урологи и часто специалисты могут использовать свои диагнозы, упуская детали кодировок смежных специалистов. Однако продолжающиеся совместные усилия международных ассоциаций (IUGA и ICS) по стандартизации диагностики и лечения генитального могут значительно улучшить наше стремление оценивать истинную заболеваемость и распространенность этого состояния в ближайшие годы.

С точки зрения общественного здравоохранения, генитальный пролапс становится тяжелым экономическим бременем для системы здравоохранения в развитых странах [34]. Продолжительность жизни растет, увеличивается и демографическая группа женщин в пре и постменопаузе. На сегодняшний день ожирение становится серьезной проблемой во многих странах. По данным литературы, известно, что распространенность пролапса увеличивается с возрастом, среди женщин с избыточной массой тела и ожирением. Из этого справедливо предположить, что с увеличением продолжительности жизни и нарастающей «эпидемией» ожирения, будет увеличиваться и распространенность тазового пролапса. С улучшением качества жизни, к чему стремиться Всемирная Организация Здравоохранения и все работники здравоохранения, все больше женщин будет обращаться за хирургическим лечением.

Поскольку на сегодняшний день очень большое количество исследований и обзоров посвящено эпидемиологии, этиологии и профилактике генитального пролапса, целью нашего обзора было изучить эти вопросы

в источниках, соответствующих высокому уровню доказательности.

**Цель исследования:** изучить распространенность, этиологию и профилактику генитального пролапса по данным литературы.

**Стратегия поиска.** Были изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем глубиной за последние 10 лет: PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar. Информационный поиск проведен по ключевым словам: генитальный пролапс (genital prolapse), профилактика (prevention), факторы риска (risk factors, correlation). *Критерии включения:* Публикации уровня доказательности А, В; систематические обзоры и поперечные исследования. *Критерии исключения:* мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

#### Результаты.

Сообщаемая нами распространенность генитального пролапса сильно отличается по данным целого ряда исследований и составляет от 3% до 50%.

Данные относительно распространенности типа пролапса (передний, задний или центральный) доступны из эпидемиологических исследований, а также из исследований, посвященных оперативному лечению генитального пролапса, показали, что пролапс переднего отдела встречается наиболее часто среди трех типов пролапса [34]. Однако, эти данные мы склонны оценивать критически, в связи с несовершенством стандартизации диагностики и лечения генитального пролапса.

У женщин в возрасте от 20 до 29 лет пролапс составляет 6%, в то время как распространенность у женщин в возрасте 50-59 лет составляет 31%, в возрасте 80 лет и старше около 50% женщин имеют диагноз пролапс [34,35]. Допустимо предположить, что с увеличением продолжительности жизни в ближайшем будущем генитальный пролапс станет серьезной проблемой для здоровья. Неутешительны прогнозы ученых США, которые предсказывают к 2050 году увеличение примерно на 46% количества женщин с пролапсом в Америке [35]. Доля женщин в возрасте 30–39 лет, обращающихся за медицинской помощью по поводу пролапса, составляет 1,7 / 1000 [34,35]. Этот показатель увеличивается среди женщин в возрасте 60-69 лет до 13,2 / 1000 [34,35]. Вызывает озабоченность, что самый высокий показатель среди тех, кто обратился за медицинской помощью по поводу симптомного пролапса, был зарегистрирован среди женщин в возрасте 70-79 лет и составляет 18,6 / 1000 [34].

Как сообщалось в более ранних публикациях, так и по последним данным распространенность заболеваний тазового дна в США составляет 25%, вместе с тем отмечено, что данное состояние является значительным финансовым бременем для системы здравоохранения [16].

Согласно последних зарубежных исследований при участии 14 424 участников в рамках Программы Национального обследования состояния здоровья и питания с выборкой лиц в возрасте 60 лет и старше и представителей других расовых / этнических групп (чернокожих не латиноамериканского происхождения, американцев мексиканского происхождения и белых с

низким уровнем доходов) были получены однозначно фактические результаты. В частности, по результатам исследования 25,0% (95% ДИ 23,6; 26,3) женщин в США, имели одно или несколько нарушений тазового дна [35], при этом установлено, что недержание мочи оказалось наиболее частым расстройством с распространенностью 17,1% в сочетании с пролапсом, у 9,4% было недержание кала в сочетании с пролапсом и у 2,9% женщин был только тазовый пролапс без функциональных нарушений [35]. Анализ в разных этнических группах о распространенности пролапса также выявил различия: у мексиканской этнической группы регистрировались более высокие показатели пролапса, чем в других расовых / этнических группах [35]; значения оказались ниже у афроамериканских женщин на 1,9% по сравнению с белыми женщинами - 2,8% и латиноамериканскими женщинами - 5,1%. В отношении частоты встречаемости генитального пролапса зарубежными исследователями установлена разница между африканцами, проживающими в США, и африканцами, живущими в Африке, что можно объяснить сравнительно большим количеством родов, трудным доступом к квалифицированным медицинским учреждениям и большего количества женщин, занятых тяжелым физическим трудом среди африканцев, живущих в странах Африки к югу от Сахары. Свидетельством такого умозаключения является выявленная четверть женщин США, которые страдают одним и более заболеваниями тазового дна, 40% женщин в возрасте 60–79 лет и 53% женщин старше 80 лет. Ежегодный уровень хирургического вмешательства по поводу пролапса в США составляет 1,5–1,8 на 1000 женщин, причем самые высокие показатели зарегистрированы среди женщин в возрасте 60–69 лет [35].

По итогам проведенного метаанализ в 2019г распространенность нарушений тазового дна среди женщин оценивалась по принципу проживания в странах с низким и средним уровнем дохода, в метаанализ было включено 49 исследований. Общая объединенная распространенность пролапса тазовых органов в изучаемых странах составила 25% (95% ДИ 22–29%). Распространенность недержания мочи составила 30% (95% ДИ 25–35%), недержания кала - 8% (95% ДИ 4–11%) и генитального пролапса 15% (95% ДИ 10–20%) [38].

Исследование в Непале были интересны оценкой влияния пролапса на повседневную, социальную и семейную жизнь [16]. Важно отметить, выявленное разнообразие и в симптомокомплексе: более 85% пациенток с пролапсом отмечали значительное ограничение в выполнении повседневной работы, при ходьбе, необходимости сесть, 68% имели дисфункцию мочевого пузыря, 42% кишечную дисфункцию и 73,8% жаловались на проблемы в интимной жизни. Между тем, выявлены и факты не обращения за медицинской помощью (то есть – никогда не обращались), их насчитывается около половины участников 48%, что указывает на отсутствие у населения желания беречь свое здоровье, начиная с первых признаков пролапса. Как следствие, по данным многих участников наблюдались следующие состояния: они испытывали эмоциональный стресс по причине пролапса,

отмечалась депрессия, уныние, чувство неполноценности, тревогу и даже агрессию в основном по причине непонимания и унижений со стороны родственников. Более того, отмечено до 6% разводов и до 24% повторных браков, в связи со снижением трудоспособности и проблемах интимной жизни [16].

В Танзании в 2015 г проведено масштабное исследование на большой репрезентативной выборке небеременных женщин в возрасте от 18 лет и старше [6]. Изучение распространенности пролапса показало достаточно высокий процент - у 64,6% женщин, когда обнаружена была анатомическая стадия пролапса II – IV степени, причем наиболее преобладающим был передний пролапс (цистоцеле - 62,7%), за которым следуют задний пролапс (ректоцеле - 8,5%) и апикальный пролапс (опущение матки - 1,8%) [6]. Учеными установлено, что распространенность пролапса стадии II – IV увеличивалась с увеличением возраста: II – IV стадии были обнаружены у 42,4%, 63,9%, 71,9% и 70,1% женщин в возрасте 18–34 лет, 35–44 года, 45–54 лет и 55 лет и старше соответственно. У 6,7% было обнаружено тяжелая стадия пролапса в основном в возрасте 55 лет и старше [6]. Наиболее частыми симптомами были тяжесть и ощущение давления внизу живота и в нижней части живота, за которыми следовали проблемы с опорожнением мочевого пузыря [6]. В Гамбии, как видно из опубликованных результатов исследования, до 46% женщин имели тазовый пролапс, хирургическое лечение требуется 14% женщин [7]. В Нигерии распространенность тазового пролапса составила 39,1 на 1000 госпитализаций, что составляло 3,9% от общего числа госпитализаций. И вновь, средний возраст женщин с пролапсом составлял  $51,4 \pm 3,3$  года с акцентом на пожилой возраст - 81% случаев [26]. В сельской местности Ганы 81% женщин имели симптомы пролапса и только 35,3% обращались за медицинской помощью по причине финансовых ограничений [35]. В сельских районах Пакистана распространенность пролапса составила всего 10,3%, из которых 37,8% имели тяжелую стадию, 78,7% из них никогда не обращались к врачу [20]. В Австралии 47,2% (95% ДИ, 44,7–49,7%) имели одно или несколько нарушений тазового дна, при этом 36,2% имели недержание мочи, 19,8% – недержание кала и 6,8% – тазовый пролапс [7]. Среди женщин с пролапсом у 53,4% было недержание мочи, у 33% - недержание кала и у 26,2% - оба расстройства [7]. Убедительные данные получены при кросс-секционном исследовании в Китае 2962 из 20 008 женщин и выявлен симптомный генитальный пролапс (1,8) [11]. При этом, согласно многомерного анализа, женщины с большей вероятностью будут иметь симптомы пролапса в возрасте 50–59 лет (скорректированное отношение шансов [AOR] 1,322, 95% ДИ 1,123–1,560), 60–69 лет (AOR 1,603, 95% ДИ 1,352–1,907. ) или старше 70 лет (AOR 1,824, 95% ДИ 1,158–2,197) по сравнению с женщинами в возрасте 40–49 лет, установили авторы публикации. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Корее по данным от 4 476 495 женщин [31]. Из них выявлено 10 305 женщин с пролапсом, 8708 были старше 50 лет, а средний возраст составлял  $67,5 \pm 0,2$

года. Распространенность пролапса составляла  $71 \pm 1$  на 100 000 населения во всех возрастных группах и  $180 \pm 4$  на 100 000 населения среди женщин старше 50 лет [31]. Эти показатели намного ниже, чем распространенность, о которой сообщалось в предыдущих исследованиях (2,9–41,1%), связано с тем, что в этом исследовании использовались только данные объективного осмотра, тогда как в предшествующих использованы данные опросников. Выпадение матки и цистоцеле чаще всего наблюдались у женщин в возрасте 70 и старше, ректоцеле - у женщин старше 60 лет [31]. Среди всех случаев пролапса наиболее распространенным было выпадение матки (49,9%), за которым следовали цистоцеле (26,1%), ректоцеле (23,0%), энтероцеле (0,5%) и уретроцеле (0,4%) [31]. Хотя, как отмечают авторы, данные об анатомическом распределении пролапса могут быть неточными из-за особенностей кодировки. Чаще всего хирургическое вмешательство выполнялись женщинам в возрасте от 60 до 70 лет и старше [31]. После 75 лет в основном использовался пессарий. Из общего числа пациентов с генитальным пролапсом 46% не получали никакого специального лечения, 44% подвергались хирургическому вмешательству, 9% использовали пессарий и 1% лечили хирургическим вмешательством и пессарием [31]. Если симптомы легкие, упражнений для мышц тазового дна было достаточно. Даже если генитальный пролапс диагностирован при физикальном обследовании, лечение может не потребоваться при отсутствии симптомов.

С позиции выбора методов диагностики женщин с пролапсом, интерес представили результаты социологического опроса. Авторами оценивалась специфичность (т.е. насколько применяемые вопросы отражали проблему пролапса при оценке симптомокомплекса) и чувствительность (т.е. мы ожидали выявить факторы риска в случаях, где симптомы не выражены в полном, ожидаемом объеме) анкетирования при пролапсе, поскольку проводить масштабные исследования при пролапсе, на наш взгляд, удобнее с помощью анкетирования. Однако выявлены и существенные различия о распространенности при проведении анкетирования, относительно объективного осмотра. Если ориентироваться на то, что пролапс может быть бессимптомным, велика вероятность пропустить начальные стадии, когда возможно обойтись без хирургического вмешательства. Исследователями *Barber M.D., Neubauer N.L. u Klein-Olarte V.* еще в 2006 году был разработан скрининговый опросник, с целью возможности социологического опроса, как самостоятельного метода в диагностике пролапса. В группе, где пациенты имели опущение за пределы гименального кольца обозначены следующие характеристики теста: чувствительность 85% (95% ДИ 71–93), специфичность 86% (95% ДИ 75–92) [35]. Вместе с тем, при оценке в группе с низкой вероятностью пролапса (распространенность пролапса 3,8%) специфичность улучшилась до 99% (95% ДИ 98–99), в то время как чувствительность резко снизилась до 35% (95% ДИ 15–61) [35]. Допустимо предположить, что скрининг на наличие пролапса без физического обследования подвержен искажению. Следует отметить, что если для женщин с высокой вероятностью наличия пролапса

скрининговый опросник может точно выявить продвинутую стадию пролапса без физического осмотра, то в группах с низкой априорной вероятностью пролапса, этот опросник имеет низкую чувствительность.

Факторы риска тазового пролапса условно принято делить на предрасполагающие, такие как пол, этническая принадлежность и генетика, на которые мы не можем влиять и формирующие факторы, куда включают род деятельности, ожирение, паритет, способ родоразрешения и другие, которые способствуют повреждению мышц и фасций таза и ослаблению соединительной ткани [34]. Современное знание о тазовом дне основано на работах двух анатомов: *Путера Петроса и Джона Деланси* [34], их «Интегральная теория», опубликованная в 1990 году, представляет собой основу нашего понимания о развитии пролапса. Согласно этой теории, генитальный пролапс и связанные с ним симптомы возникают в результате чрезмерной слабости соединительно-тканых структур таза, мышц и связок. Интегральная теория включает четыре компонента: нормальное функционирование, дисфункцию, диагностику и лечение.

Мочевой пузырь, влагалище и прямая кишка - это органы малого таза, удерживаемые на месте поддерживающими связками, включая пубо-уретральную, пубо-везикальную связки, маточно-крестцовые связки, кардинальные связки и сухожильную тазовую дугу. Тазовая фасция (пубо-цервикальная, ректо-вагинальная) соединяет эти связки и промежностное тело. Основным компонентом фасции тазового дна и связок является коллаген. Мышцы тазового дна и фасция оттягивают тазовые органы в трех разных направлениях, обеспечивая им поддержку и правильное положение. Связки и фасции тазового дна можно представить как подвесной мост, где логично заключить, что прочность моста зависит от прочности связок. Травма или повреждение одной из связок приведет к обрушению моста и, как следствие такая травма или ослабление одной из связок тазового дна повлечет «обрушение органа», грыжу тазовых органов в зависимости от расположения пораженной связки. Согласно интегральной теории, таз делится на три области: переднюю, среднюю и заднюю. Соответственно, повреждение фасции в определенном отделе, способно вызвать пролоббирование органа в этом отделе. Таким образом, модель Деланси позволяет диагностировать и лечить пролапс по уровню травмы, а также понять, что основная травма тазового дна находится в соединительной ткани тазового дна, а именно, фасции тазового дна и связках. Из нашего практического наблюдения отметим, что в случаях, если симптомы пролапса проявляются значительно, это может не коррелировать с фактической продвинутой стадией пролапса, даже небольшой пролапс может вызывать существенный дискомфорт. Не исключены эпизоды, когда у многорожавших женщин нет симптомов пролапса, тогда как у молодых женщин только после первых родов уже развивается продвинутая стадия, что конечно зависит от свойства самой соединительной ткани и других факторов, которые пристально исследуются последние десятилетия.

**Генетический фактор.** Сегодня известно, тазовый пролапс является генетически обусловленным заболеванием. Собственные ткани врожденно слабы, а

формирующие факторы усугубляют и так слабую структуру соединительной ткани. У женщин с семейным анамнезом заболеваемость пролапсом в 2,5 раза выше, чем в общей популяции [2]. Многие женщины отмечают, что имеют родственников, в анамнезе у которых был генитальный пролапс, либо грыжи. Связь между пролапсом и другими состояниями недостаточности структуры коллагена показаны во многих исследованиях: варикозное расширение вен [15], геморрой [23], гипермобильность суставов [15]. Структура коллагена, основного компонента соединительной ткани, в частности фасций и связок тазового дна, определяется определенными генами. Тип коллагена, метаболизм и катаболизм также запрограммированы определенными генами. В одном метаанализе было обнаружено, что коллаген типа 3 альфа 1 (COL3A1) rs1800255 генотипа AA был значительно связан с пролапсом в азиатской и голландской популяции по сравнению с обычным генотипом в общей популяции (OR 4,79; 95% CI 1,91-11,98;  $P < 0,001$ ) [2].

**Ожирение.** В ряде исследований, указано, что избыточный вес может влиять на симптомы пролапса, связывая такие выводы с постоянно повышенным внутрибрюшным давлением. Дискутабельным является утверждение, что ожирение способствует повреждению соединительно-тканых структур таза и нервов, а также способствует и формированию других сопутствующих заболеваний, которые могут негативное влияние на соединительно-тканые структуры, такие как сахарный диабет, метаболический синдром и другие заболевания [14]. В метаанализе 2017 года, указывается на наличие связи между ожирением и пролапсом тазовых органов [15]. По сравнению с женщинами с нормальной массой тела, женщины с избыточной массой тела и ожирением имели отношения риска по метаанализу не менее 1,36 (95% ДИ, 1,20–1,53) и не менее 1,47 (ДИ 95%, 1,35–1,59), соответственно. Это означает, что у женщин с избыточным весом и ожирением вероятность выпадения тазовых органов выше, чем у женщин с индексом массы тела в пределах нормы. Правда других проспективных исследований, посвященных оценке ожирения и пролапса тазовых органов на сегодняшний день не так много. В последних исследованиях как в Америке, так и в Европе было также отмечено о связи более высокого ИМТ и клинически значимого пролапса [3], а также в Австралии выявлены женщины с ожирением чаще имеющие хотя бы одно заболевание тазового дна (OR = 1,77; 95% ДИ 1,36–2,31,  $p < 0,01$ ). Коррелируют результаты опубликованные учеными Китая в отношении женщин с нормальным весом, женщины с избыточной массой тела (AOR 1,365, 95% ДИ 1,247–1,494) и женщины с ожирением (AOR 1,548, 95% ДИ 1,344–1,780) были больше подвержены генитальному пролапсу [25]. В Танзании наоборот женщины с ожирением часто более состоятельны и менее склонны выполнять тяжелую работу, предполагая, что влияние ожирения могло быть замаскировано отсутствием необходимости выполнять тяжелую физическую работу [2;6].

**Акушерско-гинекологический анамнез.** Паритет родов является установленным фактором риска пролапса, однако не влияет на рецидив, считает отдельная группа исследователей, причем увеличение связывали с увеличением распространенности

недержания мочи, недержания кала, пролапса, как изолированной, так и сочетанной проблемой тазового дна. Вагинальные роды были связаны с более высокими показателями заболеваний тазового дна по сравнению с кесаревым сечением и отсутствием беременности [3,4,18]. К сожалению, не было достаточно сведений об оперативном родоразрешении, в плановом или в экстренном порядке проведены. Во многих исследованиях, посвященных факторам риска, акушерская травма при пролапсе отмечается в 33–40% [18]. И все же инструментальные родоразрешения с применением акушерских щипцов отчасти **способствуют увеличению риск пролапса.**

Элонгирование шейки матки как дополнительный акушерский фактор риска встречается примерно у 40% женщин с выпадением матки. Длина шейки матки у женщин с выпадением матки была примерно на 36% длиннее, чем у женщин без выпадения матки [2, 34].

Кокрановский обзор позволил связывать с беременностью риски недержания мочи и кала, а именно факторы риска заболеваний тазового дна часто связаны с беременностью и родами на основании данных 19 исследований. Выявлены следующие факторы риска недержания мочи: возраст матери старше 35 лет, пренатальный индекс массы тела более 30 кг / м<sup>2</sup>, инструментальные роды через естественные родовые пути, самопроизвольные роды через естественные родовые пути, увеличение дозы окситоцина во время родов, а также вес новорожденного более 4000 гр [25]

Сама беременность вызывает изменения в соединительной ткани, в результате повышения уровня гормонов, а также давление, оказываемое на тазовое дно на всех этапах выхаживания.

Нельзя исключить, как фактор риска, кратность родов женщин с генитальным пролапсом. В этой связи опубликованные результаты исследования учеными Китая, приводят сведения, что двукратные роды (AOR 1,145, 95% ДИ 1,105–1,292) или трое и более родов (AOR 1,384, 95% ДИ 1,214–1,578) были значимо связаны с симптомами пролапса [21]. В Танзании роды в медицинском учреждениях ограничены, и только 50% женщин рожают в больнице, что также можно отнести к фактором риска пролапса, повышая родовой травматизм [6]. В Австралии доля женщин с одним или несколькими нарушениями тазового дна увеличивалась с паритетом с 34,6% (95% ДИ, 7,8–11,7%) для первородящих женщин до 45,3% (95% ДИ, 40,3–59,1%), имеющих один или двое родов в анамнезе и 52,1% (95% ДИ, 48,3–55,8%) для ≥ трех родов. В Нигерии, Гане, Гамбии, Пакистане было обнаружено, что тяжелые роды были наиболее частым формирующим фактором генитального пролапса [7] [26] [20].

**Гистерэктомия:** у женщин, перенесших гистерэктомию, отмечается повышенный риск апикального пролапса по сравнению с женщинами с маткой. Это можно объяснить интраоперационным повреждением соединительной ткани таза, нарушением иннервации и кровоснабжения. Кроме того, хирурги могут пренебрегать такой профилактической процедурой, как надежная фиксация или подвешивание верхушки влагалища во время операции [2]. По сведениям опубликованных результатов когортного исследования, с участием 160 000

женщин, перенесших гистерэктомию, риск развития пролапса составил 3,2% по сравнению с 2% в контрольной группе. Общий коэффициент риска (HR) для формирования пролапса после гистерэктомии составлял 1,7 (95% ДИ, 1,6–1,7), причем у женщин после вагинальной гистерэктомии риск пролапса был самый высокий (HR 3,8; 95% ДИ, 3,1–1,7). 4.8) [2].

**Менопауза и возраст.** Существует прямая связь между менопаузой и повышенным риском пролапса, которая не зависит от паритета. Снижение половых гормонов, а именно эстрогена, который играет важную роль в синтезе коллагена, способствует изменениям в составе и силе коллагена. Мы придерживаемся настоящей позиции, понимая увеличение рисков у такого контингента. Рецепторы эстрогена можно найти во всех соединительнотканых структурах. У женщин в постменопаузе с пролапсом отмечается более низкое содержание эстрогена в сыворотке и связках тазового дна, чем у женщин без пролапса. Концентрация коллагена во влагалище определяется равновесием между метаболизмом и катаболизмом коллагена, однако в некоторых исследованиях при применении заместительной гормональной терапии у женщин с пролапсом, отмечался обратный эффект ожидаемому, образованный благодаря терапии коллаген, разрушался быстрее [2]. О роли менопаузы на развитие пролапса можно судить об увеличении его распространенности с возрастом.

Состояния, вызывающие повышение внутрибрюшного давления, такие как хронический кашель и запор, образа жизни, требующие подъема тяжелых грузов, проживание в сельской местности, что обусловлено доступом к медицинской помощи также влияют на формирование пролапса.

В Китае проживание в городской местности, курение, употребление алкоголя также имели связь с генитальным пролапсом [11]. Запор увеличил распространенность ректоцеле в 16,7 раза (женщины всех возрастов; (ОШ) 16,66; 95% (ДИ) 13,76–20,17; P <0,01) (женщины старше 50 лет; ОШ 16,67; ДИ 13,04–21,33; P <0,01) [32]. В Непале гендерная дискриминация и тяжелая физическая работа подчеркивались как основные причины пролапса [16]. Уровень бедности, связанные с тяжелым физическим трудом также был связан с пролапсом [8,9,25:29].

Профилактика. Ряд исследователей считают, что повышение осведомленности о факторах риска пролапса тазовых органов - важная стратегия для предотвращения, как этого заболевания, так и осложнений после операции. Если учесть, что пролапс генетически обусловленное заболевание, возможно в ближайшем будущем сложатся необходимые предпосылки выполнять генетический скрининг молодым женщинам, и на основании этого, рекомендовать формировать образ жизни или способ разрешения. Признаться, на сегодняшний день мы можем влиять только на формирующие факторы, а именно повышать осведомленность о пролапсе и факторах риска и укреплять мышцы тазового дна, популяризируя доступные, малоинвазивные методы, наряду с упражнениями для мышц тазового дна и физиотерапией [3,9,22].



Упражнения для тазового дна направлены на восстановление нормальной силы мышц таза, выносливость, мощь, восстанавливают нормотонус, что снижает риск повреждения мышц и соединительной ткани [21,8].

По рекомендациям Международной урогинекологической ассоциации (IUGA) и Международного общества по недержанию мочи (ICS), каждая беременная женщина должна тренировать мышцы тазового дна после родов. Обучение тренировкам мышц тазового дна способно, в итоге, получить позитивные результаты в профилактике и даже лечении генитального пролапса и дисфункции тазового дна на ранних стадиях [25]. В некоторых странах существуют программы реабилитации тазового дна, ориентированные на беременность и послеродовой период, которые включают в себя тренировки. Согласно «Международному опроснику по реабилитации тазового дна после родов», страны Европы гораздо чаще рекомендуют и финансируют программы реабилитации тазового дна после родов, чем страны США или Азии.

Два мета-анализа посвящено влиянию упражнений при недержании мочи, анальном недержании и тазовом пролапсе [27] [32]. Большинство РКИ обучали женщин в послеродовой период. Упражнения шли в сочетании с реабилитационными устройствами, такими как: прямая низковольтная низкочастотная электрическая стимуляция влагаллица (DES), трансвагинальная электрическая стимуляция (TVES), нервно-мышечная стимуляция, сакральная нейромодуляция, биполярные вагинальные радиочастотные устройства (VotivaTM, InMode), EmbaGYN, устройства Magic Kegel Master. Другие лечебные процедуры включали инъекции коллагена. Кроме того, было проведено РКИ только изучающее упражнения для мышц тазового дна по сравнению с контрольной группой без тренировок. Прямая низковольтная низкочастотная электрическая стимуляция влагаллица показали многообещающие результаты в уменьшении симптомов дисфункции тазового дна, в особенности в исследованиях с обратной связью от пациентов при проведении процедуры. В одном исследовании группа пациентов, у которых симптомы пролапса и недержания мочи улучшились больше всего, начали упражнения очень рано на второй день после родов. Трансвагинальная электрическая стимуляция продемонстрировала более высокий уровень правильного сокращения в группе с небольшой дисфункцией тазового дна, которые получали процедуру 5 раз в течение 7–14 недель после родов. Сакральная нейромодуляция показала улучшение симптомов анального недержания, недержания мочи и улучшение качества жизни. Вагинальные радиочастотные устройства не показали улучшения состояния при симптомах пролапса. Устройства Emba GYN и Magic Kegel Master показали значительное улучшение у пациентов с симптомами пролапса. Таким образом, упражнения вместе с реабилитационными устройствами может улучшить симптомы пролапса, но на сегодняшний день все же нет убедительных доказательств [27].

В мета-анализе сообщается, что массаж промежности и упражнения в дородовом периоде влияли на значительное снижение частоты эпизиотомии, также

меньше разрывов третьей-четвертой степени и послеродовой боли в промежности [27].

Тренировка мышц тазового дна часто рекомендуется для лечения послеродового недержания мочи [22]. Упражнения были связаны с излечением или значительным снижением симптомов пролапса [8,10,12,15,21,25,26,35].

Большинство данных согласны с использованием упражнений для профилактики дисфункции тазового дна в дородовом и послеродовом периодах, хотя необходимы дополнительные исследования высокого качества.

В некоторых исследованиях акцентировано на телефонное мониторинговое пациентов, повышение осведомленности пациентов об анатомии и физиологии тазового дна, получение детального отчета об увеличении времени и кратности повторений, имело достоверно значимый положительный эффект [22].

Из выводов нескольких метаанализов и РКИ сочетание упражнений и физиопроцедур могут быть эффективны для профилактики и лечения дисфункции тазового дна. Исследования, где подробно описана процедура обучения женщин упражнениям, проводились на уровне первичной медико-санитарной помощи, что важно в отношении дальнейших мероприятий для усиления первичного звена в отношении генитального пролапса.

Обобщая сказанное выше, следует отметить, что генитальный пролапс остается серьезной проблемой во всем мире не только из-за большой распространенности, но и по причине достаточно высокого риска развития неблагоприятных исходов для женщин, повышая риска ухудшения качества жизни.

### Выводы.

1. Анализ доступных литературных источников, позволил утверждать, что распространенность пролапса, на сегодняшний день, варьировала в широких пределах от 10-64%, как сообщают большинство исследований, представив в обобщенных результатах - 25%. Вместе с тем, имеет место противоречивость о распространенности разных отделов пролапса, что вероятно наблюдается по причине отсутствия единых стандартизированных подходов диагностики. На основании проанализированных работ можно утверждать, что намечается четкая тенденция распространенности пролапса во взаимосвязи с возрастом, с пиком роста от 50 лет и старше. Во многих исследовательских работах, одним из часто применяемых методов при исследовании генитального пролапса является анкетирование, тогда как генитальный пролапс, который не всегда сопровождается симптомами и без объективного осмотра, допускает риск возникновения искажений данных.

2. По сведениям литературы установлено, что наряду с неизменной ролью известного предрасполагающего фактора риска возникновения пролапса, обусловленного генетической мутацией соединительной ткани, выявлена высокая роль и других факторов: ожирение, избыточный вес, менопауза, паритет, способ родоразрешения, имеющие достоверную связь с развитием пролапса. Причем проведенные крупно-масштабные исследования увеличение продолжительности жизни и возрастающим числом женщин с ожирением может увеличить распространенность пролапса в будущем.

3. В проанализированных нами сообщениях очевидной является необходимость раннего выявления и устранения дефектов тазового дна после повреждения его во время родов для предотвращения угрозы выпадения и опущение стенок влагалища и матки. Ведь, несмотря на наличие многочисленных способов хирургического лечения, и различных оперативных техник, все же, остается не полностью решенным вопрос об эффективности реабилитации, и реальных мерах профилактики. Ретроспективный анализ (обзор) в отношении структуры гинекологической патологии, позволяет нам обозначить как приоритетную проблему поиск путей взаимодействия ПМСП, пациентам с генитальным пролапсом, с хирургическими стационарами на этапе после оказания медицинской помощи. Во многих исследованиях, как эффективный метод, упражнения для мышц тазового дна, особенно в сочетании с физиопроцедурами, которые продемонстрировали, относительно высокую, результативность в перспективе профилактики и лечения, в том числе начальных форм тазового пролапса. Для предотвращения увеличения распространенности генитального пролапса, обучение упражнениям для мышц тазового дна можно расценивать как методологический инструмент, нацеленный на повышение осведомленности женщин различного возраста. В частности информировать население об основах анатомии и физиологии тазового дна, причинах формирования пролапса и факторах риска, на уровне первичной медико-санитарной помощи

#### **Заключение.**

Генитальный пролапс является глобальной проблемой во всем мире. Распространенность варьирует в широких пределах, и по прогнозам исследователей будет увеличиваться в связи с увеличением продолжительности жизни и развивающейся проблемой ожирения. Повышение осведомленности женщин об анатомии, физиологии тазового дна и мерах профилактики пролапса может способствовать приверженности женщин к охранительному образу жизни. Упражнения для мышц тазового дна, физиопроцедуры должны быть рекомендованы и входить в программы обучения здоровья тазового дна на уровне ПМСП.

**Финансирование.** Это исследование не получило внешнего финансирования.

**Вклад авторов:** при написании статьи отмечен равноценный вклад авторов.

**Конфликт интересов.** Отсутствует.

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. Журалев А.В. Оптимизация способов хирургического лечения ректоцеле и геморроя. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2010. 165с.

2. Ищенко А.И., Шульчина И.В., Ищенко А.А. и др. Mesh-ассоциированные осложнения. Факторы риска // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. Т.1, №2. С. 4-7.

3. Куликов А., Пересада О.А., Соловей С.В., Котова Г.С. Возможности консервативного лечения пролапса тазовых органов у женщин // Охрана материнства и детства. 2016. № 2 (28). С. 58-63.

4. Лоран О.Б. Эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика недержания мочи // Урология. 2001. №2. С.11 – 21.

5. Almousa S., Bandin van Loon A. The prevalence of urinary incontinence in nulliparous adolescent and middle-aged women and the associated risk factors: A systematic review // Maturitas. 2018. №107. P.78

6. 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.

7. Barber M.D., Neubauer N.L., Klein-Olarte V. Can we screen for pelvic organ prolapse without a physical examination in epidemiologic studies? // Am J Obstet Gynecol. 2006 Oct, 195(4):942-8. doi: 10.1016/j.ajog.2006.02.050. Epub 2006 May 8. PMID: 16681989.

8. 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. doi: 10.1002/nau.22402. Epub 2013 Apr 24. PMID: 23616292.

9. Citak N. et al. Postpartum sexual function of women and the effects of early pelvic floor muscle exercises // Acta Obstet. Gynecol. Scand. Wiley Online Library, 2010. Vol. 89, № 6. P. 817–822.

10. Dumoulin C., Cacciari L.P., Hay-Smith E.J.C. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women // Cochrane database Syst. Rev. John Wiley & Sons, Ltd, 2018. № 10.

11. Dekker J.H. Pelvic organ prolapse: prevention by training? // Lancet. 2017. № 389 (10067). P. 336-337.

12. Dumoulin C., Cacciari L.P., Hay-Smith E.J.C. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women // Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 4. 10(10):CD005654. doi: 10.1002/14651858.CD005654.pub4. PMID: 30288727; PMCID: PMC6516955.

13. Giri A. et al. Obesity and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis of observational studies // J. Obstet. Gynecol. Elsevier, 2017. Vol.217, №1. P.11-26.e3.

14. Farrell S.A., Allen V.M., Baskett T.F. Parturition and urinary incontinence in primiparas // Obstet Gynecol. 2001. № 97. P.350–356.

15. Goran Talic et al. Varicose veins and uterine prolapse in female patients treated for idiopathic scoliosis // Angew. Chemie Int. Ed. 6(11), 951–952. 1967. P. 5–24.

16. Gallas S. et al. Prevalence and risk factors for urinary and anal incontinence in Tunisian middle aged women // African J. Urol. Pan African Urological Surgeons' Association., 2018. Vol. 24, № 4. P. 368–373.

17. Hage-Fransen M.A.H. et al. Pregnancy- and obstetric - related risk factors for urinary incontinence, fecal incontinence, or pelvic organ prolapse later in life: A systematic review and meta-analysis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. John Wiley & Sons, Ltd, 2021. Vol. 100, № 3. P. 373–382.

18. Hannestad Y.S., Rortveit G., Sandvik H. et al. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag // J Clin Epidemiol. 2000. №53. P.1150–115

19. Islam R.M., Oldroyd J., Rana J., Romero L., Karim M.N. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in community-dwelling women in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis // *Int Urogynecol J.* 2019 Dec. 30(12):2001-2011. doi: 10.1007/s00192-019-03992-z. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31165221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31165221/>
20. Jokhio A.H., Rizvi R.M., MacArthur C. Prevalence of pelvic organ prolapse in women, associated factors and impact on quality of life in rural Pakistan: Population-based study // *BMC Womens. Health.* 2020. Vol. 20, № 1. P. 1–14.
21. Kolberg Tennfjord M. et al. Effect of postpartum pelvic floor muscle training on vaginal symptoms and sexual dysfunction—secondary analysis of a randomised trial // *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* Wiley Online Library, 2016. Vol. 123, № 4. P. 634–642.
22. Li Z. et al. An epidemiologic study of pelvic organ prolapse in postmenopausal women: a population-based sample in China // *Climacteric.* Taylor & Francis, 2019. Vol. 22, № 1. P. 79–84.
23. 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.
24. Masenga G.G., Shayo B.C., Rasch V. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse in Kilimanjaro, Tanzania: A population based study in Tanzanian rural community // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, № 4. P. 1–13.
25. Ouyang Y. et al. Safety and efficacy of a self-developed Chinese pelvic repair system and Avaulta repair system for the treatment of pelvic organ prolapse in women: A multicenter, prospective, randomized, parallel-group study // *Medicine (Baltimore).* 2020. Vol. 99, № 38. P. e22332.
26. Ojiji E.C. et al. Uterovaginal prolapse at a university teaching hospital in south-East Nigeria // *Orient J. Med.* 2013. Vol. 25, № 3–4. P. 107–112.
27. Romeikienė K.E., Bartkevičienė D. Pelvic-floor dysfunction prevention in prepartum and postpartum periods // *Med.* 2021. Vol. 57, № 4.
28. Shrestha B. et al. Women's experiences and health care-seeking practices in relation to uterine prolapse in a hill district of Nepal // *BMC Womens. Health.* Springer, 2014. Vol. 14, № 1. P. 1–9.
29. Scherf C. et al. Epidemiology of pelvic organ prolapse in rural Gambia, West Africa // *BJOG an Int. J. Obstet. Gynaecol.* Elsevier, 2002. Vol. 109, № 4. P. 431–436.
30. Schreiber Pedersen L. [et al.] Prevalence of urinary incontinence among women an analysis of potential risk factors in Germany and Denmark // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017. №96(8). P.939–948.].
31. Yuk J.S. et al. The prevalence and treatment pattern of clinically diagnosed pelvic organ prolapse: A Korean National Health Insurance Database-based cross-sectional study 2009-2015 // *Sci. Rep.* Springer US, 2018. Vol. 8, № 1. P. 4–9.
32. Yang X., Zhang A., Sayer L., Bassett S., Woodward S. The effectiveness of group-based pelvic floor muscle training in preventing and treating urinary incontinence for antenatal and postnatal women: a systematic review // *Int Urogynecol J.* 2021 Aug 28. doi: 10.1007/s00192-021-04960-2. Epub ahead of print. PMID: 3445355
33. Veit-Rubin N. et al. Association between joint hypermobility and pelvic organ prolapse in women: a systematic review and meta-analysis // *Int. Urogynecol. J.* 2016. Vol. 27, № 10. P. 1469–1478.
34. 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.
35. Wu J.M. et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in US women // *Obstet. Gynecol.* NIH Public Access, 2014. Vol. 123, № 1. P. 141.
36. Wusu-Ansah O.K., Opare-Addo H.S. Pelvic organ prolapse in rural Ghana // *Int. J. Gynecol. Obstet.* Elsevier, 2008. Vol. 103, № 2. P. 121–124.
37. Wu Y.M., McInnes N., Leong Y. Pelvic Floor Muscle Training Versus Watchful Waiting and Pelvic Floor Disorders in Postpartum Women: A Systematic Review and Meta-analysis // *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2018 Mar/Apr, 24(2):142-149. doi: 10.1097/SPV.0000000000000513. PMID: 29474288.
38. Zeleke B.M., Bell R.J., Billah B., Davis S.R. Symptomatic pelvic floor disorders in community-dwelling older Australian women // *Maturitas.* 2016 Mar;85:34-41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26857877/>

#### References:

- Zhuralev AV. *Optimizatsiya sposobov khirurgicheskogo lecheniya rectotsele i gemorroya.* [Optimization of methods of rectocele and hemorrhoids surgical treatment]. Kand dissertatt. [Cand dissert]. Oct 2010. 2010. [in Russian]
- Ishchenko A.I., Shulchina I.V., Ishchenko A.A. et al. Mesh-assotsirovanniye oslozhneniya. Factory riska. [Mesh-associated complications. Risk factors] *Arkhiv akusherstva i gynecologii im V.F. Snegireva* [Archive of Obstetrics and Gynecology Named after V.F. Snegirev] - 2014. Vol. 1, No. 2. P. 4-7. [in Russian]
- Kulikov A., Peresada O.A., Solovey S.V., Kotova G.S. Vozmozhnosti konservativnogo lecheniya prolapsa tazoviykh organov y zhenshin [Possibilities of female pelvic organ prolapse of conservative treatment]. *Okhrana materinstva i detstva.* [Maternity and childhood protection]. - 2016. No.2(28). pp. 58-63. [in Russian]
- Laurent O.B. Epidemiologiya, etiologiya, patogenes, diagnostika nederzhaniya mochi [Epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis of urinary incontinence]. *Urologiya* [Urology]. 2001. No.2. pp.11 – 21. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Лактионова Мария Владимировна** - докторант 2 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

**Моб. телефон:** + 8 705 758 02 32

Received: 29 April 2023 / Accepted: 05 June 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.032

UDC 614.253.3:378

## INTERPROFESSIONAL COLLABORATION IN PUBLIC HEALTH HIGH EDUCATION AND PERSPECTIVE OF FUTURE SPECIALISTS

**Maksut T. Senbekov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3954-1317>

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

### Summary

**Introduction.** Universal health coverage shows the main direction in the development of the healthcare system. Prevention of the population health depends on implementation of the public health programs. Market changes in scientific and educational services impose new requirements on the activities of universities. Growing competition, rapid growth in the number of universities, a decrease in the number of potential applicants, rapidly changing factors in the external and internal environment of the university, changes in the behavior of consumers of educational services, systematic updating of education and professional development require universities to create a continuous system of training and retraining of specialists who know various terms. Thus, the new scientific research direction needs to be part of the public health educational program, such as artificial intelligence etc. In this regard the role of the collaboration between other sectors like IT, law etc. is important to create a competitive public health program.

The purpose is to study the world experience of interdisciplinary programs related to public health and their competitiveness.

**Methods:** The information base of the research was made up of scientific publications published in foreign peer-reviewed journals, as well as data from international organizations and statistical bodies. Literature search was conducted in PubMed, Scopus databases for the period from 2008 to 2023.

**Results.** Fourteen relevant studies focusing on interdisciplinary programs related to public health and their competitiveness was included for analysis. The concept-mapping process identified domains as innovation, intervention, joint public health program, partnerships, communications, and strategic planning which have influence for competitive market in higher education. Public health programs can be jointly implemented with other sectors as law, social science, nursing, medicine and etc.

**Conclusion.** Today, modern educational management tools are very diverse and comprehensive. However, with all the variety of methods, the university is a little-studied organization from the point of view of practical management: the direction of university management is just being formed. The development of two-degree programs in public health will increase the number of students in various fields (law, social service, information technology, etc.), thereby increasing its competitiveness.

**Keywords:** *public health program, dual or two diploma programs, competitiveness, marketing, loyalty.*

### Резюме

## МЕЖПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО ПО ОБЩЕСТВЕННОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ В ВЫСШЕМ ОБРАЗОВАНИИ И ПЕРСПЕКТИВА БУДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

**Максут Т. Сенбеков**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3954-1317>

<sup>1</sup> НАО «Казакский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»,  
г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение.** Всеобщий охват услугами здравоохранения показывает основное направление развития системы здравоохранения. Профилактика здоровья населения зависит от реализации программ общественного здравоохранения. Изменения рынка научных и образовательных услуг предъявляют новые требования к деятельности высших учебных заведений (ВУЗ) страны. Растущая конкуренция, стремительный рост количества ВУЗов, снижение числа потенциальных абитуриентов, быстро меняющиеся факторы внешней и внутренней среды ВУЗа, изменения в поведении потребителей образовательных услуг, систематическая актуализация образования и повышения квалификации требуют от ВУЗов создания непрерывной системы подготовки и переподготовки специалистов, владеющих различными терминами. Таким образом, новое направление научных исследований должно быть частью образовательной программы общественного здравоохранения, например, искусственный интеллект и т. д. В этом отношении роль сотрудничества между другими секторами, такими как информационные технологии, право и т. д., важна для создания конкурентоспособной программы общественного здравоохранения.

**Цель.** Изучение мирового опыта междисциплинарных программ, связанных с общественным здравоохранением, и их конкурентоспособности.

**Методы:** Информационную базу исследования составили научные публикации, опубликованные в зарубежных рецензируемых журналах, а также данные международных организаций и органов статистики. Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Scopus за период с 2008 по 2023 год.

**Результаты.** Для анализа было включено 14 соответствующих исследований, посвященных междисциплинарным программам, связанным с общественным здравоохранением, и их конкурентоспособности. Процесс концептуального картирования определил такие области, как инновации, вмешательство, совместные программы в области общественного здравоохранения, партнерские отношения, коммуникации и стратегическое планирование, которые имеют влияние на конкурентный рынок высшего образования. Программы общественного здравоохранения могут осуществляться совместно с другими секторами, такими как юриспруденция, социальные науки, сестринское дело, медицина и т. д.

**Выводы.** Сегодня современные инструменты управления образованием очень разнообразны и всеобъемлющи. Однако при всем многообразии методов университет является малоизученной организацией с точки зрения практического управления: направление университетского менеджмента только формируется. Развитие двухдипломных программ в области общественного здравоохранения позволит увеличить количество обучающихся по различным направлениям (юриспруденция, социальная служба, информационные технологии и др.), тем самым повысив его конкурентоспособность.

**Ключевые слова:** программа общественного здоровья, программы двойного или двухдипломного образования, конкурентоспособность, маркетинг, лояльность.

Түйіндеме

## **ЖОҒАРЫ БІЛІМ БЕРУДЕГІ ҚОҒАМДЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУЫНДАҒЫ КӘСІП АРАЛЫҚ ҮНТІМАҚТАСТЫҚ ЖӘНЕ БОЛАШАҚ МАМАНДАР ПЕРСПЕКТИВАСЫ**

**Максут Т. Сенбеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3954-1317>

<sup>1</sup> КеАҚ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Денсаулық сақтау қызметтерімен жалпы қамту денсаулық сақтау жүйесін дамытудың негізгі бағытын көрсетеді. Халық денсаулығының алдын алу қоғамдық денсаулық сақтау бағдарламаларын іске асыруға байланысты. Ғылым және білім беру саласының қызметтері нарығындағы өзгерістер елдің жоғары оқу орындарының (ЖОО) қызметіне жаңа талаптар қояды. Өсіп келе жатқан бәсекелестік, жоғары оқу орындары санының қарқынды өсуі, әлеуетті талапкерлер санының төмендеуі, жоғары оқу орнының сыртқы және ішкі ортасының тез өзгеріп отыратын факторлары, білім беру қызметтерін тұтынушылардың мінез-құлқындағы өзгерістер, білім беруді жүйелі өзектендіру және біліктілікті арттыру жоғары оқу орындарынан әртүрлі терминдерді меңгерген мамандарды даярлау мен қайта даярлаудың үздіксіз жүйесін құруды талап етеді. Осылайша, ғылыми зерттеулердің жаңа бағыты Қоғамдық денсаулық сақтаудың білім беру бағдарламасының бөлігі болуы керек, мысалы, жасанды интеллект және т.б. Осыған байланысты Ақпараттық технологиялар, құқық және т.б. сияқты басқа секторлар арасындағы ынтымақтастықтың рөлі бәсекеге қабілетті Қоғамдық денсаулық сақтау бағдарламасын құру үшін маңызды.

**Зерттеу мақсаты:** қоғамдық денсаулыққа қатысты пәнаралық бағдарламалардың әлемдік тәжірибесін және олардың бәсекеге қабілеттілігін зерттеу.

**Әдістер.** Зерттеудің ақпараттық базасын шетелдік рецензияланатын журналдарда жарияланған ғылыми жарияланымдар, сондай-ақ халықаралық ұйымдар мен статистика органдарының деректері құрады. Әдебиеттерді іздеу PubMed, Scopus дерекқорларында 2008-2023 жылдар аралығында жүргізілді.

**Нәтижелер.** Талдау үшін қоғамдық денсаулыққа қатысты пәнаралық бағдарламаларға және олардың бәсекеге қабілеттілігіне бағытталған оң төрт тиісті+ зерттеулер енгізілді. Тұжырымдамалық картаға түсіру процесі инновация, араласу, бірлескен бағдарлама сияқты салаларды анықтады Қоғамдық денсаулық сақтау, серіктестік, коммуникация және стратегиялық жоспарлау, бұл бәсекеге қабілетті жоғары білім нарығына әсер етеді. Қоғамдық денсаулық сақтау бағдарламалары заң, әлеуметтік ғылымдар, мейіргер ісі, медицина және т. б. сияқты басқа салалармен бірлесіп жүзеге асырылуы мүмкін.

**Қорытынды.** Бүгінгі таңда білім беруді басқарудың заманауи құралдары өте алуан түрлі және жан-жақты. Алайда, әдістердің алуан түрлілігімен университет практикалық басқару тұрғысынан аз зерттелген ұйым болып табылады: университет менеджментінің бағыты енді қалыптасуда. Қоғамдық денсаулық сақтау саласында екі дипломдық бағдарламаларды дамыту түрлі бағыттар бойынша білім алушылардың санын көбейтуге мүмкіндік береді (ұқықтану, әлеуметтік қызмет, ақпараттық технологиялар және т. б.), осылайша оның бәсекеге қабілеттілігін арттырады.

**Түйінді сөздер:** Қоғамдық денсаулық сақтау бағдарламасы, Қос немесе қос дипломды білім беру бағдарламалары, бәсекеге қабілеттілік, маркетинг, адалдық.

**Bibliographic citation:**

Senbekov M.T. Interprofessional collaboration in public health high education and perspective of future specialists // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 257-264. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.032

Сенбеков М.Т. Межпрофессиональное сотрудничество по общественному здравоохранению в высшем образовании и перспектива будущих специалистов // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3(Т.25). С. 257-264. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.032

Сенбеков М.Т. Жоғары білім берудегі қоғамдың денсаулық сақтауындағы кәсіп аралық ынтымақтастық және болашақ мамандар перспективасы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 257-264. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.032

**Introduction.**

Health systems every time face many challenges. Last pandemic situation shows that the disease spectrum can be changed any time, which means that health systems must be ready to any respond. There are many factors influence their ability to do so. Some operate at the national or subnational level, for example, depending on the availability of financial and human resources, the general government policy on decentralization, and the role of the private sector [68].

According to the World Health Organization (WHO), the health system includes all existing organizations, people and activities whose main goal is to advance and support the population health, including activities on the determinants of health, as well as more direct preventive and curative activities. Six interconnected blocks need to improve health system as service delivery; health workforce; maintaining a functioning health information system; ensuring access to basic health services; financing; leadership and management [69].

A health care system, like any other system, is a set of interconnected parts that must function together to be effective. Changes in one area have consequences elsewhere. Improvements in one area cannot be achieved without the contributions of others [1].

Achieving the goal of universal health coverage can be carried out with an effective health system, in particular in the development of preventive measure [12]. Accordingly, the development of public health programs in the country is necessary for the implementation of scientific work to improve the health of the population. Currently, the problems of optimizing the management system of medical educational institutions as a solution to the problems arising from the lack of effective interaction between health care, education and science are particularly relevant [25].

Market changes create new requirements in the scientific development and educational programs of the universities. In the new environment, universities are forced to develop programs to adapt to existing demand and consumer needs. Increasing competition, a rapid growth in the number of universities, a decrease in the number of potential applicants, rapidly changing factors in the external and internal environment of the university, changes in the behavior of consumers of educational services, systematic updating of education and advanced training require universities to create a continuous system of training and retraining of specialists who know various terms. Moreover, in the current situation, the university activity is becoming a multidisciplinary organization that aims to implement social tasks along with a developing commercial initiative [12, 29]. In the age of informatization and digitalization the

development of science requires a revision of educational programs integrated with IT technology.

**The purpose is to study** the world experience of interdisciplinary programs related to public health and competitiveness of the future specialist.

**Methods:** The information base of the research was made up of scientific publications published in foreign peer-reviewed journals, as well as data from international organizations and statistical organizations. Literature search was conducted in PubMed, Scopus databases for the period from 2008 to 2023. The keywords which used for search was: public health, educational programs, higher education, marketing, tools and methods, competitiveness, healthcare, global health, reforms, human resource, specialist etc. Two independent researches classified studies and evaluated them. The inclusion criteria were full text; studies in English and Russian languages, last fifteen years. All studies which not included medical education, public health, and more than 15 years was excluded. In a result after discussion between two independent researches included fourteen studies for analysis.

**Results.** The literature review identified studies focusing on interdisciplinary programs related to public health and their competitiveness. The concept-mapping process identified domains as innovation, intervention, joint public health program, partnerships, communications, and strategic planning which have influence for competitive market in higher education.

Thomas R. Frieden identified six main components for effective public health programs as innovation, technical possibilities, evidence-based interventions, effective management, partnership, communication and political commitment [19]. Sarah Schell proposed a sustainable program including nine areas of public health program development, which establishes a common understanding of sustainability for practitioners, funders and researchers working in a number of public health areas [5]. For example, Abinash Singh and Sukumar Vellakkal in their study based on the analysis of the 19-year result of the impact of a public health event note positive results in maternal and child care [22].

Assessing the impact of the interprofessional educational intervention in nursing and public health students, as well as the intention of interprofessional collaboration, showed that the majority of participants felt that their interprofessional awareness, understanding, and intention to cooperate increased [52]. The importance of public health issues is recognized and in the disciplines of the Faculty of Medicine thus making the program with high demand [13]. Interprofessional collaboration in public health requires collaborative efforts of research scientists in partnership with medical practitioners to identify and implement sustainable

solutions that work in the real world [16]. Another direction for the development of the public health program could be the incorporation of disciplines related to the legal aspects that are common in the United States of America through the creation of a dual degree program [50]. The field of public health is changing rapidly, and new public health challenges require public health providers to continuously build their competence and capacity. For decades, the Institute of Medicine has encouraged public health workers to provide the education and training needed to perform its many functions [38]. The Institute of Medicine also stressed the importance of assessing gaps in the knowledge and skills of public health personnel and pointed out that public health agencies are responsible both for determining the needs for education and training of personnel, and for developing plans to meet these needs потребностей [19].

The World Health Organization (WHO) Framework for Action on Interprofessional Learning and Collaborative Practice (2010) states that "Interprofessional learning occurs when two or more professionals learn from each other and from each other to ensure effective collaboration and improve health outcomes [60].

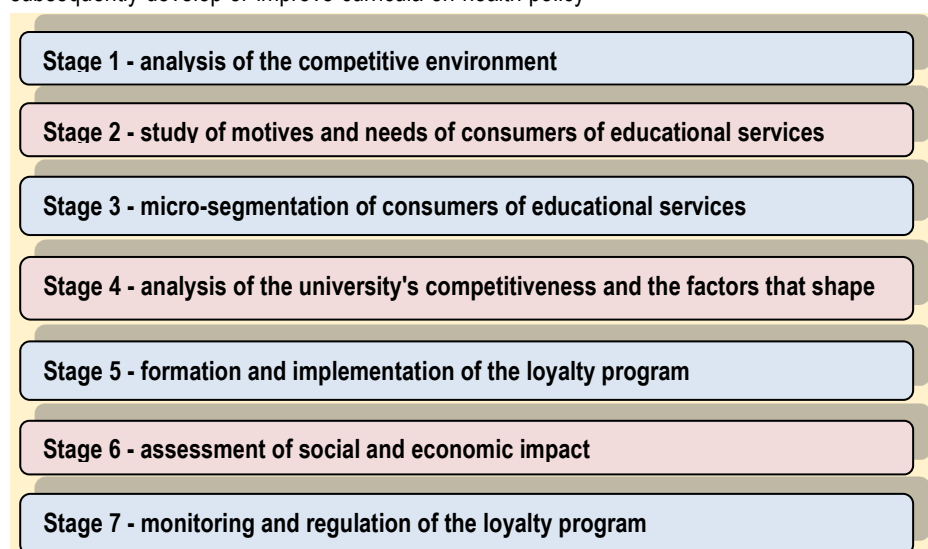
There is international agreement that medical students should be prepared for practice through interprofessional education. Many international health care organizations promote IPE in the context of an aging population, limited financial resources, and recognition of the need to reorganize the health care system to improve interaction between disciplines, enhance patient care, and improve health outcomes [30].

In response to a healthcare system that is increasingly focusing on public health, US medical schools have also begun to change the methods of teaching students. The new accreditation requirements of the Medical Education Liaison Committee recommend additional public health requirements in U.S. medical schools, and medical schools subsequently develop or improve curricula on health policy

and finance, epidemiology, data analysis, delivery system science, patient quality and safety, environmental health, and behavior change in terms of health [6, 31, 39, 46,].

Dual degree programs in public health and social work may be an important response to the development of transdisciplinary practice. Challenges for these programs include the need for more institutional support [8, 32, 51]. The advantages of dual degree programs include thorough combined training in clinical medicine and public health, a broader view of health problems, the development of special and transferable competencies in academic research, more effective application of evidence-based medicine practice, community-based skills development, more effective management (leadership) training experience, platinum prospects for making a significant contribution to community in terms of health economics, environmental health and public policy, as well as excellent professional credentials when applying for jobs in academic, government and commercial organizations [2, 18, 60].

Satisfaction of the interprofessional programs can be influenced by two factors - "teacher benefits" and "teacher orientation". The greater the benefits of using the service, the higher the customer satisfaction and rating of the service. The same can be said about the orientation of students. If the company's systems, processes and structures are oriented in such a way that actual and potential customers meet their expectations, then this position contributes to the emergence of customer satisfaction with their supplier. Additionally, awareness can be measured as the number of referrals from existing customers that lead to new customers. The degree of publicity of a university depends on its marketing activities and includes advertising activities, public relations activities and branding [3, 5, 70, 43]. Forming and implementing a loyalty program for a university is a complex event aimed at achieving results in the long term. Developing a medical school loyalty program should include the following steps [47, 48] (Figure 1).



**Figure 1. Algorithm of loyalty program of higher educational institution.**

The form of actions to stimulate the loyalty of consumers of educational services through communication is to influence the personal and informational relations between the university and the consumer by involving the latter in the activities of the educational institution in order to awaken psychological and

emotional feelings in him. by feeling connected as well as by providing complete educational services to customers according to their requirements.

Other factors which contributed to competitiveness of the program are the organizational structure and renewal plan



supports which includes competency- and skills-based curriculum [29, 36, 49]. In addition, it is important to involve in educational program different type of stakeholders which help in promotion of the program as well as improve the quality [64]. Stakeholder engagement also addresses issues of multi-sectoral (government, civil society and private sector) and sectoral (health, environment and economics) approaches to jointly achieve policy outcomes. Improving public health is a complex task, as it involves the entire population of the country and has different geographic areas. accordingly, when for a competitive market, it is important to take into account this factor, where the role of stakeholders is very important [13,35,41].

Faculty professional development was identified as a key factor contributing to the success of interprofessional education program initiatives [37, 53]. Simply bringing faculty from different health professions together in the same learning space will not result in a useful interprofessional learning experience [21, 61]. With the growth of interprofessional education and practice in professional medical schools, teachers are being asked to take on new roles in leading or implementing an interprofessional curriculum. Many existing faculty members feel ill-equipped to deal with the challenges of this curriculum innovation [24]. To overcome this barrier, it is necessary to create a structure for teacher development and Teach teachers to develop competency-based interprofessional initiatives [45]. The study found that along with authenticity and individuality are important characteristics of successful interdisciplinary programs, they are also important characteristics of teacher training. Interprofessional educators value learning opportunities that are relevant and applicable to their educational activities and contexts, conclusions also supported by the work of Steinert et al. [59]. Planning and implementing new curricula can be challenging, requiring leadership to overcome resistance to change, complex coordination of schedules, flexibility of course content, and the use of new assessment tools to evaluate effectiveness [12, 16, 52]. Targeted faculty development through the incorporation of such programs into academic health center structures has been identified as a necessary driving force for success in health professions education and may be a particularly important factor in interprofessional development [20]. The leadership of such training programs should be collaborative, reflecting shared decision-making and respect for the unique contributions of each profession, in order to successfully implement two-degree programs [9]. A contributing factor to the success of interdisciplinary curricula has been the community created among participants in the faculty development program, which provides a framework for mutual learning and ongoing professional collaboration beyond the project's time frame [44]. Four institutions decided to replicate the patient safety error disclosure program; sharing processes and results between these sites increased learning between centers. Initial announcement of these goals and periodic review with management helped prevent project goals from deviating from planned goals [63]. Leadership program team and local leadership at each site were purposefully interprofessional, with appropriate time and effort dedicated to building our leadership teams. Achieving this collaboration was facilitated by identifying shared values, planning together, and investing the time and effort necessary to build the trust and accountability of the interprofessional leadership team [57].

Among the key elements of this success for developers and teachers of such programs were the peer learning that emerged within the teacher development community, adaptation of curricula to local contexts, experiential learning, and ongoing coaching/mentoring, especially in relation to actual participation in interdisciplinary or dual-degree programs [34, 58, 65].

#### Discussion.

The main subsystems of intelligent marketing of higher medical education, in our opinion, can be: active branding; entrepreneurial activity; international service; managing the image and business reputation of the university; customer loyalty. We believe that it is necessary to develop intelligent marketing in order to increase the competitiveness and further development of higher medical educational institutions, the use of which, in our opinion, allows the university to become an important intermediary between the market of educational services and educational organizations. [17].

Obviously, having the six pillars for public health programs at universities will allow them to be competitive [14, 15, 38]. For instance, technical capabilities can often be costly, but partnering with IT-advanced universities allows for a stronger collaborative program, thereby strengthening its resilience in a competitive environment. In particular, it is necessary to take into account the speed of development of research and artificial intelligence in health care, which can be used for programs in public health as tools for prevention of the diseases in the individual and in society perspectives or providing personal care and assistance, or influence of behavioral factors [23, 37].

The main strategic component of the development of higher medical universities is the organization of such an innovative structure that aligns the future development of the university with market requirements and modern trends in the modernization of medical education. It means sustainable public health program are more likely to be accepted by the market if they produce long-term results and increase the health potential of the communities [56, 66].

At the same time, in Kazakhstan the fundamental principles of national education - quality, efficiency and accessibility - will open wide opportunities for universities. Last years several two diploma programs introduced in healthcare sector. However, the lack of a clear vision in public health sector makes it difficult to develop integrated competitive programs. Moreover, despite the fact that some higher education institutions already use marketing mechanisms and principles in their work, they try to objectively assess their competitiveness, participate in the benchmarking process, establish interaction with the participants of the educational services market and the labor market [7].

The main competitive advantage of a highly developed country is related to the development of its human capital, which is often determined by education. Nowadays joint dual-degree programs are the new way to increase the competition between universities and strengthening the relationship between them. Thus, this policy is the key to ensure stable economic growth of the country based on effective educational program. The main concepts underlying the concept of intelligent marketing includes intellectual potential, competitiveness, innovation, individuality, international aspect, globalization, brand, image, business reputation, entrepreneurship, marketing activity factors [25].

We believe that the basis for ensuring the introduction of intelligent marketing and its effective management in a higher medical institution should be transparent information about the competitive positions of the main higher educational institutions. The transparency of the education system should be directed to the formation and implementation of educational orders from the main social groups of the population, representatives of leading industries, business, science and culture, representatives of the executive and legislative authorities. authority united to a single community interested in the development of the region [28, 33].

Coordination of all work in the field of marketing should be undertaken by the marketing department which function includes conducting marketing research, studying the requirements of potential employers for graduates in order to train students at an ever-increasing professional level, and simultaneously analyzing the situation in the educational services market at three levels: regional, republican and international [40]. Another effective marketing tool which helps in competitiveness of the public health program is loyalty management. Effective loyalty management allows not only to solve problems that attract potential consumers of educational services, but also to form, support and strengthen a loyal attitude towards the university, in this regard, it is necessary to develop a set of measures aimed at attracting educational consumers to the university. providing services to the university for the purpose of education and formation of long-term mutually beneficial partnerships [42].

#### Conclusion

It is very important to modernize the existing medical education systems so that they meet today's challenges in the field of well-being. The development of two-degree programs in public health will increase the number of students in various fields (law, social service, information technology, etc.), thereby increasing its competitiveness. Reforms in the system of higher education allows to develop this direction for all universities of the country. One of the barriers for the development of the two-degree programs in public health is the lack of the management system between two universities. A common problem of many programs and projects is the lack of systematic influence, which is visible due to the national characteristics of management culture in Kazakhstan, which makes it difficult to borrow the best international practice. In addition, it is not easy to transfer certain effective organizational decisions and reconstructions from one higher education institution to another, which is the basis for the solution of the same tasks in individual advanced higher education institutions and shows the diversity of developments in improving the management systems of higher education institutions.

**Funding:** *The work did not receive any funding.*

*Author assure the editorial board that the materials presented in this article have not been published or submitted to any other print publications.*

#### Literature:

1. *Alberts B.* Prioritizing science education. *Science*. 2010 Apr 23. 328(5977):405. doi: 10.1126/science.1190788.
2. *Abu-Zaid A., Eshaq A.M., Alkattan K.* Dual-degree MBBS-MPH programs in Saudi Arabia: A call for

implementation // *J Family Med Prim Care*. 2019. 8(2). P. 352-355. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_461\_18.

3. *Ackerly D.C., Sangvai D.G., Udayakumar K., Shah B.R., Kalman N.S., Cho A.H., Schulman K.A., Fulkerson W.J., Dzau V.J.* Training the next generation of physician-executives: an innovative residency pathway in management and leadership // *Acad Med*. 2011. 86(5). P. 575-579. doi: 10.1097/ACM.0b013e318212e51b.

4. *Ammerman A., Smith T.W., Calancie L.* Practice-based evidence in public health: improving reach, relevance, and results // *Annu Rev Public Health*. 2014. 35. P.47-63. doi: 10.1146/annurev-publhealth-032013-182458.

5. *Baker S., Daginawala N.* Leadership training for radiologists: a survey of opportunities and participants in MBA and MPH programs by medical students, residents, and current chairpersons // *J Am Coll Radiol*. 2011. 8(8). P. 563-567. doi: 10.1016/j.jacr.2011.02.013.

6. *Barss P., Grivna M., Al-Maskari F., Kershaw G.* Strengthening public health medicine training for medical students: development and evaluation of a lifestyle curriculum // *Med Teach*. 2008. 30(9-10). P.196-218. doi: 10.1080/01421590802334267.

7. *Bloom N. et al.* The impact of competition on management quality: evidence from public hospitals // *The Review of Economic Studies*. 2015. 2(82). P. 457-489.

8. *Boumil M.M.* Commentary: collaboration in dual degree programs contributes something new to both fields // *J Public Health Policy*. 2014. 35(2). P. 239-245. doi: 10.1057/jphp.2014.1.

9. *Brazeau G.A.* Interprofessional education: more is needed // *Am J Pharm Educ*. 2013. 77(9). P. 184. doi: 10.5688/ajpe779184.

10. *Breton E.* A Sophisticated Architecture Is Indeed Necessary for the Implementation of Health in All Policies but not Enough Comment on "Understanding the Role of Public Administration in Implementing Action on the Social Determinants of Health and Health Inequities" // *Int J Health Policy Manag*. 2016. 5(6). P. 383-385. doi: 10.15171/ijhpm.2016.28. PMID: 27285517; PMCID: PMC4885730.

11. *Buring S.M., Bhushan A., Brazeau G., Conway S., Hansen L., Westberg S.* Keys to successful implementation of interprofessional education: learning location, faculty development, and curricular themes // *Am J Pharm Educ*. 2009. 73(4). P. 60. doi: 10.5688/aj730460. PMID: 19657493; PMCID: PMC2720356.

12. *Campbell N., Wozniak H., Phillip R.L., Damarell R.A.* Peer-supported faculty development and workplace teaching: an integrative review // *Med Educ*. 2019. 53(10). P. 978-988. doi: 10.1111/medu.13896.

13. *Caron R.M., Tutko H.* MPH program adaptability in a competitive marketplace: the case for continued assessment // *J Community Health*. 2010. 35(3). P. 275-284. doi: 10.1007/s10900-010-9225-x.

14. Centers for Disease Control and Prevention // A sustainable planning guide for healthy communities. [http://www.cdc.gov/healthycommunitiesprogram/pdf/sustainability\\_guide.pdf](http://www.cdc.gov/healthycommunitiesprogram/pdf/sustainability_guide.pdf). (accessed 22.05.2023).

15. *Chichirez C.M., Purcărea V.L.* Health marketing and behavioral change: a review of the literature // *J Med Life*. 2018. 11(1). P. 15-19

16. Clark P.G. The devil is in the details: the seven deadly sins of organizing and continuing interprofessional education in the US // *J Interprof Care*. 2011. 25(5). P. 321-7. doi: 10.3109/13561820.2011.578223.
17. Coculescu B.I., Coculescu E.C., Radu A., Petrescu L., Purcărea V.L. Market policy as an innovative element of marketing in the Romanian healthcare services - an approach focused on the patient // *J Med Life*. 2015. 8(4). P. 440-443.
18. Cooper S.P., McCormick J.B., Chappell C.L., Clare N., Vela L., et al. Texas needs physicians trained in public health: a new 4-year integrated MD/MPH degree program // *Tex Med*. 2010. 106(4). e1
19. DeSalvo K.B., O'Carroll P.W., Koo D., Auerbach J.M., Monroe J.A. Public Health 3.0: Time for an Upgrade // *Am J Public Health*. 2016. 106(4). P. 621-622. doi: 10.2105/AJPH.2016.303063.
20. Engbers R., de Caluwé L.I.A., Stuyt P.M.J., Fluit C.R.M.G., Bolhuis S. Towards organizational development for sustainable high-quality medical teaching // *Perspect Med Educ*. 2013. 2(1). P. 28-40. doi: 10.1007/s40037-013-0043-6.
21. Frankel R.M., Eddins-Folensbee F., Inui T.S. Crossing the patient-centered divide: transforming health care quality through enhanced faculty development // *Acad Med*. 2011. 86(4). P. 445-52. doi: 10.1097/ACM.0b013e31820e7e6e.
22. Frieden T.R. Six components necessary for effective public health program implementation // *Am J Public Health*. 2014. 104(1). P. 17-22. doi: 10.2105/AJPH.2013.301608.
23. Giansanti D. Artificial Intelligence in Public Health: Current Trends and Future Possibilities // *Int J Environ Res Public Health*. 2022. 19(19). doi: 10.3390/ijerph19191907.
24. Hall L.W., Zierler B.K. Interprofessional Education and Practice Guide No. 1: developing faculty to effectively facilitate interprofessional education // *J Interprof Care*. 2015. 29(1). P. 3-7. doi: 10.3109/13561820.2014.937483.
25. Harmon K.G., Drezner J.A., Gammons M., et al. American Medical Society for Sports Medicine position statement: concussion in sport // *Br J Sports Med*. 2013. 47(1). 15-26. doi: 10.1136/bjsports-2012-091941.
26. Ho K., Jarvis-Selinger S., Borduas F., Frank B., Hall P., Handfield-Jones R., Hardwick D.F. et al. Making interprofessional education work: the strategic roles of the academy // *Acad Med*. 2008. 83(10). P. 934-940. doi: 10.1097/ACM.0b013e3181850a75.
27. Hoffman J.L., Cowdery J.E. Interprofessional Collaboration in Public Health // *Nurs Educ Perspect*. 2021. 42(1). P. 46-48. doi: 10.1097/01.NEP.0000000000000591.
28. Jaksic-Stojanovic A., Jankovic M. Management and Marketing in Health Institutions // *Stud Health Technol Inform*. 2020. 25. 274:299-107. doi: 10.3233/SHTI200669.
29. Janssen M.M., Mathijssen J.J., van Bon-Martens M.J., van Oers H.A., Garretsen H.F. Effectiveness of alcohol prevention interventions based on the principles of social marketing: a systematic review // *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2013. 8(18). doi: 10.1186/1747-597X-8-18.
30. Jorm C., Roberts C., Lim R., et al. A large-scale mass casualty simulation to develop the non-technical skills medical students require for collaborative teamwork // *BMC Med Educ*. 2016. 16(83). doi:10.1186/s12909-016-0588-2.
31. Kaplan R.M., Satterfield J.M., Kington R.S. Building a better physician--the case for the new MCAT // *N Engl J Med*. 2012. 366(14). P. 1265-1268. doi: 10.1056/NEJMp1113274.
32. Kaufman N., Allan S., Ibrahim J. Using public health legal counsel effectively: beliefs, barriers and opportunities for training // *J Law Med Ethics*. 2013. 1. P. 61-64. doi: 10.1111/jlme.12041.
33. Kehyan M.G. Impact of external and internal environmental factors on innovative development of educational institutions // *Voprosy innovative economy*. 2015. 5(4). P. 189-206. doi: 10.18334/inec.5.4.2103
34. Lamparyk K., Williams A.M., Robiner W.N., Bruschwein H.M., Ward W.L. Interprofessional Education: Current State in Psychology Training // *J Clin Psychol Med Settings*. 2022. 29(1). P. 20-30. doi: 10.1007/s10880-021-09765-5.
35. Linnan L.A., Steckler A., Maman S., Ellenson M., French E., Blanchard L., Bowling M., Yamanis N., Succop S., Davenport A., Moracco B. Engaging key stakeholders to assess and improve the professional preparation of MPH health educators // *Am J Public Health*. 2010. 100(10). P. 1993-1999. doi: 10.2105/AJPH.2009.177709.
36. Luca N.R., Suggs L.S. Theory and model use in social marketing health interventions // *J Health Commun*. 2013. 18(1). P. 20-40. doi: 10.1080/10810730.2012.688243.
37. MacIntyre C.R., Chen X., Kunasekaran M., Quigley A., et al. Artificial intelligence in public health: the potential of epidemic early warning systems // *J Int Med Res*. 2023.51(3). doi: 10.1177/03000605231159335.
38. Marks J.H. What's the big deal? The ethics of public-private partnerships related to food and health. (May 23, 2013). Edmond J. Safra Working Paper No. 11. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2268079> . (accessed 22.05.2023).
39. Meyer E. Bringing population health into medical education: Q&A with Mark Schwartz of NYU School of Medicine. 2017. <https://iaphs.org/bringing-population-health-medical-education-qa-mark-schwartz-ny> (accessed 22.05.2023)
40. Morozov A.V. Features of higher education management in modern conditions. *Management education: theory and practice*. 2016. T.2 (22) P. 90-106
41. Negandhi H., Negandhi P., Tiwari R., Sharma A., Zodepy S., Kulatilaka H., Tikyani S. Developing core competencies for monitoring and evaluation tracks in South Asian MPH programs // *BMC Med Educ*. 2015. 15(126). doi: 10.1186/s12909-015-0403-5.
42. Nevin C.R. et al. Gamification as a tool for enhancing graduate medical education // *Postgraduate medical journal*. 2014. 1070. P. 685-693.
43. Orlando R., Haytaian M. Physician leadership: a health-care system's investment in the future of quality care // *Conn Med*. 2012. 76(7). P. 417-420.
44. O'Sullivan P.S., Irby D.M. Reframing research on faculty development // *Acad Med*. 2011. 86(4). P. 421-438. doi: 10.1097/ACM.0b013e31820dc058.
45. Interprofessional Education Collaborative Expert Panel. (2011). Core competencies for interprofessional collaborative practice: Report of an expert panel.

Washington, D.C.: Interprofessional Education Collaborative <https://ipec.memberclicks.net/assets/2011-Original.pdf>

46. Prescott J.E. Exploring the context: contemporary medical education // *Am J Prev Med.* 2011. 41(4). P. 160-163 doi: 10.1016/j.amepre.2011.06.017.

47. Purcarea V.L. The impact of marketing strategies in healthcare systems // *J Med Life.* 2019. 12(2). P. 93-96. doi: 10.25122/jml-2019-1003.

48. Ricklefs W.P., Dosmagambetova R.S., Ricklefs I.M., Bukeeva A.S., et al. Peculiarities of medical education in Kazakhstan // *Medical education and professional development.* 2014. 4(18). P. 75-85.

49. Rabenu Eo, Shkoler O. A systematic and theoretical approach to the marketing of higher education // *Front Psychol.* 2022. 13. doi: 10.3389/fpsyg.2022.982347.

50. Reilly J.M., Plepys C.M., Cousineau M.R. Dual M.D. Degree Students in the United States: Moving the Medical Workforce Toward Population Health // *Public Health Rep.* 2021. 136(5). P. 640-647. doi: 10.1177/0033354920978422. Epub 2021 Feb 9.

51. Roberts C., Kumar K. Student learning in interprofessional practice-based environments: what does theory say? // *BMC Med Educ.* 2015. 15. P. 211. doi: 10.1186/s12909-015-0492-1.

52. Royeen Ch.B., Gail M.Je., Robin A.H. Leadership in interprofessional health education and practice. Jones & Bartlett Publishers, 2008. Pp.63

53. Ruiz M.G., Ezer H., Purden M. Exploring the nature of facilitating interprofessional learning: findings from an exploratory study // *J Interprof Care.* 2013. 27(6). P. 489-95. doi: 10.3109/13561820.2013.811640.

54. Salunke S., Lal D.K. Multisectoral approach for promoting public health // *Indian J Public Health.* 2017. 61(3). P. 163-168. doi: 10.4103/ijph.IJPH\_220\_17.

55. Schell S.F., Luke D.A., Schooley M.W., Elliott M.B., Herbers S.H., Mueller N.B., Bunger A.C. Public health program capacity for sustainability: a new framework // *Implement Sci.* 2013. 8(11). doi: 10.1186/1748-5908-8-15.

56. Shediak-Rizkallah M.C., Bone L.R. Planning for the sustainability of community-based health programs: conceptual frameworks and future directions for research, practice and policy // *Health Educ Res.* 2008. 13. P. 87-108.

57. Silver I.L., Leslie K. Faculty development for continuing interprofessional education and collaborative practice // *J Contin Educ Health Prof.* 2009. 29(3). P. 172-177. doi: 10.1002/chp.20032.

58. Singh A., Vellakkal S. Impact of public health programs on maternal and child health services and health outcomes in India: A systematic review // *Soc Sci Med.* 2021 doi: 10.1016/j.socscimed.2021.113795. 2021 Feb 23.

59. Steinert Y., Naismith L., Mann K. Faculty development initiatives designed to promote leadership in medical education. A BEME systematic review: BEME

Guide No. 19. // *Med Teach.* 2012. 34(6). P. 483-503. doi: 10.3109/0142159X.2012.680937.

60. Taylor B.S., Mazurek P.H., Gutierrez S., et al. Educational Outcomes of a 4-Year MD-MPH Dual-Degree Program: High Completion Rates and Higher Likelihood of Primary Care Residency // *Acad Med.* 2022. 97(6). P. 894-898. doi: 10.1097/ACM.0000000000004603.

61. Thistlethwaite J. Interprofessional education: a review of context, learning and the research agenda // *Med Educ.* 2012. 46(1). P. 58-70. doi: 10.1111/j.1365-2923.2011.04143.x.

62. Universal health coverage (UHC) // Fact sheet. 12.12.2022. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/universal-health-coverage-\(uhc\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/universal-health-coverage-(uhc)) (accessed 23.07.2023)

63. van Diggele C., Roberts C., Burgess A., Mellis C. Interprofessional education: tips for design and implementation // *BMC Med Educ.* 2020. 20(2). P. 455. doi: 10.1186/s12909-020-02286-z.

64. White L.E. Success of the undergraduate public health at tulane university // *Front Public Health.* 2015. 3(60). doi: 10.3389/fpubh.2015.00060.

65. Willgerodt M.A., Abu-Rish Blakeney E., Brock D.M., Liner D., Murphy N., Zierler B. Interprofessional education and practice guide No. 4: Developing and sustaining interprofessional education at an academic health center // *J Interprof Care.* 2015. 29(5). P. 421-425. doi: 10.3109/13561820.2015.1039117.

66. Wiltsey Stirman S., Kimberly J., Cook N., Calloway A., Castro F., Charns M. The sustainability of new programs and innovations: a review of the empirical literature and recommendations for future research // *Implementation science: IS.* 2012. 17(17). pp?

67. World Health Organization 2010 Health Professions Networks Nursing & Midwifery Human Resources for Health Framework for Action on Interprofessional Education & Collaborative Practice <https://www.who.int/publications/i/item/framework-for-action-on-interprofessional-education-collaborative-practice> (accessed 22.05.2023)

68. World Health Organization 2022 Human Resources for Health leadership and management: a prototype curricula package: prototype curriculum for a one-month course <https://9789240055988-eng.pdf> (accessed 22.05.2023)

69. World Health Organization. Everybody's business: strengthening health systems to improve health outcomes. WHO's framework for action. Geneva: 2007. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43918> (accessed 22.05.2023)

70. Ziperstein D., Ruth B.J., Clement A., et al. Mapping Dual-Degree Programs in Social Work and Public Health: Results from a National Survey // *Adv Soc Work.* 2015. 16(2). P. 406-421. doi: 10.18060/18372.

#### Corresponding author:

**Senbekov Maksut**, doctoral student of the educational program 6D110200 - "Public health", NAO "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov", Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Post address:** Kazakhstan, 050000, Almaty city, Abaya st. 84.

**E-mail:** senbekovmaksat@gmail.com

**Phone:** +7 778 008 80 35

Получена: 10 февраля 2022 / Принята: 10 апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.033

УДК 618.2-06:616.9:616.24-0708

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ COVID 19 В ГЕСТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

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>, Райхан Ж. Ныгызбаева<sup>1</sup>,

Бахыткали А. Ибраимов<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5396-0097>

<sup>1</sup> Кафедра патологии, Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Патоморфологическая лаборатория, Национальный научный медицинский центр, г. Нурсултан, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Женщины, которые беременны, подвергаются повышенному риску тяжелого заболевания COVID-19. Беременные женщины с SARS-CoV-2, вирусу, вызывающему COVID-19, также с большей вероятностью могут подвергаться преждевременным родам и повышенному риску возникновения осложнений. Во время пандемии на ваше здоровье и здоровье вашего ребенка могут повлиять стресс, беспокойство и депрессия. Учитывая все выше перечисленное, необходимо проведение полного обследования здоровья беременных, не зависимо от клинических проявлений.

**Описание случая.** Нами представлен клинический случай роженицы Г., 1992г., с клиническими проявлениями ОРВИ в период пандемии, но при этом не проведены рутинные методы диагностики COVID-19.

**Заключение.** Плацента представляет собой хорошо перфузируемый орган, разделяющий кровообращение матери и плода. Инфекция SARS-CoV-2 может усиливать воспалительный и окислительный стресс в плаценте, тем самым ставя под угрозу, как течение беременности, так и вызывая аномальное развитие плаценты, что влияет на исходы для матери и плода.

**Ключевые слова.** COVID-19, беременность, морфологическая диагностика легких при COVID-19.

### Abstract

## A CLINICAL CASE OF COVID 19 IN THE GESTATIONAL PERIOD

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>, Raikhan Zh. Nygyzbayeva<sup>1</sup>,

Bakhytkali A. Ibraimov<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5396-0097>

<sup>1</sup> Department of Pathology, Karaganda State Medical University, Karaganda c., the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Pathological laboratory, National Scientific Medical Center, Nur-Sultan c., the Republic of Kazakhstan;

**Introduction.** Women, who are pregnant are at increased risk of severe COVID-19 disease. Pregnant women with SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19, are also more likely to be exposed to premature birth and an increased risk of complications. During a pandemic, stress, anxiety and depression can affect your health and the health of your child. Considering all of the above, it is necessary to conduct a full examination of the health of pregnant women, regardless of clinical manifestations.

**Case description.** We present a clinical case of a woman in labor in 1992, with clinical manifestations of ARVI during the pandemic, but routine methods of diagnosis of COVID-19 have not been carried out.

**Conclusion.** The placenta is a well-perfused organ that separates the blood circulation of the mother and fetus. SARS-CoV-2 infection can increase inflammatory and oxidative stress in the placenta, thereby jeopardizing both the course of pregnancy and causing abnormal placental development, which affects outcomes for the mother and fetus.

**Key words.** COVID-19, pregnancy, morphological diagnosis of lungs in COVID-19.

### Түйіндеме

## ГЕСТАЦИЯЛЫҚ КЕЗЕҢДЕГІ COVID 19 КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

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>, Райхан Ж. Ныгызбаева<sup>1</sup>,

Бахыткали А. Ибраимов<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5396-0097>

<sup>1</sup> Патология кафедрасы, Қарағанды мемлекеттік медицина университеті,  
Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;  
<sup>2</sup> Патоморфологиялық зертхана, Ұлттық ғылыми медициналық орталық,  
Нұрсұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

**Кіріспе.** Жүкті әйелдерге ауыр covid-19 қаупі жоғары. SARS-CoV-2 бар жүкті әйелдер, COVID-19 тудыратын вирус, сонымен қатар, мерзімінен бұрын босануға және асқыну қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін. Пандемия кезінде стресс, мазасыздық және депрессия Сіздің денсаулығыңыз бен балаңыздың денсаулығына әсер етуі мүмкін. Жоғарыда айтылғандардың бәрін ескере отырып, клиникалық көріністерге қарамастан, жүкті әйелдердің денсаулығын толық тексеру қажет.

**Жағдайды сипаттау.** Біз пандемия кезінде ЖРВИ-нің клиникалық көріністерімен 1992 жылы босанған әйелдің клиникалық жағдайын ұсындық, бірақ COVID-19 диагнозының күнделікті әдістері жүргізілмеген.

**Қорытынды.** Плацента-бұл ана мен ұрықтың қан айналымын бөлетін жақсы перфузияланған мүше. SARS-CoV-2 инфекциясы плацентадағы қабыну және тотығу стрессін күшейте алады, осылайша жүктіліктің өтуіне қауіп төндіреді және ана мен ұрықтың нәтижелеріне әсер ететін плацентаның қалыпты дамуын тудырады.

**Түйін сөздер.** Covid-19, жүктілік, Covid-19 кезіндегі өкпенің морфологиялық диагнозы.

#### Библиографическая ссылка:

Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н., Нығызбаева Р.Ж., Ибраимов Б.А. Клинический случай COVID 19 в гестационном периоде // Наука и Здравоохранение. 2023. 3 (Т.24). С. 265-268. doi 10.34689/SH.2023.25.3.033

Tussupbekova M.M., Stabayeva L.M., Imanbayeva G.N., Nygyzbayeva R.Zh., Ibraimov B.A. A clinical case of COVID 19 in the gestational period // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 265-268. doi 10.34689/SH.2023.25.3.033

Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н., Нығызбаева Р.Ж., Ибраимов Б.А. Гестациялық кезеңдегі COVID 19 клиникалық жағдайы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 265-268. doi 10.34689/SH.2023.25.3.033

#### Актуальность

Согласно рекомендациям ВОЗ, учитывая сложившуюся ситуацию по коронавирусной инфекции все случаи пневмонии неясной этиологии, но с клиническими проявлениями и КТ-картиной коронавирусной инфекции должны дифференцироваться с другими вирусными поражениями легких [1,2].

У людей коронавирусы могут вызвать заболевания от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) [3]. Во многих случаях инфекция вызывает очень слабые симптомы, но она может быть тяжелой у пациентов с различными хроническими заболеваниями и у пациентов с ослабленным иммунитетом. Акушерские пациенты представляют интерес, учитывая, что они могут подвергаться риску более тяжелой инфекции и неблагоприятных исходов беременности. Вопросы структурных изменений легкого при коронавирусной инфекции COVID-19 мало изучены, нет четких критериев гистологической верификации. Считают, что основным патогенетическим механизмом является повреждение аэрогематического барьера легкого и его сурфактантного слоя, альвеолоцитов II типа, что ведет к диффузным поражением легкого [4,5].

**Цель:** Представить особенности патоморфологических проявлений легких при коронавирусной инфекции COVID-19 в гестационном периоде.

#### Описание клинического случая.

Пациентка Г., 1992г., Дата поступления: 28.06.2020г. Дата смерти: 10.07.2020г.

Диагноз при поступлении: ОРВИ, пневмония, неуточненной этиологии. Жалобы на выраженную слабость, потливость, одышку смешанного характера, ограничение физической нагрузки, редкий сухой кашель,

потливость, озноб, повышение температуры до 38,6 в течение 3-х суток. Из анамнеза известно, что клиническая симптоматика нарастала в течение последних 4х суток. Туберкулез, болезнь Боткина отрицает. Обратилась в женскую консультацию, осмотрена гинекологом. Направлена в провизорное отделение с диагнозом: ОРВИ, средней степени тяжести. Беременность 29 нед., обследования на КВИ. На 4 день стала отмечать появление одышки при ходьбе, сохранялся кашель с трудноотделяемой мокротой. КТ-грудной клетки: признаки характерны для 2-х сторонней полисегментарной пневмонии, с высокой вероятностью, вызванной Covid-19, с объемом поражения легких около 84%, с нарастанием дыхательной недостаточности, переведена в палату интенсивной терапии (ПИТ). Контакт с инфекционными больными отрицает.

Гинекологический анамнез: беременность 4, предстоят 4-е роды, на учете по беременности состоит с 11 недель, беременность протекает на фоне хронической железодефицитной анемии легкой степени. Носитель вируса цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), вируса простого герпеса (ВПГ). Аллергологический анамнез спокоен. При объективном осмотре состояние тяжелое, умеренная бледность кожных покровов. Аускультативно дыхание, ослабленное с обеих сторон. Живот увеличен за счет беременной матки. По другим системам без особенностей.

При проведении ПЦР РНК SARS CoV-2 назофарингального мазка результат от 07.07.2020г., отрицательный, при повторном - от 10.07.2020г результат положительный, что подтверждает факт, что результат реакции зависит от стадии заболевания.

Повторное КТ-исследование: признаки множественных, диффузных фокусов уплотнения

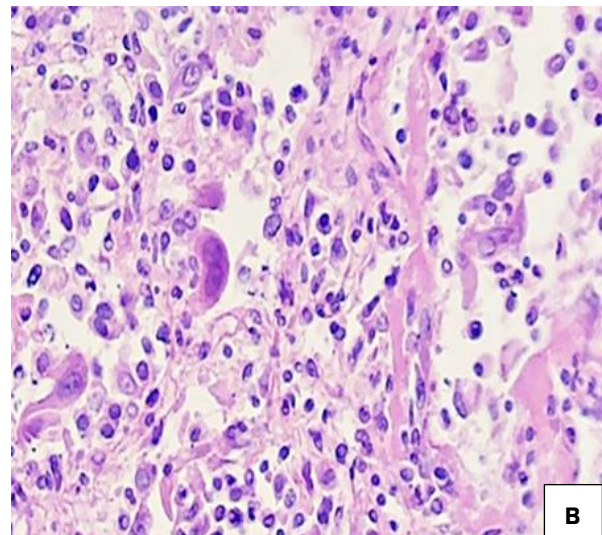
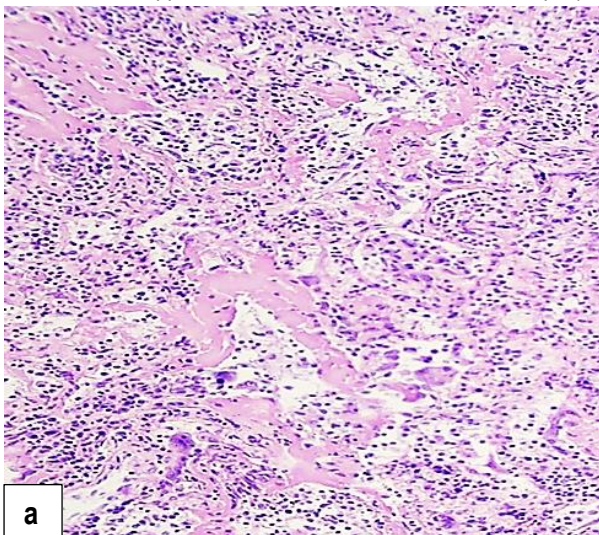


легочной паренхимы по типу матового стекла до консолидации по всем легочным полям с 2-х сторон. Заключение: 2-х сторонняя полисегментарная пневмония с выраженным интерстициальным компонентом (поражение 60-65%). При рентгенографии органов грудной клетки - картина 2-сторонней пневмонии. В динамике отмечено нарастание тяжести состояния и полиорганная недостаточность. Смерть наступила при явлениях нарастающей дыхательной недостаточности.

При вскрытии макроскопически слизистая бронхов багрово-красного цвета с мелкоочаговыми кровоизлияниями. В стволе легочной артерии выявлен обтурирующий смешанный тромб. Легкие набухшие, темно-красно-коричневые, под плеврой множественные мелкоочаговые кровоизлияния. Легкие плотные на всем протяжении маловоздушны, «лакового вида», на разрезе пестрые чередующаяся с бледно-серыми и темно-красными участками, полнокровные с поверхности стекает пенная геморрагическая жидкость. В полостях сердца

следы темной жидкой крови. Ткань печени желто-глинистого цвета, слизистая желудка бледно-серая с очаговыми кровоизлияниями по малой кривизне.

Гистологически обнаружено нарушение структуры легкого с диффузной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией межальвеолярных перегородок с участками разрывов, выявлены структуры гиалиновых мембран в виде лент розового цвета, выстилающие альвеолярные ходы, альвеолярный отек, в просвете альвеол также обнаруживались причудливо измененные альвеолоциты 2 типа с крупными гиперхромными ядрами и перинуклеарными включениями (рисунок 1), а также отмечено выраженное нарушение кровообращения микроциркуляторного русла интерстиция и капилляров альвеолярных выстилок с множественными диапедезными кровоизлияниями, очагами гемосидероза, эритроцитарные тромбы, сгустки, очаги дистелектазов.



**Рисунок 1. Легкое: лимфоплазмоцитарная инфильтрация в просвете альвеол, в стенке - гиалиновые мембраны (а); в просвете альвеол экссудат с причудливыми альвеолоцитами 2 типа (в). Окраска: гематоксилином и эозином. Ув: а - х 200; в - х 400.**

Figure 1. Lung: lymphoplasmocytic infiltration in the lumen of the alveoli, in the wall - hyaline membranes (a); in the lumen of the alveoli exudate with bizarre type 2 alveolar cells (b). Staining: hematoxylin and eosin. Magnification: a - x 200; b - x 400.

УЗИ-акушерское во 2-3 триместре беременности (10.07.2020г). Заключение: Эхопризнаки антенатальной гибели плода. Проведена операция кесарево сечение: Преждевременные оперативные роды первые, в сроке гестации 29 недели. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП). Антенатальная гибель плода.

Выставлен патологоанатомический диагноз: О 98.5 U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, идентифицированная (ПЦР РНК SARS-CoV-2 назофарингиального мазка положительный от 10.07.2020г.) при сроке беременности 29 недель. Тотальная двухсторонняя вирусная пневмония, экссудативная фаза, тяжелое течение с диффузным поражением легких с развитием альвеолярно-геморрагического синдрома, гиалиновых мембран по ходу альвеолярных выстилок, альвеолярного отека, диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией межальвеолярных перегородок и разрывами их стенок, гигантоклеточной трансформацией причудливо

измененных альвеолоцитов 2 типа с крупными гиперхромными ядрами и перинуклеарными включениями. ТЭЛА, ДВС-синдром: Паренхиматозная дистрофия и полнокровие внутренних органов. Вирус-ассоциированный гепатит. Периваскулярный и перичеллюлярный отек вещества головного мозга. Редукция лимфоидных фолликулов селезенки. Причина смерти: ТЭЛА. Операция кесарево сечение: преждевременные оперативные роды первые, в сроке гестации 29 недели. Антенатальная гибель плода. Плацента: Острое нарушение плацентарного кровообращения. Очаговый серозный интервеллузит, возможно вирус-ассоциированный.

**Выводы.** Гистологически при коронавирусной инфекции характерно диффузное повреждение легочной ткани: образование гиалиновых мембран, что является морфологическим эквивалентом нарушения аэрогематического барьера легкого, его сурфактантного слоя, трансформация альвеолоцитов II типа, развитие альвеолярного отека, альвеолярно-геморрагического



синдрома, диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок с разрывами их стенок, развитие ДВС-синдрома и острого респираторного дистресс-синдрома при тяжелых формах. При прогрессировании процесса вирус-ассоциированные поражения паренхиматозных органов и головного мозга, развитие полиорганной недостаточности. Системное нарушение кровообращения микроциркуляторного русла сопровождается, как правило, тяжелой интоксикацией и гипоксией, что отражается на морфофункциональном состоянии плаценты, особенностях внутриутробного развития плода, течении беременности и родов.

Данная статья полезна для врачей клиницистов и патоморфологов. Мы не предоставляем информацию о наличии каких-либо особенностей проявления коронавирусной инфекции в период беременности, мы попробовали показать механизм развития основного заболевания и осложнений. В данном случае идет речь о том, чтобы врачи клиницисты проявляли настороженность в таких ситуациях, так как некорректная верификация диагноза, как основного заболевания, так и осложнений, все это имеет свои последствия.

**Заключение.** При постановке диагноза должен быть комплексный подход с учетом патогенеза, клинических проявлений, лабораторных данных и дополнительных методов исследования. Диагностическую ценность представляют КТ-исследования органов грудной клетки с выявлением консолидирующих инфильтратов и синдрома матового стекла, проведение ПЦР-реакции и контроль SpO<sub>2</sub>.

Знание особенностей патоморфологии легких при коронавирусной инфекции помогут проводить морфологическую верификацию клинического диагноза.

**Вклад авторов:** Все авторы внесли равноценный вклад при проведении исследования и написании статьи.

**Финансирование:** Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

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

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

#### Литература:

1. Временные рекомендации «Профилактика инфекций и инфекционный контроль для обеспечения безопасного обращения с телами умерших в связи эпидемией COVID-19» от 24 марта 2020 г. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331538/WHO-O-COVID-19-IPC\\_DBMgmt-2020.1-rus.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331538/WHO-O-COVID-19-IPC_DBMgmt-2020.1-rus.pdf) (Дата обращения 21.12.2021)

2. Временные рекомендации «Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на коронавирусную инфекцию COVID-19» от 13 марта 2020 г.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-rus.pdf> (Дата обращения 21.12.2021).

3. Клинический протокол диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19» Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «15» апреля 2020 года Протокол № 90. [https://pharmnews.kz.com/ru/legislation/klinicheskiy-protokol-dagnostiki-i-lecheniya-covid\\_3966](https://pharmnews.kz.com/ru/legislation/klinicheskiy-protokol-dagnostiki-i-lecheniya-covid_3966). (Дата обращения 21.12.2021)

4. Alfaraj S.H., Al-Tawfiq J.A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases and review of the literature // J Microbiol Immunol Infect. (2019 Jun; 52(3): 501–503.) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907538/>. (Дата обращения: 21.12.2021)

5. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome // Am J Obstet Gynecol. 2004. 191, pp. 292–297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15295381/> (Дата обращения 21.12.2021)

#### References: [1-6]

1. Vremennye rekomendatsii «Profilaktika infektsii i infektsionnyi kontrol' dlya obespecheniya bezopasnogo obrashcheniya s telami umershih v svyazi s epidemiey COVID-19» ot 24 marta 2020g. [Interim recommendations "Infection prevention and control to ensure the safe handling of the bodies of the deceased in connection with the COVID-19 epidemic" dated March 24, 2020]. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331538/WHO-O-COVID-19-IPC\\_DBMgmt-2020.1-rus.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331538/WHO-O-COVID-19-IPC_DBMgmt-2020.1-rus.pdf) (accessed 21.12.2021) [in Russian]

2. Vremennye rekomendatsii «Klinicheskoe vedenie tyazheloi ostroi respiratornoi infektsii pri podozrenii na koronavirusnyu infektsiyu COVID-19» ot 13 marta 2020 g. [Interim Recommendations "Clinical management of severe acute respiratory infection with suspected COVID-19 coronavirus infection" dated March 13, 2020] <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-rus.pdf> (accessed 21.12.2021) [in Russian]

3. Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniya «Koronavirusnaya infektsiya COVID-19» Odobren Ob"edinennoi komissiei po kachestvu meditsinskikh uslug Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 15 aprelya 2020 goda. Protokol №90 [The clinical Protocol for diagnosis and treatment of "COVID-19 Coronavirus infection" was approved by the Joint Commission on the Quality of Medical Services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated April 15, 2020 Protocol No. 90.] <https://pharmnews.kz.com/ru/legislation/klinicheskiy-protokol-dagnostiki-i-lecheniya-covid>. (accessed 21.12.2021) [in Russian]

#### 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.: 8 701 3277033

Получена: 17 Мая 2022 / Принята: 19 Июня 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.034

УДК 616.441-006.6:575.224.234

## **ДВОЙНАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ *BRAF* И ПРОМОТОРА *TERT* ПРИ ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИЗНАКАМИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАЦИЕНТА МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

**Мадина Мусульманова<sup>1</sup>, Акбота Таргынова<sup>2</sup>, Жанна Мусажанова<sup>2,3</sup>, Сая Кайдарова<sup>1</sup>, Гульзира Шалгимбаева<sup>1</sup>, Арай Муканова<sup>1</sup>, Жанар Елеубаева<sup>4</sup>, Лаура Пак<sup>1,5</sup>, Салтанат Болсынбекова<sup>6</sup>, Дулат Серикбайулы<sup>6</sup>, Айдана Рахманкулова<sup>1,5</sup>, Жанна Жалимбетова<sup>2</sup>, Раушан Умирова<sup>7</sup>, Тамила Ахаева<sup>2</sup>, Хироказу Курохама<sup>3</sup>, Масахино Накашима<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Университет Нагасаки, г. Нагасаки, Япония;

<sup>4</sup> Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> Центр ядерной медицины и онкологии, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>6</sup> Национальный научный онкологический центр, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>7</sup> Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение:** нами описан случай 39-летней женщины с двойной мутацией в генах *BRAF* и промотора *TERT* с гистологическими признаками высокой степени злокачественности папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ).

**Клинический случай:** при помощи цитологического анализа у пациента диагностирован ПРЩЖ, и выполнена тотальная тиреоидэктомия с диссекцией лимфатических узлов. Выставлен диагноз: ПРЩЖ pT2N1bM0, I стадия. Проведена абляционная доза радиоактивным йодом. На компьютерной томографии метастазов не обнаружено. Через тринадцать месяцев отмечалось повышение уровня тиреоглобулина 75,8 нг/мл, и на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) были обнаружены множественные метастазы в легких и костях. В дальнейшем, отмечается пролонгация процесса, впоследствии которого пациент умер после установления отдаленных метастазов.

Молекулярный анализ выявил двойную мутацию *BRAFV600E* и *TERTC228T*. Пролиферативный индекс Ki-67 составил 28%. Мутация в гене *BRAF* вызвала дополнительную мутацию в промоторе гена *TERT*, что сопровождалось повышенной регуляцией пролиферативного индекса (Ki-67), и показала нам пусковой механизм генетических изменений, вызывающих прогрессирование опухоли и метастазирование.

**Выводы:** мы полагаем, что важный акцент следует уделять рассмотрению случаев молодых пациентов с ПРЩЖ на наличие имеющихся гистологических компонентов с признаками высокой степени злокачественности и проводить анализ пролиферативного индекса Ki-67. При наличии вышеуказанных компонентов последующий генетический анализ на мутации в генах *BRAF* и промотора *TERT* поможет определить прогноз и тактику лечения.

**Ключевые слова:** папиллярный рак щитовидной железы, гистологические признаки высокой степени злокачественности, пациент молодого возраста, двойная мутация, пролиферативный индекс Ki-67.

### **Abstract**

## ***BRAF* AND *TERT* PROMOTER DOUBLE MUTATIONS IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA WITH HIGH-GRADE FEATURES: CASE REPORT OF YOUNG PATIENT**

**Madina Mussulmanova<sup>1</sup>, Akbota Targynova<sup>2</sup>, Zhanna Mussazhanova<sup>2,3</sup>, Saya Kaidarova<sup>1</sup>, Gulzira Shalgimbayeva<sup>1</sup>, Aray Mukanova<sup>1</sup>, Zhanar Yeleubayeva<sup>4</sup>, Laura Pak<sup>1,5</sup>, Saltanat Bolsynbekova<sup>6</sup>, Dulat Serikbayuly<sup>6</sup>, Aidana Rakhmankulova<sup>1,5</sup>, Zhanna Zhalimbetova<sup>2</sup>, Raushan Umirova<sup>7</sup>, Tamila Akhayeva<sup>2</sup>, Hirokazu Kurohama<sup>3</sup>, Masahiro Nakashima<sup>3</sup>**

- <sup>1</sup> Semey Medical University, Semey c., the Republic of Kazakhstan;
- <sup>2</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Almaty c., the Republic of Kazakhstan;
- <sup>3</sup> Nagasaki University, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki, Japan;
- <sup>4</sup> Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty c., the Republic of Kazakhstan;
- <sup>5</sup> Center of Nuclear Medicine and Oncology, Semey c., the Republic of Kazakhstan;
- <sup>6</sup> National Research Oncology Center, Nur-Sultan c., the Republic of Kazakhstan;
- <sup>7</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., the Republic of Kazakhstan.

**Background:** we report the case of a 39-year-old woman with BRAF and TERT promoter double-mutation, with high-grade features in papillary thyroid carcinoma (PTC).

**Case presentation:** PTC was diagnosed via cytological analysis and total thyroidectomy and lymph node dissection were performed. Pathological diagnosis revealed PTC pT2N0M0, Stage I. An initial radioiodine ablative dose was administered. Thereafter, on computed tomography the metastases were not observed. Thirteen months later, thyroglobulin levels elevated to 75.8 ng/mL and multiple metastasis in both lungs and bone was observed on PET-CT scan. Within the next fourteen months the patient died developing multiple metastasis.

Molecular analysis revealed a double-mutation in *BRAFV600E* and *TERTC228T* mutations. The Ki-67 labeling index was 28%. BRAF mutations associated triggered an additional TERT promoter mutation with upregulated Ki-67 in primary PTC, which can be a network of genetic alterations driving tumor progression and metastasis.

**Conclusions:** The histologically high-grade feature components with double-mutation and upregulated Ki-67 should be considered carefully in young patients (<40 y.o.), and patients could be observed for poor prognosis.

**Keywords:** *papillary thyroid carcinoma, histologically high-grade feature, young patient, double mutation.*

Түйіндеме

## **ҚАТЕРЛІК ДӘРЕЖЕСІ ЖОҒАРЫ ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ПАПИЛЛЯРЛЫ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ КЕЗІНДЕГІ *BRAF* ГЕНІ ЖӘНЕ *TERT* ПРОМОТОРІНІҢ ҚОСАРЛЫ МУТАЦИЯСЫ: ЖАС ПАЦИЕНТТІҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ**

**Мадина Мусульманова<sup>1</sup>, Акбота Таргынова<sup>2</sup>, Жанна Мусажанова<sup>2,3</sup>,  
Сая Кайдарова<sup>1</sup>, Гульзира Шалгимбаева<sup>1</sup>, Арай Муканова<sup>1</sup>,  
Жанар Елеубаева<sup>4</sup>, Лаура Пак<sup>1,5</sup>, Салтанат Болсынбекова<sup>6</sup>,  
Дулат Серикбайулы<sup>6</sup>, Айдана Рахманкулова<sup>1,5</sup>,  
Жанна Жалимбетова<sup>2</sup>, Раушан Умирова<sup>7</sup>, Тамила Ахаева<sup>2</sup>,  
Хироказу Курохама<sup>3</sup>, Масахино Накашима<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup> Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Нагасаки университеті, Нагасаки қ., Жапония;

<sup>4</sup> Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> Ядролық медицина және онкология орталығы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

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

<sup>7</sup> С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

**Кіріспе:** біз гистологиялық белгілері бойынша қатерлік дәрежесі жоғары BRAF гені және TERT промоторінің қосарлы мутациясы бар 39 жастағы әйел адам қалқанша безінің папиллярлы қатерлі ісігінің жағдайын сипаттадық (ҚБПҚ).

**Клиникалық жағдай:** цитологиялық анализ арқылы науқаста ҚБПҚ анықталды және лимфа түйіндерінің диссекциясымен толық тиреоидэктомия жүргізілді. Қойылған диагноз: ҚБПҚ pT2N1bM0, I кезең. Радиоактивті йодпен абляциялық ем жүргізілді. Компьютерлік томография кезінде метастаздар анықталмады. Он үш айдан кейін тиреоглобулин деңгейі 75,8 нг/мл дейін жоғарылап, позитронды-эмиссионды томография (ПЭТ-КТ) өкпедегі және сүйектердегі көптеген метастаздарды көрсетті. Келесіде, үрдістің пролонгациясы жүріп, алшақтағы метастаздар анықталғаннан кейін науқас қайтыс болды.

Молекулалық анализ *BRAFV600E* және *TERTC228T* қосарлы мутациясын анықтады. Ki-67 пролиферациялық индексі 28% болды. BRAF геніндегі мутация қосымша TERT гені промоторінің мутациясын тудырып, ол өз кезегінде пролиферациялық индексінің (Ki-67) жоғары реттелуімен қатар жүріп, ісіктің дамуын және метастаздануды шақыратын генетикалық өзгерістердің іске қосылу механизмін көрсетті.

**Қорытынды:** біз ҚБПҚ бар жас науқастардың жағдайында жоғары дәрежелі қатерлігі бар гистологиялық компоненттерге назар аудару және Ki-67 пролиферациялық индекс анализін жүргізу маңызды деп ойлаймыз. Жоғарыдағы компоненттер анықталатын болса, кезекті BRAF гені және TERT промоторі мутацияларының генетикалық анализі болжам жасап, ем тактикасын анықтауға жәрдемдеседі.

**Түйінді сөздер:** *қалқанша безінің папиллярлы қатерлі ісігі, жоғары дәрежелі қатерлігі бар гистологиялық белгілер, жас науқас, қосарлы мутация, Ki-67 пролиферациялық индексі.*

**Библиографическая ссылка:**

Мусульманова М., Таргынова А., Мусажанова Ж., Кайдарова С., Шалгимбаева Г., Муканова А., Елеубаева Ж., Пак Л., Болсынбекова С., Серикбайулы Д., Рахманкулова А., Жалимбетова Ж., Умирова Р., Ахаева Т., Курохама Х., Накашима М. Двойная мутация в гене BRAF и промотора TERT при папиллярном раке щитовидной железы с признаками высокой степени злокачественности: клинический случай пациента молодого возраста // Наука и здравоохранение. 2023. 3 (Т.25). С. 269-274. doi 10.34689/SH.2023.25.3.034

Mussulmanova M., Targynova A., Mussazhanova Zh., Kaidarova S., Shalgimbayeva G., Mukanova A., Yeleubayeva Zh., Pak L., Bolsynbekova S., Serikbayuly D., Rakhmankulova A., Zhalimbetova Zh., Umirova R., Akhayeveva T., Kurohama H., Nakashima M. BRAF and TERT promoter double mutations in papillary thyroid carcinoma with high-grade features: case report of young patient // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 269-274. doi 10.34689/SH.2023.25.3.034

Мусульманова М., Таргынова А., Мусажанова Ж., Кайдарова С., Шалгимбаева Г., Муканова А., Елеубаева Ж., Пак Л., Болсынбекова С., Серикбайулы Д., Рахманкулова А., Жалимбетова Ж., Умирова Р., Ахаева Т., Курохама Х., Накашима М. Қатерлік дәрежесі жоғары қалқанша безінің папиллярлы қатерлі ісігі кезіндегі BRAF гені және TERT промоторінің қосарлы мутациясы: жас пациенттің клиникалық жағдайы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 269-274. doi 10.34689/SH.2023.25.3.034

**Введение**

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее частым злокачественным новообразованием эндокринной системы [2]. По данным наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) Национального института рака, ежегодная заболеваемость ПРЩЖ утроилась с 1975 года. А в 2020 году ПРЩЖ занял пятое место по распространенности среди женщин [17].

Лечение включает хирургическую резекцию щитовидной железы с радиоодной (RAI) абляцией в отдельных случаях. ПРЩЖ, как правило, имеет индолентный характер и хороший прогноз после проведенной операции, и выживаемость у взрослых пациентов составляет 90–98% при 10-летнем наблюдении [6]. Тем не менее, у некоторых пациентов с ПРЩЖ (5–20%) развивается агрессивное метастатическое заболевание [11], требующее дальнейшего лечения. Такие пациенты имеют низкое качество жизни и более высокий уровень смертности.

Высокодифференцированные раки щитовидной железы в результате многоступенчатого процесса, включающего генетические и эпигенетические изменения, обладают возможностью дифференцироваться в конечном итоге в низкодифференцированную либо недифференцированную /анапластическую карциному [1, 3, 9, 14]. Анализ молекулярных маркеров, включая BRAFV600E и мутации промотора TERT (п-TERT), C228T и C250T, был предложен в качестве надежных прогностических биомаркеров и, как сообщалось ранее, связан с агрессивными клинико-патологическими характеристиками, что делает исследование данных биомаркеров новой областью исследований рака [16]. Однако мутации п-TERT редко встречаются у пациентов ПРЩЖ молодого возраста (30-45 лет) и клинико-патологические характеристики не были достаточно изучены [7].

В данной статье мы описываем случай молодой пациентки (39 лет) с ПРЩЖ: двойной промоторной мутацией в генах BRAF и п-TERT, гистологические признаки высокой степени злокачественности, резистентностью к радиоiodтерапии, отдаленными метастазами в легкие и кости.

**Клинический случай**

В 2019 году у пациентки 39 лет диагностирован ПРЩЖ. Процесс был выявлен посредством тонкоигольной аспирационной биопсии, проведенной под контролем ультразвукового сканирования. Далее выполнено оперативное лечение в объеме - тотальная тиреоидэктомия с лимфодиссекцией. Выставлен патологический диагноз pT2N1bM0, I стадия. После аблации радиоактивным I-131 в дозе 30 мКи, пациенту потребовалась терапия 100 мКи I-131. В динамике, при проведении контрольных исследований - метастазов не выявлено.

Тринадцать месяцев спустя выявлено повышение уровня тиреоглобулина до 75,8 нг/мл. При проведении ПЭТ-КТ обнаружены множественные метастазы в обоих легких. Проведение эксцизионной биопсии легочных узлов не представлялось возможным.

В последующие четыре месяца у пациента развились множественные метастазы, в том числе в кости таза. Хирургическое лечение отдаленных метастазов было затруднено. Спустя десять месяцев пациентка умерла.

**Патологический и молекулярный анализ (постоперационный)**

Макроскопический анализ выявил солидную опухоль белого цвета, размером 1,6 × 2,2 см<sup>2</sup>, с нечеткими границами и инвазией в ткань щитовидной железы. Экстратиреоидного распространения не обнаружено, края резекции отрицательны, выявлены инвазии в венозные и лимфатические сосуды, и метастазы в лимфатических узлах. При гистологическом исследовании в опухолевых клетках ПРЩЖ отмечаются крупные ядра, контуры ядерной мембраны неровные, и ядра по типу «матового стекла», также имеются ядерные бороздки и псевдоинклюзии. Опухоль состоит преимущественно из папиллярной структуры, менее фолликулярной (рис.1), включая солидный рост, сосуществующие с низкодифференцированными компонентами, такими как инсулярные и трабекулярные (солидные/инсулярные и трабекулярные - STI) (рис.2). Также наблюдаются онкоцитарные клетки и крибриформные (в просвете фолликулярных структур коллоид отсутствует) структуры роста (рис.2). STI



**Папиллярные и фолликулярные**

ГЭ

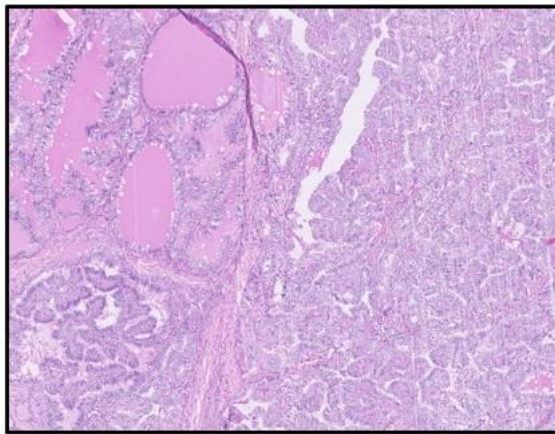


Рисунок 1. Репрезентативное гистологическое изображение первичной папиллярной опухоли щитовидной железы с указанием папиллярного и фолликулярного паттерна. Увеличение, x200. ГЭ, гематоксилин эозин окраска компонент занимает примерно 30% площади опухоли. Высокое число митоза, составляющего более пяти митотических клеток на квадратный миллиметр и присутствует некроз (рис.3). Иммуногистохимический анализ (ИГХ-а) показал экспрессию TTF-1, AE1/AE3 и тиреоглобулин, пролиферативный индекс Ki-67 (LI) составил 28% (рис.3). ИГХ-а на эстроген, прогестерон, бета-катенин и p53 отрицательны. Инвазия в сосуды подтверждена с помощью EVG (Elastica van Gieson) окраски (рис. 3). Молекулярно-генетический анализ выявил двойную мутацию *BRAFV600E* и *TERTC228T*. (рис.4).

Трабекулярное

Солидный/инсулярный

Крибриформные

ГЭ

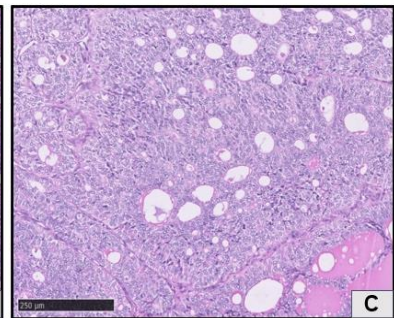
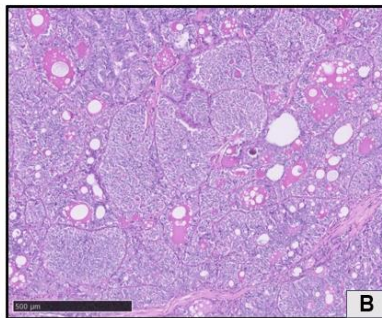
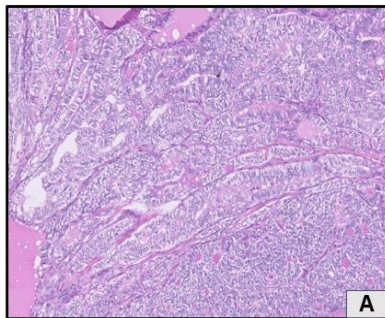
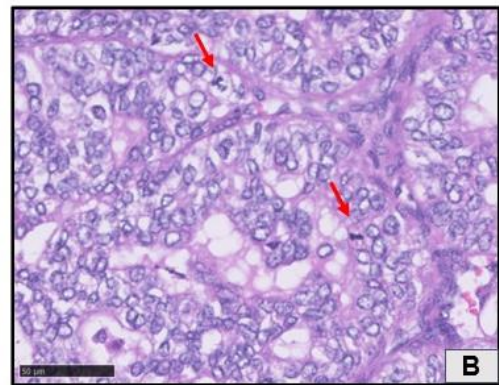
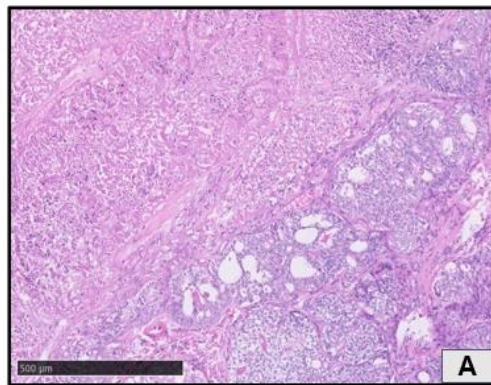


Рисунок 2. Репрезентативное гистологическое изображение первичной папиллярной опухоли щитовидной железы. (А) трабекулярные, (В) Солидный/инсулярный, (С) Крибриформные структуры. Увеличение, x200. ГЭ, гематоксилин эозин окраска.

Некроз

Митоз

ГЭ



EVG

Ki-67

ИГХ

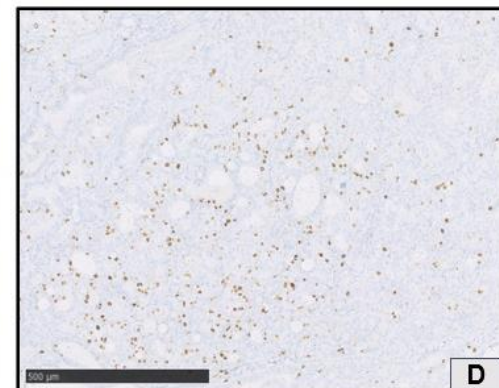
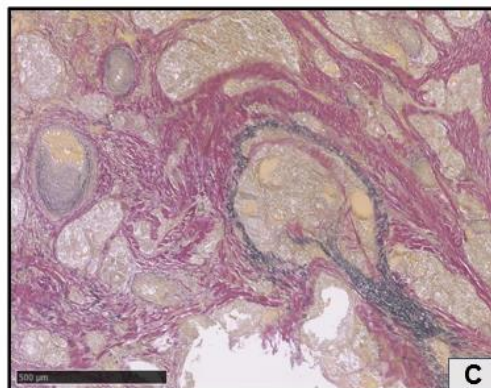


Рисунок 3. Репрезентативное гистологическое изображение первичной папиллярной опухоли щитовидной железы. ГЭ, гематоксилин эозин окраска: изображения (А) некроза, (В) митотические клетки указаны стрелкой. Иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание: (С) EVG показывает инвазию опухолевых клеток в сосуд, (D) экспрессия пролиферации Ki-67. Увеличение, А и В x 400, С и D x 200.

**Обсуждение**

В данной работе мы описали случай пациентки 39 лет с ПРЩЖ с двойной мутацией *BRAFV600E* и *TERTC228T*. Гистологически классический ПРЩЖ состоит преимущественно из папиллярных в меньшей степени фолликулярного строения, включая солидный рост, сосуществующие с плохо дифференцированными компонентами, такими как STI, высокий индекс митоза и некроз (рис. 2, 3). Вышеуказанные гистологические структуры повышают вероятность фокальной низкодифференцированной трансформации. Двойная мутация *BRAFV600E/TERTC228T*, сопровождалась высокой пролиферацией (Ki-67 LI 28%). Терапия I-131 не увенчалась успехом, и через тринадцать месяцев было диагностировано множественное метастатическое поражение легких и тазовых костей, что и привело к смерти пациента через десять месяцев.

Несмотря на то, что ПРЩЖ имеет индолентный характер и хороший прогноз у части пациентов с ПРЩЖ (5–10%) развивается агрессивное метастатическое заболевание и устойчивость к радиоiodной (RAI) терапии. Связь гистологически агрессивных компонентов была описана, как фактор риска связанный с более высокой частотой мультифокальности, узловых и отдаленных метастазов, рецидивов и резистентности к радиоiodтерапии [8, 10, 15, 18].

Согласно Туринскому консенсусу, который был разработан, в 2006 г. должны быть выполнены следующие требования для диагностики низкодифференцированного рака щитовидной железы (НДРЩЖ):

1. STI рост;
2. отсутствие ядерных признаков папиллярной карциномы;
3. наличие хотя бы одного из следующих признаков: извитые ядра, митотическая активность  $\geq 3/10$  полей зрения при высоком увеличении (HPF) и некроз [19].

Некоторые исследования показали, что даже очаговое присутствие компонентов НДРЩЖ (составляющее всего лишь 10% в высокодифференцированной опухоли) может быть связано с агрессивными особенностями и/или иметь неблагоприятный прогноз [4, 11].

Ассоциация двойной мутации в генах *BRAF* и *p-TERT* при ПРЩЖ, с неблагоприятным прогнозом была описана ранее [12]. *Matsuse M. и другие авторы* сообщили, что рецидив ПРЩЖ составляет 44.4% (4/9), когда имеют место мутации *p-TERT/BRAFV600E*, а также Ki-67 LI составлял 10% и/или выше [12]. Более того в настоящее время описано несколько случаев трансформации ПРЩЖ в низкодифференцированные раки [1, 3, 9]. Анализ молекулярных маркеров, включая *BRAFV600E* и мутации *p-TERT*, *C228T* и *C250T*, был предложен в качестве надежных прогностических биомаркеров и, как сообщается, связан с агрессивными клинико-патологическими характеристиками, что делает исследование данных биомаркеров новой областью исследований рака [16]. Вместе с тем, сосуществующие мутации промотора *p-TERT* и *BRAFV600E* оказывают заметное синергетическое влияние на агрессивность ПРЩЖ, включая увеличение случаев рецидива опухоли, высокой смертности пациентов и резистентность к

радиоiodтерапии [5], в то время как любая мутация по отдельности, как сообщается, показывала менее значительный эффект [13]. У взрослых пациентов (>55 лет), как правило, болезнь развивается более стремительно, и опухоль ведет себя агрессивнее, чем у людей молодого возраста (<50 лет). Мутации *p-TERT* или двойная мутация редко встречаются у пациентов молодого возраста (<50 лет) с ПРЩЖ, более того не была описана в литературе и прогноз остается неясным [7]. В тех редких имеющихся исследованиях определение мутаций *p-TERT* проводилось на ограниченном количестве пациентов и не отражали ситуацию с пациентами в возрасте <50 лет в клинических условиях. Поскольку текущая TNM-8 AJCC имеет ограничения в определении рисков у пациентов с ПРЩЖ, требуется предложение новой модели прогнозирования, которая включает мутационное состояние *p-TERT*.

Таким образом, у нашей пациентки наблюдалось агрессивное течение ПРЩЖ с резистентностью к лечению радиоактивным йодом и множественными метастазами в легкие и тазовые кости. Данный случай подтверждает предыдущие предположения о том, что гистологический компонент, такой как STI, некроз и высокий Ki-67 LI, можно рассмотреть как агрессивное поведение опухоли, и пациенту необходимо провести исследование на *p-TERT* и *BRAFV600E*. Гистологические признаки высокой степени злокачественности и двойная мутации с высоким Ki-67 LI при ПРЩЖ должны привлекать повышенное внимание у всех пациентов, включая молодой возраст 30-50 лет. Проведение данных исследований представляет собой многообещающий набор диагностических и прогностических маркеров, которые могут быть полезными для ведения пациентов с раком щитовидной железы. Также рассмотрение *p-TERT* в качестве таргетной противоопухолевой терапии.

Данная статья посвящена научно-практическому сообществу и врачам-онкологам.

**Аббревиатура**

**ПРЩЖ:** Папиллярный рак щитовидной железы

**LI:** маркировочный индекс

**p-TERT:** промотор TERT

**STI:** солидный/инсулярный и трабекулярный

**Согласие на публикацию.** От пациента было получено письменное информированное согласие на публикацию его клинических данных и клинических изображений. Копия формы согласия доступна для просмотра редакторам этого журнала.

**Наличие данных и материалов.** Наборы данных, использованные и/или проанализированные в ходе текущего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют, что у них нет конкурирующих интересов.

**Литература:**

1. Al-Qsous W., Miller I.D. Anaplastic transformation in lung metastases of differentiated papillary thyroid carcinoma: an autopsy case report and review of the literature // Ann. Diagn. Pathol. 2010. Vol. 14, № 1. P. 41–43.
2. American Cancer Society. Thyroid Cancer [Electronic

resource] // Thyroid Cancer. 2016. URL: <https://www.cancer.org/>.

3. *Besic N., Gazic B.* Sites of metastases of anaplastic thyroid carcinoma: Autopsy findings in 45 cases from a single institution // *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc., 2013. Vol. 23, № 6. P. 709–713.

4. *Dettmer M. et al.* Poorly differentiated thyroid carcinomas: how much poorly differentiated is needed? // *Am. J. Surg. Pathol.* 2011. Vol. 35, № 12. P. 1866–1872.

5. *Durante C. et al.* Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91, № 8. P. 2892–2899.

6. *Gur E.O. et al.* Multifocality related factors in papillary thyroid carcinoma // *Asian J. Surg.* 2019. Vol. 42, № 1. P. 297–302.

7. *Ito Y. et al.* Prognostic significance of patient age in papillary thyroid carcinoma with no high-risk features // *Endocr. J.* 2022. Vol. 69, № 9. P. 1131–1136.

8. *Ito Y., Miyauchi A.* Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid // *Endocr. J.* 2009. Vol. 56, № 2. P. 177–192.

9. *Kaushal S. et al.* Anaplastic transformation of metastatic papillary thyroid carcinoma at shoulder mimicking soft tissue sarcoma // *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2011. Vol. 54, № 4. P. 796–799.

10. *Livolsi V.A.* Papillary thyroid carcinoma: An update // *Mod. Pathol.* 2011. Vol. 24. P. S1–S9.

11. *Lloyd R.V.* WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs, 4th edition. 4th ed. Lyon, France:

International Agency for Research on Cancer (IARC) Publications, 2017. Vol. 10. 355 p.

12. *Matsuse M. et al.* TERT promoter mutations and Ki-67 labeling index as a prognostic marker of papillary thyroid carcinomas: Combination of two independent factors // *Sci. Rep.* Nature Publishing Group, 2017. Vol. 7, № 1. P. 41752.

13. *Moon S. et al.* Effects of Coexistent BRAFV600E and TERT Promoter Mutations on Poor Clinical Outcomes in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis // *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc., 2017. Vol. 27, № 5. P. 651–660.

14. *Papp S., Asa S.L.* When Thyroid Carcinoma Goes Bad: A Morphological and Molecular Analysis // *Head Neck Pathol.* Humana Press Inc., 2015. Vol. 9, № 1. P. 16–23.

15. *Siegel R. et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2012 // *CA. Cancer J. Clin. Wiley*, 2012. Vol. 62, № 4. P. 220–241.

16. *Siegel R. et al.* Cancer statistics, 2014 // *CA. Cancer J. Clin. American Cancer Society*, 2014. Vol. 64, № 1. P. 9–29.

17. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer statistics, 2020 // *CA. Cancer J. Clin. American Cancer Society*, 2020. Vol. 70, № 1. P. 7–30.

18. *Sugitani I. et al.* A novel classification system for patients with PTC: Addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period // *Surgery*. Mosby Inc., 2004. Vol. 135, № 2. P. 139–148.

19. *Volante M., Rapa I., Papotti M.* Poorly differentiated thyroid carcinoma: diagnostic features and controversial issues // *Endocr Pathol*, 2008. Vol. 19, № 3. P. 150–155.

**Корреспондирующий автор:**

**Таргынова Акбота** – докторант 3 года обучения, Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан 050000, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 71

**E-mail:** [targynova.akbota@kaznu.kz](mailto:targynova.akbota@kaznu.kz)

**Контактный тел.:** 8 701 150 85 80



Received: 02 April 2023 / Accepted: 28 May 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.034

UDC 616.124.3-053.88

## CLINICAL CASE OF A SINGLE RIGHT VENTRICLE IN A 52-YEAR-OLD FEMALE PATIENT

**Svetlana Onichshuk<sup>1</sup>, Assel Chinybayeva<sup>2</sup>, Bolat Ashirov<sup>3</sup>,  
Jamilya Mansurova<sup>1\*</sup>, Ludmila Karazhanova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Semey Medical University, Department of Therapy, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Corporate Fund University Medical Center "Republican Diagnostic Center",  
Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> South Kazakhstan Medical Academy, Department of Therapy and Cardiology,  
Shymkent, Republic of Kazakhstan.

### Summary

A rare severe congenital heart disease is the single ventricle of the heart (SV), which is characterized by the presence of atria connected to SV. This publication describes a clinical case of a middle-aged patient with SV without surgical palliative operations.

This clinical case is unique it demonstrates such a gross congenital heart defect as SV and a large defect of the atrial septum, practically a "two-chamber heart", with mitral valve atresia, transposition of the main vessels, valvular and subvalvular pulmonary artery stenosis in combination with cardiac arrhythmia.

**Keywords:** congenital heart disease, single ventricle of the heart, chronic heart failure, echocardiography.

### Резюме

## ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРАВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК У ПАЦИЕНТКИ 52 ЛЕТ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Светлана Онищук<sup>1</sup>, Асель Чиныбаева<sup>2</sup>, Болат Аширов<sup>3</sup>,  
Джамиля Мансурова<sup>1\*</sup>, Людмила Каражанова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра терапии, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Корпоративный фонд Университетского медицинского центра «Республиканский  
диагностический центр», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Южно-Казахстанская медицинская академия, Кафедра терапии и кардиологии,  
г. Шымкент, Республика Казахстан.

Редким тяжелым врожденным пороком сердца является единственный желудочек сердца (ЕЖС), который характеризуется наличием предсердий, соединенных с ЕЖС. В данной публикации описывается клинический случай пациента среднего возраста с ЕЖС без хирургических паллиативных операций.

Этот клинический случай уникален, он демонстрирует такой грубый врожденный порок сердца, как ЕЖС с большим дефектом межпредсердной перегородки, практически "двухкамерное сердце" с атрезией митрального клапана, транспозицией магистральных сосудов, клапанным и подклапанным стенозом легочной артерии в сочетании с трепетанием предсердий.

**Ключевые слова:** врожденный порок сердца, единственный желудочек сердца, хроническая сердечная недостаточность, эхокардиография.

### Түйіндеме

## 52 ЖАСТАҒЫ НАУҚАСТЫҢ ЖАЛҒЫЗ ОҢ ҚАРЫНШАСЫ. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

**Светлана Онищук<sup>1</sup>, Асель Чиныбаева<sup>2</sup>, Болат Аширов<sup>3</sup>,  
Джамиля Мансурова<sup>1\*</sup>, Людмила Каражанова<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> "Республикалық диагностикалық орталық" университеттік медициналық орталығының  
корпоративтік қоры "Республикалық диагностикалық орталық" университеттік медициналық  
орталығының корпоративтік қоры, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Терапия және кардиология кафедрасы,  
Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

Сирек ауыр туа біткен жүрек ақауы - жүректің жалғыз қарыншасы (ЖЖҚ) болып табылады, ол ЖЖҚ - мен байланысқан жүрекшелердің болуымен сипатталады. Бұл басылымда хирургиялық паллиативті отасыз ЖЖҚ бар орта жастағы науқастың клиникалық жағдайы сипатталады.

Бұл клиникалық жағдай бірегей, ол ауыр туа біткен жүрек ақауын көрсетеді, оған біріктіріледі ЖОЖҚ -сы жүрекше аралық қалқанның үлкен ақауы, іс жүзінде митральды қақпақшаның атрезиясы бар "екі камералы жүрек", магистральды тамырлардың транспозициясы, атриальды діріл мен клапан және ішкіклапанның өкпе стенозы.

**Түйінді сөздер:** туа біткен жүрек ауруы, жалғыз жүрек қарыншасы, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, эхокардиография.

#### **Bibliographic citation:**

Onichshuk S., Chinybayeva A., Ashirov B., Mansurova J., Karazhanova L. Clinical case of a single right ventricle in a 52-year-old female patient // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 275-278. doi 10.34689/SH.2023.25.3.035

Онищук С., Чиньбаева А., Аширов Б., Мансурова Д., Каражанова Л. Единственной правой желудочек у пациентки 52 лет. Клинический случай // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3 (Т.24). С. 275-278. doi 10.34689/SH.2023.25.3.035

Онищук С., Чиньбаева А., Аширов Б., Мансурова Д., Каражанова Л. 52 Жастағы науқастың жалғыз оң қарыншасы. Клиникалық жағдайы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 275-278. doi 10.34689/SH.2023.25.3.035

#### **Introduction:**

The prevalence of CHD is 8-10 per 1000 live births. Of these, the incidence of single ventricular malformation varies according to clinical data from 0.2% to 3.2% of all congenital heart defects. A rare severe congenital heart disease (CHD) is the single ventricle of the heart (SV), which is characterized by the presence of atria connected to SV. Single ventricle usually includes hypoplasia syndrome of the left heart, tricuspid valve atresia and a single ventricle with a double inflow. The most favorable cases occur when the only ventricle is represented anatomically by the left ventricle in combination with separate and full-fledged atrioventricular valves, in the absence of stenosis of the main arteries and transposition. This variant of a single ventricle with a double inflow is called the "Holmes heart".

In patients with SV, the clinical picture is represented by dyspnea, cyanosis, rhythm disturbances, chronic heart failure, secondary erythrocytosis, the development of thrombosis and thromboembolic complications. However, even patients who have undergone surgery can rarely live to adulthood and most often die from progressive heart failure, cardiac arrhythmias and sudden cardiac death.

This publication describes a clinical case of a middle-aged patient with SV without surgical palliative operations, which will be interesting for acquaintance and discussion among doctors of such specialties as therapy, cardiology, cardiac surgery and arrhythmology

#### **Case report:**

In 2022 the 52-year-old woman patient turned to the emergency room of the Semey Emergency Hospital with complaints of shortness of breath at the slightest physical exertion, feeling of lack of air, weakness, swelling of the lower extremities. The patient is hospitalized in the department of chronic heart failure.

When collecting anamnesis and examination, it is possible to find out that the patient has a history of CHD, SV diagnosed in childhood, then surgical treatment was not performed, because of the high risk of perioperative

complications exceeding the expected benefit. At the age of 25, she gave birth to a full-term, healthy baby by C-section. In 2014, by the decision of a multidisciplinary consultation, taking into account the prescription of CHD, age, subcompensated condition of the patient, it was recommended to continue drug therapy with ACE-inhibitors, MRAs, diuretics, antiplatelet agents. In 2018, the patient develops atrial flutter, and anticoagulants are added to the treatment, but the patient has a low compliance to therapy. At the age of 52, she suffered a minor ischemic stroke.

Objective examination: acrocyanosis, the chest is not deformed, the boundaries of the heart are expanded, rough systolic noise is heard at all points of auscultation, rhythmic tones. In laboratory studies: secondary erythrocytosis, an increase in the level of pro-BNP 12 647.8 pg/ml.

The changes on the ECG and Chest X-ray is presented in Fig. 1.

On Echocardiogram (Fig.2): SV, single atrium, large defect of the atrial septum 37 mm wide, rudimentary left ventricle, single atrioventricular valve, trunkus insufficiency 1.5+, mitral valve atresia, supra-ventricular moderate aortic stenosis, pulmonary artery stenosis, contractility of the myocardium of the SV is reduced. The ejection fraction is 52%. The average pressure gradient on the pulmonary artery is 33 mm Hg

The patient received in-hospital treatment according to the latest CHF therapy recommendations of the European Society of Cardiology, including loop diuretics, calcium channel blockers, beta blockers, SGLT2 inhibitors, sacubitril/valsartan, given the high risk of thrombosis - vitamin K antagonists, and pulmonary hypertension therapy. During her stay in the hospital, the patient's condition improved. Her exercise tolerance has increased, shortness of breath has disappeared at rest, swelling of the lower extremities has significantly decreased.

The patient was discharged from the hospital with recommendations and is currently under the supervision of a cardiologist at the polyclinic

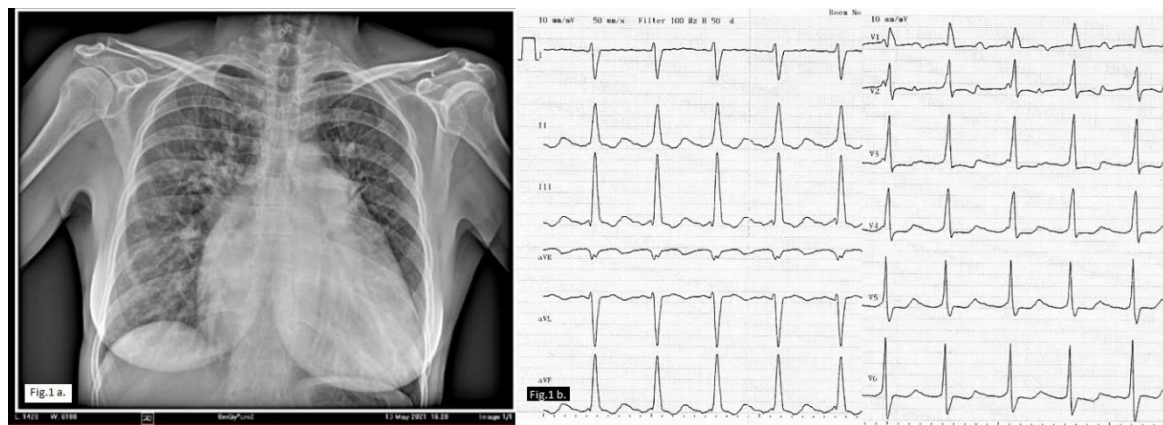


Figure 1 ECG and Chest X-ray.

**Fig. 1a.** - Plain chest x-ray in direct projection at the time of admission. An increase in the lung pattern and its enrichment in the lower sections were revealed. The heart is expanded in diameter, mitral configuration, cardio-thoracic index - 70%. atherosclerosis of the aorta.

**Fig. 1b.** - The patient's ECG at admission demonstrates the correct form of atrial flutter with a ventricular rate of 2:1. The axis of the heart is deviated to the right. Complete blockade of the right leg of the bundle of His.

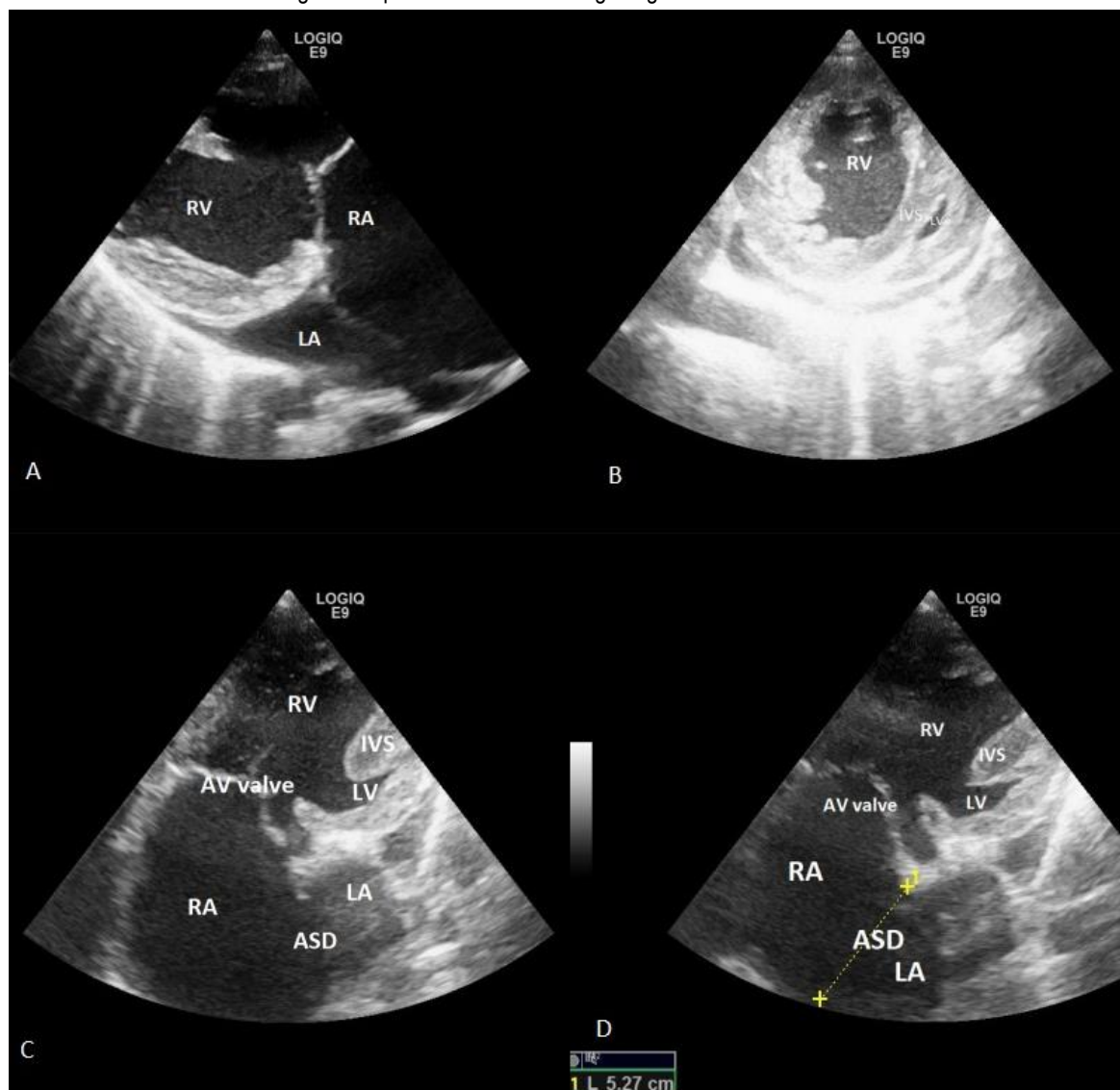


Figure 2. Echocardiography.

**A** - Parasternal long axis position; **B** - Parasternal position along the short axis;  
**C** - Apical four-chamber position; **D** - Apical four-chamber position size of the atrial septal defect (ASD).  
 RV - right ventricle, LV - left ventricle, RA - right atrium, LA - left atrium,  
 IVS - interventricular septum, AV valve - atrioventricular valve.

**Discussion:**

SV is a defect that has an unfavorable course with mortality at an early age [4; 7]. According to literature sources, the survival rate of patients with SV without surgery is 6-7%, if patients underwent surgery at an early age, then 85% of children born with a dominant left ventricle survive to adulthood, and children with a dominant right ventricle in 65% of cases. [1; 5; 8; 9].

SV refers to the defects of blue color, therefore, the clinical picture should be dominated by the characteristic symptoms of cyanosis, shortness of breath, lag in physical and mental development, secondary erythrocytosis, thromboembolic complications and other typical symptoms [6]. Although the prognosis is unfavorable, according to literature data, if the blood circulation is "well balanced", then the patient has the opportunity to live to adulthood with a relatively small number of symptoms. Usually, a positive flow occurs in patients in whom the SV is anatomically left and the inflow into it is carried out through separate, properly formed mitral and tricuspid valves, and the outflow occurs in normally located main arteries. It is known that the survivability of individuals with pulmonary artery stenosis is higher due to the slower development of stagnation in the small circle of blood circulation [4].

**Conclusion:**

This clinical case is unique it demonstrates such a gross congenital heart defect as SV and a large defect of the atrial septum, practically a "two-chamber heart", with mitral valve atresia, transposition of the main vessels, valvular and subvalvular pulmonary artery stenosis in combination with cardiac arrhythmia. As is known, pulmonary stenosis is of decisive importance in the hemodynamic balance of blood flow in patients with SV. This is due to the fact that it restricts blood flow through the pulmonary vessels and prevents their damage, it also limits the flow of blood from left to right, thereby also preventing an increase in pulmonary blood flow and overloading the ventricle. Patients with SV who are adequately oxygenated and have a balanced ventricular load have a chance of long-term survival, as observed in our patient. Interesting is the fact of carrying a pregnancy to full term, and the birth of a healthy child [2; 3]. In the literature, such cases are rare, the patients were under strict control during the entire pregnancy, their condition worsened, accompanied by complications from the mother and child. The optimal anatomical structure of the heart for patients with SV is: normal morphology of the left ventricle, transposition of large arteries, no significant obstruction of the outflow tract, full functioning of the atrioventricular valves, and moderate pulmonary stenosis. These anatomical features allow

patients to experience mild to moderate symptoms and have a good quality of life.

**Informed Consent:** Written informed consent was taken from the patient for publication of this case report and accompanying images.

**Contribution of authors.** All authors were equally involved in the writing of this article.

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

**Funding:** No funding was provided.

**References:**

1. Ambastha C., Bittle G.J., Morales D. [et al.] Regenerative medicine therapy for single ventricle congenital heart disease // *Translational Pediatrics*. 2018. Vol.7. №2. P.176-87.
2. Canobbio M.M., Warnes C.A., Aboulhosn J. et al. Management of Pregnancy in Patients with Complex Congenital Heart Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association // *Circulation*. 2017. Vol.135. №8. P.e50-e87.
3. Delsol-Gyan D., Aniteye E., Oppong S. et al. Pregnancy in non-palliated functionally single ventricle: Challenges of management in resource-poor settings // *Pan African Medical Journal*. 2020. Vol.35. P.6.
4. Garcia A.M., Beatty J.T., Nakano S.J. Heart failure in single right ventricle congenital heart disease: Physiological and molecular considerations // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2020. Vol.318. №4. P.H947-H965.
5. Goldberg H.L., Sniderman K., Devereux R.B., Levin A. Prolonged survival (62 years) with single ventricle // *The American Journal of Cardiology*. 1983. Vol.52. №1. P.214-15.
6. Hallidie-Smith K.A., Webb-Peploe M.M. Presentation and prognosis of single ventricle // *British Heart Journal*. 1972. Vol.34. №9. P.962.
7. Karaduman B.D., Bayram H., Kasapkara H.A. et al. Long-term survival in a case of unoperated single ventricle // *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. 2016. Vol.44. №4. P.338-41.
8. McConville P. Toward a phenomenology of congenital illness: a case of single-ventricle heart disease // *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2021. Vol.24. P.587-95.
9. Tseng S.Y., Siddiqui S., Di Maria M.V. et al. Atrioventricular valve regurgitation in single ventricle heart disease: A common problem associated with progressive deterioration and mortality // *Journal of the American Heart Association*. 2020. Vol.9. №11. P.e015737.

**Corresponding Author:**

**Jamilya Mansurova**, PhD, MD, cardiologist, Semey Medical University

**Mailing address:** 99A – 118, Mamay Batyr st., Semey, Kazakhstan, 071402

**E-mail:** mansurova\_dzhami@mail.ru

**Mob:** 8 777 330 51 04

Received: 28 February 2023 / Accepted: 28 June 2023 / Published online: 30 June 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.036

UDC 616.351/352-007-053-07-08

## THE RESULTS OF A NEW ORGANIZATIONAL MODEL INTRODUCED FOR THE CARE OF NEWBORNS WITH CONGENITAL MALFORMATIONS: A CLINICAL CASE

**Valikhan M. Kaskarbayev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0516-7363>

**Moldir Zh. Sarsenbek**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1378-7052>

**Akmaral Tolegen**<sup>1</sup>,

**Lyudmila G. Panibratets**<sup>2</sup>,

**Zhanat K. Elubayev**<sup>3</sup>,

**Saule T. Kizatova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4697-5335>

<sup>1</sup> NJSC «Karaganda Medical University», Department of Pediatrics and Neonatology, Karaganda c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> PSE «Regional Clinical Hospital», Perinatal Center No. 2, Karaganda c., Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> PSE «Regional Children's Clinical Hospital of Karaganda», Karaganda c., Republic of Kazakhstan.

### Abstract

An important aspect in providing surgical care to newborns with congenital disorders in the early neonatal period is a timely diagnosis, transportation of a little patient to the surgical hospital, nursing and care in the postoperative period. To date, the concern of transportation of newborn babies remains ambiguous and controversial.

The given study exemplifies a clinical case of a newborn with anorectal malformation, atresia of anus, rectum, an ivory form, in combination with a congenital malformation of the urinary system. On the example of this clinical case, the potential risk mitigation measures have been assessed to avoid any life-threatening complications with transportation excluded.

The timely diagnosis and treatment contributed to a favorable prognosis and the absence of complications. A special feature of this case is complex treatment in the conditions of the 3<sup>rd</sup> level perinatal center. The pre-operative and post-operative care was given by neonatologists. The patient was discharged with improvement at the age of 19 days in satisfactory condition.

**Keywords:** malformations, newborns, transportation.

### Резюме

## РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИКУ НОВОЙ ОРГАНИЗАЦИОННОЙ МОДЕЛИ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Валихан М. Каскарбаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0516-7363>

**Молдир Ж. Сарсенбек**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1378-7052>

**Акмарал Тoleген**<sup>1</sup>,

**Людмила Г. Паниbrateц**<sup>2</sup>,

**Жанат К. Елубаев**<sup>3</sup>,

**Сауле Т. Кизатова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4697-5335>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Караганда», Кафедра педиатрии и неонатологии, г. Караганда, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> КГП «Областная клиническая больница», Перинатальный центр №2, г. Караганда, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> КГП «Областная детская клиническая больница», г. Караганда, Республика Казахстан.

Важным звеном оказания хирургической помощи новорожденным с ВПР в ранний неонатальный период является своевременная диагностика, транспортировка пациента в хирургический стационар, выхаживание и уход в послеоперационном периоде. Вопрос транспортировки новорожденных детей остается неоднозначным и спорным до настоящего времени.

Представлен клинический случай новорожденного, с аноректальным пороком развития, атрезией ануса, прямой кишки, бессвищевая форма в сочетании с врожденным пороком развития органов мочевой системы. На примере

данного клинического случая проведена оценка возможности снижения рисков жизнеугрожающих осложнений при исключении транспортировки.

Своевременная диагностика и лечение способствовало благоприятному прогнозу и отсутствию осложнений. Особенностью данного случая является проведение комплексного лечения в условиях перинатального центра 3 уровня. Дооперационный и послеоперационный уход проводился неонатологами. Выписан с улучшением в возрасте 19 суток, в удовлетворительном состоянии.

**Ключевые слова:** пороки развития, новорожденные, транспортировка.

Түйіндеме

## **ДАМУ АҚАУЛЫҚТАРЫ БАР ЖАҢА ТУҒАН БАЛАЛАРҒА ЖАҢА ҰЙЫМДАСТЫҚ КҮТІМ ҮЛГІСІН ТӘЖІРИБЕГЕ ЕҢГІЗУ НӘТИЖЕЛЕРІ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ**

**Валихан М. Каскарбаев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0516-7363>

**Молдир Ж. Сәрсенбек<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1378-7052>

**Акмарал Төлеген<sup>1</sup>,**

**Людмила Г. Панибратец<sup>2</sup>,**

**Жанат К. Елубаев<sup>3</sup>,**

**Сауле Т. Кизатова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4697-5335>

<sup>1</sup> «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Педиатрия және неонатология кафедрасы, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Облыстық клиникалық аурухана» КМК, №2 Перинаталды орталық, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Облыстық балалар клиникалық ауруханасы» КМК, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы

Ерте неонаталдық кезеңде туа біткен ақаулары бар жаңа туған нәрестелерге хирургиялық көмек көрсетудің маңызды буыны дер кезінде диагностикалау, наұқасты хирургиялық стационарға жеткізу, мейірбикелік күтім және операциядан кейінгі кезеңде күтім жасау болып табылады. Жаңа туған нәрестелерді тасымалдау мәселесі бүгінгі күнге дейін түсініксіз және даулы болып қала береді.

Жаңа туылған нәрестенің аноректальді даму ақауы, анус, тік ішек атрезиясы, фистулярлық нысаны зәр шығару жүйесі мүшелерінің туа біткен ақауымен біріктірілген клиникалық жағдайы ұсынылған. Осы клиникалық жағдайдың мысалында тасымалдауды алып тастай отырып, өмірге қауіп төндіретін асқынулардың қауіпін азайту мүмкіндігін бағалау жүргізілді.

Уақытылы диагноз қою және емдеу қолайлы болжамға және асқынулардың болмауына ықпал етті. Бұл жағдайдың ерекшелігі 3-деңгейдегі перинаталдық орталықта көшенді ем жүргізу болып табылады. Операцияға дейінгі және операциядан кейінгі күтімді неонатологтар көрсетті. Жағдайы қанағаттанарлық, 19 тәулікте жақсарумен шығарылды.

**Түйінді сөздер:** даму ақаулары, жаңа туған нәрестелер, тасымалдау.

### **Bibliographic citation:**

Kaskarbayev V.M., Sarsenbek M.Zh., Tolegen A., Panibratets L.G., Elubayev Zh.K., Kizatova S.T. The results of a new organizational model introduced for the care of newborns with congenital malformations: a clinical case // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 279-283. doi 10.34689/SH.2023.25.3.036

Каскарбаев В.М., Сәрсенбек М.Ж., Төлеген А., Панибратец Л.Г., Елубаев Ж.К., Кизатова С.Т. Результаты внедрения в практику новой организационной модели оказания помощи новорожденным с пороками развития: клинический случай // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 3 (Т.24). С. 279-283. doi 10.34689/SH.2023.25.3.036

Каскарбаев В.М., Сәрсенбек М.Ж., Төлеген А., Панибратец Л.Г., Елубаев Ж.К., Кизатова С.Т. Даму ақаулықтары бар жаңа туған балаларға жаңа ұйымдастық күтім үлгісін тәжірибеге еңгізу нәтижелері: клиникалық жағдай // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 3 (Т.25). Б. 279-283. doi 10.34689/SH.2023.25.3.036

### **Background**

Maternal and child health is one of the most important and most challenging tasks for the national health system. In the strategic documents and Addresses to the people of Kazakhstan, the President highlighted the need to reduce maternal and infant mortality and increase life expectancy of the population.

In the structure of infant mortality in the Karaganda region, congenital malformations (CM) consistently occupy a leading place and account for 35.5%. An important aspect in providing surgical care to newborns (0-6 days) with congenital disorders in the early neonatal period is a timely diagnosis, transportation of a little patient to the surgical hospital, nursing and care in the postoperative period. To

date, the issue of transportation of newborn babies remains ambiguous and controversial.

Transporting newborns within the Karaganda region, which is the largest region in area, can take from 3 to 7 hours. This time factor affects the survival of newborn children with malformations due to the violation of the "heat chain" during transportation from hospital to hospital, which deteriorates the condition of the newborn and increases the chances of metabolic disorders and postoperative complications.

In order to improve the quality of the neonatal surgical service in the Karaganda region, a mobile team was arranged in November 2017 to conduct emergency surgical interventions in the premises of the regional perinatal center, in Zhezkazgan, Balkhash. Within the period of 2018-2022, 192 newborns with congenital malformations were operated on: gastrointestinal tract (GIT), urinary system organs, defective anterior abdominal wall, diaphragmatic hernias and other malformations [2].

For the reporting period from 2018 to 2022, the mortality rate of newborns with congenital malformations operated in the maternity hospitals of the Karaganda region decreased from 53.8% (2017) to 33.3% (2021). For 2020 and 2021, such severe defects as diaphragmatic hernias, large omphalocele, gastroschisis of large sizes, a rare pathology of complete gastric duplication, complete bladder exstrophy were operated with a favorable outcome [2]. Mortality in these pathologies varies within fairly wide limits – on average at 45-65%, while the mortality rate in the CIS countries is 23-55%.

Anorectal malformations of the gastrointestinal tract are the most common anomalies in the development of the gastrointestinal tract. According to various authors, the frequency of anorectal malformations (AMs) ranges from 1.66 to 9.94 per 10,000 children and does not tend to decrease [1].

In case of AMs, there are concomitant malformations in 40% - 70% of cases with the following pathologies: genitourinary system (42%), skeletal anomalies (30%), other malformations of the gastrointestinal tract (18%) and cardiovascular anomalies (17%). Mortality in anorectal malformations reaches 17%-18% and is due to either concomitant malformations or postoperative purulent-septic complications, the frequency of which reaches 57-68% of all cases [5,6].

In the case of an antenatally detected malformation or suspected malformation, delivery is prescribed as the obstetric care, which includes specialized surgical care.

**The aim** of the study is to analyze an approach and strategies to be taken in case of congenital anorectal malformations with a clinical case of a newborn with anorectal pathology in combination with a congenital malformation of the urinary system.

**Materials and methods of research.** The child was born in the Regional Clinical Hospital in the Perinatal Center No. 2 of the Karaganda region, which is a level 3 institution according to the perinatal care categorization. A comprehensive examination was done, which included radiography of the chest and abdominal cavity in an upright position, ultrasound of the kidneys and heart, electrocardiography, consultation of specialty physician, surgical correction, early rehabilitation, conservative and

symptomatic therapy. A written voluntary informed consent has been obtained from the patient's parents to publish this clinical case for scientific purposes, including the use of patient's medical data in both medical log and electronic version (results of examination, treatment and observation). When describing the case, data from the child's medical record were used.

**Medical History.** A full-term male, 3680.0 grams, 55 cm, Apgar score – 8/9 points from woman born in 1992, 1 pregnancy, 1 urgent birth, subject to regular D checks from the 8th week + 1 day. The pregnancy proceeded with some mild anemia, which was treated from the second half of pregnancy. During pregnancy, the fetus was scanned twice by UT. The second ultrasound screening at 31 week and 2 days antenatally showed a congenital malformation of the fetal urinary system: aplasia of the left kidney, hydrocele. It was recommended to deliver a baby in the level 3 perinatal center.

**Anamnesis.** The condition of the baby at birth is of moderate severity. The severity of the disease is due to malformation of the anus. The newborn is transferred after birth to the intensive care unit for newborns. The cry is loud. Independent breathing is regular without any auxiliary muscles engaged. Blood saturation is 100%, no need in additional oxygenation. The skin is clean and pink. Body temperature is 36.6 °C. Visible mucous membranes are clean and pink. Umbilical cord is clamped. The head is moderately configured, the sutures are closed, the anterior fontanel is 0.5 \* 0.5 cm, the bones of the skull are dense. The eyes open freely. There are no focal symptoms. Reflexes of congenital automatism are active; muscle tone is physiological. In the lungs, puerile breathing, no wheezing, no shortness of breath. Heart sounds are loud, rhythmic, heart rate is 123. Pulsation on peripheral vessels is satisfactory. Hemodynamics is stable. The abdomen is of regular shape, symmetrical, not swollen, soft, painless on palpation. The liver and spleen are not enlarged. External genitalia of the male type. The baby cannot urinate and defecate.

**Status localis:** On examination, the anal orifice is missing in a typical location, there are no perianal folds.

The baby was examined by a neonatal surgeon on the first day after birth. To clarify the level of rectal atresia and the type of defect, Wangenstein's invertography was performed. The distance from the cecum rectal sac to the skin was 10 cm.

To exclude combined congenital malformations, the organs of the urinary system were UT tested to diagnose the echography of the megaureter on the right and agenesis of the left kidney.

**Preliminary diagnosis:** Congenital malformation of the gastrointestinal tract: anorectal malformation, atresia of the anus, rectum, spineless form (anal agenesis). Pre-operative preparation was started.

On the second day of life, taking into account multiple congenital malformations, including potentially undiagnosed ones, minimizing the possible consequences, surgical intervention, namely, laparotomy was performed in-situ in the perinatal center. Further on, abdominoscopy and sigmoidostomy were completed. No technical difficulties arise during the operation. The baby received a course of antibiotic therapy postoperatively. The first 2 days after the



operation, respiratory support by ventilation continued. On the 3rd day, stimulation of the gastrointestinal tract began by enteral nutrition in the amount of minimal trophic nutrition. On the 4th day, the baby began to absorb enteral nutrition. On the 12th day of life, the baby was given his mother's breast milk. On the 14th day of life, it was transferred to the second stage of nursing newborns.

The baby was discharged home at the age of 19 days (18th day of the postoperative period) under the supervision of the local pediatrician, pediatric surgeon at the place of residence until the II stage of hospitalization.

The condition is satisfactory. The abdomen is not swollen, not tense on palpation, painless. Peristalsis is satisfactory. The baby defecates down the sigmoidostome.

**Status localis:** Peristomal area with no signs of inflammation.

Weight at discharge was 3580 gr. (+112,0 gr from birth). Anorectoplasty is recommended at the age of 3 months. At the age of 2 months, excretory urography was performed to reveal the following: Agenesis of the kidney on the left. The megaureter on the right was removed.

A special feature of this case is the combination of anus atresia and congenital malformation of the urinary system together with some complex treatment provided at the 3rd level perinatal center. The preoperative and postoperative care was given by neonatologists. Based on this clinical case, the possibility of reducing the risks of life-threatening complications with the exclusion of transportation was assessed.

#### Discussion

The diagnosis and treatment of children with anorectal anomalies currently remain the most urgent and unresolved problem of pediatric surgery. The duration of its study is correlated with the entire history of the development of congenital malformations' surgical correction. However, the issues of timely diagnosis and the choice of the optimal treatment depending on the anatomical form of malformation are still the subject of study and discussion and remain in the focus of attention of researchers and practitioners [3,4].

The relevance of the problem in modern conditions is due to the lack of a single strategy to conduct a preoperative examination and prepare a patient for radical surgical intervention. There is no consensus on the timing for such surgical corrections of various anatomical malformations [5,6]. The question of selecting an appropriate surgical correction method remains controversial. It is well known that newborns with anorectal malformations should be placed in specialized departments for children with congenital malformations, where specialists can perform such medical procedures such as examination, surgical intervention, treatment and care in the postoperative period, further dispensary observation, other medical appointments and repeated courses of rehabilitation. However, despite the development of minimally invasive surgery and the improvement of surgical treatment in recent decades, the functional results of operations do not always satisfy surgeons [10,12].

According to the recent studies, in order to reduce postoperative complications, it is recommended to adhere to the approximate timing of treatment: colostomy in the neonatal period, radical anorectoplasty at the age of 2-3

months (with an anogenital cleft at 4-6 months), colostomy closure at 1-2 months after surgery [7,8].

In the postoperative period, it is necessary to conduct antibiotic therapy with cephalosporin drugs with the addition of metronidazole to the therapy within 5-7 days and anesthesia for 2-4 days [7]. Enteral feeding is usually prescribed from the second day in the absence of severe concomitant pathology. When restoring the passage through the gastrointestinal tract (discharge passage, absence of stagnant discharge from the stomach, absence of intestinal paresis signs), the volume of enteral nutrition consistently increases. The child's parents are taught to take care for a little patient (cleansing the skin around the stoma, changing a colostomy bag) [9].

Anorectal malformations require surgical intervention in the early neonatal period in order to preserve the gastrointestinal tract functions, which is associated with the frequent development of complications. Most of the complications occur in the late postoperative period. Mostly often these complications include chronic colonic stasis, fecal incontinence as well as urological problems or sexual dysfunctions in adulthood [11,13]. These complications lead to disability and serious psychosocial maladaptation of patients with anorectal malformations. Clinical examination of patients with anorectal malformations should continue for a long period.

Having analyzed the available literature reviews and with own treatment results obtained in recent years in mind, one might conclude that surgical treatment of newborns at the place of birth in the conditions of the perinatal center increases the effectiveness of the measures provided [2]. At the same time, a number of adverse factors that have a negative impact on the outcome of the operation are eliminated. These factors include hypothermia, loss of time for transportation and adaptation of newborns, a risk of infection and aspiration.

Conducting complex rehabilitation therapy in the postoperative period ensures a full-fledged stable functional result. In case of applying standardized approaches in diagnosis, determining the indications for surgery, intraoperative strategies, postoperative management, it is possible to minimize complications. The presence of combined congenital malformations of the urinary system in the form of aplasia of the left kidney confirms the genetic nature of the pathology requiring further molecular genetic examination and significantly reducing the quality of life of a child with incapacitating consequences.

Thus, as a result of a new organizational model introduced for the care of newborns with malformations, the stage of transportation and the adverse factors associated with it were excluded: time costs, risks of hypothermia, infection, while this contributed to ensuring the continuity of the treatment process, reducing the frequency of complications at the stage of the preoperative period as well as the mortality rate for congenital malformations by 20.5%.

#### Findings

The presented study and clinical observation indicate that the delivery and surgical treatment of newborns at the place of birth in the conditions of the 3rd level perinatal center excludes adverse risk factors and increases the effectiveness of the measures taken.

**Conflict of Interest.** The authors state that there is no conflict of interest.

**Financing.** The study has not been sponsored.

#### Literature:

1. Аверин В.И. [и др.] Аноректальные пороки развития у детей (федеральные клинические рекомендации) // Детская хирургия. 2015. 19(4):29-35.

2. Малгаздаров Б.О., Бидайбаев А.Н., Елубаев Ж.К., Акмолдаев Е.А. Пути снижения неонатальной смертности новорожденных с ССЗ в Карагандинской области // Материалы Международной научно-практической конференции «Педиатрия Казахстана: вчера, сегодня, завтра», посвященной 90-летию Научного центра педиатрии и детской хирургии. 2022. С.110-111.

3. Фофанов В.А., Фофанов А.Д., Матяш О.Я., Дидух И.Н. Результаты реконструктивных операций при врожденной онкологической патологии у детей // Детская хирургия. 2021. 25(С 1): 75-6.

4. Эргашев Н.С., Атамуратов Ф.А. Нозологическая структура редких регионарных форм аноректальных пороков развития у детей // Детская хирургия. 2021. 25(С1): 85-6.

5. Bischoff A., Bealer J., Peña A. Controversies in anorectal malformations // Lancet Child Adolesc Health. 2017. Dec. 1(4):323-330. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30026-3.

6. Cairo S.B., Rothstein D.H., Harmon C.M. Minimally Invasive Surgery in the Management of Anorectal Malformations // Clin Perinatol. 2017 Dec. 44(4):819-834. doi: 10.1016/j.clp.2017.08.007.

7. Kruger P., Teague W.J., Khanal R. et al. Delayed diagnosis of anorectal malformations in neonates // ANZ J Surg. 2019 Oct. 89(10):1253-1255. doi: 10.1111/ans.15374

8. Mahmud A.A., Khan N., Islam M.S. et al. Anorectal Malformations and Associated Anomalies in Children // Med J. 2021 Jan. 30(1):62-68

9. Purcell L., Ngwira N., Gallaher J. et al. Characteristics and outcomes in paediatric patients presenting with congenital colorectal diseases in sub-Saharan Africa // Trop Doct. 2019 Oct. 49(4):256-259. doi: 10.1177/0049475519851010

10. Qazi S.H., Faruque A.V., Khan M.M., Saleem U. Functional Outcome of Anorectal Malformations and

Associated Anomalies in Era of Krickenbeck Classification // J. Coll. Physicians. Surg. Pak. 2016. 26(3): 204-7.

11. Rohrer L., Vial Y., Gengler C. et al. Prenatal imaging of anorectal malformations - 10-year experience at a tertiary center in Switzerland. *Pediatr Radiol.* 2020 Jan. 50(1):57-67. doi: 10.1007/s00247-019-04513-2

12. Steeg H.J., Schmiedeke E., Bagolan P., et al. European consensus meeting of ARM-Net members concerning diagnosis and early management of newborns with anorectal malformations // *Tech. Coloproctol.* 2015. 19(3): 181-5. DOI 10.1007/s10151-015-1267-8

13. Wood R.J., Levitt M.A. Anorectal Malformations // *Clin Colon Rectal Surg.* 2018 Mar. 31(2):61-70. doi: 10.1055/s-0037-1609020.

#### References: [1-4]

1. Averin V.I. [et al.] Anorektal'nye poroki razvitiya u detei (federal'nye klinicheskie rekomendatsii) [Anorectal malformations in children (federal clinical guidelines)]. *Detskaya khirurgiya* [Pediatric surgery]. 2015. 19(4):29-35. [in Russian]

2. Malgazdarov B.O., Bidaybayev A.N., Yelubaev Zh.K., Akmoldaev E.A. Puti snizheniya neonatal'noi smertnosti novorozhdennykh s SSZ v Karagandinskoi oblasti [Ways to reduce neonatal mortality of newborns with CVD in the Karaganda region]. *Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Pediatriya Kazakhstana: vchera, segodnya, zavtra», posvyashchennoi 90-letiyu Nauchnogo tsentra pediatrii i detskoi khirurgii.* [Materials of the International Scientific and practical Conference "Pediatrics of Kazakhstan: yesterday, today and tomorrow" dedicated to the 90th anniversary of the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery]. 2022. P.110-111. [in Russian]

3. Fofanov V.A., Fofanov A.D., Matyash O.Ya., Didukh I.N. Rezul'taty rekonstruktivnykh operatsii pri vrozhdennoi onkologicheskoi patologii u detei [Results of reconstructive operations in congenital oncolorectal pathology in children]. *Detskaya khirurgiya* [Pediatric surgery]. 2021. 25(S 1): 75-6. [in Russian]

4. Ergashev N.S., Atamuradov F.A. Nozologicheskaya struktura redkikh regionarnykh form anorektal'nykh porokov razvitiya u detei [Nosological structure of rare regional forms of anorectal malformations in children]. *Detskaya khirurgiya* [Pediatric surgery]. 2021. 25(S1): 85-6. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Кизатова Сауле Танзиловна** - профессор кафедры педиатрии и неонатологии НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан.

**Почтовый индекс:** Республика Казахстан. 010000, г. Караганда, ул. Гоголя 40.

**e-mail:** Kizatova@qmu.kz

**Телефон:** +77785200994

Получена: 02 Марта 2023 / Принята: 13 Июня 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.037

УДК 616.98 – 411 – 36 – 002

## АБСЦЕСС СЕЛЕЗЕНКИ И ГЕПАТИТ ПРИ БРУЦЕЛЛЕЗЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Лидия А. Муковозова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3312-3299>

**Алма З. Токаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1238-9263>

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

**Ербол М. Смаил**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3881-3747>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

### Резюме

Описан клинический случай острого бруцеллеза, подтвержденного положительными результатами реакции Райта (1:800 и в динамике 1:3200) с клиническими проявлениями преимущественного поражения печени в виде гепатита (увеличение печени, желтушная окраска кожи и склер, АЛТ – 0,52 мккат/л, общий билирубин – 67,68 мкмоль/л, прямой билирубин – 37,6 мкмоль/л, непрямой билирубин – 30,08 мкмоль/л) и селезенки в виде абсцесса (увеличение селезенки, заключение ультразвукового исследования – абсцесс селезенки). Отмечается, что и в современных условиях при бруцеллезе сохраняется возможность формирования метастатических очагов в различных органах с некрозом тканей.

*Ключевые слова:* бруцеллез, гепатит, абсцесс селезенки.

### Abstract

## SPLEEN ABSCESS AND HEPATITIS IN BRUCELLOSIS: CLINICAL CASE

**Lidiya A. Mukovozova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3312-3299>

**Alma Z. Tokayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1238-9263>

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

**Yerbol M. Smail**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3881-3747>

<sup>1</sup> Semey Medical University, Semey c., the Republic of Kazakhstan;

Clinical case of acute brucellosis confirmed by positive Wright test results (1:800 and 1:3200 in dynamics) with clinical manifestations of predominant liver damage in the form of hepatitis (enlargement of the liver, icteric coloration of the skin and sclera, ALT - 0.52  $\mu$ kat/l, total bilirubin - 67.68  $\mu$ mol/l, direct bilirubin - 37.6  $\mu$ mol/l, indirect bilirubin – 30.08  $\mu$ mol/l) and spleen in the form of abscess (enlargement of the spleen, the conclusion of ultrasound examination - abscess of the spleen) is described. It is noted that in brucellosis and in modern conditions, the possibility of the formation of metastatic foci in various organs with tissue necrosis remains.

*Key words:* brucellosis, hepatitis, spleen abscess.

### Түйіндеме

## БРУЦЕЛЛЕЗ КЕЗІНДЕГІ КӨК БАУЫРДЫҢ АБСЦЕССИ ЖӘНЕ ГЕПАТИТ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

**Лидия А. Муковозова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3312-3299>

**Алма З. Токаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1238-9263>

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

**Ербол М. Смаил**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3881-3747>

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

Гепатит түрінде бауыр зақымдалуы (бауырдың ұлғаюы, көздің және терінің сарғаюы, АЛТ – 0,52 мккат/л, жалпы билирубин – 67,68 мкмоль/л, тура билирубин – 37,6 мкмоль/л, тура емес билирубин – 30,08 мкмоль/л) және көк бауырдың зақымдалуы сияқты клиникалық белгілермен, оң Райт реакциясымен расталған (1:800 және динамикада 1:3200) жедел бруцеллез клиникалық жағдайы сипатталды. Айта кетерлік, қазіргі заманда да бруцеллез кезінде тіндердің некрозымен әр-түрлі органдарда метастатикалық ошақтардың пайда болуы байқалады.

*Түйінді сөздер:* бруцеллез, гепатит, көк бауырдың абсцессі.

**Библиографическая ссылка:**

Муковозова Л.А., Токаева А.З., Бекенова Н.Б., Смаил Е.М. Абсцесс селезенки и гепатит при бруцеллезе: клинический случай // Наука и Здравоохранение. 2023. 3 (Т.24). С. 284-286. doi 10.34689/SH.2023.25.3.037

Mukovozova L.A., Tokayeva A.Z., Bekenova N.B., Smail E.M. Spleen abscess and hepatitis in brucellosis: clinical case // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 284-286. doi 10.34689/SH.2023.25.3.037

Муковозова Л.А., Токаева А.З., Бекенова Н.Б., Смаил Е.М. Бруцеллез кезіндегі көк бауырдың абсцесі және гепатит: клиникалық жағдай // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 284-286. doi 10.34689/SH.2023.25.3.037

**Актуальность**

Бруцеллез для Республики Казахстан до настоящего времени остается актуальной и нерешенной проблемой здравоохранения [1,4]. Социально-экономическая значимость бруцеллеза обусловлена также склонностью этой инфекции к довольно частому (до 60% и более) хроническому рецидивирующему течению, приводящему к длительной потере трудоспособности и даже инвалидизации больных, достигающей 13% [2].

Известно, что при бруцеллезе в результате гематогенной генерализации возбудителя формируются метастатические очаги в различных органах (печень, селезенка, костный мозг и др.) на фоне иммуноаллергической перестройки организма, определяющей особенности патоморфологических изменений при этом заболевании [3].

Следует отметить, что одним из частых и типичных клинических проявлений бруцеллеза является лишь увеличение печени без признаков гепатита и селезенки без некротических изменений структуры этого органа. В связи с этим представляет интерес наше наблюдение случая острого бруцеллеза, протекающего с поражением печени в виде гепатита и селезенки с формированием абсцесса.

**Описание клинического случая**

Больной Е., 34 года, сварщик, проживающий в г. Семей, поступил в городскую инфекционную больницу 29.07.2014г. на 7-й день болезни с жалобами на слабость, снижение аппетита, ощущение дискомфорта в животе, головную боль, выраженную потливость преимущественно в ночное время, повышенную температуру тела до 38-39°C.

**Анамнез заболевания.** Заболел 23.07.2014г. остро, когда с ознобом повысилась температура тела до 39°C, появились слабость, головная боль, повышенная потливость, ухудшился аппетит. Принимал жаропонижающие препараты, температура снизилась до 37,5°C. Однако 28.07.20214г. вновь температура тела повысилась до 39,5°C, появились отрыжка и чувство дискомфорта в животе. 29.07.2014г. обратился к участковому врачу и был направлен в инфекционную больницу г. Семей.

**Анамнез жизни.** В детском возрасте болел вирусным гепатитом А, позже трижды перенес паратонзиллярный абсцесс, в феврале и мае 2014г. лечился амбулаторно по поводу пневмонии.

**Эпидемиологический анамнез.** Больной проживает в г. Семей, работает сварщиком. В феврале и мае получал в/м антибиотики по поводу пневмонии. Эпидемиологических предпосылок для заражения бруцеллезом не выявлено.

**Объективные данные на момент поступления в больницу.** Состояние средней тяжести. Сознание сохранено. Кожные покровы повышенной влажности, умеренной желтушной окраски, склеры также желтушной окраски. Микрополиаденит. Суставы внешне не изменены, движения в них сохранены в полном объеме. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Пульс 80 в минуту. АД 110/70 мм рт.ст. Зев умеренно гиперемирован, миндалины не увеличены. Язык обложен умеренно серым налетом, сухой. Живот обычной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень определяется у края реберной дуги, эластична, безболезненная. Селезенка не пальпировалась. Стул и диурез в норме.

С учетом субъективных (слабость, снижение аппетита, головная боль, чувство дискомфорта в животе) и объективных (умеренная желтушность кожи и склер, потливость, повышенная температура тела, увеличение печени) клинических данных был поставлен предварительный диагноз: Вирусный гепатит недифференцированный, желтушная форма, средней степени тяжести (29.07.2014г.).

**Результаты обследования больного.**

Общий анализ крови от 30.07.2014г.: гемоглобин – 159 г/л, эритроциты –  $4,79 \cdot 10^{12}/л$ , лейкоциты –  $2,4 \cdot 10^9/л$ , палочкоядерные – 8%, сегментоядерные – 24%, лимфоциты – 64%, моноциты – 4%, СОЭ – 15 мм/час.

Общий анализ крови от 11.08.2014г.: гемоглобин – 151 г/л, эритроциты –  $4,55 \cdot 10^{12}/л$ , лейкоциты –  $4,9 \cdot 10^9/л$ , палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 52%, эозинофилы – 2%, лимфоциты – 42%, моноциты – 2%, СОЭ – 12 мм/час.

Биохимические анализы крови от 29.07.2014г.: общий белок – 66 г/л, мочевины – 5,3 ммоль/л, креатинин – 70,0 мкмоль/л, глюкоза – 5,8 ммоль/л, АЛТ – 0,52 мккат/л, АСТ – 0,32 мккат/л, общий билирубин – 67,68 мкмоль/л, непрямой билирубин – 30,08 мкмоль/л, прямой билирубин – 37,6 мкмоль/л, тимоловая проба – 3,1 ед., холестерин – 4,2 ммоль/л.

Биохимические анализы крови от 11.08.2014г.: общий белок – 74 г/л, мочевины – 5,3 ммоль/л, креатинин – 72,0 мкмоль/л, глюкоза – 3,8 ммоль/л, АЛТ – 0,22 мккат/л, АСТ – 0,08 мккат/л, общий билирубин – 15,04 мкмоль/л, непрямой билирубин – 9,4 мкмоль/л, прямой билирубин – 5,64 мкмоль/л, тимоловая проба – 4,7 ед., холестерин – 4,8 ммоль/л, диастаза – 1,2 мккат/л.

При исследовании от 30.07.2014г. на маркеры вирусных гепатитов (А, В, С, D), ВИЧ-инфекцию, лептоспироз, сифилис, малярию, крови на стерильность – получены отрицательные результаты.

Серологическое исследование крови на бруцеллез от 30.07.2014г. – реакция Хеддльсона положительная, реакция Райта положительная в титре 1:800; от 11.08.2014г. - реакция Хеддльсона резко положительная, реакция Райта положительная в титре 1:3200.

*Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.*

От 30.07.2014г. Печень: правая доля: высота 15,0 см, толщина 12,7 см; левая доля: высота 9,7 см, толщина 8,9 см. Контур ровный, углы сохранены. Эхоструктура мелкозернистая. Эхоплотность не изменена. Внутривенные желчные протоки 1,5-2 мм; портальная вена – 10 мм. Селезенка: площадь 159\*74 мм, контур ровный, эхоструктура мелкозернистая. В среднем полюсе участок пониженной плотности размером 27\*24 мм с нечеткими контурами. Заключение: подозрение на абсцесс селезенки.

От 12.08.2014г. Печень: правая доля: высота 14,3 см, толщина 11,4 см; левая доля: высота 9,1 см, толщина 8,4 см. Контур ровный, углы сохранены. Эхоструктура мелкозернистая. Эхоплотность не изменена. Портальная вена – 12 мм в диаметре. Селезенка: площадь 135\*99 мм, контур ровный, эхоструктура неоднородная. В среднем полюсе участок пониженной плотности размером 24\*18 мм с нечеткими контурами.

С учетом клинических и лабораторных данных был поставлен диагноз: Острый бруцеллез, реактивный гепатит, абсцесс селезенки, тяжелое течение (подтвержденный случай).

Больной получил базисное лечение, которое включало этиотропные (стрептомицин и доксициклин в течение 3-х недель, затем доксициклин и ципрофлоксацин в течение 25 дней в амбулаторных условиях), дезинтоксикационные (гемодез, глюкоза, дисоль), противовоспалительные (найз), антигистаминные (диазолин) препараты, гепатопротектор ( гепадиф), пробиотики и комплексов витаминов (С, В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, аевит, аскорутин).

Пациент выписан 21.08.2014г. в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение в течение 25 дней с последующим диспансерным наблюдением в течение двух лет по месту жительства.

Таким образом, представленное нами наблюдение свидетельствует о том, что в клинике бруцеллеза и в современных условиях возможно формирование метастатических очагов с некрозом тканей в различных органах, в том числе и в селезенке, а, следовательно, у практикующих врачей должна быть настороженность этом отношении.

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

**Финансирование:** Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

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

#### **Литература:**

1. Игисинов Н.С., Байбосынов Д.М., Имамбаева Г.Г., Конкаева М.Е. Пространственно-временная оценка заболеваемости бруцеллезом населения Казахстана // Медицина. 2014. №3. С.23.
2. Курманова К.Б., Дуйсенова А.К. Бруцеллез. Клинические аспекты. – Алматы. 2002. 351 с.
3. Руднев Г.П. Бруцеллез. Клиника, диагностика и лечение. – М.: Медицина, 1955. 259с.
4. Уразаева С.Т., Нурмухамедова Ш.М., Умарова А.Е. Бруцеллез в Казахстане // Международный научный журнал, «Интернаука». 2016. №1. С.27-28.

#### **References:**

1. Igisinov N.S., Baibosynov D.M., Imambayeva G.G., Konkaeva M.E. Prostranstvenno-vremennaya otsenka zaboлеваemosti brutsellezom naseleniya Kazakhstana [Spatio-temporal assessment of the incidence of brucellosis in the population of Kazakhstan]. *Meditsina [Medicine]*. 2014. №3. pp.23. [in Russian]
2. Kurmanova K.B., Duisenova A.K. Brutsellez. Klinicheskie aspekty [Brucellosis. Clinical aspects]. – Almaty. 2002. 351 p. [in Russian]
3. Rudnev G.P. *Brutsellez. Klinika, diagnostika i lechenie* [Brucellosis. Clinic, diagnosis and treatment]. – М.: Meditsina, 1955. 259p. [in Russian]
4. Urazaeva S.T., Nurmukhamedova Sh.M., Umarova A.E. Brutsellez v Kazakhstane [Brucellosis in Kazakhstan]. *International scientific journal, "Internauka"* [Mezhdunarodnyi nauchnyi zhurnal, «Internauka»]. 2016. №1. pp.27-28. [in Russian]

#### **Корреспондирующий автор:**

**Токаева Алма Зейноллакызы** – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, дерматовенерологии и иммунологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103

**E-mail:** rautal@yandex.ru

**Контактный тел.:** 8 701 355 93 38

**Содержание****COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА**

Turgunova L.G., Mekhantseva I.V., Laryushina Ye.M., Alina A.R., Turmukhambetova A.A.  
Predictive value of hemogram indices in the evaluation of the 30-day mortality risks in COVID-19 depending on gender

Yessenbayeva A.A., Massabayeva M.R., Apsalikov B.A., Zholambayeva Z.S., Khamitova M.O., Khamidullina Z.G., Kassym L.T.

Effect of genetics polymorphisms on reinfection with COVID-19 and progression severity

Aryntayeva N.E., Ibraeva Zh.B., Koru-Sengul T., Aimbetova G.E., Baisugurova V.U., Bagiyarova F.A., Zhumagaliuly A.

Physical and mental well-being of healthcare workers during COVID-19 pandemic: literature review

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Абдрахманов А., Жолдыбаева Е.В., Шаймердинова А., Риб Е., Абильдинова С., Туякова Г., Сулеймен Ж., Бекбосынова М.

Оценка влияния полиморфизма гена ABCB1 на фармакокинетические параметры апиксабана в казахской популяции

Nurbay Zh.N., Tuleutayev R.M., Pashimov M.O., Djumabekov A.T., Zhakayev M.A.

The first experience of cryoablation using Articure cryoice in Kazakhstan for atrial fibrillation in combination with heart valve replacement

Пак И.Л., Аскаров М.С., Ключев Д.А., Камышанский Е.К.

Клинико-морфологическое определение оптимального диаметра канюли для липосакции у кроликов: экспериментальное исследование

Пак И.Л., Аскаров М.С., Ключев Д.А., Камышанский Е.К.  
Предоперационное применение плазмы обогащенной тромбоцитами при липофилинге

Муталибова Н.Ф., Атакишизаде С.А., Гулиева М.З., Керимов С.Г., Дадашев Э.А.

Сравнительная характеристика этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам возбудителей инфекций в двух клиниках города Баку

Kirpicheva U.A., Shapiyeva Zh.Zh., Utegenova E.S.

Tick-borne encephalitis surveillance in Kazakhstan, 2019-2021

Yelemessova N.M., Kerimbekova G.R., Khamitova Z.K., Mussakhanova A.K.

Analysis of Quality Indicators in the Preanalytical Phase of Laboratory Diagnostics at the Clinical Diagnostic Laboratory of the "National Research Oncology Center", Astana, Kazakhstan

Kabylbekova A.K., Aringazina A.M., Auyezova A.M., Aldasheva N.A., Tuletova A.S.

Regional distribution of ophthalmologists in the Republic of Kazakhstan

Kussainova D.K., Khismetova Z.A., Serikova-Esengeldina D.S., Sarsenbayeva G.Z., Sadibekova Zh.U., Ashimova E.D.

Analysis of the need and availability of medical resources of an ambulance station in the East Kazakhstan and Pavlodar regions

Туменбаева Ж.С.

Анализ работы мультидисциплинарной группы в лечении рака легких в Туркестанской области за 2019-2020 годы

**Мазмұны****COVID-19 - ӨЗЕКТІ ТАҚЫРЫП**

7-15 Тургунова Л.Г., Механцева И.В., Ларюшина Е.М., Алина А.Р., Турмухамбетова А.А.

COVID-19 кезінде жынысына байланысты 30 күндік өлім дамуы қаупіндегі гемограмма индекстерінің болжамды мәні

16-21 Есенбаева А.А., Масабаева М.Р., Апсаликов Б.А., Жоламбаева З.С., Хамитова М.О., Хамидуллина З.Г., Касым Л.Т.

Генетикалық полиморфизмдердің COVID-19 қайта жұқтыруына және ағымның ауырлығына әсері

22-31 Арынтаева Н.Е., Ибраева Ж.Б., Кору-Сенгул Т., Аимбетова Г.Е., Байсугурова В.Ю., Багиярова Ф.А., Жумагалиулы А.

COVID-19 пандемиясы кезіндегі медицина қызметкерлерінің физикалық және психикалық денсаулығы: әдебиеттерге шолу

**БІРТУМА ЗЕРТТЕУЛЕР**

Абдрахманов А., Жолдыбаева Е., Шаймердинова А., Риб Е., Абильдинова С., Туякова Г., Сулеймен Ж., Бекбосынова М.

Қазақ популяциясында ABCB1 ген полиморфизмінің Апиксабанның фармакокинетикалық көрсеткіштеріне ықпалын бағалау

40-46 Нурбай Ж.Н., Тұлеутаев Р.М., Пашимов М.О., Джумабеков А.Т., Жакаев М.А.

Қазақстанда жүрек қақпаңдарының протетикасының үйлесіндегі жүректердің фибрилляциясы арналған Articure Cryoice криоабляциясының алғашқы тәжірибесі

47-54 Пак И.Л., Аскаров М.С., Ключев Д.А., Камышанский Е.К.

Қояндардағы липосакция үшін оңтайлы канюла диаметрін клиникалық және морфологиялық анықтау: эксперименталды зерттеу

55-63 Пак И.Л., Аскаров М.С., Ключев Д.А., Камышанский Е.К.  
Липофилинг үшін тромбоциттермен байытылған плазманы операция алдында қолдану

64-70 Муталибова Н.Ф., Атакишизаде С.А., Гулиева М.З., Керимов С.Г., Дадашев Э.А.

Сравнительная характеристика этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам возбудителей инфекций в двух клиниках города Баку

71-77 Кирпичева У.А., Шапиева Ж.Ж., Утегенова Э.С.

Қазақстан Республикасындағы кене энцефалитін эпидемиологиялық қадағалау жүйесі, 2019-2021 жж.

79-84 Елемесова Н. М., Керимбекова Г.Р., Хамитова З.К., Мусаханова А.К.

"Ұлттық ғылыми онкологиялық орталықтың" клиникалық-диагностикалық зертханасында зертханалық диагностиканың аналитикалық кезеңіндегі сапа көрсеткіштерін талдау, Астана, Қазақстан

85-93 Кабылбекова А.К., Арингазина А.М., Ауезова А.М., Алдашева Н.А., Тулетова А.С.

Қазақстан Республикасының аймақтар бойынша офтальмология қызметінің дәрігерлермен қамтамасыз етілуі

94-100 Кусайнова Д.К., Хисметова З.А., Серикова-Есенгельдина Д.С., Сарсенбаева Г.Ж., Садибекова Ж.У., Әшімова Е.Д.

Шығыс Қазақстан және Павлодар облыстарындағы жедел медициналық жәрдем станциясының қажеттілігі мен медициналық ресурстармен қамтамасыз етілуін талдау

101-107 Туменбаева Ж.С.

Түркістан облысында 2019-2020 жылдардағы өкпе обырын емдеудегі мультидисциплинарлы топтың жұмысын талдау

**Mussina A.Ye., Tuleutayeva R.Ye., Zhumatay A.B., Kakytaeva A.Ye., Imatullina Zh.B., Zhanekenov A.B., Rakhimzhanova A.A.**

Combination pharmacotherapy as a risk factor for the incidence of renal failure in the elderly

**Рустемова К.Р., Игисинов Н., Сыздықбаев М.К., Айтмолдин Б., Жылкайдар С., Какенова Ж., Сулейменов Б., Шакеева А.Р., Мусинова М.Е.**

Результаты сравнительного анализа хирургических методов лечения осложнений желчнокаменной болезни

**Kussainov A.M., Shalgumbayeva G.M., Bulegenov T.A., Akimzhanov K.D., Salmenbaeva A.B., Musulmanbek M.E.**  
Patient Characteristic of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia in the city of Semey: a cohort study

**Berezina G.M., Svyatova G.S., Murtazaliyeva A.V., Terlikbayeva A.T., Eset M.S., Sadyrbekova A.T.**

Population characteristics of genes associated with idiopathic recurrent miscarriage in the Kazakh population

**Абдыгалық Б.А., Лепесова М.М., Рабандияров М.Р., Мырзалиева Б.Д., Жаркинбекова Н.А.**

Ретроспективный анализ синдрома Веста на примере Детской городской клинической больницы №2 города Алматы

**Тайоразова Г.Б., Алимбаева А.Р., Танатаров С.З., Аильбаева Н.М., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Назарбекова М.С., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А., Берікұлы Д., Сабитова Д.Ж., Лобанов Ю.Ф.**

Клинико-прогностические особенности респираторного статуса врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с дефицитом витамина D

**Аильбаева Н.М., Алимбаева А.Р., Танатаров С.З., Тайоразова Г.Б., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Назарбекова М.С., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А., Берікұлы Д., Юрковская О.А., Лобанов Ю.Ф.**

Проспективное исследование роли дефицита витамина D у детей, рожденных с макросомией

**Kussainova A.A., Nurkatov Ye.M., Kassym L.T., Kussainov A.A., Rakisheva A.S., Mukisheva N.A., Akhmetova A.K., Sakenova Zh.A.**

Psycho-emotional stress in mother of children with atopic dermatitis

**Kussainova D.K., Khismetova Z.A., Iskakova N.S., Akhmetova K.M., Serikzhan B.S.**

Assessment of the state of anxiety and depression among doctors of the ambulance station of the East Kazakhstan region

**Lemishenko M.N., Khismetova Z.A., Iskakova N.S., Sarsenbayeva G.Zh., Berikuly D., Akhmetova K.M.**

Awareness assessment of Semey city population about demodekosis

**Kurt F., Kavalci C., Colak T., Celik K., Tekten B.O., Isik B.**

The investigation of relationship between meteorological and air pollution parameters with COPD exacerbation

**108-112 Мусина А.Е., Тулеутаева Р.Е., Жуматай А.Б., Какытаева А.Е., Иматуллина Ж.Б., Жанекенов А.Б., Рахимжанова А.А.**

Ересек жас тобындағы тұлғаларда бүйрек жетіспеушілігі даму қаупінің факторы ретіндегі біріктірілген фармакотерапия

**113-120 Рустемова К.Р., Игисинов Н., Сыздықбаев М.К., Айтмолдин Б., Жылкайдар С., Какенова Ж., Сулейменов Б., Шакеева А.Р., Мусинова М.Е.**

Өтпес ауруы асқынуларын емдеудің хирургиялық әдістерін салыстырмалы талдау нәтижелері

**121-127 Кусаинов А.М., Шалгумбаева Г.М., Булегенов Т.А., Акимжанов К.Д., Сальменбаева А.Б., Мусулманбек М.Е.**

Семей қаласында қуық асты безінің қатерсіз гиперплазиясы бойынша хирургиялық емделуде жатқан науқастардың сипаттамасы: когорттық зерттеу

**128-136 Березина Г.М., Святлова Г.С., Муртазалиева А.В., Терликбаева А.Т., Есет М.С., Садырбекова А.Т.**

Қазақ популяциясындағы идиопатиялық қайталанатын түсікпен байланысты гендердің популяциялық сипаттамасы

**137-143 Абдыгалық Б.А., Лепесова М.М., Рабандияров М.Р., Мырзалиева Б.Д.,**

**Жаркинбекова Н.А.** Алматы қаласының №2 қалалық балалар клиникалық ауруханасы мысалында Веста синдромының ретроспективті талдауы

**144-151 Тайоразова Г.Б., Алимбаева А.Р., Танатаров С.З., Аильбаева Н.М., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Назарбекова М.С., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А., Берікұлы Д., Сабитова Д.Ж., Лобанов Ю.Ф.**

D дәрумені тапшылығы бар шала туылған нәрестелердегі туа біткен пневмонияның тыныс алу күйінің клиникалық-болжамды ерекшеліктері

**152-158 Аильбаева Н.М., Алимбаева А.Р., Танатаров С.З., Тайоразова Г.Б., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Назарбекова М.С., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А., Берікұлы Д., Юрковская О.А., Лобанов Ю.Ф.**

Макросомиямен туылған балалардағы D дәрумені тапшылығының рөлін проспективтік зерттеу

**169-166 Кусаинова А.А., Нуркатов Е.М., Касым Л.Т., Кусаинов А.А., Ракишева А.С., Мукишева Н.А., Ахметова А.К., Сакенова Ж.А.**

Атопиялық дерматиті бар балаларының аналарындағы психо-эмоционалдық стресс

**167-172 Kussainova D.K., Khismetova Z.A., Iskakova N.S., Akhmetova K.M., Serikzhan B.S.**

Assessment of the state of anxiety and depression among doctors of the ambulance station of the East Kazakhstan region

**173-177 Лемишенко М.Н., Хисметова З.А., Исакаова Н.С., Сарсенбаева Г.Ж., Берікұлы Д., Ахметова К.М.**

Семей қаласы тұрғындарының демодекоз туралы ақпараттануын бағалау

**179-184 Курт Ф., Кавальчи Ч., Чолак Т., Челик К., Тектен Б.О., Исик Б.**

Өкпенің созылмалы обструктивті ауруының өршуінің ауаның ластану көрсеткіштері мен метеорологиялық параметрлердің байланысын зерттеу

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Жангелова Ш.Б., Нурмухаммад Ф.Н., Нурдинов Н.**  
Высокая остаточная реактивность тромбоцитов в качестве предиктора атеротромбоза у пациентов с ишемической болезнью сердца

## ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

**185-195 Жангелова Ш.Б., Нурмухаммад Ф.Н., Нурдинов Н.**  
Жоғары қалдық тромбоциттер реактивтілігі жүректің ишемиялық ауруымен ауыратын науқастардағы атеротромбоздың болжаушысы ретінде



Ашжанов Р.Б., Мамыров Д.О., Носо Й., Сыздықбаев М.К., Таштемирова О.Г., Козыкенова Ж.У., Уразалина Н.М., Терехов Д.В., Дюсембаев А.К., Ашжанова А.Б., Мукатов Р.Н., Мендешев Н.М., Гавриков И.К., Багенов А.К., Мукашева А.Д., Шейнин А.

Блокада поперечного пространства живота.

Обзор литературы

Messova A.M., Akimzhanov K.D., Yurkovskaya O., Smail Ye.M., Abdrakhmanov S.T., Adilbaeva A.K., Karazhanova A.S.

Hennekam syndrome: literature review

Kosherbayeva L., Tolganbaeva K., Kurmanalina S., Kozhageldiyeva L.

Psychological support for parents raising children with autism spectrum disorders

Kaliyeva A., Turgambayeva A., Nakipov Zh., Dauletova G., Saurbayeva G., Tebenova K.

Issues of epidemiology, diagnostics and organization of oncological service in children: literature review

Имашева Б.И., Камалиев М.А., Локшин В.Н., Киселева М.В., Баймуратова М.А., Рыскулова А.Р., Туреханова А.Д.

Особенности здоровья и оказания медицинской помощи женщинам старших возрастных групп. Обзор литературы

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

Эпидемиология, этиология и профилактика генитального пролапса: обзор литературы

## МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Senbekov M.T.

Interprofessional collaboration in public health high education and future professionals' perspective

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н., Ныгызбаева Р.Ж., Ибраимов Б.А.

Клинический случай COVID 19 в стационарном периоде

Мусульманова М., Таргынова А., Мусажанова Ж., Кайдарова С., Шалгимбаева Г., Муканова А., Елеубаева Ж., Пак Л., Болсынбекова С., Серикбайулы Д., Рахманкулова А., Жалимбетова Ж., Умирова Р., Ахаева Т., Курохама Х., Накашима М.

Двойная мутация в гене BRAF и промотора TERT при папиллярном раке щитовидной железы с признаками высокой степени злокачественности: клинический случай пациента молодого возраста

Onichshuk S., Chinybayeva A., Ashirov B., Mansurova J., Karazhanova L.

Clinical case of a single right ventricle in a 52-year-old female patient

Kaskarbayev V.M., Sarsenbek M.Zh., Tolegen A., Panibratets L.G., Elubayev Zh.K., Kizatova S.T.

The results of a new organizational model introduced for the care of newborns with congenital malformations: a clinical case

Муковозова Л.А., Токаева А.З., Бекенова Н.Б., Смаил Е.М.

Абсцесс селезенки и гепатит при бруцеллезе: клинический случай

196-207 Ашжанов Р.Б., Мамыров Д.О., Носо Й., Сыздықбаев М.К., Таштемирова О.Г., Козыкенова Ж.У., Уразалина Н.М., Терехов Д.В., Дюсембаев А.К., Ашжанова А.Б., Мукатов Р.Н., Мендешев Н.М., Гавриков И.К., Багенов А.К., Мукашева А.Д., Шейнин А.

Эткен кеңістік блокадасы. Әдебиет шолу

208-213 Месова А.М., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Смаил Е.М., Абдрахманов С.Т., Адильбаева А.К., Каражанова А.С.

Хеннекам синдромы: әдебиеттік шолу

214-222 Кошербаева Л., Толғанбаева К., Курманалина С., Қожагелдиева Л.

Аутизм спектрі бұзылыстары бар балаларды тәрбиелеп отырған ата-аналарға психологиялық қолдау

223-234 Калиева А.Ж., Тургамбаева А.К., Накипов Ж., Даулетова Г., Саурбаева Г., Тебенова К.С.

Балаларға эпидемиология, диагностика және онкологиялық қызмет көрсетуді ұйымдастыру мәселелері: әдеби шолу

235-246 Имашева Б.И., Камалиев М.А., Локшин В.Н., Киселева М.В., Баймуратова М.А., Рыскулова А.Р., Туреханова А.Д.

Егде жастағы топтардағы әйелдерге денсаулық және медициналық көмек көрсету ерекшеліктері.

Әдебиетке шолу

247-256 Лактионова М.В., Арингазина А.М., Кульжанов М.К., Баймуратова М.А., Аскеров А.А., Хамидуллина З.Г.

Эпидемиология, этиология и профилактика генитального пролапса: обзор литературы

## МЕДИЦИНАЛЫҚ БІЛІМБЕРУ

257-264 Сенбеков М.Т.

Жоғары білім берудегі қоғамдың денсаулық сақтауындағы кәсіп аралық ынтымақтастық және болашақ мамандар перспективасы

## КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

265-268 Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н., Ныгызбаева Р.Ж., Ибраимов Б.А.

Гестациялық кезеңдегі COVID 19 клиникалық жағдайы

269-274 Мусульманова М., Таргынова А., Мусажанова Ж., Кайдарова С., Шалгимбаева Г., Муканова А., Елеубаева Ж., Пак Л., Болсынбекова С., Серикбайулы Д., Рахманкулова А., Жалимбетова Ж., Умирова Р., Ахаева Т., Курохама Х., Накашима М.

Қатерлік дәрежесі жоғары қалқанша безінің папиллярлы қатерлі ісігі кезіндегі BRAF гені және TERT промоторінің қосарлы мутациясы: жас пациенттің клиникалық жағдайы

275-278 Онищук С., Чиныбаева А., Аширов Б., Мансурова Д., Каражанова Л.

52 Жастағы науқастың жалғыз оң қарыншасы. Клиникалық жағдайы

279-283 Каскарбаев В.М., Сәрсенбек М.Ж., Төлеген А., Панибратец Л.Г., Елубаев Ж.К., Кизатова С.Т.

Даму ақаулықтары бар жаңа туған балаларға жаңа ұйымдастық күтім үлгісін тәжірибеге еңгізу нәтижелері: клиникалық жағдай

284-286 Муковозова Л.А., Токаева А.З., Бекенова Н.Б., Смаил Е.М.

Бруцеллез кезіндегі көк бауырдың абсцесі және гепатит: клиникалық жағдай

**НАО «Медицинский университет Семей»**  
**Министерство здравоохранения Республики Казахстан**  
**Редакционно-издательский отдел.**  
**071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.**  
**Подписано в печать 30.06.2023 г.**  
**Формат 60x90/8. Печать цифровая.**  
**Усл. п. л. 36,3.**  
**Тираж 500 экз.**