

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**Ғылым мен
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение**



2, 2020

Volume 22

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

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

Входит в Перечень научных
изданий, рекомендуемых Комите-
том по контролю в сфере
образования и науки МОиН
Республики Казахстан для
публикации основных результатов
научной деятельности (Приказ
№1033 от 05.07.2013г.)

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

Подписной индекс 74611
в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

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

При цитировании материалов
ссылка на журнал обязательна.

Отпечатано в типографии

Медицинского университета Семей

Подписано в печать: 30.04.2020г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 17,0

Тираж 500 экз., зак. 153

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2 (Том 22), 2020

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

Главный редактор:

Е.Т. Жунусов

доктор медицинских наук

Зам. главного редактора:

Т.А. Булегенов

доктор медицинских наук

Редакционный совет:

Абдрахманов А.С. (Астана, Казахстан)

Акильжанова А.Р. (Астана, Казахстан)

Акшулаков С.К. (Астана, Казахстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Казахстан)

Батпенев Н.Д. (Астана, Казахстан)

Брузати Лука Джioвaнни Карло (Удин, Италия)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Даутов Т.Б. (Астана, Казахстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Казахстан)

Кавальчи Джемил (Анкара, Турция)

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. (Астана, Казахстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)

Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Соединенные Штаты Америки)

Хоши М. (Хиросима, Япония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

Редакционная коллегия:

Адылханов Т.А., Аймагамбетов М.Ж., Ахметова А.К.,

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

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

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

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

The Ministry of Healthcare
of the Republic of Kazakhstan

Publisher: NCJSC
«Semey Medical University»
Established in 1999

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

The journal is included in the list of scientific publications recommended by Committee for control of Education and Science of Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan for publishing basic results of scientific activity (Order from 05.07.2013 №1033)

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

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

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

e-mail: selnura@mail.ru

Address of editor office and publisher:

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

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,
N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

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

Printed by printing office of Semey medical university

Signed in press on April 30, 2020

Format 60x90/8. 17,0 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 153

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2020, (Volume 22) 2

«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:

E.T. Zhunussov

Doctor of medical science

Deputy Editor in Chief:

T.A. Bulegenov

Doctor of medical science

Editorial board:

Abdrakhmanov A.S. (Astana, Kazakhstan)

Akilzhanova A.R. (Astana, Kazakhstan)

Akshulakov S.K. (Astana, Kazakhstan)

Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)

Batpenov N.D. (Astana, Kazakhstan)

Brusati Luca G. (Udine, Italy)

Grijbovski A.M. (Arkhangelsk, Russian Federation)

Dautov T.B. (Astana, Kazakhstan)

Zhumadilov Zh.Sh. (Astana, Kazakhstan)

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. (Astana, Kazakhstan)

Stepanenko V.F. (Obninsk, Russian Federation)

Tapbergenov S.O. (Semey, Kazakhstan)

Trincheri Elisabetta Flora Olga (Millan, Italy)

Hosseini Hengameh (Scranton, United States of America)

Hoshi M. (Hiroshima, Japan)

Sheinin Anton (Tel-Aviv, Israel)

Editorial staff:

Adylkhanov T.A., Aimagambetov M.Zh., Akhmetova A.K.,

Dyussupov Alm.A., Espenbetova M.Zh., Zhanaspaev M.A.,

Zhumadilova Z.K., Kazymov M.S., Karazhanova L.K.,

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

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

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

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

Журнал ғылыми қызметтің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасының БҒМ білім және ғылым саласындағы бақылау бойынша Комитетімен ұсынылған ғылыми басылымдар Тізімдемесіне кіреді (Бұйрық №1033 05.07.2013ж.)

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

Каталогтағы жазылу индексі
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Баспаның және баспагердің мекен-жайы:

071400, Семей қаласы,

Абай көшесі, 103.

тел. (87222) 56-42-09 (ішкі 1054);

факс: (7222) 56-97-55

Баспа редакторы:

Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жаукенова,

Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді қайта басуға тиым салынады.

Материалдарды дәйектеу кезінде журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 30.04.2020.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 17,0

Таралуы 500 дана. Зак.153

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

2 (Том 22), 2020

«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:

медицина ғылымдарының докторы

Е.Т. Жүнісов

Бас редактордың орынбасары:

медицина ғылымдарының докторы

Т.А. Булегенов

Редакциялық кеңес:

Абдрахманов А.С. (Астана, Қазақстан)

Ақылжанова А.Р. (Астана, Қазақстан)

Акшулаков С.К. (Астана, Қазақстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Қазақстан)

Батпенев Н.Д. (Астана, Қазақстан)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Ресей Федерациясы)

Даутов Т.Б. (Астана, Қазақстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Қазақстан)

Кавальчи Джемиль (Анкара, Түркия)

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. (Астана, Қазақстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Ресей Федерациясы)

Тапбергенев С.О. (Семей, Қазақстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Америка Құрама Штаттары)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

Редакциялық алқа:

Адылханов Т.А., Аймағамбетов М.Ж., Ахметова А.К.,

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

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

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

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

Содержание

Обзор литературы

Пивина Л.М., Батенова Г.Б., Байбусинова Ж.Т., Манарбеков Е.М., Дюсупов А.А., Уразалина Ж.М., Уйсенбаева Ш.О. 5-15

Анализ текущей ситуации системы оказания скорой неотложной помощи и подготовки парамедиков в мире и в Республике Казахстан. Обзор литературы

Нурахметова А.С., Хайбуллин Т.Н., Киспаяева Т.Т. 16-26

Современные технологии в реабилитации пациентов, перенесших инсульт с двигательными нарушениями. Обзор литературы

Мұхамбетжан А.Ж., Уразаева С.Т., Уразаев О.Н., Тусупкалиева К.Ш., Бегалин Т.Б., Аманшиева А.А., Ташимова Ж.К., Кумар Г.Б., Нурмухамедова Ш.М. 27-37

Современные представления об эпидемиологии и факторах риска развития рака легкого. Обзор литературы

Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е., Дедова О.Ю., Мендыбай С.Т., Скворцова А.В. 38-48

Иммунологические аспекты эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. Обзор литературы

Оригинальные исследования
Kushugulova A.R., Forslund S.K., Kozhakhmetov S.S., Kairov U.E., Molkenov A.B., Sergazy Sh.S., Saduakhassova S.A., Urazbayeva G.S., Beysembayeva S.Ch., Karabaeva R.Zh., Bakenova R.A., Nurgozhin T.S., Benberin V.V., Zhumadilov Zh.Sh., Peer B. 49-60

The clinical effect of probiotic-containing product on health indicators among a population of Central Asia

Erdem A.B., Çavuş U.Y., Ceylan A., Kaya U., Fatih B., Kavalcı C. 61-65

The prognostic value of leukocyte count in cerebrovascular diseases

Radzishavska Ye.B., Radzishavska Ya.K., Kuksin M., Savchenko A.S., Boyko A.N. 66-71

Development of secondary anaemia in patients with differentiated thyroid cancer treated with radiotherapy

Пономарёв В.В., Римашевский В.Б., Кузьменко С.Г., Живолупов С.А. 72-78

Современные нейровизуализационные технологии в диагностике мозговых инсультов у лиц молодого возраста

Ыгіева Д.Г., Пивина Л.М., Батенова Г.Б., Токбулатова М.О. 79-85

Прогностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов пожилого возраста с острым коронарным синдромом без подъема ST

Dyussupov A.A., Kazymov Ye.M., Bulanov B.S., Imanbaev M.N., Salmenbayev Ye.A., Dyussupova A.A., Dyussupova V.B., Abylkhairov K.T. 86-92

Compression therapy after open surgery of varicose veins of the lower extremities

Орынбасарова Б.А., Шалгумбаева Г.М., Даутов Д.Х., Петрова Ю.В., Юрковская О.А., Жазыкбаева Л.К. 93-99

Оценка качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненным сердечным выбросом

Бейсенаева А.Р., Мулдаева Г.М., Абеуова Б.А., Бейсенаева А.Р., Арыстан Л.И., Хайдаргалиева Л.С. 100-108

Особенности течения инфекций мочевыводящей системы у женщин фертильного возраста на амбулаторном этапе

Нургазина А.С., Слэмханова Н.С., Шалгумбаева Г.М. 109-117

Факторы риска развития преэклампсии у женщин города Семей, Восточно-Казахстанской области

Ракишева Ж.В., Сералин Е.Б. 118-127

Клинический портрет пациента с затяжной неонатальной желтухой, проживающего в городе Алматы

Курыкбаева С.С., Семенова Ю.М., Горемыкина М.В., Даулетьярова М.А., Наурызбаева А.А. 128-134

Doctors continuing practice at retirement age in the Republic of Kazakhstan: risk assessment model for future physician shortage

Table Of Contents

Reviews

Pivina L.M., Batenova G.B., Baibusinova Zh.T., Manarbekov Ye.M., Dyussupov A.A., Urazalina Zh.M., Uysenbaeva Sh.O.

Analysis of the current situation of the emergency medical emergency and paramedic training system in the world and in the Republic of Kazakhstan. Literature review

Nurakhmetova A.S., Khaibullin T.N., Kispayeva T.T. 16-26

Modern technologies in rehabilitation of patients who have moved a stroke with motor violations. Literature review

Mukhambetzhana A.Zh., Urazayeva S.T., Urazayev O.N., Tussupkaliyeva K.Sh., Begalin T.B., Amanshiyeva A.A., Tashimova Zh.K., Kumar G.B., Nurmukhamedova Sh.M. 27-37

Current understanding of the epidemiology and risk factors for lung cancer. Literature review

Izmailovich M.R., Gazaliyeva M.A., Glushkova N.E., Dedova O.Yu., Mendybay S.T., Skvortsova A.V. 38-48

Immunological aspects of the effectiveness of allergen-specific immunotherapy. Literature review

Original articles
Kushugulova A.P., Forslund S.K., Kozhakhmetov S.C., Kairov U.E., Molkenov A.B., Sergazy Sh.D., Saduakhassova S.A., Urazbayeva G.S., Beysembayeva S.Ch., Karabaeva R.Zh., Bakenova R.A., Nurgozhin T.C., Benberin V.B., Zhumadilov Zh.Sh., Pir B. 49-60

Клинический эффект пробиотик-содержащего продукта на показатели здоровья в популяции Центральной Азии

Erdem A.B., Çavuş U.Y., Ceylan A., Kaya U., Fatih B., Kavalcı C. 61-65

Прогностическое значение лейкоцитов при цереброваскулярных заболеваниях

Radzishavska Ye.B., Radzishavska Ya.K., Kuksin M., Savchenko A.S., Boyko A.N. 66-71

Развитие вторичных анемий у больных дифференцированным раком щитовидной железы на фоне радиойодтерапии

Ponomarev V.V., Rimashevskii V.B., Kuzmenko S.G., Zhivolupov S.A. 72-78

Modern neurovisualization technologies in diagnosis of brain strokes in persons of young age

Ыгіева Д.Г., Пивина Л.М., Батенова Г.Б., Токбулатова М.О. 79-85

Прогностическое значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов пожилого возраста с острым коронарным синдромом без подъема ST

Dyussupov A.A., Kazymov E.M., Bulanov B.S., Imanbaev M.H., Salmenbayev E.A., Dyussupova A.A., Dyussupova B.B., Abylkhairov K.T. 86-92

Компрессионная терапия после открытой хирургии варикоза нижних конечностей

Орынбасарова Б.А., Шалгумбаева Г.М., Даутов Д.Х., Петрова Ю.В., Юрковская О.А., Жазыкбаева Л.К. 93-99

Оценка качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненным сердечным выбросом

Бейсенаева А.Р., Мулдаева Г.М., Абеуова Б.А., Бейсенаева А.Р., Арыстан Л.И., Хайдаргалиева Л.С. 100-108

Особенности течения инфекций мочевыводящей системы у женщин фертильного возраста на амбулаторном этапе

Нургазина А.С., Слэмханова Н.С., Шалгумбаева Г.М. 109-117

Факторы риска развития преэклампсии у женщин города Семей, Восточно-Казахстанской области

Ракишева Ж.В., Сералин Е.Б. 118-127

Клинический портрет пациента с затяжной неонатальной желтухой, проживающего в городе Алматы

Курыкбаева С.С., Семенова Ю.М., Горемыкина М.В., Даулетьярова М.А., Наурызбаева А.А. 128-134

Doctors continuing practice at retirement age in the Republic of Kazakhstan: risk assessment model for future physician shortage

Получена: 17 марта 2020 / Принята: 20 апреля 2020 / Опубликовано online: 30 апреля 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.001

УДК 614.88+517(574)

АНАЛИЗ ТЕКУЩЕЙ СИТУАЦИИ СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ И ПОДГОТОВКИ ПАРАМЕДИКОВ В МИРЕ И В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Людмила М. Пивина¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

**Гульнара Б. Батенова¹, Жанар Т. Байбусинова¹,
Елжан М. Манарбеков¹**, <https://orcid.org/0000-0002-3662-3977>

Алмас А. Дюсупов¹, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>

Жанар М. Уразалина¹, Шарбану О. Уйсенбаева¹

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

Введение. Парамедик является медицинским работником, основной задачей которого является оказание экстренной неотложной медицинской помощи пациентам, находящимся в критическом или неотложном состоянии.

Целью нашего исследования стало проведение систематического поиска научной информации по оценке состояния неотложной медицинской помощи и характеристике службы парамедиков в развитых странах для разработки стратегии развития парамедицинской службы в Республике Казахстан.

Материалы и методы. Проведен поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate, GoogleScholar и CyberLeninka). Ключевыми словами для поиска стали: «парамедицинская служба», «неотложная медицина», “emergency medical services”, “emergency healthcare system”, “paramedic”. Всего было найдено 387 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 54 статьи.

Результаты. Анализ литературных источников позволил охарактеризовать организацию службы неотложной медицинской помощи в Казахстане и развитых странах мира, уровни оказания неотложной медицинской помощи, систему подготовки парамедиков в США и западной Европе, механизмы регулирования работы парамедиков в странах Западной Европы и США.

Заключение. Парамедики необходимы при оказании экстренной медицинской помощи при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, пандемий на догоспитальном этапе в объеме, позволяющем поддержать жизнь пациента до госпитализации; они способны оказывать неотложную помощь при острых состояниях терапевтического и хирургического профиля; подготовка парамедиков позволит существенно сократить срок и расходы на оказание неотложной медицинской помощи.

Ключевые слова: парамедицинская служба, неотложная медицина, emergency medical services, emergency healthcare system, paramedic.

Abstract

ANALYSIS OF THE CURRENT SITUATION OF THE EMERGENCY MEDICAL EMERGENCY AND PARAMEDIC TRAINING SYSTEM IN THE WORLD AND IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN. LITERATURE REVIEW.

Lyudmila M. Pivina¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

**Gulnara B. Batenova¹, Zhamal T. Baibusinova¹,
Yelzhan M. Manarbekov¹**, <https://orcid.org/0000-0002-3662-3977>

Almaz A. Dyussupov¹, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>

Zhannar M. Urazalina¹, Sharbanu O. Uysenbaeva¹

¹ NPJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan

Introduction. Paramedic is a medical professional whose task is to provide emergency medical care to critically or urgently needed patients. **The aim** of our study was to conduct a systematic search for scientific information on assessing the state of emergency medical care and characteristics of paramedic services in developed countries to create a strategy for the development of paramedical services in the Republic of Kazakhstan.

Research strategy. Scientific publications were searched in evidence-based medicine databases (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate, Google Scholar and CyberLeninka). The search keywords were: “paramedical

service", "emergency medicine", "emergency medical services", "emergency healthcare system". A total of 387 literary sources were found, of which 54 articles were selected for subsequent analysis.

Results. An analysis of literary sources allows us to characterize the organization of emergency medical services in Kazakhstan and the developed countries of the world, the levels of emergency medical care, the training system for paramedics in the USA and Western Europe, and the mechanisms for regulating the work of paramedics in Western Europe and the USA.

Conclusion. Paramedics are necessary in the provision of emergency medical care in response to emergencies, pandemics at the prehospital stage that allows to support the patient's life before hospitalization; they are able to provide emergency care in acute conditions of a therapeutic and surgical profile in the ambulance team; training paramedics will significantly reduce the time and cost to provide emergency medical care.

Key words: paramedical service, emergency medicine, emergency medical services, emergency healthcare system, paramedic.

Түйіндеме

ӘЛЕМДЕГІ ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ЖЕДЕЛ МЕДИЦИНАЛЫҚ КӨМЕК КӨРСЕТУ ЖӘНЕ ПАРАМЕДИКТЕРДІ ДАЙЫНДАУ ЖҮЙЕСІНІҢ АҒЫМДАҒЫ ЖАҒДАЙЫН ТАЛДАУ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

Людмила М. Пивина¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

Гульнара Б. Батенова¹, Жамал Т. Байбусинова¹,

Елжан М. Манарбеков¹, <https://orcid.org/0000-0002-3662-3977>

Алмаз А. Дюсупов¹, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>

Жаннар М. Уразалина¹, Шарбану О. Уйсенбаева¹

¹ КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Парамедик - негізгі міндеті жағдайы ауыр немесе шұғыл болып табылатын науқастарға жедел медициналық көмек көрсететін медицина қызметкері. Біздің зерттеуіміздің мақсаты Қазақстан Республикасында парамедиктер қызметін дамыту стратегиясын жасау үшін, дамыған елдердегі жедел медициналық көмек көрсетудің жағдайын және парамедиктер қызметтерінің сипаттамаларын бағалау мақсатында ғылыми ақпаратты жүйелі түрде іздеу болып табылады.

Іздеу әдістері. Ғылыми мақалалар дәлелді медицина мәліметтер базасында іздестірілді (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate, GoogleScholar және CyberLeninka. Іздеу сөздері: «парамедик қызметі», «жедел медициналық көмек», «жедел медициналық көмек», «emergency medical services», «paramedic»). Барлығы 387 әдеби көздер табылды, оның ішінде 54 мақала талдауға алынды.

Нәтижелер. Әдеби дереккөздерді талдау Қазақстан мен әлемнің дамыған елдерінде жедел медициналық қызмет көрсетуді ұйымдастыруды, жедел медициналық көмек деңгейлерін, АҚШ мен Батыс Еуропадағы парамедиктерге арналған оқыту жүйесін және Батыс Еуропа мен АҚШ-дағы парамедиктер жұмысын реттеу тетіктерін сипаттауға мүмкіндік берді.

Қорытынды. Парамедиктер көрсететін жедел медициналық көмек төтенше жағдайларда көмек көрсету кезінде, пандемия кезінде ауруханаға дейінгі кезеңде науқастың өмірін қамтамасыз ету үшін қажет; олар жедел терапиялық және хирургиялық аурулар кезінде жедел көмек көрсете алады; парамедиктерді дайындау жедел медициналық көмек көрсетудің уақыты мен оған кететін қаражат көлемін едәуір азайтуға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: *парамедициналық қызмет, жедел медицина, emergency medical services, emergency healthcare system, paramedic.*

Библиографическая ссылка:

Пивина Л.М., Батенова Г.Б., Байбусинова Ж.Т., Манарбеков Е.М., Дюсупов А.А., Уразалина Ж.М., Уйсенбаева Ш.О. Анализ текущей ситуации системы оказания скорой неотложной помощи и подготовки парамедиков в мире и в Республике Казахстан. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2020. 2 (Т.22). С. 5-15. doi:10.34689/SH.2020.22.2.001

Pivina L.M., Batenova G.B., Baibusinova Zh.T., Manarbekov Ye.M., Dyussupov A.A., Urazalina Zh.M., Uysenbaeva Sh.O. Analysis of the current situation of the emergency medical emergency and paramedic training system in the world and in the Republic of Kazakhstan. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 2, pp. 5-15. doi:10.34689/SH.2020.22.2.001

Пивина Л.М., Батенова Г.Б., Байбусинова Ж.Т., Манарбеков Е.М., Дюсупов А.А., Уразалина Ж.М., Уйсенбаева Ш.О. Әлемдегі және Қазақстан Республикасындағы жедел медициналық көмек көрсету және парамедиктерді дайындау жүйесінің ағымдағы жағдайын талдау. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 5-15. doi:10.34689/SH.2020.22.2.001

Введение

Согласно Приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 3 июля 2017 года № 450 «Об утверждении Правил оказания скорой медицинской помощи в Республике Казахстан» в РК неотложная, скорая и экстренная медицинская помощь оказывается в соответствии с категорией срочности вызова врачами, имеющими специализацию в данной области либо фельдшерами [1].

К категории неотложной медицинской помощи относят помощь при острых состояниях, травмах или обострении хронических заболеваний, не угрожающих жизни больного. Термин «скорая медицинская помощь» относится к видам оказания медицинской помощи пациентам, имеющим острые состояния, способные нанести значительный вред здоровью либо несущие непосредственную угрозу жизни, а также при необходимости транспортировки органов и тканей с целью трансплантации. Экстренная медицинская помощь предназначена для пациентов с жизнеугрожающими состояниями.

Контроль качества оказания скорой медицинской помощи осуществляется службой внутреннего контроля (аудита), в соответствии с Приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 28 июня 2016 года № 568 «О внесении изменения в приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 марта 2015 года № 173 «Об утверждении Правил организации и проведения внутренней и внешней экспертиз качества медицинских услуг» [2].

Если в Казахстане фельдшеры могут оказывать неотложную медицинскую помощь в составе фельдшерской бригады, а также скорую и экстренную медицинскую помощь в составе врачебной бригады под руководством врача, то в странах Западной Европы, США, Канады и других развитых странах мира эти обязанности выполняют парамедики, оказывающие неотложную медицинскую помощь пациентам в критических ситуациях, когда нет времени ожидать прибытия квалифицированных врачей [9].

По определению организации «Стандарт практики национальных служб неотложной медицинской помощи» (National Emergency Medical Services Scope of Practice Model), США, парамедик является медицинским работником, основной задачей которого является оказание экстренной неотложной медицинской помощи пациентам, находящимся в критическом или неотложном состоянии, имеющим доступ к системе неотложной медицинской помощи. Этот сотрудник обладает комплексными знаниями и навыками, необходимыми для обеспечения ухода за пациентами и их транспортировки. Парамедики функционируют как часть комплексного медицинского контроля за оказанием неотложной помощи, они проводят вмешательства с помощью современного оборудования, которое располагается в автомобиле скорой помощи. Парамедик является связующим звеном между пациентом и системой здравоохранения [38].

Эта категория медицинских работников выполняет следующие профессиональные задачи: оказание

медицинских услуг, в том числе медико-спасательных работ самостоятельно или под наблюдением врача, обеспечение безопасности людей на месте и принятие мер для предотвращения ухудшения состояния здоровья пациента, транспортировка людей в чрезвычайной ситуации в организации здравоохранения, оказание моральной поддержки при оказании неотложной медицинской помощи, проведение санитарного просвещения и пропаганды [40].

Целью нашего исследования стало проведение систематического поиска научной информации по оценке состояния неотложной медицинской помощи и характеристике службы парамедиков в развитых странах для разработки стратегии развития парамедицинской службы в Республике Казахстан.

Стратегия поиска

Для достижения поставленной цели мы выполнили поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate). Поиск также проводился с помощью специализированных поисковых систем (GoogleScholar) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka). Перед началом поиска нами были выставлены следующие поисковые фильтры: исследования, выполненные на людях, опубликованные на английском, русском языках, а также полные версии статей. Предпочтение отдавалось исследованиям высокого методологического качества (систематическим обзорам), при отсутствии которых учитывались также и публикации результатов поперечных исследований.

Ключевыми словами для поиска стали: «парамедицинская служба», «неотложная медицина», «emergency medical services», «emergency healthcare system», «paramedic». После окончания этапа автоматического поиска нами был проведен самостоятельный поиск публикаций, который позволил дополнительно выявить ряд литературных источников, включенных в настоящий обзор. Всего было найдено 387 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 54 статьи.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика специальности «парамедик».

Специальность «парамедик» (Emergency medical technician (EMT) или Paramedics) была введена впервые более пятидесяти лет назад в США в связи с дефицитом врачебных кадров, особенно в случаях оказания неотложной помощи при природных и техногенных катастрофах. Включение парамедиков в службу 911 позволило снизить показатели смертности от инфаркта миокарда на 25%, начиная с 1964 года. Также введение данной специальности привело к существенному снижению расходов по обслуживанию пациентов, в силу меньшей оплаты работы парамедика в сравнении с врачом [39]. Так, обзор, проведенный журналом «New England Journal of medicine», показал, что использование парамедиков в организациях медицинского обслуживания (ОМО) снижает стоимость визита к врачу на 20% [19].

К сегодняшнему дню в США работают несколько десятков тысяч парамедиков, которые могут получить образование в более 100 медицинских колледжах. Профессия парамедика важна для снижения расходов

на медицину, поскольку стоимость обслуживания парамедиком значительно уступает таковой при оказании медицинской помощи врачом [42].

Парамедики не являются фельдшерами или медсестрами, в том смысле, как это принято в странах Евразийского союза. Их специализация относится к весьма узкому профилю, в который входит обеспечение только экстренных и неотложных медицинских процедур, таких как базовые реанимационные мероприятия, проведение интубации, купирование жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма, плевральная пункция и плевральный дренаж, установка венозного катетера. Необходимо отметить, что зачастую в этих направлениях они могут иметь лучшие навыки и компетенции, чем профессиональные врачи, поскольку они тренированы и обучены оказывать подобные манипуляции в любых, даже самых экстремальных техногенных, природных и погодных условиях, в то время как врачи обычно обучаются им в условиях операционной или специализированной процедурной комнаты. Обязательным условием их работы является умение пунктировать любую вену даже на полном ходу автомобиля скорой помощи [34].

Согласно американо-британской модели, применяемой в англоязычных странах, таких как Канада, Австралия, Новая Зеландия, парамедики заняты обслуживанием максимального числа вызовов при экстренных ситуациях. Уровень их подготовки уступает квалификации фельдшеров: длительность обучения парамедиков составляет от 120 до 1800 часов, тогда как программа обучения фельдшера, имеющего право на выписывание рецептов и больничных листов, включает четыре года [46 29].

Организация службы неотложной медицинской помощи в США и странах Западной Европы.

Служба неотложной медицинской помощи (*Emergency Medical Services, EMS*), также известная как служба скорой помощи или парамедицинская служба, нацелена на оказание неотложной помощи при заболеваниях и травмах, обеспечение внебольничного лечения и транспортировки в организации здравоохранения. Их также можно назвать бригадой первой помощи [53], бригадой FAST, бригадой скорой помощи [30; 41], бригадой спасения [47], отрядом скорой помощи или такими аббревиатурами, как EMAS или EMARS.

Вызов скорой помощи обычно осуществляется представителями общественности, сотрудниками медицинских учреждений, другими службами неотложной помощи, предприятиями и органами власти по номеру экстренного телефона, который связывает их с диспетчерской (служба контроля), которая затем отправляет подходящий для случая ресурс на место происшествия или неотложной ситуации [22].

В зависимости от страны, географического региона или клинических потребностей, неотложная медицинская помощь может оказываться одним или несколькими различными типами организаций. Эти различия могут влиять на уровни оказания медицинской помощи и ожидаемый объем необходимых практических навыков.

Государственная служба скорой помощи осуществляет свою деятельность отдельно от пожарных и полицейских служб района, при этом активно взаимодействуя с этими службами, ее работа финансируется местными, региональными или национальными органами власти. В некоторых странах их, как правило, можно найти только в крупных городах, в то время как в таких странах, как Великобритания, служба скорой помощи является неотъемлемой частью национальной системы здравоохранения [54].

В Соединенных Штатах служба скорой медицинской помощи, поддерживаемая местным правительством, часто упоминается как «третья служба» EMS, имея в виду так называемое «трио» экстренных служб: пожарная служба, служба полиции, и служба скорой медицинской помощи. Сотрудники государственной службы скорой помощи должны сдавать экзамены на возможность работать в государственных службах так же, как государственные пожарные и полиция [21].

В таких странах, как США, Япония, Франция, Индия, машины скорой помощи могут использоваться местными пожарными или полицейскими службами, тесно сотрудничающими с медицинскими сотрудниками. EMS, прикрепленная к пожарной службе, является наиболее распространенной моделью в Соединенных Штатах, где почти все городские пожарные службы объединены с EMS (*iafc.org*), а большинство служб скорой медицинской помощи в крупных городах являются частью пожарных служб. Полицейское управление в Соединенных Штатах несколько реже связано со службой скорой медицинской помощи, хотя многие полицейские проходят базовую медицинскую подготовку [11].

В европейских странах, например, в Италии, благотворительные или некоммерческие компании также могут предоставлять некоторые неотложные медицинские услуги. Они в основном укомплектованы добровольцами, хотя некоторые из этих волонтеров имеют оплачиваемую работу. Они могут быть связаны с пожарной службой добровольцев, и некоторые добровольцы могут быть одновременно как пожарными, так и медицинскими техниками [4].

Некоторые агентства EMS создали бригады добровольцев, которые могут быть направлены в неотложной медицинской помощи до прибытия скорой помощи. Примерами этого могут служить бригады общественного реагирования, управляемые службами скорой помощи в Великобритании, и аналогичные схемы добровольцев, управляемые пожарными службами во Франции. В некоторых странах, таких как США, могут существовать автономные группы добровольцев, таких как спасательные отряды. Полицейские и пожарные, которые дежурят в другой аварийной службе, также могут быть задействованы в этой роли, хотя некоторые пожарные проходят подготовку на более высоком медицинском уровне [32; 49].

Международное движение Красного Креста и Красного Полумесяца является крупнейшей благотворительной организацией в мире, которая также предоставляет неотложную медицинскую помощь (в

некоторых странах он действует как частная служба скорой помощи) [10].

Кроме государственной, во многих странах существует частная служба скорой помощи. Некоторые машины скорой помощи с оплачиваемыми сотрудниками используются коммерческими компаниями, обычно по контракту с местным или национальным правительством, больничными сетями, учреждениями здравоохранения и страховыми компаниями. В США, Турции и других странах частные компании скорой помощи принимают участие в работе экстренной службы 911 в крупных городах, а также в большинстве сельских районов, заключая контракты с местными органами власти. В районах, в которых местные округа или города предоставляют свои собственные услуги 911, частные компании осуществляют выписки и переводы из больниц и / из других медицинских учреждений и домов. Государственная служба скорой медицинской помощи обеспечивает медицинские услуги в экстренных ситуациях, тогда как частные службы обслуживают нетяжелые травмы, порезы, ушибы или даже помощь инвалидам, если они, например, упали и просто нуждаются в помощи, чтобы встать, но не нуждаются в квалифицированной медицинской помощи. Эта система сочетания государственной и частной службы скорой медицинской помощи имеет то преимущество, что свободные бригады всегда доступны в случае реальных чрезвычайных и экстренных ситуаций (FirstAid). В Латинской Америке частные компании скорой помощи часто являются единственными доступными услугами EMS [24].

Комбинированная экстренная служба используется агентствами экстренной помощи полного цикла, которые функционируют в таких местах, как аэропорты, крупные колледжи и университеты. Их ключевой особенностью является то, что весь персонал обучен не только оказанию неотложной медицинской помощи, но и выполняет функции пожарных и полицейских. Такую службу можно увидеть в небольших городах и поселках, где спрос или бюджет слишком низок для обеспечения отдельных услуг. Эта многофункциональность позволяет максимально использовать ограниченные ресурсы или бюджет и при наличии единой команды может эффективно реагировать в любой чрезвычайной ситуации [6; 15].

Несмотря на то, что при оказании помощи EMS во всем мире используются различные подходы, их обычно можно отнести к одной из двух категорий; первый вариант – бригада во главе с врачом, а второй – бригада, состоящая из парамедиков. Эти модели обычно называют франко-германской моделью и англо-американской моделью [23; 50]. Было проведено несколько исследований по оценке эффективности обеих моделей, однако их результаты оказались неубедительными. Исследование, проведенное в Омане в 2010 году, показало, что максимально быстрая транспортировка была лучшей стратегией в случае травмы, в то время как стабилизация на месте происшествия была лучшей стратегией в случае остановки сердца [50].

Важное решение при оказании неотложной помощи на догоспитальном этапе заключается в том, следует ли

немедленно доставить пациента в госпиталь, или же максимальные ресурсы должны быть задействованы на месте катастрофы. Первый вариант - подход «загружай и беги» иллюстрируется системой оказания помощи с использованием вертолета аэромедицинской эвакуации MEDEVAC, в то время как примером подхода «останься и выполняй» являются французская и бельгийская мобильная аварийная реанимационная установка SMUR или немецкая система «Notarzt» (доклинический врач скорой помощи) [25].

Примером первого подхода является стратегия, разработанная для лечения политравмы на догоспитальном этапе в США; она основана на концепции «золотого часа», подразумевающей, что лучший шанс на выживание пострадавший имеет в операционной, основной целью в данном случае является проведение операции в течение часа с момента получения травмы. Это положение можно считать вполне оправданным в случаях внутреннего кровотечения, особенно проникающей травмы, такой как огнестрельные или колотые раны. При использовании данного подхода минимальное время затрачивается на оказание догоспитальной помощи (иммобилизация позвоночника; «ABC» - обеспечение проходимость дыхательных путей, оценка и восстановление дыхания и кровообращения; внешний контроль кровотечения; эндотрахеальная интубация), после чего пострадавший доставляется как можно быстрее в травматологический центр [3].

Целью оказания медицинской помощи по принципу «загружай и беги», как правило, является транспортировка пациента в течение десяти минут после прибытия бригады EMS, что отражается в появлении фразы «платиновые десять минут» в дополнении к «золотому часу», которая в настоящее время обычно используется в программах обучения парамедиков. Данный подход был изначально разработан для оказания медицинской помощи при травмах, а не для неотложных состояний при терапевтических заболеваниях, однако в последние годы взгляд на эту проблему радикально изменился. Исследования в области лечения инфарктов миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), развивающихся за пределами стационара или даже внутри госпиталя, не имеющего собственную лабораторию PCI, все чаще показывают, что время является клинически значимым фактором в плане эффективности лечения и что пациенты с травмами - не единственные пациенты, для которых клинически целесообразно использование принципа «загружай и беги». Чем дольше временной интервал, тем больше повреждение миокарда и тем хуже долгосрочный прогноз для пациента [37]. Исследование канадских ученых свидетельствует о том, что время оказания медицинской помощи при инфаркте миокарда значительно сокращается, когда пациенты идентифицируются парамедиками в полевых условиях, а не в отделении неотложной помощи, а затем доставляются непосредственно в лабораторию PCI [8]. Программа STEMI позволила снизить смертность от инфаркта миокарда в г. Оттава на 50 процентов (UONI). В рамках этой программы в Торонто EMS начала использовать алгоритм для пациентов с STEMI из

отделений неотложной помощи больниц без лабораторий PCI и транспортировку их в экстренном порядке в лаборатории PCI в других больницах [13].

Второй вариант модели оказания неотложной медицинской помощи под руководством врача также известна как франко-германская модель «останься и работай», «оставайся и стабилизируй» или «задержись и лечи» [50]. В этом случае врачи попытаются оказать помощь пострадавшим на месте происшествия и доставят их в больницу, только если это будет сочтено необходимым. Если пациентов доставляют в стационар, они с большей вероятностью будут направлены прямо в палату, а не в отделение неотложной помощи. В число стран, которые используют эту модель, входят Австрия, Франция, Бельгия, Люксембург, Италия, Испания, Бразилия и Чили.

Уровни оказания неотложной медицинской помощи в западных странах.

Многие системы имеют уровни реагирования на неотложные ситуации. Например, в Соединенных Штатах принято направлять на место катастрофы пожарные машины или добровольцев для обеспечения первоначальной доврачебной неотложной медицинской помощи, в то время как скорая помощь направляется для обеспечения расширенного лечения и транспортировки пациента. Во Франции пожарная служба и машины скорой помощи частных компаний предоставляют базовую медицинскую помощь, тогда как бригады скорой помощи с врачами предоставляют расширенную медицинскую помощь. Во многих странах санитарная авиация обеспечивает более высокий уровень медицинской помощи, чем обычная скорая помощь [26].

Первая помощь состоит из базовых навыков, которые обычно преподаются среди населения, таких как сердечно-легочная реанимация, перевязка ран и спасение человека от удушья.

Basic Life Support (BLS) часто является самым низким уровнем подготовки, который включает введение кислородной терапии, некоторых лекарств и несколько инвазивных методов лечения. Персонал, проводящий BLS, может самостоятельно управлять машиной скорой помощи или помогать высококвалифицированному члену экипажа на машине скорой помощи, предназначенной для проведения ALS [17].

Advanced Life Support (ALS) бригада обладает значительно расширенным набором навыков, таких как внутривенная терапия, коникотомия и интерпретация электрокардиограммы. Диапазон услуг этого уровня значительно различается в зависимости от страны. Фельдшеры обычно способны проводить ALS, но в некоторых странах считается, что для этого требуется более высокий уровень медицинского обслуживания, и поэтому используют врачебные бригады [17].

В США и других странах, имеющих подобную американской систему подготовку парамедиков, бригада скорой помощи включает, как правило, двух специалистов и водителя, который также имеет подготовку парамедика или медицинского техника. Существуют следующие виды медицинских бригад [5]:

- бригада BLS (*Basic Life Support* (базовая поддержка жизнеобеспечения)), включающая два

человека, из которых как минимум один специалист имеет сертификат парамедика первого уровня.

- ILS-бригада (*Intermediate Life Support* (средний уровень поддержания жизнеобеспечения)), в ее состав которой включены два специалиста – медика с промежуточным уровнем подготовки (EMT-1, EMT-2);

- бригада ALS (*Advanced Life Support* (продвинутая поддержка жизнеобеспечения)), которая включает двух парамедиков.

Тип бригады, необходимый для оказания медицинской помощи в конкретных условиях в соответствии с причиной вызова, определяется диспетчерами call-центров скорой медицинской помощи, выбор зависит от ситуации и степени тяжести пострадавшего или пациента. Необходимо отметить, что при отсутствии должного обоснования вызова вызвавшее бригаду скорой помощи лицо будет вынуждено полностью оплатить этот вызов, стоимость которого может достигать 4 000 долларов США, поэтому в большинстве неотложных случаев больная добирается до медицинского стационара или центра самостоятельно [52].

В англо-американской модели скорой медицинской помощи автомобили чаще всего укомплектованы медицинскими техниками и / или парамедиками. В этой модели редко можно встретить врача, который работает в машинах скорой помощи, хотя они могут быть включены в бригаду в масштабных или сложных случаях. Врачи, работающие в EMS, осуществляют надзор за работой бригад скорой помощи. Это может включать автономный медицинский контроль, когда они разрабатывают протоколы, алгоритмы или процедуры для неотложной помощи. Сюда также может входить медицинский контроль в режиме онлайн, при котором с врачом связываются для предоставления консультаций и разрешения на различные медицинские вмешательства [33].

В некоторых случаях, например в Великобритании, Южной Африке и Австралии, парамедик может быть автономным медицинским работником, при этом ему не требуется разрешение врача для проведения вмешательств или лекарств из согласованного списка, он может выполнять такие функции, как наложение швов или назначение лекарств пациенту. В последнее десятилетие благодаря внедрению телемедицинских консультаций на уровне машин скорой помощи, а также медицинского онлайн-контроля, у парамедиков появилась возможность дистанционно передавать специалистам-врачам такие данные, как показатели жизненно важных функций, данные электрокардиографии в полевых условиях в больницу. Это позволяет отделению неотложной помощи подготовиться к лечению пациентов до их прибытия [51].

Диспетчер неотложной медицинской помощи также называется EMD. Все более распространенным дополнением к системе EMS является использование высококвалифицированного диспетчерского персонала, который может предоставить инструкции «до прибытия» людям, сообщаящим о необходимости неотложной медицинской помощи. Они используют тщательно структурированные методы опроса и предоставляют

инструкции, позволяющие звонящим лицам начать определенную помощь по таким критическим проблемам, как обструкция дыхательных путей, кровотечение, роды и остановка сердца. Даже при быстром времени реакции первого респондента, измеряемом в минутах, некоторые неотложные состояния развиваются в считанные секунды. Такая система, по сути, обеспечивает «нулевое время ответа» и может оказать огромное влияние на положительные результаты лечения пациентов [52].

Система подготовки парамедиков в США и западной Европе.

Национальный регистр парамедиков (Emergency Register of Emergency Medical Technicians) США, установил четыре уровня квалификационных характеристик для образования парамедиков: первый уровень характеризует базовый или общий курс подготовки; второй и третий уровни соответствуют промежуточной подготовке; четвертый уровень соответствует полной подготовке парамедика. В других странах также придерживаются четырехуровневой системы подготовки парамедиков с использованием числовых оценок от 1 до 4 в соответствии с наличием определенных навыков и компетенций.

Кроме указанных этапов существует еще нулевой уровень минимальной доврачебной медицинской помощи, обязательный для полицейских, пожарных и других представителей силовых ведомств, по роду своей активности имеющих отношение к экстренным и неотложным ситуациям, и зачастую первыми прибывающих к месту катастрофы. На этом уровне выдается сертификат по оказанию первой медицинской помощи (Certificated first responder—CFR). Нулевой уровень предполагает обучение навыкам остановки кровотечений, фиксации конечностей при различных переломах, способам ведения больного при транспортировке травмированных пациентов в госпиталь на специальном автомобиле, оказание минимальной помощи при ожогах, неосложненных родах, нарушениях мозгового кровообращения и т.д. Специалисты этого уровня не имеют права самостоятельно устанавливать диагнозы или применять лекарственные средства, но способны оценивать тяжесть неотложного состояния пациента, контролировать дыхательную и сердечную недостаточность, а также критические состояния при травматических повреждениях. Продолжительность обучения таких парамедиков составляет от 40 до 60 часов. Любой человек может пройти такую подготовку на добровольной основе. Учитывая краткосрочность обучения, достаточно поверхностный уровень знаний и небольшой диапазон навыков, специалисты нулевого и первого уровней подготовки обозначаются как медицинские техники (Medical Technicians).

Медицинские техники первого уровня имеют сертификат, соответствующий базовым навыкам скорой помощи (Emergency Medical Technician (EMT) -1 (Basic)). Обучение в этом случае включает более углубленное ознакомление с анатомией, могут собрать подробный анамнез заболевания, провести пульсоксиметрию, могут оценить на достаточно поверхностном уровне

состояние здоровья пациента. Продолжительность их обучения варьирует от 120 до 180 часов [21].

На промежуточном уровне подготовки (EMT-2 и EMT-3) парамедик приобретает расширенный объем навыков, дающих возможность осуществлять внутривенное введение жидкостей, применять ручной дефибриллятор, проводить дефибрилляцию в соответствии с утвержденными алгоритмами и оказывать медицинскую помощь при дыхательной недостаточности с помощью специального оборудования. Второй уровень выделяется только в некоторых штатах США (Emergency Medical Technician—Intermediate). Продолжительность обучения на втором уровне включает 200-400 часов подготовки теоретическим знаниям и практическим навыкам [21].

Начиная с третьего уровня, специалисты уже называются парамедиками (Emergency Medical Technician—Paramedic). Их программа обучения включает уже более 1000 часов и охватывает достаточно широкий диапазон медицинских услуг, включая самостоятельное назначение лекарственных средств, однако их спектр имеет ряд ограничения [21].

На последнем, четвертом уровне подготовки парамедиков (EMT-4) специалист способен проводить максимальный объем догоспитальной медицинской помощи. Кроме манипуляций и процедур, описанных выше, парамедик приобретает юридически закрепленное право выписывать и применять на практике наркотические средства, сильнодействующие лекарственные препараты внутривенно и в таблетированной форме, давать анализ электрокардиограмм, выполнять интубацию, использовать мониторы для оценки жизненно важных показателей и т. д. Помимо указанных навыков, парамедик должен отвечать требованиям эмоциональной устойчивости, иметь хорошую физическую форму и крепкое здоровье, физическую выносливость [21].

Парамедик имеет высокий уровень подготовки, который обеспечивает ключевые навыки, не доступные медицинским техникам, они включают канюлирование и использование ряда лекарственных средств для облегчения боли, устранения проблем с сердцем и выполнения эндотрахеальной интубации, мониторинг сердечной деятельности, интубация трахеи, перикардиоцентез, кардиоверсия, декомпрессия при пневмотораксе с помощью игольной пункции и другие навыки, такие как выполнение коникотомии. Наиболее важной функцией парамедика является выявление и лечение любых угрожающих жизни состояний, а затем тщательная оценка состояния пациента на предмет других жалоб или симптомов, которые могут потребовать неотложного лечения [20]. Во многих странах парамедик - это защищенное название профессии, и использование его без соответствующей квалификации может привести к уголовному преследованию [31].

В Соединенных Штатах парамедики представляют самый высокий уровень лицензирования догоспитальной неотложной помощи. Кроме того, существует несколько сертификатов для парамедиков, таких как Wilderness ALS

Care, сертификация парамедика с функциями пилота (FP-C) [28].

Парамедик интенсивной терапии или специализированный парамедик, имеет дополнительную подготовку для работы с критически больными пациентами [43;18]. Парамедики интенсивной терапии, часто, работают в санитарной авиации, они также могут работать на машинах скорой помощи [44]. Тип обучения, объем навыков и требования к сертификации варьируют в зависимости от правовой базы в разных странах, а также зависит от того, проходят ли они обучение в университете или профессиональной организации [7;14;16], или в агентстве EMS [36].

Парамедики имеют право использовать широкий спектр медикаментов для лечения пациентов с экстренными и неотложными состояниями и пациентов с травмами. Примерами таких лекарств являются дофамин, добутамин, пропофол, кровь и продукты крови. Некоторые примеры навыков парамедиков высокого уровня включают в себя системы жизнеобеспечения, обычно ограниченные отделением интенсивной терапии или интенсивной терапии, такие

как механические вентиляторы, внутриаортальный баллонный насос (IABP) и внешний кардиостимулятор.

В Великобритании и Южной Африке некоторые парамедики (ECP) получают дополнительное университетское образование, чтобы самостоятельно становиться практикующими врачами, что дает им абсолютную ответственность за их клиническое суждение, в том числе возможность самостоятельно назначать лекарства, такие как курсы антибиотиков [48].

В США сертификация парамедиков требует интенсивных курсов и обучения навыкам в полевых условиях. Срок действия сертификата истекает через два года, и в нем содержится требование о получении 48 CEU (кредиты на непрерывное обучение). 24 из этих кредитов должны быть на курсах повышения квалификации, в то время как другие 24 могут проходить различными способами, такими как экстренное обучение вождению, педиатрическая, гериатрическая или бариатрическая помощь, конкретные травмы и т. д. [21]. Уровни подготовки парамедиков в США и западной Европе представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Уровни подготовки парамедиков в США и западной Европе.

| Специальность и сертификат | 0 уровень Certificated firstresponder—CFR | 1 уровень Emergency Medical Technician (Basic) | 2 уровень Emergency Medical Technician (Intermediate) | 3 уровень Emergency Medical Technician (Paramedic - 3) | 4 уровень Emergency Medical Technician (Paramedic - 4) |
|----------------------------|--|--|---|--|--|
| Уровень знаний | Базовые знания | Углубленные знания | Углубленные знания | Высокий уровень подготовки | Высокий уровень подготовки |
| Компетенции | Минимальная доврачебная медицинская помощь. Навыки остановки кровотечений, накладывание шины при переломах, помощь при ожогах, неосложненных родах, нарушениях мозгового кровообращения. | Способен собрать анамнез заболевания, провести пульсоксиметрию, оценить на достаточном уровне состояние здоровья пациента. | Расширенный объем навыков, включая внутривенные инъекции, применение ручного дефибриллятора, оказание медицинской помощи при дыхательной недостаточности с помощью специального оборудования. | Расширенный объем навыков, дополнительно включая самостоятельное назначение лекарственных средств, входящих в утвержденный перечень. | Ключевые навыки выполнения эндотрахеальной интубации, мониторинг сердечной деятельности, интубация трахеи, перикардиоцентез, кардиоверсия, декомпрессия при пневмотораксе с помощью игольной пункции, коникотомии. Выявление и лечение любых угрожающих жизни состояний, а затем тщательная оценка состояния пациента на предмет других жалоб или симптомов, которые могут потребовать неотложного лечения |
| Продолжительность обучения | от 40 до 60 часов. | от 120 до 180 часов | От 200-400 часов | более 1000 часов | более 1000 часов |

Регулирование работы парамедиков.

Действия парамедиков основаны на абсолютно точном воспроизведении алгоритмов, практически, по всем неотложным состояниям, не допускающих какой-либо импровизации. Это обусловлено необходимостью очень быстрого реагирования и

высокой компетентности при различных экстренных ситуациях, таких как политравма при транспортных авариях и катастрофах, острый коронарный синдром, несчастные случаи, проникающие и огнестрельные ранения, артериальные кровотечения.

Регулирование работы парамедиков осуществляется диспетчером службы 911, который направляет их на место нахождения больного или пострадавшего. По прибытии парамедики самостоятельно оценивают степень тяжести состояния и характер повреждений, полученных больным, собирают краткий релевантный анамнез, осуществляют экстренные медицинские мероприятия, направленные на сохранение жизни, и эвакуацию пациента в ближайший многопрофильный госпиталь в специальном транспорте. Обычно эти мероприятия проводятся в соответствии с установленными алгоритмами, в более сложных ситуациях они могут запросить помощь врача по рации [45].

Помимо знания алгоритмов оказания неотложной помощи при различных тяжелых состояниях, парамедики обязаны уметь применять на практике специальное медицинское оборудование для проведения медицинских манипуляций и для мониторинга динамики их состояния в автомобиле в течение эвакуации. За рулем специального автомобиля также обычно находится парамедик, другие члены бригады отслеживают показатели жизненно важных функций по монитору и проводят необходимые медицинские процедуры и манипуляции. При необходимости транспортировки пострадавшего, находящегося в критическом состоянии, в специализированный травматологический госпиталь с использованием вертолета парамедики могут быть членами летного экипажа [35].

На госпитальном этапе парамедики передают пациентов в отделение неотложной помощи, дают информацию по анамнезу, характеристику ситуации, при которой произошло повреждение, проведенных медицинских мероприятиях и результатах мониторинга состояния пациента дежурному врачу отделения, обеспечивая тем самым преемственность неотложной помощи. По окончании выезда парамедики осуществляют замену использованных инструментов и оборудования, оценивают количество израсходованных лекарственных средств и шприцев, при необходимости пополняют их запас и дезинфицируют транспорт в случае возможных инфекций.

Заключение

К причинам, по которым в Казахстане необходимо развитие службы парамедицины, можно отнести следующие:

- эти специалисты необходимы при оказании экстренной медицинской помощи при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, катастроф, землетрясений, пандемий на догоспитальном этапе в объеме, позволяющем сохранить или поддержать жизнь пораженного (пациента) до госпитализации в лечебное учреждение или до прибытия врачебной бригады скорой медицинской помощи;

- парамедики способны быстро и последовательно оказывать неотложную помощь при острых состояниях терапевтического и хирургического профиля в составе бригады скорой медицинской помощи;

- подготовка парамедиков позволит существенно сократить срок и расходы на обучение специалистов,

предназначенных для оказания неотложной медицинской помощи, соответственно, снизить расходы на здравоохранение в целом;

- подготовленные парамедики могут работать в отделениях неотложной медицины (приемном покое) многопрофильных стационаров в качестве специалистов, осуществляющих медицинскую сортировку пациентов. Особенно актуальным этот вопрос является в условиях массовых поражений, чрезвычайных ситуаций, к которым относятся пандемии, такие как вспышка COVID-19.

В условиях пандемий, учитывая актуальность в настоящее время темы COVID-19, при вызове бригады скорой медицинской помощи, в условиях ПМСП или на входе в многопрофильный стационар обязательно должен присутствовать специально обученный человек для измерения температуры тела тепловизором и для проведения теста методом ИФА на COVID-19. Для этого не обязательно задействовать сотрудника со средним специальным медицинским образованием (медицинская сестра или фельдшер), однако это должен быть человек, имеющий сертификат о соответствующем медицинском образовании. В качестве такого сотрудника мог бы выступать парамедик.

Еще одной актуальной проблемой максимально быстрого оказания медицинской помощи при дорожных авариях, что связано с большим движением и автомобильными заторами в крупных городах. В этих случаях парамедики могут добиться стабилизации состояния пострадавших, чтобы они могли дождаться специализированной врачебной помощи, что повышает шансы на благоприятный исход. Очень важно научить парамедиков работать в крайне неблагоприятных условиях антисанитарии, завалов, психологического давления при массовых катастрофах.

Вклад авторов:

Ливина Л.М. - поиск, анализ литературных источников, написание основных разделов статьи, формулирование выводов.

Батенова Г.Б. – поиск, анализ литературных источников.

Байбусинова Ж.Т. - поиск, анализ литературных источников

Дюсупов А.А. - редактирование текста и утверждение окончательного варианта статьи

Манарбеков Е.М. - поиск, анализ литературных источников, редактирование текста.

Уразалина Ж.М. - поиск, анализ литературных источников, редактирование текста.

Уйсенбаева Ш.О. - общее руководство работой, правка финальной версии статьи.

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

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Литература:

1. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 3 июля 2017 года № 450 «Об утверждении Правил оказания скорой медицинской помощи в Республике Казахстан». Дата обращения 18.02.2020. <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1800016283>,

2. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 28 июня 2016 года № 568 «О внесении изменения в приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 марта 2015 года № 173 «Об утверждении Правил организации и проведения внутренней и внешней экспертиз качества медицинских услуг». http://pharmnews.kz/ru/legislation/prikaz-mzsr-rk-568-ot-28-iyunya-2016-goda_900, дата обращения 18.02.2020.
3. *Accidental Death and Disability: The Neglected Disease of Modern Society*. 1966. National Academy of Sciences. 32 p.
4. *Baldi E., Savastano S.* AED use before EMS arrival: When survival becomes a matter of law and system in Italy, which can be improved // *Eur Heart J*. 2018. №39(19). P. 1664.
5. *Ballesteros S.* Basic and advanced life support units in Spain: analysis of the current situation // *An Sist Sanit Navar*. 2012. №35(2). P. 219-28
6. *Barishansky R.M., Violante D.A.* Now boarding: airport EMS // *Emerg Med Serv*. 2003. №32(6). P.89-93.
7. Board Of Critical Care Transport Paramedic. The Board for Critical Care Transport Certification. 2011. 34 p.
8. *Bogaty P., Buller C.E., Dorian P., O'Neill B.J., Armstrong P.W.* Applying the new STEMI guidelines: Reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction // *CMAJ*. 2004. №171 (9). P. 1039–1041.
9. *Booker M., Voss S.* Models of paramedic involvement in general practice // *Br J Gen Pract*. 2019. №69(687). P. 477-478.
10. *British Red Cross Ambulance Support* // British Red Cross. 2017. 32 p.
11. *Brown L.H., Devine S.* EMS & health promotion. *EMS Mag*. 2008. №37(10). P.110-114.
12. *Roudsari B.S.* (2007). International comparison of prehospital trauma care systems // *Injury*. 2007. №38 (9). P. 993–1000.
13. *Cantor W.J., Morrison L.J.* Guidelines for STEMI // *CMAJ*. 2005. №172(11). P. 1425-1426.
14. *CCEMTP Course*. University Of Maryland Baltimore County. 2008. 67 p.
15. *Chan S.B., Hogan T.M., Silva J.C.* Medical emergencies at a major international airport: in-flight symptoms and ground-based follow-up // *Aviat Space Environ Med*. 2002. №73(10). P.1021-1024.
16. Cleveland Clinic CACP program. Archived from the original on 22 August 2011. Retrieved 29 September 2011.
17. *Craig-Brangan K.J., Day M.P.* Update: 2017/2018 AHA BLS, ACLS, and PALS guidelines // *Nursing*. 2019. №49(2). P.46-49.
18. Critical Care Paramedic Position Paper (PDF). International Association Of Flight Paramedics. 2012. 17 p.
19. *Curran W.J.* Law-medicine notes. New paramedical personnel--to license or not to license? // *N Engl J Med*. 1970. P. 282(19). P.1085-1086.
20. Editors of Salem Press. *Paramedics*. Magill's Medical Guide, 4th Rev. ed. 2008. 22 p.
21. EMS Special Operations. Town of Colonie EMS. 2008. 44 p.
22. EU document on European adoption of 112 emergency number. Archived from the original on 20 July 2008. Retrieved 29 June 2007.
23. *Dick W.F.* Anglo-American vs. Franco-German emergency medical services system // *Prehospital and Disaster Medicine*. 2005. №18 (1). P. 29–35.
24. *Doyle O.J.* Another way. A public / private partnership brings AEDs to the people of Minnesota // *EMS Mag*. 2008. 37(3). P. 105.
25. *Grumbo R., Hoedebecke K., Berry-Caban C., Mazur A.* Medevac Use of Ketamine for Postintubation Transport // *J Spec Oper Med*. 2013. №13(3). P.36-41.
26. *Fass B.* EMS injury prevention. Practical techniques to prevent career-ending injuries // *EMS Mag*. 2009. №38(11). P.24.
27. First Aid Services // Archived from the original on 22 October 2008. Retrieved 31 March 2009.
28. Flight Paramedic Certification. 2008. 22 p.
29. FSES of the specialty 31.02.01. Medical business. Available from: <https://classinform.ru/fgos/31.02.01-lechebnoedelo.html>. Russian.
30. Hennepin County Emergency Squad. Archived from the original on 15 June 2007. Retrieved 18 June 2007.
31. HPC - Health Professions Council - Protected titles. Archived from the original on 7 November 2018. Retrieved 20 August 2008.
32. *Kelley R.L.* EM response to mass shootings // *EMS Mag*. 2008. №37(10). P.86-90.
33. *Lee J., Abdel-Aty M., Cai Q., Wang L.* Effects of emergency medical services times on traffic injury severity: A random effects ordered probit approach // *Traffic Inj Prev*. 2018. №19(6). P.577-581.
34. *Leggio W.J., Varner L., Wire K.* Patient Safety Organizations and Emergency Medical Services // *J Allied Health*. 2016. №45(4). P.274-277.
35. *Lindskou T.A., Mikkelsen S., Christensen E.F., Hansen P.A., Jørgensen G., Hendriksen O.M., Kirkegaard H., Berlac P.A., Søvsø M.B.* The Danish prehospital emergency healthcare system and research possibilities // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019. №27(1). P.100.
36. MedStar EMS. Archived from the original on 20 October 2013. Retrieved 29 September 2011.
37. *Nallamothu B.K., Bates E.R.* Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? // *The American Journal of Cardiology*. 2003. №92 (7). P. 824–826.
38. The National EMS Scope of Practice Model. 2004. 37 p.
39. National EMS Core Content. 2004. 39 p.
40. The National EMS Education Standards. 2009. 79 p.
41. Nottingham Ambulance Squad. Archived from the original on 26 September 2007. Retrieved 18 June 2007.
42. O'Meara P., Wingrove G., Nolan M. Frontier and remote paramedicine practitioner models. *Rural Remote Health*. 2018. №18(3). P.4550
43. Paquette A.J. The Feasibility of the Advanced Practice Paramedic. Uchc Graduate School Masters Theses 2003 - 2010.
44. Report of a National Study of the Certified Critical Care Paramedic (PDF). The Board for Critical Care

Transport Certification. Archived from the original (PDF) on 19 January 2012. Retrieved 29 September 2011.

45. Ro Y.S., Shin S.D., Lee S.C., Song K.J., Jeong J., Wi D.H., Moon S. Association between the centralization of dispatch centers and dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation programs: A natural experimental study // *Resuscitation*. 2018. №131. P.29-35.

46. Rod Brouhard. Differences between an EMT and a Paramedic. Available from: <https://www.verywellhealth.com/thedifference-between-an-emt-and-a-paramedic-1298493>. Accessed on 22.04.2019.

47. South Plainfield Rescue Squad. Archived from the original on 8 June 2007. Retrieved 18 June 2007.

48. South Western Ambulance Service NHS Trust. Archived from the original on 17 May 2007. <https://web.archive.org/web/20070517154015/http://www.swast.nhs.uk/careersandvac/careers.htm#ECP>, Retrieved 20 August 2008.

49. Strote J., A Harper R. Use of Emergency Medical Services by Police // *Prehosp Emerg Care*. 2019. №23(3). P.327-331

50. Sultan Al-Shaqsi. Models of International Emergency Medical Service (EMS) Systems. *Oman Medical Journal*. 2010. №25 (4). P. 320–323.

51. Walz J., Bruce Z. *Foundations of EMS systems.*, Jason J. (Third ed.). Burlington, Massachusetts. 2016. 156p.

52. Weinmeister K.L., Lerner E.B., Guse C.E., Ateyyah K.A., Pirralo R.G. *Dispatcher CPR Instructions Across the Age Continuum* // *Prehosp Disaster Med*. 2018. №33(3). P.342-345.

53. What is EMS? NHTSA. <https://www.ems.gov/whatisems.html>. Retrieved 18.02.2019.

54. UK NHS Ambulance Service Information". NHS Direct. Retrieved, <https://www.nhs.uk/using-the-nhs/nhs-services/urgent-and-emergency-care/when-to-call-999/>, 1 November 2009.

References:

1. *Prikaz Ministra zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 3.07.2017 goda №450 «Ob utverzhdenii Pravil okazaniya skoroi meditsinskoj pomoshchi v Respublike Kazakhstan»* [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated July 3, 2017 No. 450 "On approval of the Rules for the provision of emergency medical care in the Republic of Kazakhstan"]. <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1800016283>, (accessed: 18.02.2020) [in Russian]

2. *Prikaz Ministra zdavookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Respubliki Kazakhstan ot 28 iyunya 2016 goda № 568 «O vnesenii izmeneniya v prikaz Ministra zdavookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Respubliki Kazakhstan ot 27 marta 2015 goda № 173 «Ob utverzhdenii Pravil organizatsii i provedeniya vnutrennei i vneshnei ekspertiz kachestva meditsinskikh uslug»* [The order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated June 28, 2016 No. 568 "On amending the order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated March 27, 2015 No. 173" On approval of the Rules for organizing and conducting internal and external examinations of the quality of medical services] http://pharmnews.kz/ru/legislation/prikaz-mzsr-rk-568-ot-28-iyunya-2016-goda_900, (accessed: 18.02.2020) [in Russian]

Контактная информация:

Пивина Людмила Михайловна – к.м.н., и.о. профессора кафедры неотложной медицины, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103,

E-mail: semskluda@rambler.ru

Телефон: + 7 7055227300

Получена: 14 декабря 2019 / Принята: 27 февраля 2020 / Опубликовано online: 30 апреля 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.002

УДК 618.396-616-084(574.41)

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Ая С. Нурахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8243-9599>

Талгат Н. Хайбуллин¹, <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

Тогжан Т. Киспаева², <https://orcid.org/0000-0002-3586-8307>

¹ Кафедра неврологии, офтальмологии и оториноларингологии,
НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

² Кафедра медицинской психологии и коммуникативных навыков,
НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан

Резюме

Введение. Ежегодно в мире доля церебрального инсульта и процент инвалидов значительно растут. Стремление снизить уровень инвалидизации после перенесенного инсульта вызывает глобальный интерес к нейрореабилитации. Однако, несмотря на наличие определенной законодательной базы, реабилитационных коек, оборудованных реабилитационных центров и специалистов, в стране нет четко структурированной системы комплексной медицинской реабилитации и преемственности.

Цель исследования – анализ литературных данных об эффективности реабилитации пациентов, перенесших инсульт с двигательными нарушениями путем использования современных технологии в реабилитации.

Стратегия поиска. Дизайн исследования - актуализирующий обзор литературы. Поиск научной информации был произведен в базах "Cochrane Lib", "PubMed", "Web of Science", статистические сборники Республики Казахстан. Глубина поиска составила 11 лет, в период с октябрь 2009 г. по март 2020 г. Изучению подлежали только те литературные источники, которые отражали тему реабилитации двигательных нарушений после инсульта новыми электромеханическими-роботизированными методами. *Критерии включения:* отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, систематические обзоры и мета-анализы, полные версии статей, диссертации, протоколы диагностики. *Критерии исключения:* статьи и научные публикации, описывающие единичные случаи, авторефераты, резюме докладов и тезисы.

Результаты и выводы. На сегодняшний день применение высокотехнологичных компьютеризированных комплексов в реабилитации, является одним из перспективных направлений. Электромеханическая, роботизированная тренировка и использование систем виртуальной реальности после инсульта, может улучшить повседневную деятельность, увеличить силу мышц и повышает мотивацию за счет обратной связи. Следует отметить, что в настоящее время для тренировки ходьбы у больных с гемипарезами применяются различные беговые дорожки. В настоящее время существуют множество электронных устройств с различными функциями с целью контроля состояния здоровья (мобильные приложения, смарт-часы, фитнес-браслеты и др). При этом изучение проблем реабилитации больных после инсульта и вопрос поиска инновационных методик нейрореабилитации остается актуальным.

Ключевые слова: *церебральный инсульт, реабилитация, беговая дорожка, робот, виртуальная реальность.*

Abstract

MODERN TECHNOLOGIES IN REHABILITATION OF STROKE PATIENTS WITH MOVEMENT DISORDERS. LITERATURE REVIEW.

Aya S. Nurakhmetova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8243-9599>

Talgat N. Khaibullin¹, <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

Togzhan T. Kispayeva², <https://orcid.org/0000-0002-3586-8307>

¹ Department of Neurology, Ophthalmology and Otorhinolaryngology,
NCJSC "Medical University of Semey", Semey, Republic of Kazakhstan;

² Department of Medical Psychology and Communication Skills,
NCJSC "Medical University of Karaganda", Karaganda, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Every year in the world, the share of cerebral stroke and the percentage of people with disabilities is growing significantly. The desire to reduce the level of disability after a stroke causes a global interest in neurorehabilitation. However, despite the existence of a specific legislative framework, rehabilitation beds, equipped rehabilitation centers and specialists, the country does not have a clearly structured system of comprehensive medical rehabilitation and continuity.

The aim of the study is to analyze the literature data on the effectiveness of the rehabilitation of patients who have suffered a stroke with motor impairment by using modern technologies in rehabilitation.

Search strategy. The research design is an up-to-date review of the literature. The search for scientific information was carried out in the Cochrane Lib, PubMed, Web of Science, and statistical collections of the Republic of Kazakhstan. The search depth was 11 years, from October 2009 to March 2020. *Inclusion criteria:* reports on randomized and cohort studies, systematic reviews and meta-analyses, full versions of articles, dissertations, diagnostic protocols. *Exclusion criteria:* articles, abstracts and scientific publications describing isolated cases, summaries of reports and abstracts.

Results and conclusions. Today, the use of high-tech computerized systems in rehabilitation is one of the promising areas. Electromechanical, robotic training and the use of virtual reality systems after a stroke can improve everyday activities, increase muscle strength and increase motivation through feedback. It should be noted that at present, various treadmills are used to train walking in patients with hemiparesis. Currently, there are many electronic devices with various functions for the purpose of monitoring the state of health (mobile applications, smart watches, fitness bracelets, etc.). At the same time, the study of the problems of rehabilitation of patients after a stroke and the question of finding innovative methods of neurorehabilitation remains relevant.

Keywords: cerebral stroke, rehabilitation, treadmill, robot, virtual reality.

Түйіндеме

ҚОЗҒАЛЫС БҰЗЫЛЫСТАРЫ БАР ИНСУЛЬТ АЛҒАН ПАЦИЕНТТЕРДІ ОҢАЛТУДАҒЫ ЗАМАНАУИ ТЕХНОЛОГИЯЛАР. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ.

Ая С. Нурахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8243-9599>

Талгат Н. Хайбуллин¹, <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

Тоғжан Т. Киспаева², <https://orcid.org/0000-0002-3586-8307>

¹ Неврология, офтальмология және Оториноларингология кафедрасы, "Семей медицина университеті" КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

² Медициналы психология және коммуникативтік кафедрасы, "Қарағанды медицина университеті" КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Жыл сайын әлемде церебральды инсульт үлесі және мүгедектердің пайызы айтарлықтай өсіп келеді. Инсульттан кейін мүгедектік деңгейін төмендетуге ұмтылу нейрореабилитацияға жаһандық қызығушылық тудырады. Алайда, белгілі бір заңнамалық базаның, оңалту төсектерінің, жабдықталған оңалту орталықтары мен мамандардың болуына қарамастан, елде кешенді медициналық оңалту жүйесі мен сабақтастық жоқ.

Мақсаты- реабилитацияда заманауи технологияларды қолдану арқылы қозғалыс бұзылыстары бар инсульт алған пациенттерді оңалту тиімділігі туралы әдеби деректерді талдау.

Іздеу стратегиясы. Зерттеу дизайны-әдебиетті өзекті шолу. Ғылыми ақпаратты іздеу "Cochrane Lib", "PubMed", "Web of Science" базаларында, Қазақстан Республикасының статистикалық жинақтарында жүргізілді. Іздестіру тереңдігі 11 жылды құрады, 2009 жылдың қазан айынан 2020 жылдың наурыз айына дейін зерттеуге инсульттан кейін жаңа электромеханикалық-роботтандырылған әдістермен қозғалу бұзылыстарын оңалту тақырыбын көрсететін әдеби көздер ғана жатады. Қосу критерийлері: рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, жүйелі шолулар мен мета-талдаулар, мақалалардың толық нұсқалары, диссертациялар, диагностика хаттамалары. Ерекшелік критерийлері: жекелеген жағдайларды сипаттайтын мақалалар мен ғылыми жарияланымдар, авторефераттар, баяндамалар түйіндемесі және тезистер.

Нәтижелері мен қорытындылары. Бүгінгі күні оңалтуда жоғары технологиялық компьютерленген кешендерді қолдану перспективалы бағыттардың бірі болып табылады. Электромеханикалық, роботталған жаттығу және инсульттан кейін виртуалды шындық жүйесін пайдалану, күнделікті қызметті жақсартуға, бұлшық күшін арттыруға және кері байланыс есебінен мотивацияны арттыруға болады. Қазіргі уақытта гемипарездері бар науқастарда жүруді жаттықтыру үшін әртүрлі жүгіру жолдары қолданылады. Қазіргі уақытта денсаулық жағдайын бақылау мақсатында түрлі функциялары бар көптеген электрондық құрылғылар (мобильді қосымшалар, смарт-сағаттар, фитнес-білезіктер және т.б.) бар. Бұл ретте инсульттан кейінгі науқастарды оңалту проблемаларын зерттеу және нейрореабилитацияның инновациялық әдістерін іздеу мәселесі өзекті болып қала береді.

Түйін сөздер: церебральды инсульт, оңалту, жүгіру жолы, робот, виртуалды шындық.

Библиографическая ссылка:

Нурахметова А.С., Хайбуллин Т.Н., Киспаева Т.Т. Современные технологии в реабилитации пациентов, перенесших инсульт с двигательными нарушениями. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2020. 2 (Т.22). С. 16-26. doi:10.34689/SH.2020.22.2.002

Nurakhmetova A.S., Khaibullin T.N., Kispayeva T.T. Modern technologies in rehabilitation of patients who have moved a stroke with motor violations. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 2, pp. 16-26. doi:10.34689/SH.2020.22.2.002

Нурахметова А.С., Хайбуллин Т.Н., Киспаева Т.Т. Қозғалыс бұзылыстары бар инсульт алған пациенттерді оңалтудағы заманауи технологиялар. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 16-26. doi:10.34689/SH.2020.22.2.002

Введение

Ежегодно в мире доля церебрального инсульта и процент инвалидов значительно растут [8]. Стремление снизить уровень инвалидизации после перенесенного инсульта вызывает глобальный интерес к нейрореабилитации [2,25,26,30,34,68]. В связи с этим глубже изучаются особенности нейропластичности, что лежит в основе восстановления нарушенных функций, а также новые эффективные методы нейрореабилитации с использованием компьютерных систем [3,15,16,25]. Реабилитация должна включать в себя несколько различных методов и, как правило, требует ранее начало реабилитационных мероприятий, систематичность, мультидисциплинарность, адекватность и активное участие близких, согласно с принципами нейрореабилитации [1,4]. Однако, несмотря на имеющиеся возможности современных инновационных методов нейрореабилитации, поиск дополнительных немедикаментозных методов воздействия, потенцирующих нейро-, синаптогенез при восстановлении пациентов, перенесших инсульт, остается в настоящее время актуальной проблемой и нуждается в дальнейшем исследовании [2].

На сегодняшний день разработаны и активно применяются реабилитационные программы, сочетающие инновационные и традиционные методы реабилитации (робототехнику, виртуальную реальность, транскраниальную магнитную стимуляцию, методики с биологической обратной связью (БОС), электромиостимуляцию (ЭМС), различные кинезиотерапевтические техники, ботулинотерапию и др.), что позволяет достичь прекрасных результатов в восстановлении пациентов [17,26,30,34,54,76]. Наиболее актуальные из них методы реабилитации:

- **Ритмическая магнитная стимуляция** – методика, направленная на активацию клеток коры головного мозга, отвечающих за движения конечностей и туловища. Лечение является неинвазивным и безболезненным. Во время проведения процедуры врач воздействует мощным магнитным полем, проникающим через поверхностно расположенные ткани и кости черепа на головной мозг пациента [54,66];

- **Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС)** В дальнейшем проводится ритмическая магнитная стимуляция данной области, что позволяет достигнуть максимально полного восстановления утраченных двигательных функций в кратчайшие сроки [54,66];

- **Программируемая многоканальная электрическая миостимуляция** – методика, направленная на восстановление двигательной функции конечностей. Занятия проводятся в режиме ходьбы, прикрепленные к мышцам электроды приводят к сокращению мышц в той последовательности, в которой они участвуют в акте ходьбы. Эта методика препятствует формированию патологической походки [54,66];

- **Стабилотренинг** – метод реабилитации двигательных и координационных функций. Во время проведения тренировки пациент видит на мониторе свой центр тяжести и пытается совместить его с заданным объектом на экране, который всё время

смещается. Таким образом, человек сам принимает активное участие в процессе реабилитации, прилагая максимум усилий к восстановлению двигательных и координаторных навыков, самостоятельно корректируя положение тела в пространстве. Тренировка вестибулярного аппарата проходит с помощью разнообразных стабилотренингов (динамической, статической). Это позволяет улучшить состояние системы равновесия, добиться того, чтобы походка стала уверенной и ровной, уменьшить или исключить вероятность случайных падений. Высокая эффективность предлагаемых занятий на стабилотренинге, обусловлена применением эффекта биологической обратной связи (БОС), которая осуществляется следующим образом: пациент видит на мониторе свой центр тяжести и все время пытается совместить его с необходимым объектом с заданной скоростью в определенном направлении. При успешном выполнении простых задач включается вестибулярная нагрузка, которая усложняет задание и заставляет работать систему равновесия в более напряженном режиме. Это обеспечивает закрепление двигательных маневров в том или ином положении, производимых для удержания равновесия, и использование их в дальнейшем в сложных условиях (в темноте, при ходьбе по неровной поверхности и т.д.) [17,26].

- **Воссоздание стереотипа ходьбы на реабилитационных компьютерных комплексах** дают возможность восстановить и/или улучшить стереотип ходьбы, реализовывая функцию пассивной ходьбы у пациентов, утративших этот важнейший двигательный навык, проводить тренировки ходьбы, по методикам, разработанным специалистами нашего отделения, с использованием функции дозированного отключения двигательной активности робота [44,48].

- **Рефлекторно-нагрузочные костюмы (космические технологии)** – методика, направленная на восстановление проприоцептивной чувствительности суставов и мышц, утраченной вследствие инсульта (способности пациента ощущать свое тело). Суть метода заключается в том, что с помощью лечебно-нагрузочных костюмов создается внешний эластичный каркас для туловища и ног пациента, обеспечивающий правильное (оптимальное) распределение нагрузки между различными участками костно-мышечной системы, участвующих в процессе ходьбы. В костюме проводятся тренировки, в процессе которых создается мощный поток афферентных восходящих импульсов с мышечно-связочного аппарата в сенсорную зону коры головного мозга. Это позволяет формировать правильный стереотип ходьбы [2];

- **Занятия по восстановлению речи, памяти, внимания, мышления** проводятся группой нейропсихологов и логопедов. Такой комплексный подход позволяет добиться скорейшей коррекции нарушенных высших психических функций [2,4];

- **Метод внутривисцеральной электростимуляции** заключается в стимуляции мускулатуры, обеспечивающей глотание. Стимулирующий электрод, повторяющий форму глотки, располагают на задней поверхности глотки, касаясь одновременно мягкого неба и корня языка. Курс

стимуляции позволяет ускорить процессы восстановления самостоятельного глотания [2,4];

- **Внешняя электростимуляция** задействует речевую мускулатуру. В отличие от внутриглоточной стимуляции, электроды располагаются поверхностно, на области шеи. Данный прибор позволяет проводить занятия с использованием биологической обратной связи [2,4];

- **Восстановление функций руки на современных тренажерах с биологической обратной связью** [18,42,46,51].

- **Занятия по формированию бытовых навыков.** Социально-бытовая адаптация представляет собой систему занятий, направленных на восстановление способностей людей с ограниченными двигательными возможностями к самообслуживанию (самостоятельное передвижение на коляске, приём пищи и т.д.) и обеспечивающих их интеграцию в обществе. Программа адаптации помогает также восстановить навыки письма и мелкой моторики [15,73].

В реабилитации пациентов, перенесших инсульт с двигательными нарушениями, набирают популярность тренировки в виртуальной реальности, тренировки на беговой дорожке и тренировки с помощью роботов. По мнению зарубежных авторов, большинство из этих методов лечения оказались эффективными, но они не используются в полной мере из-за стоимости необходимого оборудования и активного участия специалиста для контроля занятий [7].

Таким образом, необходимость в методах реабилитации с использованием недорогого

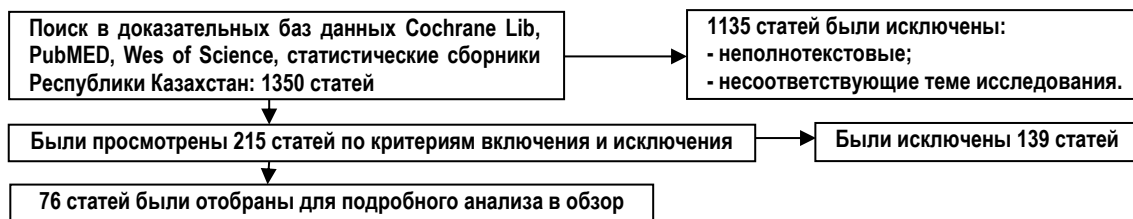
оборудования и состоящей из независимой программы обучения стала очевидной [71].

Цель исследования – анализ литературных данных об эффективности реабилитации пациентов, перенесших инсульт с двигательными нарушениями путем использования современных технологий в реабилитации.

Стратегия поиска

Дизайн исследования - актуализирующий обзор литературы. Поиск научной информации был произведен в базах Cochrane Lib, PubMed, Web of Science, статистические сборники Республики Казахстан. Найдены 1350 публикации. Глубина поиска составила 11 лет, в период с октября 2009 г. по март 2020 г. Изучению подлежали только те литературные источники, которые отражали тему реабилитации двигательных нарушений после инсульта новыми электромеханическими-роботизированными методами. **Критерии включения:** отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, систематические обзоры и мета-анализы, полные версии статей, диссертации, протоколы диагностики, нормативно-правовые акты. Поиск информации осуществлялся по ключевым словам. **Критерии исключения:** статьи и научные публикации, описывающие единичные случаи, авторефераты, резюме докладов, личные сообщения и тезисы. В ходе отбора выбрано 76 источников для более подробного изучения и анализа. Для поиска были использованы следующие поисковые запросы: «cerebral stroke», «rehabilitation», «virtual reality», «treadmill», «robot».

| База данных | Кол-во | Критерий исключения | Отобрано |
|----------------------|--------|---|----------|
| Cochrane Lib Reviews | 330 | Несоответствующие теме исследования, платные публикации | 17 |
| PubMed | 432 | Тезисы, резюме докладов, платные публикации | 48 |
| Web of Science | 140 | Платные публикации, абстракты | 5 |
| Другие источники | 468 | Тезисы, резюме докладов, публикации единичных случаев | 6 |



Результаты и обсуждения.

Вопрос оценки эффективности современных методов восстановления после инсульта.

Одним из важных вопросов, которые широко обсуждаются в современной литературе, является вопрос оценки эффективности нейрореабилитации [37]. Как свидетельствуют данные обзора литературы Королева Е.С. et al. применение высокотехнологичных компьютеризированных комплексов в реабилитации, является одним из перспективных направлений. Кроме того, традиционные реабилитационные процедуры уже не в полной мере соответствуют требованиям восстановительного лечения ввиду значимости двигательных функций в жизнедеятельности человека [6,20,28]. Использование устройств с интерфейсом "мозг-компьютер", а именно прайминг, предшествующий мысленно осуществляемому движению, повышает

эффективность таких технологий [5]. На сегодняшний день существуют различные электромеханические и роботизированные тренажеры. Например, зеркальное отображение движений, MIME; робот InMotion; роботизированная реабилитационная система для двигательных нарушений верхних конечностей у инвалидов, REHAROB; нейро-реабилитационный робот, NeReBot; Би-Ману-Трек; система робот-терапии, GENTLE / s; робот-рука, ARMin, амадео и др. Большинство из этих устройств обеспечивают пассивное движение, а другие устройства помогают движению конечности или обеспечивают сопротивление во время тренировки. Электромеханическая и роботизированная тренировка после инсульта, может улучшить повседневную деятельность, увеличить силу мышц и повышает мотивацию за счет обратной связи [18,42,46,47,51,63]. Электромеханические устройства

можно разделить на устройства с конечным эффектором и экзоскелет. Примерами первых являются LokoHelp, Haptic Walker и Gait Trainer GT. Определение принципа конечного эффектора состоит в том, что ступни пациента помещаются на пластины для ног, траектории которых имитируют фазы стояния и качания во время тренировки ходьбы. Примером экзоскелетных устройств является Lokomat. Данные устройства оснащены программируемыми приводами или пассивными элементами, которые перемещают колени и бедра во время фазы ходьбы. Современные исследования показали, что электромеханическая и роботизированная тренировка ходьбы в сочетании с физиотерапией в первые три месяца после инсульта увеличивает шансы пациентов ходить самостоятельно и стать независимым. При этом скорость ходьбы пациентов увеличилась при использовании электромеханических тренировок в сочетании с электростимуляцией ног [44,48].

Методы с применением виртуальной реальности и интерактивных упражнений.

Одной из наиболее интересных и передовых технологий современной нейрореабилитации, являются методы, основанные на виртуальной реальности. По данным многих авторов в последние годы виртуальная реальность и интерактивные технологии были активно внедрены в нейрореабилитацию, в частности с целью улучшить возможности тренировки и ускорить восстановление двигательных функций [14,19,27,36,53,64,74]. Такой подход позволяет смоделировать различные ситуации максимально похожие на реальность, например, переход улиц, посещение супермаркетов и другие городские среды. Тем не менее, преимущества виртуальной реальности в устранении дефицита после инсульта выходят за рамки экологической валидности обучения, но все больше доказательств в области двигательной реабилитации. Виртуальные среды более приятные, чем обычные методы реабилитации [19,45]. Внедрение игровых элементов и немедленная обратная связь о производительности усиливают мотивацию, тем самым способствуя увеличению числа повторений паттерных движений. Кроме того, интерактивные технологии позволяют систематически представлять стимулы и вызовы в иерархической форме, которые могут варьироваться от простого к сложному в зависимости от достижений пациента. Виртуальная реальность позволяет пользователю быть активным в симулируемой деятельности и предлагает много преимуществ в оценке когнитивных функций у пациентов с повреждениями головного мозга. Виртуальные среды также позволяют реализовывать дополнительные стимулы, которые увеличивают объем представляемой информации. Как правило, могут использоваться 2 типа дополнительных программных стимулов: контекстуальные стимулы, которые семантически или топографически связаны с задачей; неконтекстные стимулы, без какой-либо прямой связи с задачей. Однако, по данным *Mélanie Cogné et al.* неконтекстные стимулы с когнитивной значимостью могут оказывать негативное влияние на пространственную ориентацию в виртуальной среде. У

пациентов снижались способности ориентироваться при озвучивании нескольких названий предметов или команд [19].

Таким образом, другим главным преимуществом виртуальной реальности является возможность интеграции с доступными интерфейсами, такими как адаптированные джойстики, естественные пользовательские интерфейсы или роботизированные системы.

Так, например, в исследовании *Schuster-Amft C. et al* программа реабилитации составила 16 сеансов по 45 минут в течение 4х недель на устройствах с виртуальной реальностью, которая сравнивалась с физиотерапией. Результаты показали, что традиционная реабилитационная программа менее эффективна, чем занятия человека в виртуальной реальности при восстановлении функциональных способностей парализованной конечности [65]. По результатам слепого рандомизированного контролируемого исследования *ViRTAS* виртуальная реальность оказывает положительный эффект в повседневной жизнедеятельности пациента, а также улучшает способность ходить после перенесенного инсульта. Реабилитационная программа состояла из 12 сеансов по 30 минут в течение 6 недель и оценивались функциональная подвижность, ходьба, усталость, тревога, депрессия и качества жизни пациентов [9,61]. В пилотном рандомизированном исследовании была изучена и доказана эффективность терапии, опосредованной виртуальной реальностью, по сравнению с обычной физиотерапией при двигательной реабилитации руки после инсульта [22]. По данным *Myung Mo Lee et al.* через 5 недель тренировок на байдарках в виртуальной реальности в сочетании с традиционными программами физической реабилитации функции верхних конечностей и баланса тела отмечается значительное улучшение стабильности туловища на пораженной стороне и на здоровой стороне и функции верхней конечности. Тренировка на основе игры в виртуальной реальности, когда предлагается более реалистичные клинические условия, приводит к значимым терапевтическим эффектам у пациентов с инсультом [53]. По данным *Brunner I. et al.* системы виртуальной реальности дают возможность увеличить интенсивность, а также предлагают пациентам интересные, сложные и мотивирующие задачи для выполнения. При этом внедрение в сочетании с традиционной физической и трудовой терапией может улучшить восстановление после инсульта и в то же время потребовать небольших кадровых ресурсов для повышения интенсивности тренировок [13]. По результатам исследования *Andrea Turolla et al.* стандартные методы реабилитации в сочетании с устройствами виртуальной реальности более эффективно, чем обычная терапия, в восстановлении двигательной функции верхней конечности. Ни один из пациентов во время тренировок в виртуальной среде не жаловался на нарушения зрения, тошноту, головную боль или другие неудобства, о которых обычно сообщают в связи с использованием иммерсионного оборудования. Стоит отметить, что комбинированная терапия не влияет на степень социализации. При этом изучение новых двигательных

задач зависит от обратной связи, полученной в результате выполнения самой задачи. Например, у здоровых людей системы виртуальной реальности улучшают эффект обучения и выполнения двигательных упражнений, увеличивая количество доступных обратных связей по сравнению с обычными тренировочными программами. Как следствие, возможно, что использование расширенных обратных связей, таких как знание рабочих характеристик и результатов, может способствовать развитию двигательных способностей. Оценка интенсивности и сложности двигательной задачи у отдельных пациентов может стимулировать более эффективные механизмы реорганизации мозга, участвующие в восстановлении. Кроме того, возможность изменения виртуального сценария делает сеансы реабилитации более привлекательными и приятными. Пациенты постоянно сталкиваются с новыми задачами, что подразумевает более активное участие в требуемых упражнениях, потенциально улучшая результаты и ускоряя процесс восстановления. Со временем многие пациенты изучают, как обращаться с оборудованием виртуальной реальности, без особого контроля со стороны физиотерапевтов. Следует признать, что в настоящее время доступно несколько устройств, разработанных для применения в реабилитации. Возможность распространения реабилитационной терапии на основе виртуальных сред для восстановления двигательной функции может иметь первостепенное значение как для пациентов, перенесших инсульт, так и для системы здравоохранения, поскольку это позволит использовать последствия длительных реабилитационных сеансов, экономя имеющиеся кадровые ресурсы [27, 74].

Однако в систематическом обзоре авторов *Laver K.E. et al.*, посвященном эффективности использования виртуальной реальности и интерактивных видеоигр было показано, что данный метод не значительно улучшает двигательные функции по сравнению с обычными терапевтическими подходами. При этом его можно использовать как дополнительный вид реабилитации [40].

Также в исследовании *EVREST*, разработанное и предназначенное для оценки эффективности неиммерсивной виртуальной реальности на основе видеоигр по сравнению с развлекательным компонентом при традиционной реабилитации в раннем восстановительном периоде инсульта было выявлено, что виртуальная реальность безопасна, но не показала существенных преимуществ в качестве дополнительной терапии к обычной реабилитации [33,64]. В этом исследовании пациенты, распределены случайным образом в две группы, в результате отмечалось в среднем 30% и 40% улучшения двигательной активности в конце 2-недельного вмешательства и 4 недели после вмешательства, соответственно. Простые, доступные и недорогие развлекательные компоненты в реабилитации могут быть такими же эффективными, как и инновационные технологии виртуальной реальности без погружения [64].

При этом по данным *Ana Lúcia Faria, Andreia Andrade, Luísa Soares et al.* занятия в виртуальной реальности оказались очень позитивными, с высоким

уровнем вовлеченности и мотивации, что важно для повышения приверженности лечению [27].

Кроме того, в исследовании *Rocco Salvatore Calabrò et al.* роль виртуальной реальности в улучшении двигательной активности под контролем электроэнцефалографии оказалась значимой. Результаты показали, что обратная связь виртуальной реальности во время роботизированной тренировки походки вызывает более сильные корковые активации в лобно-теменно-затылочных областях, что существенно улучшало способность ходить. Таким образом, использование более сложной и интерактивной задачи во время тренировок на роботизированных устройствах с использованием виртуальной среды может быть полезным для пациентов с инсультом. Более того, мониторинг ЭЭГ в этом контексте позволяет клиницистам реализовывать новые реабилитационные подходы, ориентированные на пациента [14].

Методы, основанные на роботизированных технологиях и беговых дорожках.

Большой интерес представляет использование робототехнических устройств направленных на облегчение функции ходьбы, а также для преодоления патологических паттерных движений. В поперечном пилотном исследовании *Daisuke Kato et al.* установили, что патологические паттерные движения реже развивались у лиц, которые занимались на аппарате *The Gait Exercise Assist Robot (GEAR)*, по сравнению с обычной тренировкой, в связи с недостаточным сгибанием колена и чрезмерного бокового смещения туловища в здоровую сторону [23].

Следует отметить, что в настоящее время для тренировки ходьбы у больных с постинсультными гемипарезами применяются различные беговые дорожки, которые могут значительно улучшить ходьбу и тем самым повысить качество жизни больных [7,12,75]. По данным *Pigman J. et al.* в результате тренировок на компьютеризированной беговой дорожке в течение недели отмечался прогресс в дистанции ходьбы и длины шага, в связи, с чем минимизировался риск падения туловища вперед-назад. Авторы продемонстрировали, что этот тренинг был приемлемым, практичным и безопасным для пациентов со средним и высоким реабилитационным потенциалом [58].

По данным *Jochymczyk-Woźniak K et al.* параметры движения пациентов, такие как сгибание-разгибание в голеностопном, коленном и тазобедренном суставах, вращение в тазобедренном и коленном суставах, приведение-отведение в коленном и тазобедренном суставах, наклоны и вращение таза, а также расход энергии и смещение центра тяжести тела улучшились после занятий на беговой дорожке с виртуальной реальностью OMNI по сравнению с обычной ЛФК. Однако параметры заданных движений системы OMNI отличаются от реальных. Данный метод реабилитации следует применять с осторожностью [24,35,50].

При этом *Mustafaoglu R. et al.* в исследовании показали, что комбинированная тренировка оказывает значительное влияние на баланс, подвижность и страх падения в сравнении с традиционной физиотерапией и упражнениями с поддержкой веса на беговой дорожке. Однако статистической значимой разницы между

стандартными занятиями и тренировками на беговой дорожке с поддержкой веса не было [52].

Согласно данным зарубежной литературы тренировки на беговой дорожке, с поддержкой веса или без, незначительно улучшают навыки самостоятельной ходьбы, но скорость ходьбы и выносливость при ходьбе могут немного улучшиться. В частности, люди с парезами способны самостоятельно передвигаться до начала лечения, получают наибольшую пользу от этого типа вмешательства в отношении скорости и выносливости при ходьбе [29,50]. Определение оптимальных нагрузок и количество сеансов на подобных устройствах имеет решающее значение в выявлении эффективности метода реабилитации. По данным *Dorian K. Rose et al.* у пациентов, которые прошли 24 сеанса были отличные биомеханические показатели, в то время как у другой группы через 36 сеансов – результаты снизились [62].

Восстановление на дому по средствам телереабилитации.

Несмотря на существующие различные методы реабилитации двигательных нарушений, многие пациенты не могут себе позволить современные технологии восстановления. Одними из причин могут являться слабая организация реабилитационных мероприятий, материальные аспекты и отсутствие активного участия близких. В связи, с чем такие пациенты часто остаются без внимания и вынуждены заниматься в домашних условиях [15,16,73]. Так, по данным *Kristen M Triandafilou* система *Virtual Environment for Rehabilitative Gaming Exercises (VERGE)* может быть непосредственно использована для домашней терапии с членом семьи или терапевтом в клинике. В *VERGE* систему было включено 3 упражнения для аватара пациента: удар мяча, кулинарные бои и определение траектории движений. Занятия длились 9 сеансов в течение 1 часа. Важно отметить, что участники имели обратную связь в ходе занятий, указали на большой интерес к домашней терапии и остались довольными. Низкая стоимость и минимальные требования делают данную систему практичной [73].

При этом *Coupar F. et al.* установили, что домашние упражнения при восстановлении функции верхних конечностей после инсульта не имеют эффективности по сравнению с плацебо, без вмешательства или обычным уходом. Однако необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы определить влияние программ домашней терапии [21].

Также *Standen P. et al.* в своем исследовании показали отсутствие эффективности занятий на дому на примере виртуальной перчатки из ручного блока питания с четырьмя инфракрасными светодиодами, установленными на кончиках пальцев пользователя [70].

«Наблюдение за действием» – этот подход физической реабилитации способствует восстановлению, благодаря возникновению нейронной пластичности посредством активации зеркально-нервной системы. «Наблюдение за действием» – это процесс, при котором пациент наблюдает за здоровым человеком, выполняющим задание, либо на видео, с

последующим выполнением той же самой задачи. Данная безопасная техника может быть выполнена без дорогостоящего и сложного оборудования и требует минимального контроля со стороны терапевта. Исследования показывают, что настоящий метод активирует области мозга, подобные тем, которые активируются при выполнении того же действия, и может способствовать восстановлению движения после инсульта [11].

Также существует метод телереабилитации – это альтернативный способ предоставления реабилитационных услуг, основанный на дистанционной модели реабилитации через компьютеры и видеореабилитации. На сегодняшний день доказательств не достаточно, чтобы сделать выводы об эффективности данного метода [41].

Зеркальная терапия.

Как один из методов реабилитации двигательных нарушений, существует зеркальная терапия. Во время зеркальной терапии зеркало помещается в средне сагиттальную плоскость человека, отражая, таким образом, движения здоровой стороны, как если бы это была пораженная сторона. Сеансы включали в себя 3-7 занятий в неделю по 15-60 минут длительностью до 8 недель. Результаты свидетельствуют об эффективности зеркальной терапии в улучшении двигательной функции верхней конечности, повседневной жизни и боли, по крайней мере, в качестве дополнения к обычной реабилитации людей после инсульта [59,72].

Устройства для контроля состояний пациентов.

В настоящее время существуют множество электронных гаджетов с различными функциями с целью контроля состояния здоровья. Такие как, мобильные приложения, смарт-часы, фитнес-браслеты и др. Предоставление обратной связи больным после инсульта об их уровне физической активности – одна из стратегий, которая может изменить их поведение и повысить уровень физической активности. Устройства, которые считают шаги, калории, ЧСС или измеряют активность, артериальное давление; или приложения для смартфонов, которые обеспечивают обратную связь о физической активности, могут быть полезны. Понимание того, насколько эффективны такие устройства для повышения физической активности, может принести пользу всем людям после инсульта. Хотя эти исследования показали, что устройства для контроля активности могут быть включены в практику, в настоящее время нет достаточных доказательств в поддержку использования таких устройств для увеличения физической активности после инсульта [43].

Заключение

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что одними из современных технологий в реабилитации пациентов, перенесших инсульт с двигательными нарушениями, являются применение электромеханических и роботизированных устройств. Данные технологии могут улучшить повседневную деятельность и навыки ходьбы, увеличить силу мышц, повысить мотивацию и качество жизни пациентов. Например, одним из последних достижений нейрореабилитации является беговая дорожка с поддерживающей системой со встроенным персональным компьютером и виртуальной

реальностью и, по мнению многих авторов, является эффективным, по сравнению с традиционным методом восстановления. Следовательно, такие устройства можно использовать в качестве дополнения к обычным методам лечения. При этом частота развития неблагоприятных исходов после подобных тренировок не увеличивалась, что показывает безопасность использования данных технологий [47].

Тем не менее, до сих пор неясно, является ли разница между электромеханической или роботизированной тренировкой и другими способами реабилитации клинически значимой для людей после инсульта, так как нет высококачественных доказательств [59].

Однако *Owen O'Neil et al.* в своем исследовании показали возможное использование акселерометра для измерения эффекта роботизированной реабилитации, а также продемонстрировали значительное увеличение активности в парализованной верхней конечности с использованием гибридной вспомогательной конечности. Это говорит о том, что акселерометр более чувствителен, чем клинические испытания для оценки активности верхних конечностей [38]. Ясно, что область виртуальной реальности в реабилитации двигательных нарушений, связанных с неврологическими нарушениями, должна развиваться дальше в тесном сотрудничестве с передовыми клиницистами, чтобы быть принятым в качестве стандартизированного подхода. Хотя системы виртуальной реальности, состоящие из недорогих устройств, предоставляют возможность увеличить объем услуг, которые могут предложить поставщики медицинских услуг, однако необходимо обеспечить массовое внедрение [56]. В связи с чем увеличивается потребность глубокого изучения проблем реабилитации больных после инсульта и вопрос поиска инновационных методов и устройств нейрореабилитации остается актуальным.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов:

Нурахметова А.С. - поиск литературы, написание манускрипта, работа с редакцией.

Хайбуллин Т.Н. - научное консультирование.

Киспаева Т.Т. - поиск литературы, написание отдельных фрагментов, коррекция манускрипта

Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Литература:

1. Абдрахманова М.Г., Епифанцева Е.В., Шайкенов Д.С. Современный принцип реабилитации неврологических больных // Клиническое руководство. ИП Издательство Акнур, Караганда, 2015. 205 с.
2. Кадьков А.С., Черникова Л.А., Шапаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. 3-е издание - М.: МЕДпресс-информ, 2014. 560 с.
3. Канкулова Е.А. Влияние роботизированной механотерапии на улучшение двигательных функций в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Москва, 2011. 123 с.

4. Киспаева Т.Т. Комплексная реабилитация больных в остром периоде церебрального инсульта // Монография.: ИП издательство Акнур, Караганда, 2013. 104 с.

5. Ковязина М.С., Варако Н.А., Люкманов Р.Х., Азиатская Г.А., Супонова Н.А., Трофимова А.К. Нейробиоуправление в реабилитации пациентов с двигательными нарушениями после инсульта // Физиология человека. 2019. Том:45. №4. С. 117-126. DOI:10.1134/S0131164619040040

6. Королева Е.С., Алифирова В.М., Латыпова А.В., Чебан С.В., Отт В.А., Бразовский К.С., Толмачев И.В., Бразовская Н.Г., Сёмкина А.А., Катаева Н.Г. Принципы и опыт применения роботизированных реабилитационных технологий у пациентов после инсульта // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Том:18 №2. С. 223-233. DOI:10.20538/1682-0363-2019-2-223-233

7. Кузьминова Т.И., Романенкова Ю.С., Кызымко М.И. Роботизированные технологии в нейрореабилитации пациентов с вертебро-базилярной недостаточностью // Молодой ученый. 2016. №12. С. 517-519. URL <https://moluch.ru/archive/116/31859/> (дата обращения: 02.10.2019).

8. Статистический сборник Министерства Здравоохранения Республики Казахстан 2016-2017гг. URL <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/statistika-zdravookhraneniya-2> (дата обращения: 30.09.2019).

9. Чистякова В.А. Динамика моторных нарушений и тревожно-депрессивных расстройств в восстановительном периоде инсульта на фоне проводимых реабилитационных мероприятий // Иркутск. 2015. С. 146.

10. Barrett D.W., Gonzalez-Lima F. Transcranial infrared laser stimulation produces beneficial cognitive and emotional effects in humans // Neuroscience. 2013. Jan 29;230: p. 13-23.

11. Borges Lorenna, Fernandes Aline, Melo Luciana Protásio, Guerra R.O., Campos T. Action observation for upper limb rehabilitation after stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. Published: 31 October 2018 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011887.pub2>

12. Brauer S.G., Kuys S. S., Paratz J. D., Ada L. Improving physical activity after stroke via treadmill training and self management (IMPACT): a protocol for a randomised controlled trial // BMC Neurol. 2018; 18: 13. Published online 2018.01.30. doi: 10.1186/s12883-018-1015-6

13. Brunner I., Skouen J.S, Hofstad H., Strand L.I, Becker F., Sanders A.M., Pallesen H., Kristensen T., Michielsen M, Verheyden G. Virtual reality training for upper extremity in subacute stroke (VIRTUES): study protocol for a randomized controlled multicenter trial // BMC Neurol. 2014. 28;14: p. 186. doi: 10.1186/s12883-014-0186-z.

14. Calabrò S.R., Naro A., Russo M., Leo A., Luca R, Balletta T., Buda A., Rosa G, Bramanti A., Bramanti P. The role of virtual reality in improving motor performance as revealed by EEG: a randomized clinical trial // J Neuroeng Rehabil. 2017; 14: p. 53. Published online 2017 Jun 7. doi: 10.1186/s12984-017-0268-4

15. Chou P., Chu H., Lin J.G. Effects of electroacupuncture treatment on impaired cognition and quality of life in Taiwanese stroke patients // J. Altern Complement Med. 2009 Oct;15(10): p. 1067-1073.

16. Coelho F.G., Santos-Galduroz R.F., Gobbi S., Stella F. Systematized physical activity and cognitive performance in elderly with Alzheimer's dementia: a systematic review // *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2009, 31(2): p.163-170.
17. Chen C.C., Hong W.H., Wang C.M. et al. Kinematic features of rear-foot motion using anterior and posterior ankle-foot orthoses in stroke patients with hemiplegic gait. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2010 Dec; 91(12): p. 1862-1868.
18. Cho K.H., Hong M.R., Song W.K. Upper limb robotic rehabilitation for chronic stroke survivors: a single-group preliminary study // *J Phys Ther Sci*, 2018, 30: p. 580–583.
19. Cognéab M., Violleau M.H., Klinger E., Josephad P.A. Influence of non-contextual auditory stimuli on navigation in a virtual reality context involving executive functions among patients after stroke // *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 2018; 61(6): p. 372-379 <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.01.002>
20. Corbetta D., Sirtori V., Castellini G., Moja L., Gatti R. Constraint induced movement therapy for upper extremities in people with stroke // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published: 08 October 2015 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004433.pub3>
21. Coupar F., Pollock A., Legg L, Sackley C., Vliet P. Home-based therapy programmes for upper limb functional recovery following stroke // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published: 16 May 2012. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006755.pub2>
22. Crosbie J.H., Lennon S., McGoldrick M.C, McNeill M.D, McDonough S.M. Virtual reality in the rehabilitation of the arm after hemiplegic stroke: a randomized controlled pilot study // *Clin Rehabil.* 2012;26(9): p. 798-806. doi: 10.1177/0269215511434575.
23. Daisuke Katoh, Hiroki Tanikawa, Satoshi Hirano, Masahiko Mukaino, Junya Yamada, Shinya Sasaki. The effect of using Gait Exercise Assist Robot (GEAR) on gait pattern in stroke patients: a cross-sectional pilot study // *Cochrane Database Syst Rev*. Published online: 04.09.2019.
24. Duncan Pamela W., Sullivan Katherine J., Behrman Andrea L., Azen Stanley P., Samuel S, Nadeau Stephen E., Bruce H. Dobkin, Rose Dorian K., Tilson Julie K., Steven Cen, Hayden Sarah K. Body-Weight–Supported Treadmill Rehabilitation after Stroke // *N Engl J Med*. 2011; 364(21): p. 2026–2036. doi: 10.1056/NEJMoa1010790
25. Danilov Y.P., Kublanov V.S., Retjuns kij K.Ju. et al. Non-invasive Multi-channel Neurostimulators in Treatment of the Nervous System Disorders. *Biodevices*, 2015, p. 88–94.
26. Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation London, Ontario, Canada© 2018 Designed by Earthlore Communications Hosted by Sockit Solutions
27. Faria L.A., Andrade A., Soares L., Bermúdez S. Benefits of virtual reality based cognitive rehabilitation through simulated activities of daily living: a randomized controlled trial with stroke patients // *J Neuroeng Rehabil.* 2016; 13: p. 96. Published online 2016 Nov 2. doi: 10.1186/s12984-016-0204-z
28. French B., Thomas L., Coupe J., McMahon N., Connell L., Harrison J., Sutton C., Tishkovskaya S., Watkins C. Repetitive task training for improving functional ability after stroke // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published: 14.11.2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006073.pub>
29. Graham Sarah A., Roth Elliot J., Brown D.A. Walking and balance outcomes for stroke survivors: a randomized clinical trial comparing body-weight-supported treadmill training with versus without challenging mobility skills // *J Neuroeng Rehabil.* 2018;15: p. 92. Published online 2018 Nov 1. doi: 10.1186/s12984-018-0442-3
30. Guk R.Yu., Jafarova O.A., Sklyar M.M., Chernikova L.A., Tarasevich A.F., Shtark M.B. Neurofeedback and network rehabilitation // *Proceedings of 17th ESPRM European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine*. Venice, Italy, May 23–27, 2010. p. 28–30.
31. Graessel E., Stemmer R., Eichenseer B. et al. Non-pharmacological, multicomponent group therapy in patients with degenerative dementia: a 12-month randomized, controlled trial // *BMC Medicine*. 2011. 9: p.129
32. Hankey G.J. Stroke: fresh insights into causes, prevention, and treatment.; INTERSTROKE Study and the EPITHET Trial // *Lancet Neurol.* 2011 Jan; 10(1): p.2-3.
33. Hassett Leanne, Maayken van den Berg, Lindley R.I., Crotty M., McCluskey A., et al. Digitally enabled aged care and neurological rehabilitation to enhance outcomes with Activity and Mobility Using Technology (AMOUNT) in Australia: A randomised controlled trial // *PLoS Med.* 2020; 17(2): e1003029. Published online 2020 Feb 18. doi: 10.1371/journal.pmed.1003029
34. Jafarova O.A., Tarasov E.A., Shtark M.B., Guk R.Yu. Development of the system for continuous medical rehabilitation for patients with post-stroke and spinal cord injury motor disorders // *Proceedings 9th Intl Conf. on Disability, Virtual Reality and Assoc. Technologies*, P M Sharkey, E Klinger (Eds). Laval, France, Sept.10-12, 2012. P. 385-392.
35. Jochymczyk-Woźniak K., Nowakowska K., Polechoński J., Ślarczyk S., Michnik R. Physiological Gait versus Gait in VR on Multidirectional Treadmill-Comparative Analysis // *Medicina (Kaunas)*. 2019; N55(9). doi: 10.3390/medicina55090517.
36. Joon-Ho Shin, Hokyung Ryu, Seong Ho Jang. A task-specific interactive game-based virtual reality rehabilitation system for patients with stroke: a usability test and two clinical experiments // *J Neuroeng Rehabil.* 2014; 11: p. 32. Published online 2014.03.6. doi: 10.1186/1743-0003-11-32
37. Juckett Lisa A., Wengerd Lauren R., Faieta Julie, Griffin Christine E. Evidence-Based Practice Implementation in Stroke Rehabilitation: A Scoping Review of Barriers and Facilitators // *Am J Occup Ther.* 2020; 74(1): 7401205050p1–7401205050p14. Published online 2019 Oct 29. doi: 10.5014/ajot.2020.035485
38. Kenya Oga, Arito Yozu, Yu Kume, Hiroyuki Seki, Nobuhito Tsuchiya, Kei Nakai, Akira Matsushita, Hirotaka Mutsuzaki, Yutaka Kohno. Robotic rehabilitation of the paralyzed upper limb for a stroke patient using the single-joint hybrid assistive limb: a case study assessed by accelerometer on the wrist // *J Phys Ther Sci.* 2020; 32(2): p. 192–196. Published online 2020.02.14. doi: 10.1589/jpts.32.192
39. Kim S.J. Music therapy protocol development to enhance swallowing training for stroke patients with dysphagia // *J. Music Ther.* 2010 Summer; 47(2): p. 102-119
40. Laver K., Lange B., George S., Deutsch J., Saposnik G.,Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published: 20.11.2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008349.pub4>
41. Laver K., Schoene D., Crotty M., George S., Lannin N., Sherrington C. Telerehabilitation services for stroke //

- Cochrane Database of Systematic Reviews. Published: 16. 12. 2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010255.pub2>
42. Lo K., Stephenson M, Lockwood C. Effectiveness of robotic assisted rehabilitation for mobility and functional ability in adult stroke patients: a systematic review // JBI Database Syst Rev Implement Reports, 2017; 15: p. 3049–3091.
43. Lynch E.A., Jones T.M., Simpson D.B., Fini N.A., Kuys S.S., Borschmann K., Kramer S., Johnson L., Callisaya M.L., Mahendran N., Janssen H. Activity monitors for increasing physical activity in adult stroke survivors // Cochrane Systematic review – Intervention. Published: 27 July 2018 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012543.pub2>
44. Manenti R., Cotelli M., Robertson I.H., Miniussi C. Transcranial brain stimulation studies of episodic memory in young adults, elderly adults and individuals with memory dysfunction. A review // Brain Stimul. 2012. N 2. P. 9.
45. Maier M., Ballester Belén Rubio, Bañuelos Nuria Leiva, Esther Duarte Oller, Paul F., Verschure M.J. Adaptive conjunctive cognitive training (ACCT) in virtual reality for chronic stroke patients: a randomized controlled pilot trial // J Neuroeng Rehabil. 2020; 17: 42. Published online 2020 Mar 6. doi: 10.1186/s12984-020-0652-3
46. Mazzoleni S., Duret C., Grosmaire A.G. et al. Combining upper limb robotic rehabilitation with other therapeutic approaches after stroke: current status, rationale, and challenges // BioMed Res Int, 2017; Volume 2017, Article ID 8905637, 11 p. <https://doi.org/10.1155/2017/8905637>
47. Mehrhol J., Pohl M., Platz T., Kugler J., Elsner B. Electromechanical and robot assisted arm training for improving activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. Published: 03 September 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006876.pub5>
48. Mehrholz J., Thomas S., Werner C., Kugler J., Pohl M., Elsner B. Electromechanical assisted training for walking after stroke // Cochrane Systematic Review - Intervention. Published: 10.05.2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006185.pub4>
49. Mehrholz J., Thomas S., Elsner B. Treadmill training and body weight support for walking after stroke // Cochrane Database Syst Rev. 2017; N 8: CD002840. doi: 10.1002/14651858.CD002840.pub4.
50. Middleton A., Merlo-Rains A., Peters Denise M., Greene Jennifaye V., Blanck Erika L., Moran R., Fritz Stacy L. Body Weight-Supported Treadmill Training Is No Better Than Overground Training for Individuals with Chronic Stroke: A Randomized Controlled Trial // Top Stroke Rehabil. 2014; 21(6): p. 462–476. doi: 10.1310/tsr2106-462
51. Miyasaka H., Tomita Y., Orand A. et al. Robot-aided training for upper limbs of sub-acute stroke patients. Jpn J Compr Rehabil Sci, 2015, 6: p. 27–32.
52. Mustafaoğlu R., Erhan B., Yeldan İ., Ersöz Hüseyinsinoğlu B., Gündüz B., Razak Özdingler A. The effects of body weight-supported treadmill training on static and dynamic balance in stroke patients: A pilot, single-blind, randomized trial // Turk J Phys Med Rehabil. 2018; N 64 (4). P. 344-352. doi: 10.5606/ftfd.2018.2672. eCollection 2018.12.
53. Myung Mo Lee, Kyeong Jin Lee, Chang Ho Song. Game-Based Virtual Reality Canoe Paddling Training to Improve Postural Balance and Upper Extremity Function: A Preliminary Randomized Controlled Study of 30 Patients with Subacute Stroke // Med Sci Monit. 2018; 24: p. 2590–2598. Published online 2018.04.27. doi: 10.12659/MSM.906451
54. Manenti R., Cotelli M., Robertson I.H., Miniussi C. Transcranial brain stimulation studies of episodic memory in young adults, elderly adults and individuals with memory dysfunction: a review // Brain Stimul. 2012 Apr;5(2): p.103-109.
55. Olazarán J., Reisberg B., Clare L., et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2010, 30(2): p. 161-178.
56. O'Neil Owen, Murie M., Fernandez M., Herzog J., Beorchia M., Gower F., Gramatica F., Starost K., Kiwull L. Virtual Reality for Neurorehabilitation: Insights From 3 European Clinics // First published: 27 September 2018 <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2018.08.375>
57. Nilsen D.M., Gillen G., Gordon A.M. Use of mental practice to improve upper-limb recovery after stroke: a systematic review // Am. J. Occup. Ther. 2010 Sep-Oct; 64(5): p. 695-708.
58. Pigman J., Reisman D.S, Pohlig R.T, Wright T.R, Crenshaw J.R. The development and feasibility of treadmill-induced fall recovery training applied to individuals with chronic stroke // BMC Neurol. 2019; 19(1): p. 102. doi: 10.1186/s12883-019-1320-8.
59. Pollock A., Farmer S.E., Brady M., Langhorne P., Mead G., Mehrholz J., Wijck F. Interventions for improving upper limb function after stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. Published: 12 November 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010820.pub2>
60. Putaala J., Haapaniemi E., Metso A.J., et al. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke // Ann Neurol 2010;68: p. 661-671.
61. Rooij I.J.M., Port I.G.L., Visser-Meily J.M.A., Meijer J.G. Virtual reality gait training versus non-virtual reality gait training for improving participation in subacute stroke survivors: study protocol of the VIRTAS randomized controlled trial // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019; 20(1): p. 89. doi: 10.1186/s13063-018-3165-7.
62. Rose Dorian K., Nadeau Stephen E., Samuel S. Wu, Tilson Julie K., Dobkin Bruce H., et al. Locomotor Training and Strength and Balance Exercises for Walking Recovery After Stroke: Response to Number of Training Sessions // Phys Ther. 2017 Nov; 97(11): p. 1066–1074. Published online 2017.08.16. doi: 10.1093/ptj/pzx079
63. Saita K., Morishita T., Hyakutake K. et al. Combined therapy using botulinum toxin A and single-joint hybrid assistive limb for upper-limb disability due to spastic hemiplegia // J Neurol Sci., 2017, 373: p. 182–187.
64. Saposnik G., Cohen L., Mamdani M., Pooyania S., Ploughman M., Cheung D., Shaw J., Hall J., Nord P., et al. Efficacy and safety of non-immersive virtual reality exercising in stroke rehabilitation (EVREST): a randomised, multicentre, single-blind, controlled trial // Lancet Neurol. 2016; 15(10): p. 1019–1027. Published online 2016 Jun 27. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30121-1
65. Schuster-Amft C., Eng K., Lehmann I., Schmid L., Kobashi N., Thaler I., Verra M.L., Henneke A., Signer S., McCaskey M., Kiper D. Using mixed methods to evaluate efficacy and user expectations of a virtual reality-based training system for upper-limb recovery in patients after stroke: a study protocol for a randomised controlled trial // Trials.2014; 15: p. 350. doi: 10.1186/1745-6215-15-350.
66. Sholomov I.I., Cherevashchenko L.A., Suprunov O.V., Raigorodskii Y.M. The potential of transcranial

magnetotherapy in color and rhythm therapy in the rehabilitation of ischemic stroke // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2010 Oct; 40(8): p. 920-925.

67. Seitz A.R. Cognitive neuroscience: targeting neuroplasticity with neural decoding and biofeedback // *Curr Biol.* 2013 Mar 4;23(5): p.210-212.

68. Sleimen-Malkoun R., Temprado J.J., Berton E.A dynamic systems approach to bimanual coordination in stroke: implications for rehabilitation and research // *Medicina (Kaunas).* 2010; 46(6): p.374-81.

69. Spector A., Orrell M., Woods B. Cognitive Stimulation Therapy (CST): effects on different areas of cognitive function for people with dementia // *Int J Geriatr Psychiatry* 2010, 25(12): p.1253-1258.

70. Standen P.J., Threapleton K., Richardson A., Connell L., et al. A low cost virtual reality system for home based rehabilitation of the arm following stroke: a randomised controlled feasibility trial // *Clin Rehabil.* 2017; 31(3): p. 340–350. Published online 2016.07.10. doi: 10.1177/0269215516640320

71. Taesung In., Kyeongjin Lee, Changho Song. Virtual Reality Reflection Therapy Improves Balance and Gait in Patients with Chronic Stroke: Randomized Controlled Trials // *Med Sci Monit.* 2016; 22: p. 4046–4053. Published online 2016 Oct 28. doi: 10.12659/MSM.898157

72. Thieme H., Morkisch N., Mehrholz J., Pohl M., Behrens J., Borgetto B., Dohle C. Mirror therapy for improving motor function after stroke // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Published: 11 July 2018 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008449.pub3>

73. Triandafilou K. M, Tsoupikova D., Barry A., Thielbar K., Stoykov N., Derek G Kamper. Development of a 3D, networked multi-user virtual reality environment for home therapy after stroke // *J Neuroeng Rehabil.* 2018; 15: p. 88. Published online 2018.10.5. doi: 10.1186/s12984-018-0429-0

74. Turolla A., Dam M., Ventura L., Tonin P., Agostini M., Zucconi C., et al. Virtual reality for the rehabilitation of the upper limb motor function after stroke: a prospective controlled trial // *J Neuroeng Rehabil.* 2013; 10: p. 85. Published online 2013.08.1. doi: 10.1186/1743-0003-10-85

75. Wonjae Choi, Donghun Han, Junesun Kim, Seungwon Lee. Whole-Body Vibration Combined with Treadmill Training Improves Walking Performance in Post-Stroke Patients: A Randomized Controlled Trial // *Med Sci Monit.* 2017; 23: p. 4918–4925. Published online 2017 Oct 14. doi: 10.12659/MSM.904474

76. Zhao L., Zhang F.W., Zhang H. et al. Mild cognitive impairment disease treated with electroacupuncture: a multi-center randomized controlled trial // *Zhongguo Zhen Jiu.* 2012 Sep;32(9): p. 779-84.

References:

1. Abdrakhmanova M.G., Epifantseva E.V., Shaykenov D.S. *Sovremennyy printsip reabilitatsii neurologicheskikh bol'nykh. Klinicheskoe rukovodstvo.* [The modern principle of rehabilitation of neurological patients.

Clinical manual]. *IP izdatel'stvo Aknur.* Karaganda, 2015. pp. 205. [in Russian]

2. Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova N.V. *Reabilitatsiya neurologicheskikh bol'nykh.* 3-e izdanie - M.: MEDpress-inform [Rehabilitation of neurological patients. 3rd edition - M: MEDpress-inform], 2014. pp.560. [in Russian]

3. Kankulova E.A. *Vliyanie robotizirovannoy mekhanoterapii na uluchshenie dvigatel'nykh funktsiy v rannem vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insulta* [The effect of robotic mechanotherapy on the improvement of motor functions in the early recovery period of ischemic stroke] Moskva, 2011. P. 123. [in Russian]

4. Kispayeva T.T. *Kompleksnaya reabilitatsiya bol'nykh v ostrom periode tserebral'nogo insulta. Monografiya.* [Comprehensive rehabilitation of patients in the acute period of cerebral stroke]. IP izdatel'stvo Aknur, Karaganda, 2013. P.104. [in Russian]

5. Kovyazina M.S., Varako N.A., Lyukmanov R.Kh., Aziatskaya G.A., Suponeva N.A., Trofimova A.K. *Neyrobioupravlenie v reabilitatsii patsientov s dvigatel'nymi narusheniyami posle insulta* [Neurobiological control in the rehabilitation of patients with motor disorders after a stroke]. *Fiziologiya cheloveka* [Human Physiology]. 2019. T.:45. №4. pp.117-126. DOI:10.1134/S0131164619040040 [in Russian]

6. Koroleva E. S., Alifirova V. M., Latypova A. V., Cheban S. V., Ott V. A., Brazovskiy K.S., Tolmachev I.V., Brazovskaya N.G., Semkina A.A., Kataeva N.G. *Printsipy i opyt primeneniya robotizirovannykh reabilitatsionnykh tekhnologiy u patsientov posle insulta* [Principles and experience of using robotic rehabilitation technologies in patients after a stroke]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian medicine]. 2019. Tom:18 №2. pp. 223-233. DOI:10.20538/1682-0363-2019-2-223-233 [in Russian]

7. Kuz'minova T.I., Romanenkova Yu.S., Kyzymko M.I. *Robotizirovannyye tekhnologii v neyroreabilitatsii patsientov s vertebro-bazilyarnoy nedostatocnost'yu* [Robotic technologies in neurorehabilitation of patients with vertebro-basilar insufficiency]. *Molodoy uchenyy* [Young Scientist]. 2016. №12. pp. 517-519. URL <https://moluch.ru/archive/116/31859/> (data obrashcheniya: 02.10.2019). [in Russian]

8. *Statisticheskii sbornik Ministerstva Zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan 2016-2017gg.* [Statistical compilation of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan]. URL <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/statistika-zdravookhraneniya-2> (data obrashcheniya: 30.09.2019). [in Russian]

9. Chistyakova V.A. *Dinamika motornykh narusheniy i trevozhno-depressivnykh rasstroystv v vosstanovitel'nom periode insulta na fone provodimykh reabilitatsionnykh meropriyatiy* [Dynamics of motor disorders and anxiety-depressive disorders in the recovery period of a stroke against the background of ongoing rehabilitation measures]. Irkutsk. 2015. pp. 146. [in Russian]

Контактная информация:

Нурахметова Ая Сагатпековна – магистрант 1 года обучения по специальности «Медицина» кафедры неврологии, офтальмологии и оториноларингологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 072400, г. Семей, ул. Абая 103,

E-mail: Nurakhmetova.1993@mail.ru

Телефон: + 7 702 8410868, +7 771 6060668

Получена: 26 декабря 2019 / Принята: 27 марта 2020 / Опубликовано online: 30 апреля 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.003

УДК 616.24-006-036.22

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ФАКТОРАХ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЛЕГКОГО. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Аниса Ж. Мұхамбетжан¹, <https://orcid.org/0000-0001-6689-9037>

Салтанат Т. Уразаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-4773-0807>

Олжас Н. Уразаев², <https://orcid.org/0000-0003-4426-342X>

Кымбат Ш. Тусупкалиева¹, <https://orcid.org/0000-0002-6980-378X>

Толехан Б. Бегалин¹, <https://orcid.org/0000-0003-2338-6236>

Аймекен А. Аманшиева¹, <https://orcid.org/0000-0003-4054-4347>

Жулдыз К. Ташимова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7708-2049>

Гаухар Б. Кумар¹, <https://orcid.org/0000-0001-7141-9958>

Шара М. Нурмухамедова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5140-3545>

¹Кафедра эпидемиологии, ²Кафедра онкологии и визуальной диагностики, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

Актуальность. Рак легких продолжает занимать лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. Показатели заболеваемости и смертности варьируют в зависимости от регионов и уровня их социально-экономического развития. Заболеваемость населения раком легких имеет четкую корреляцию со статусом курения.

Целью работы является представление обзора литературных данных последних лет об эпидемиологии и ведущих факторах риска рака легкого.

Стратегия поиска публикаций включала поиск литературных источников по теме исследования, индексируемых в базах данных электронной библиотеки e-Library, Pubmed, WebofScience, Scopus, ScienceDirect. Для составления обзора изучали публикации за последние 10 лет, с 2010 по 2019 годы, оригинальный язык - английский. Обзор проводился по источникам, содержащим отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях (9), мета-анализы (8) и систематические обзоры (4). Из исследования были исключены повторяющиеся публикации, статьи в которых обсуждались вопросы клиники, лечения и осложнения рака легких, а также статьи об отдельных клинических случаях и резюме докладов.

Всего было проанализировано 126 публикаций, из них цели исследования соответствовали 67 статей.

Результаты: в соответствии с современными представлениями большинство исследователей выделяют ведущую роль курения, как фактора риска в механизме канцерогенеза рака легкого и отмечают четкую связь между длительностью курения и вида табачных изделий с показателями заболеваемости, смертности, выживаемости и гистологическим типом опухоли. Наряду с курением факторами риска могут являться профессиональные факторы риска, загрязнение окружающей среды токсикантами и другие. Многие авторы отмечают рост курения среди женщин в последние годы и прогнозируют рост распространенности рака у них. У женщин чаще диагностируется аденокарцинома и показатель пятилетней выживаемости у женщин с раком легких выше, чем у мужчин. Целенаправленные усилия правительств государств по контролю за хорошо установленными факторами риска окажут наибольшее влияние на снижение бремени рака легких.

Ключевые слова: рак легких, заболеваемость, эпидемиология, распространенность, факторы риска.

Abstract

CURRENT UNDERSTANDING OF THE EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS FOR LUNG CANCER. LITERATURE REVIEW.

Anissa Zh. Mukhambetzhana¹, <https://orcid.org/0000-0001-6689-9037>

Saltanat T. Urazayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-4773-0807>

Olzhas N. Urazayev², <https://orcid.org/0000-0003-4426-342X>

Kymbat Sh. Tussupkaliyeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-6980-378X>

Toleukhan B. Begalin¹, <https://orcid.org/0000-0003-2338-6236>

Aimeken A. Amanshiyeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-4054-4347>

Zhuldyz K. Tashimova¹, <https://orcid.org/0000-0001-7708-2049>

Gaukhar B. Kumar¹, <https://orcid.org/0000-0001-7141-9958>

Shara M. Nurmukhamedova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5140-3545>

¹The Department of Epidemiology, ²The Department of Oncology and Visual Diagnosis, West Kazakhstan medical University named after Marat Ospanov, Aktoobe, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Lung cancer continues to occupy a leading position in the structure of cancer morbidity and mortality worldwide. Morbidity and mortality rates vary depending on the regions and their level of socio-economic development. The incidence of lung cancer in the population has a clear correlation with smoking status.

Aim: to provide a review of literature data of recent years on epidemiology and leading risk factors for lung cancer.

Research strategy for publications included the search for literary sources on a research topic indexed in the databases of the electronic library e-Library, Pubmed, Web of Science, Scopus, Science Direct. To compile the review, we studied publications over the past 10 years, from 2010 to 2019, the original language is English. The search for publications was carried out in the databases of the electronic library Elibrary, Pubmed, Web of Science, Scopus, Science Direct. The review was based on sources containing reports on randomized and cohort studies (9), meta-analyses (8) and systematic reviews (4). The study excluded recurring publications, articles that discussed the clinic, treatment and complications of lung cancer, as well as articles about individual cases and summaries of reports. A total of 126 publications were analyzed, of which 67 articles corresponded to the research goals.

Results: in accordance with modern concepts, most researchers identify the leading role of Smoking as a risk factor in the mechanism of lung cancer carcinogenesis and note a clear relationship between the duration of smoking and the type of tobacco products with indicators of morbidity, mortality, survival and histological type of tumor. Along with smoking, risk factors may be occupational risk factors, environmental pollution with toxicants and others. Many authors note the increase in Smoking among women in recent years and predict an increase in the prevalence of cancer in them. Women are more likely to be diagnosed with adenocarcinoma and the five-year survival rate for women with lung cancer is higher than for men. Targeted efforts by state governments to control well-established risk factors will have the greatest impact on reducing the burden of lung cancer.

Key words: lung cancer, incidence, epidemiology, prevalence, risk factors.

Түйіндеме

ӨКПЕ ОБЫРЫ ДАМУЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ ҚАҮІП ФАКТОРЛАРЫ ТУРАЛЫ ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ТҮСІНІК. ӘДЕБИ ШОЛУ

Аниса Ж. Мұхамбетжан¹, <https://orcid.org/0000-0001-6689-9037>

Салтанат Т. Уразаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-4773-0807>

Олжас Н. Уразаев², <https://orcid.org/0000-0003-4426-342X>

Кымбат Ш. Тусупкалиева¹, <https://orcid.org/0000-0002-6980-378X>

Толехан Б. Бегалин¹, <https://orcid.org/0000-0003-2338-6236>

Аймекен А. Аманшиева¹, <https://orcid.org/0000-0003-4054-4347>

Жұлдыз К. Ташимова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4054-4347>

Гаухар Б. Кұмар¹, <https://orcid.org/0000-0001-7141-9958>

Шара М. Нұрмұхамедова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5140-3545>

¹Эпидемиология кафедрасы, ²Онкология және визуалді диагностика кафедрасы, Марат Оспанов атындағы Батыс-Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі: Өкпе обыры бүкіл әлемде онкологиялық аурулар мен өлім-жітім құрылымында жетекші орынға ие. Аурушандық пен өлім-жітім көрсеткіштері аймақтарға және олардың әлеуметтік-экономикалық даму деңгейіне байланысты өзгеріп отырады. Тұрғындардың өкпе обыры аурушандығы мен шылым шегу дәрежесі арасында нақты байланыс бар.

Жұмыс мақсаты: Өкпе обырының эпидемиологиясы мен басты қауіп-қатер факторлары туралы соңғы жылдардағы әдебиеттерге шолу жасау.

Іздеу әдістері: Басылымдарды басылымдарды іздеу стратегиясы зерттеу тақырыбы бойынша e-Library, Pubmed, Web of Science, Scopus, ScienceDirect электрондық кітапханасының деректер базасында индекстелген әдеби көздерді іздестіруді қамтиды. Шолу жасау үшін соңғы 10 жылдағы, 2010 жылдан 2019 жылдарға дейінгі, басылымдарды зерттедік, түпнұсқа тілі – ағылшын тілі. Шолу рандомизацияланған және когорттық зерттеулер (9), мета талдаулар (8) және жүйелі шолулар (4) туралы есептерден тұратын дереккөздер бойынша жүргізілді. Зерттеуден клиникалық мәселелер, өкпе обырының емі мен асқынулары туралы қайталанған мақалалар,

басылымдар, сонымен қатар жеке клиникалық жағдайлар мен есептердің қысқаша түйіндемесі туралы мақалалар алынып тасталды.

Барлығы 126 басылымға талдау жасалды, оның ішінде 67 мақала зерттеу мақсаттарына сәйкес келді.

Зерттеу нәтижесі: Заманауи тұжырымдамаларға сәйкес, зерттеушілердің көпшілігі өкпе обыры канцерогенезі механизміндегі қауіп-қатер факторы ретінде темекі шегудің жетекші рөлін бөліп көрсетеді және темекі шегу ұзақтығы мен темекі өнімдері арасындағы аурушаңдықтың, өлімнің, тірі қалудың және ісіктің гистологиялық түрінің көрсеткіштері арасындағы нақты байланысты атап өтеді. Темекі шегумен қатар қауіп-қатер факторлары болып кәсіби қауіп факторлары, қоршаған ортаның уытты заттармен ластануы және басқалар саналуы мүмкін. Көптеген авторлар соңғы жылдар әйелдер арасында темекі шегудің өсуін атап өтіп, оларда обыр ауруының таралуының өсуін болжайды. Әйелдерде аденокарцинома жиі диагностикаланады және өкпе обыры бар әйелдердің бес жылдық өмір сүру көрсеткіші ерлерге қарағанда жоғары. Өкпе қатерлі ісігі ауыртпалығын төмендетуге өкілетті органдардың қауіп факторларын бақылауға бағытталған мақсатты құрылған күш-жігері едәуір әсер етеді.

Негізгі сөздер: өкпе обыры, аурушаңдық, таралуы, эпидемиология, тәуекел факторлары.

Библиографическая ссылка:

Мұхамбетжан А.Ж., Уразаева С.Т., Уразаев О.Н., Тусупкалиева К.Ш., Бегалин Т.Б., Аманшиева А.А., Ташимова Ж.К., Кумар Г.Б., Нурмухамедова Ш.М. Современные представления об эпидемиологии и факторах риска развития рака легкого. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2020. 2 (Т.22). С.27-37. doi:10.34689/SH.2020.22.2.003

Mukhambetzhana A.Zh., Urazayeva S.T., Urazayev O.N., Tussupkaliyeva K.Sh., Begalin T.B., Amanshiyeva A.A., Tashimova Zh.K., Kumar G.B., Nurmukhamedova Sh.M. Current understanding of the epidemiology and risk factors for lung cancer. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 2, pp. 27-37. doi:10.34689/SH.2020.22.2.003

Мұхамбетжан А.Ж., Уразаева С.Т., Уразаев О.Н., Тусупкалиева К.Ш., Бегалин Т.Б., Аманшиева А.А., Ташимова Ж.К., Кумар Г.Б., Нурмухамедова Ш.М. Өкпе обыры дамуының эпидемиологиясы және қауіп факторлары туралы қазіргі заманғы түсінік. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 27-37. doi:10.34689/SH.2020.22.2.003

Актуальность

Рак легкого – широко распространенное заболевание, занимает одно из первых мест среди всех типов рака.

По данным официального журнала Американского онкологического общества в 2018 году прогнозировалось 234 030 новых случаев рака легких и бронхов: среди мужчин (121 680 случаев) и женщин (112 350 случаев). Он по-прежнему является основной причиной смерти среди всех типов рака как у мужчин (83 550 предполагаемых случаев смерти в 2018 году), так и у женщин (70 500 случаев смерти) [11,41].

По оценкам базы данных Globocan, в 2018 году во всем мире произошло более двух миллионов новых случаев рака легких и 1,7 миллиона случаев смерти, что составляет 14% новых случаев заболевания раком и 20% случаев смерти от рака. Уровни заболеваемости показали заметные различия между странами. Показатели заболеваемости варьировались в десять раз по регионам, от 3,4 в Восточной Африке до 49,3 в Восточной Европе, также между странами и субрегионами внутри континентов, особенно в Африке (до 6 раз), Америке и Азии [39].

В Черногории общий уровень смертности увеличивался с 1990 по 2004 год в среднем на 3,91% в год и снижался с 2004 по 2015 год в среднем на 1,95%; что в течение всего наблюдаемого периода привело в среднем к увеличению на 1,3% в год. Особенно высокие темпы роста наблюдались у женщин, до 7,1% в период с 1990 по 2004 год [40].

Социально-экономические факторы неравенства отражают региональные различия в развитии человека. Линейный регрессионный анализ показал статистически значимую обратную связь между показателем смертности (MIR) и показателем индекса человеческого развития (HDI). Самый высокий уровень заболеваемости раком легких наблюдается в Северной Америке, а самый низкий - в Центральной Африке. По уровню смертности (MIR) от РЛ на первых ранговых местах стоят страны со средним уровнем развития человека [48].

Тем не менее, отмечалось снижение уровня заболеваемости РЛ в Соединенных Штатах с 1990 года (1990–2007 годы: ежегодное процентное изменение составило: -0,9 [ДИ 95%, -1,0%, -0,8%] и за 2007–2015 годы: -2,6 [-2,9%, -2,2%]) [66]. Однако, сведения, приведенные в работе [24] свидетельствуют о несоответствии между статистическими данными о раке, определяемым в качестве основной причины смерти по свидетельствам о смерти, и диагнозами рака, зарегистрированными в центральных реестрах онкологических заболеваний населения. Так, общий уровень совпадения диагноза по МКБ-10 (Международная классификация болезней 10 пересмотра) и диагноза рака по свидетельствам о смерти составил всего 82,8% (95% ДИ 82,6-83,0%),

Прогнозирование будущего бремени рака имеет важное значение для планирования и оценки здоровья населения страны. По оценкам, в Канаде в 2042 году заболеваемость раком легких возрастет до 14 866

случаев у мужчин и 19 162 у женщин и ежегодные расходы, связанные с раком, составляют приблизительно 7,5 миллиардов долларов [4].

В Казахстане рак легких находится на втором месте по заболеваемости и смертности, так, в 2018 году в структуре смертности он занимал 2 ранговое место среди мужчин (25,3%) и 5 место среди женщин (6,4%) [3].

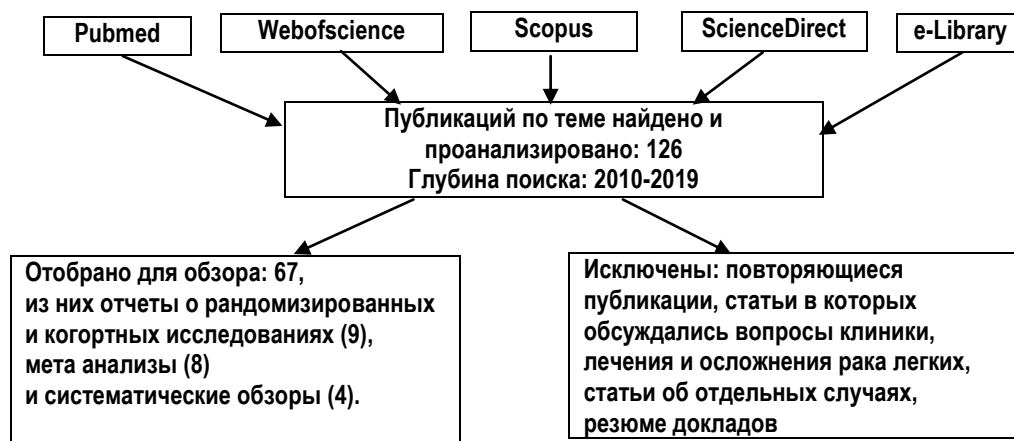
Целью работы является представление обзора литературных данных последних лет об этиологии и ведущих факторах риска рака легкого.

Стратегия поиска. Стратегия отбора публикаций включала поиск литературных источников по теме исследования, индексируемых в базах данных электронной библиотеки e-Library, Pubmed, Web of Science, Scopus, Science Direct. Для составления обзора

изучали публикации за последние 10 лет, с 2010 по 2019 годы, оригинальный язык - английский. Обзор проводился по источникам, содержащим отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях (9), мета анализы (8) и систематические обзоры (4). Из исследования были исключены повторяющиеся публикации, статьи в которых обсуждались вопросы клиники, лечения и осложнения рака легких, а также статьи об отдельных случаях и резюме докладов. Использовались следующие ключевые слова: рак легких, заболеваемость, эпидемиология, распространенность, факторы риска.

Всего было проанализировано 126 публикации, из них цели исследования соответствовали 67 статей. Проведенный поиск научной литературы по теме исследования представлен на рис.1.

**Рисунок 1. Схема формирования обзора.
Поиск по базам данных и web-ресурсам**



Различия в эпидемиологии РЛ по гендерному признаку и возрасту

Анализ литературы показывает, что рак легких наиболее часто поражает мужское население планеты. В исследованиях [14, 15, 54, 55] показатель смертности от рака у мужчин (40,21 на 100 000 человек) в 2,4 раза выше, чем у женщин (17,59). Уровень смертности был несколько выше в сельской местности, чем в городах (28,63 на 100 000 против 28,04 на 100 000). Как заболеваемость РЛ, так и смертность увеличивались с возрастом, а максимальный возраст составлял 80-84 года. Старение населения является основной причиной роста заболеваемости и смертности от рака легких.

Такая же тенденция наблюдается и в Соединенных Штатах, заболеваемость наиболее высока среди мужчин и чернокожих людей с более низким социально-экономическим статусом и в южных штатах (например, Кентукки, Миссисипи, Арканзас и Теннесси). Во всем мире показатели наиболее высоки в странах, где практика курения табачных изделий началась раньше всего, например, в Северной Америке и Европе. Хотя в настоящее время показатели снижаются в большинстве из этих стран (например, в Соединенных Штатах, Великобритании, Австралии), особенно среди мужчин, они повышаются в тех странах, где потребление

курения произошло позднее. В настоящее время на страны с низким и средним уровнем дохода приходится более 50% смертей от рака легких [64].

Среди женщин показатели были постоянно ниже, чем у мужчин, варьируя с 1,2 в Западной Африке до 30,7 в Северной Америке. Самые высокие отношения М: F около 5,0 были отмечены в Северной Африке и Западной Азии, в то время как самое низкое соотношение М: F 1,2 наблюдались в Австралии и Новой Зеландии [39].

В провинции Исфахан (Иран) для всей популяции показатель распространенности составил 39,1 на 100 000 человек, из них 55,3 для мужчин и 22,3 для женщин ($p < 0,001$). За 5 летний период показатель инцидентности увеличился на 3,2%. Средний возраст пациентов составил 65,8 лет, рак легких возник у 94% пациентов в возрасте от 40 до 90 лет [65].

Распределение заболеваемости и смертности от рака легких по этническому признаку выявило, что среди населения в целом и среди мужчин самые высокие скорректированные по возрасту показатели у афроамериканцев, и, наоборот, среди женского населения самые высокие показатели заболеваемости и смертности были у белых американцев. С другой стороны, самые низкие показатели были у жителей

азиатских или тихоокеанских островов независимо от пола [12].

В исследованиях в США (штат Калифорния) [46] всего описано 231 205 случаев РЛ в течение трех десятилетий. Среди мужчин всех этнических групп показатели заболеваемости с течением времени снижались, с более значительным снижением среди мужчин в районах с более высоким уровнем социально-экономического статуса. Частота либо снижалась, либо оставалась стабильной для аденокарциномы, с более значительным снижением для других гистологических подтипов. Среди женщин снижение заболеваемости РЛ было более выраженным у женщин, проживающих в районах с более высоким показателем социально-экономического статуса.

Стандартизованный по возрасту уровень заболеваемости раком легких в городе Осака (Япония) выравнился или немного увеличился с 1975 по 2008 год, с ежегодным процентным изменением 0,3% (95% доверительный интервал [ДИ], 0,1% -0,4%) для мужчин и 1,1% (95% ДИ, 0,9% -1,3%) для женщин, а уровень смертности снизился на 0,9% (95% ДИ, 1,2% -0,7%) для мужчин и на 0,5% (95% ДИ, 0,8% -0,3%) для женщин [33].

Неравенство в доступности ранней диагностики заболевания, своевременного лечения и медицинских услуг для уязвимых групп населения также влияет на уровни заболеваемости и смертности. Так, коэффициент смертности в Мексике снизился с 7,83 до 4,97 на 100 000 жителей в период с 1998 по 2016 годы, однако было установлено, что это снижение было меньше среди женщин и пожилых людей в районах с очень высокой маргинализацией [49].

Ряд исследователей отмечают более высокую заболеваемость в молодом возрасте среди женщин по сравнению с мужчинами. Ливан имеет самый высокий уровень заболеваемости РЛ у женщин и второй по величине среди мужчин в регионе Ближнего Востока и Северной Африки. Заболеваемость раком легких растет среди старших возрастных групп [51].

Среди взрослых в США возрасте от 20 до 39 лет более высокая заболеваемость наблюдалась среди женщин в период с 1995 по 2011 год, после чего происходило более быстрое снижение заболеваемости раком легких у женщин (мужчины: -2,5% [-2,8%, -2,2%]; женщины: -3,1% [-4,7%, -1,5%]) [66].

Аналитическое исследование, проведенное *Anna May Suidan с соавторами* [8] среди молодых пациентов с диагнозом РЛ в возрасте до 50 лет, которые составляли 7,7% от всех диагностированных пациентов, показало небольшое преобладание пациенток в младшей когорте (56% против 46% в старшей группе), снижение доли постоянно курящих в молодой группе (64% против 76%, соответственно; $P = 0,081$) и более низкие показатели рака в семейном анамнезе (5% против 22% соответственно; $P < 0,001$).

Экологическое исследование, проведенное в Бразилии с использованием данных с 2000 по 2014 год выявило повышение уровня заболеваемости среди женщин с 7,92 в 2000 году до 9,12 на 100 000 населения в 2012 году, и смертности с 6,02 в 2000 году до 8,29 на 100 000 населения в 2014 году. Напротив, у мужчин

заболеваемость снизилась с 23,40 в 2000 году до 18,47 на 100 000 населения в 2012 году, и смертность также снизилась с 16,12 до 15,11 на 100 000 в 2014 году. Отношение мужчин и женщин сократилось с 2,54 в 2000 году до 1,46 в 2014 году [25].

По результатам прогнозирования в период с 2010 по 2025 год в Южной Африке снижение смертности от рака легких отмечено среди мужчин с 17,1 до 14,1; в то время как показатели были стабильными (около 7,2) среди женщин. Как следствие, предполагаемое число ежегодных смертей от рака легких, как ожидается, немного увеличится для мужчин и больше для женщин. Что касается этнических групп, среди мужчин смертность, как ожидается, будет самой высокой для азиатов и самой низкой для чернокожих. Показатели у женщин, напротив, будут самыми низкими для азиатов и самыми высокими для белых и чернокожих [60].

Исследование, проведенное за период 2007-2012 гг. на основании данных Национального канцер-реестра Украины установило, что заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований трахеи, бронхов и легких населения Украины сохраняет тенденцию постепенного уменьшения у мужчин, и увеличения у женщин [1]. Такую же тенденцию наблюдают и чилийские ученые [23].

Этиологические факторы риска

Канцерогенез опухолей легкого является многофакторным процессом, обусловленным экзогенным воздействием на структуры легких, генетическими мутациями, семейной предрасположенностью и имеет половые и этнические различия, которые, в свою очередь, влияют на наблюдаемые эпидемиологические различия в показателях заболеваемости, смертности и выживаемости.

Многолетняя история изучения эпидемиологии рака легкого установила экологические факторы риска развития рака легких, включающие курение сигарет и других табачных изделий, воздействие вторичного табачного дыма, профессиональных канцерогенов на легкие, радиации, а также загрязнения атмосферного воздуха и возможная наследственная предрасположенность [52]. Другие известные факторы риска для окружающей среды включают перенесенный туберкулез, воздействие радона, асбеста, дизельного топлива и ионизирующих излучений [24,40].

Тем не менее, курение сигарет является основной причиной рака легких и ведущей причиной смерти от рака во всем мире. Распространенность курения в развивающихся странах увеличилась, что вызвало новые эпидемии рака легких в этих странах [20,36,58]

Учеными были выявлены перспективные биомаркеры для раннего скрининга рака легких в группах риска, однако они пока не нашли широкого клинического применения [5,22,36,53]. Эффективность скрининга низкодозной компьютерной томографией, который приводит к снижению смертности от рака легких на 39%, доказана в многоцентровом итальянском исследовании [43].

В Республике Корея было проведено несколько национальных исследований рака легких. По сравнению с результатами первого национального исследования

(1997 г.), второе, проведенное в 2005 г. выявило, что увеличилась доля женщин с раком легких с 20,7% до 24,2% и заболеваемость никогда не куривших лиц также возросла с 23,5% до 28,9% [9].

В регионах Швейцарии в период с 1995 по 2013 год риск развития рака легких снизился у мужчин с 7,1% до 6,7%, а у женщин вырос: с 2,5% до 4,1%, при этом выявлена достоверная разница в совокупном риске между нынешними, бывшими и никогда не курившими лицами [18].

Борьба с производством и употреблением табака имеет решающее значение в профилактике рака легких. По мнению авторов [29] без борьбы против табака за период 1956–2015 гг. в Корею было бы, по оценкам, 392 116 случаев смерти от рака легких; из них 20% (78 925 смертей, из них 75 839 мужчин, 3086 женщин) были предотвращены благодаря борьбе против табака. Также, если предпринятые антитабачные меры по-прежнему будут иметь ожидаемый эффект, то в 2016–2100 годах будет предотвращено около 1,9 миллиона случаев смерти (1 579 515 мужчин, 320 856 женщин; 67% будущих смертей от рака легких). Если к 2025 году распространенность курения сократится до 10%, 5% или 0%, можно будет избежать дополнительных 97 432, 208 714 или 360 557 смертей с 2016 по 2100 соответственно.

Борьба с табаком в Австралии оказала значительное влияние на число людей, умирающих от рака легких. В течение столетия можно было бы предотвратить еще несколько сотен тысяч случаев смерти от рака легких, если бы в течение следующего десятилетия можно было достичь почти нулевой распространенности курения [46].

Уругвай, страна с одним из самых высоких показателей заболеваемости раком легких в мире, в 2005 году инициировал серию комплексных мер по борьбе с курением, что дало свои результаты. У мужчин стандартизированные по возрасту (мировые) показатели снизились с пикового значения 165,6 в 1995 году до 103,1 к 2014 году, что привело к снижению риска рака легких у мужчин, родившихся в 1970 году, на 70% по сравнению с началом 40-х годов. У женщин этот показатель неуклонно возрастал с 18,3 в 1991 году до 30,0 к 2014 году, с последовательным увеличением риска среди поколений женщин, родившихся в 1940–1960 годах. Однако, есть свидетельства снижения наблюдаемых показателей у женщин, родившихся недавно. Экстраполяция этих тенденций указывает на сокращение среднего числа новых случаев рака легких у мужчин к 2035 году на 8%, а у женщин - на 69% [7].

Доказано, что курение повышает риск рака легких в 5–10 раз при четкой зависимости доза-ответ [6,43,47]. Воздействие табачного дыма на окружающую среду среди некурящих увеличивает риск рака легких примерно на 20%. Риски для употребления марихуаны и кальяна, а также для новых электронных сигарет еще предстоит определить, и они станут важными областями для дальнейших исследований по мере расширения использования этих продуктов.

Анализ показателей заболеваемости, выживаемости и смертности в Италии в 2017 году показал снижение потребления табака среди мужчин (с

60% в 1960-х годах до 24% в 2017 году), что привело к снижению заболеваемости и смертности, а также к увеличению выживаемости. Среди женщин, хотя выживаемость немного улучшилась, заболеваемость и смертность росли. Скорее всего, это было связано с ростом курения среди женщин в 1970-х и 80-х годах. Серьезную обеспокоенность у политиков Италии вызывает ускоренный рост числа курящих женщин с 4,6 миллиона в 2016 году до 5,7 миллиона в 2017 году по сравнению со снижением среди мужчин (с 6,9 до 6 миллионов), что требует немедленной разработки целевых стратегий по сокращению потребления табачных изделий среди женщин [53].

Авторы сравнили фактор риска курения сигарет, приводящий к раку легкого в западных и азиатских странах. Были анализированы данные о годовом потреблении табака, показателях смертности от рака легких в зависимости от статуса курения в каждой стране [30]. У нынешних курильщиков в азиатских странах был выявлен значительно больший риск смерти от рака легких, чем у некурящих, с относительными рисками (ОР) от 4,0 до 4,6 для корейцев, от 3,7 до 5,1 для японцев и от 2,4 до 6,5 для китайцев. Хотя значительно больший риск рака легких присутствовал среди нынешних курильщиков в азиатских странах, ОР в азиатских странах были намного ниже, чем в западных странах (диапазон от 9,4 до 23,2). Парадокс курения определенно существует, и он зависит от эпидемиологических характеристик, таких как количество курящих, возраст начала курения и использование отфильтрованного или мягкого табака.

Рост заболеваемости РЛ в разных странах мира аналогичен изменениям в потреблении сигарет, при этом оказалось, что риск заболеть РЛ не уменьшается при переходе на фильтры или сигареты с низким содержанием смол и никотина. Авторы этой работы считают, что около трети всех случаев смертия является предотвратимой причиной и связано с курением сигарет. Приблизительно 85% случаев заболевания являются следствием курения, а дополнительная доля вызвана пассивным курением у некурящих [60]. Результаты опроса здоровых людей в проспективном общенациональном исследовании свидетельствовали, что большая часть респондентов знает, что рак легких - опасное для жизни заболевание, вызывается употреблением табака и ассоциируется с образом жизни, но не могут отказаться от пагубной привычки [37].

Появляющиеся эпидемиологические данные дают новый взгляд на риски для здоровья от употребления бездымного табака по сравнению с рисками, связанными с курением сигарет. Оценки данных в США, демонстрируют четкую разницу риска смертности между современными продуктами и сигаретами. У курильщиков сигарет был повышен общий риск смертности, в то время как у пользователей бездымного табака неизменно был более низкий риск смертности. Риск смертности от рака легких исключительно у курильщиков сигарет был выше примерно в 12 раз по сравнению с теми, кто никогда не употреблял табак [23].

В нескольких работах показана взаимосвязь возникновения специфических гистологических типов рака легких со статусом курения сигарет. Так, в

индийском проспективном исследовании, аденокарцинома (63%) была преобладающей гистологической формой у никогда не куривших, как среди мужчин ($p = 0,02$), так и женщин ($p = 0,001$). Кроме того, 84,9% сельских и 76,1% городских женщин, которые никогда не курили, подтвердили о воздействии на них загрязнения воздуха внутри помещений (пассивное курение, топливо, используемое для приготовления пищи) [20].

Некоторые метаболические и генетические исследования показали, что риск специфических гистологических типов рака легких варьируется в зависимости от курения сигарет и ожирения. Аденокарцинома была более распространенной среди всех подгрупп населения в северо-центральной части Кентукки, где курение и ожирение менее распространены. В то же время плоскоклеточный, мелкоклеточный и другие типы чаще встречались в сельской Аппалачи, где курение и ожирение более распространены, а также в некоторых городских районах с высоким уровнем бедности [17].

Асбест является важным химическим веществом, которое, как доказано, способствует канцерогенезу. На основании имеющихся эпидемиологических данных авторы этой работы пришли к выводу, что воздействие асбеста вследствие вдыхания его при работе с черепицей в процессе строительства повышает риск развития рака легких [10].

Рыболовство, оптовая торговля и строительство были определены в качестве отраслей высокого риска, при этом как минимум 5% сотрудникам в них был установлен диагноз рака [62].

Правительствами отдельных государств инициируются дополнительные исследования химических характеристик возможных токсикантов и механизмов канцерогенеза РЛ, связанных с угольной промышленностью и загрязнением воздуха продуктами горения [36].

Так, национальное ретроспективное исследование причин смерти, в Китайской Народной Республике показало высокую корреляцию между смертностью от рака легких и угольными шахтами, особенно среди местных женщин и жителей старше 35 лет в некоторых городах (Лайбинь, Шуанлун и Лунчан) провинции Сюань-Вэй.

Морфологический тип опухоли

В научных публикациях, включенных в обзор, анализ данных проводился по наиболее часто наблюдаемым гистологическим типам опухоли – плоскоклеточный, мелкоклеточный рак и аденокарцинома с распределением их по возрастам, полу и этнической принадлежности.

Современная табачная индустрия не стоит на месте и постоянно модифицирует сигареты и другие продукты для ингаляций, с чем ученые связывают и изменение гистологических типов рака [22].

Как уже указывалось ранее [20,59] аденокарцинома (63%) была преобладающей гистологической формой у никогда не куривших, как среди мужчин ($p = 0,02$), так и женщин ($p = 0,001$). Исследование авторов в штате Кентукки показало связь плоскоклеточного и мелкоклеточного типов рака с высоким уровнем бедности,

неправильным питанием и регистрировались чаще в сельской местности, где более распространены курение и ожирение. Напротив, аденокарцинома была более распространенной среди всех подгрупп населения в северо-центральной части Кентукки, где курение и ожирение менее распространены.

Согласно данным Национального Центра проблем формирования здорового образа жизни 90% рака трахеи, бронхов и легких относится к четырем основным гистологическим типам. Из них плоскоклеточный рак (45-55%) встречается в основном у мужчин. Аденокарцинома встречается с частотой с 15-20%. Мелкоклеточный или анапластический рак легкого устанавливается с 25% и крупноклеточный рак – до 10% [2].

В 2018 г. 85% из всех диагностированных с раком легких в Республике Казахстан имели немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Половина (50%) всех пациентов с НМРЛ были диагнозом III-IV стадии [31].

В работе *Kinoshita F.L., Ito Y., Nakayama T.* представлено, что показатели заболеваемости плоскоклеточным раком и мелкоклеточным раком в Осаке (Япония) за почти сорокалетний период (1975-2012 гг.) значительно снизились для обоих полов, тогда как заболеваемость аденокарциномой значительно увеличилась у почти всех возрастных групп обоих полов [33].

В Соединенных Штатах уровень заболеваемости раком легких в целом снижается. Исследование тенденции заболеваемости по гистологическому типу и демографическим характеристикам выявило снижение частоты плоскоклеточного и мелкоклеточного рака с 1990-х годов, особенно среди мужчин. Показатели аденокарциномы возросли в течение 2006–2010 годов среди всех этнических и половых групп, в том числе среди молодых женщин [35].

По данным других исследователей из США у лиц белой популяции с 1987 года мелкоклеточная карцинома встречалась с большей частотой, чем в популяции чернокожих [8]. Чернокожие женщины были единственной группой, чья заболеваемость аденокарциномой поднялась с 2012 г. (-5,0% [95% ДИ - 13,0% и 3,7%]). В период с 1974 по 2015 г. среди чернокожих мужчин и женщин наблюдалась более высокая частота плоскоклеточного рака, чем среди белых мужчин и женщин. Такие же результаты получены в исследовании в Бразилии, у некурящих ($p < 0,001$), молодых женщин ($p < 0,001$), черной расы ($p < 0,001$) чаще регистрировалась аденокарцинома или мелкоклеточный рак легкого ($p < 0,001$) [25].

Другие исследователи обнаружили, что плоскоклеточная карцинома регистрируется у жителей городов, тогда как аденокарцинома чаще всего в сельских округах. Кроме того, у чернокожих мужчин заболеваемость раком легких увеличилась по сравнению с белыми и латиноамериканцами, в то время как среди белых женщин в возрасте до 55 лет, частота плоскоклеточного рака и аденокарциномы была выше у чернокожих [26]. Полученные результаты могут оказать существенное влияние на реализацию программ по прекращению курения и скринингу на рак легких.

Оценка показателей выживаемости

Термин «условное выживание» используется для описания возможности динамического выживания с учетом изменения риска выживания, которое происходит с продолжительностью жизни. В большинстве проанализированных работ отмечаются лучшие показатели выживаемости от РЛ у женщин, чем у мужчин.

Более низкую выживаемость у мужчин с немелкоклеточным раком легких выявили в многомерном эпидемиологическом анализе, проведенном в Австралии [66]. Авторами другой работы из Тайваня оценена пятилетняя выживаемость пациентов немелкоклеточным РЛ 1 стадии в зависимости от метода лечения: у лиц, перенесших лобэктомию, сублобарную резекцию, облучение и наблюдение она составила 80,3, 72,0, 40,8 и 19,6% соответственно. 3-летняя выживаемость этих же пациентов составила 91,7, 86,4, 77,0 и 58,2% соответственно. Пациенты, перенесшие лобэктомию, имели более высокие показатели выживаемости по сравнению с сублобарной резекцией [63].

Очень мало данных о выживаемости при раке легких у пациентов из развивающихся стран. Так, в больнице штата Паханг, Малайзия у пациентов с немелкоклеточным раком легких 3 и 4 стадий заболевания общая медиана выживаемости составила всего 18 недель. Среди пациентов, получавших лечение, 1- и 2-летняя выживаемость составляли 27% и 15% соответственно [28].

В штате Невада общая пятилетняя выживаемость составила 12,3% (95% ДИ: 11,5–13,1) для мужчин и 18,9% (95% ДИ: 17,9–19,9) для женщин. По сравнению со случаями в Северо-западной Неваде, у пациентов в Южной Неваде показатели были равны 9% (ОР: 1,09; 95% ДИ: 1,04–1,14) и 10% (ОР: 1,10; 95% ДИ: 1,02–1,19) и они соответственно имели более высокий риск смерти от РЛ. Существует значительный разброс в показателях выживаемости по географическим регионам. Шансы не получить хирургическое лечение при потенциально излечимых типах опухолей у пациентов Южной Невады были на 67% выше, чем у жителей Северо-западных районов Невады (ОШ 1,67; 95% ДИ: 1,30–2,13) [17]. Такие же результаты приводятся и в испанском когортном исследовании. Географические различия в выживаемости наблюдались между двумя регионами: 35% против 26% через 1 год после постановки диагноза, которые, по мнению авторов, частично обусловлены поздними сроками установления диагноза рака и использованием менее эффективных терапевтических стратегий [49].

В исследовании CONCORD-2 авторами была оценена выживаемость для пациентов с диагнозом РЛ в 37 штатах США между 2001 и 2003 и между 2004 и 2009 годами через 1, 3 и 5 лет после установления диагноза по расам. Результаты показали, что пятилетняя выживаемость увеличилась с 16,4% (95% доверительный интервал, 16,3%–16,5%) для пациентов, диагностированных в 2001–2003 гг., до 19,0% (18,8%–19,1%) для диагностированных в 2004–2009 гг. государства и среди как черных, так и белых. В период с 2004 по 2009 годы 5-летняя выживаемость пациентов

была ниже среди чернокожих (14,9%), чем среди белых (19,4%), и варьировалась по штатам от 14,5% до 25,2%. В динамике авторы отмечают рост показателей выживаемости при раке легкого между периодами 2001–2003 и 2004–2009 гг., но они все еще оставались низкими, особенно среди чернокожих и существенно различались между штатами [57].

Результаты систематического обзора 17 исследований, проведенного с целью оценки выживаемости при раке легких у никогда не куривших лиц показали, что пациенты с РЛ, которые никогда не курят, живут дольше, чем курящие или бывшие курильщики. Рак легких у никогда не куривших людей отличается тем, что чаще встречается у женщин, диагностируется на более поздних стадиях, и, преобладающим гистологическим типом является аденокарцинома [13].

Согласно данным Осакинского онкологического регистра (Япония), у пациентов, диагностированных в период между 1975 и 2007 годами доля аденокарциномы и 5-летняя относительная выживаемость увеличились для обоих полов [32].

В Рабате (Марокко) наиболее распространенным патологическим типом была аденокарцинома (40,2%) с последующей плоскоклеточной карциномой (31,9%), большинство случаев было диагностировано на IV стадии (52%). Стандартизованный по возрасту коэффициент заболеваемости составлял 25,1 и 2,7 на 100 000 мужчин и женщин соответственно, а общая наблюдаемая выживаемость через 1 и 5 лет составляла 31,7% и 3,4% соответственно. Клиническая стадия заболевания была единственным независимым предиктором выживания [34].

Самые высокие значения выживаемости в южных штатах и самые низкие показатели в основном в северо-восточных штатах. Усилия по обеспечению своевременного и надлежащего лечения пациентов должны уменьшить различия в выживаемости в зависимости от расы и состояния [13].

В 2007 году 5-летняя распространенность среди мужчин все еще оставалась выше, чем у женщин. Тем не менее, если прошлые тенденции сохранятся, ожидается, что в 2017 году 5-летняя распространенность рака легких среди женщин в штате Новый Южный Уэльс (Австралия) превысит распространенность среди мужчин [61].

Во Франции в 2017 году, некоторые виды рака (включая рак легких, печени и поджелудочной железы) имели худший прогноз (5-летняя выживаемость \leq 33%) [9].

Показатель пятилетней выживаемости больных с РЛ в Австралии был значительно хуже у мужчин по сравнению с женщинами [67].

Проводимые меры по обеспечению своевременного и надлежащего лечения всех пациентов должны уменьшить различия в выживаемости в зависимости от расы, стадии болезни и состояния пациентов.

Заключение.

Таким образом, рак легких продолжает занимать лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. Заболеваемость населения раком легких имеет четкую

корреляцию со статусом курения. Многие авторы отмечают рост курения среди женщин в последние годы и прогнозируют рост распространенности рака у них. Наряду с курением табачных изделий риск заболевания РЛ возрастает при загрязнении канцерогенами окружающей и производственной среды. У женщин чаще регистрируется аденокарцинома и показатель пятилетней выживаемости с раком легких выше, чем у мужчин. Целенаправленные усилия правительств государств по контролю за хорошо установленными факторами риска должны оказать наибольшее влияние на снижение бремени рака легких.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Литература:

1. Немченко А.С., Фурса Л.И. Исследование социально-эпидемиологических показателей злокачественными новообразованиями трахеи, бронхов и легких в Украине // Управление, экономика и обеспечение качества. 2014, №4 (Т.36), С. 47-52.
2. Нургазиев К.Н., Жылкайдарова А.Ж., Нургалыев Н.С., Нерсесов А.В., Ахметжанов О.Т., Ишкинин Е.И. Профилактика наиболее распространенных злокачественных новообразований. Методические рекомендации Национального Центра проблем формирования здорового образа жизни. Алматы, 2014, С.8-9.
3. Статистический сборник "Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организации здравоохранения в 2018г". Издательский дом «Глобус», Алматы, 2018. С.288-291.
4. Abbey E. Poirier, Yibing Ruan, Stephen D. Walter, Eduardo L. Franco, Paul J. Villeneuve, Will D. King, Karena D. Volesky, Dylan E. O'Sullivan, Christine M. Friedenreich, Darren R. Brenner, On behalf of the ComPARE Study Team. The future burden of cancer in Canada: Long-term cancer incidence projections 2013–2042 // Cancer Epidemiology. Volume 59, April 2019, Pages 199-207.
5. Alberg A.J., Brock M.V., Ford J.G., Samet J.M., Spivack S.D. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e1S-e29S.
6. Alberg A.J. Cancer: Epidemiology of Lung Cancer // Encyclopedia of Human Nutrition Encyclopedia of Human Nutrition (Third Edition) 2013, Pages 259-264.
7. Alonso R., Piñeros M., Laversanne M., Musetti C., Garau M., Barrios E., Bray F. Lung cancer incidence trends in Uruguay 1990–2014: An age-period-cohort analysis. // Cancer Epidemiology. Volume 55, August 2018, P.17-22.
8. Anna May Suidan, Laila Roisman, Anna Belliovski Rozenblum, Maya Ilouze, Elizabeth Dudnik, Alona Zer, Nir Peled. Lung Cancer in Young Patients: Higher Rate of Driver Mutations and Brain Involvement, but Better Survival. Journal of Global Oncology, no. 5 (December 01, 2019) 1-8.
9. Anne Cowppli-Bony, Marc Colonna, Karine Ligier, Valérie Jooste, Gautier Defosse, Alain Monnereau, le Réseau Francim. Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence // Bulletin du Cancer Volume 106, Issues 7–8, July–August 2019, Pages 617-634.
10. Beuy Jooba, Viroj Wiwanitkit. Increased chances of developing cancer due to inhalation of asbestos from roof tile // The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis 2019, 68:192–193.
11. Boloker G., Wang C., Zhang J. Updated statistics of lung and bronchus cancer in United States // J Thorac Dis 2018;10:1158-61.
12. Casal-Mouriño A., Valdés L., Barros-Dios J.M., Ruano-Ravina A. Lung cancer survival among never smokers // Cancer Lett. 2019 Jun 1;451:142-149.
13. Cassie L. Odahowski, James R. Hébert, Jan M. Eberth. Regional variation in lung and bronchus cancer survival in the US using mortality-to-incidence ratios // Spatial and Spatio-temporal Epidemiology Volume 26, August 2018, Pages 107-112.
14. Chen W., Zhang S., Zou X. Evaluation on the incidence, mortality and tendency of lung cancer in China // Thorac Cancer. 2010 May;1(1):35-40.
15. Chen W.Q., Zuo T.T., Zheng R.S., Zeng H.M., Zhang S.W., He J. Lung cancer incidence and mortality in China in 2013 // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2017 Oct 23;39(10):795-800.
16. Chima A. Osuoha, Karen E. Callahan, Carmen P. Poncec, Paulo S. Pinheiro. Disparities in lung cancer survival and receipt of surgical treatment // Lung cancer (Amsterdam, Netherlands), 2018, Vol: 122, Page: 54-59.
17. Christian W. Jay, Nathan L. Vanderford, Jaclyn McDowell, Bin Huang, Eric B. Durbin, Kimberly J. Absher, Courtney J. Walker, Susanne M. Arnold. Spatiotemporal Analysis of Lung Cancer Histological Types in Kentucky, 1995–2014 // Cancer Control. 2019 April. Volume 26: 1-8.
18. Christina Bruder, Jean-Luc Bulliard, Simon Germann, Isabelle Konzelmann, Murielle Bochud, Magali Leyvraz, Arnaud Chiolerio. Estimating lifetime and 10-year risk of lung cancer // Prev Med Rep. 2018 Sep; 11: 125–130.
19. Das A., Krishnamurthy A., Ramshankar V., Sagar T.G., Swaminathan R. The increasing challenge of never smokers with adenocarcinoma lung: Need to look beyond tobacco exposure // Indian J Cancer. 2017 Jan-Mar;54(1):172-177.
20. Dela Cruz C.S., Tanoue L.T., Matthay R.A. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention // Clin Chest Med. 2011 Dec;32(4):605-44.
21. Dresler C. The changing epidemic of lung cancer and occupational and environmental risk factors // Thorac Surg Clin. 2013 May;23(2):113-22.
22. Fisher M.T., Tan-Torres S.M., Gaworski C.L., Black R.A., Sarkar M.A. Smokeless tobacco mortality risks: an analysis of two contemporary nationally representative longitudinal mortality studies // Harm Reduct J. 2019 Apr 11;16(1):27.
23. Francisco Torres-Avilés, Tomás Moraga, Loreto Núñez, Gloria Icaza. Lung cancer mortality trends in Chile

and six-year projections using Bayesian dynamic linear models // *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2015.31(9):1-7.

24. German R.R., Fink A.K., Heron M., Stewart S.L., Johnson C.J., Finch J.L., Yin D. Accuracy of Cancer Mortality Study Group. The accuracy of cancer mortality statistics based on death certificates in the United States // *Cancer Epidemiol.* 2011 Apr;35(2):126-31.

25. Guilherme Jorge Costa, Maria Júlia Gonçalves de Mello, Carlos Gil Ferreira, Anke Bergmann, Luiz Claudio Santos Thuler. Lung Cancer Increased incidence, morbidity and mortality rates for lung cancer in women in Brazil between 2000 and 2014: An analysis of three types of sources of secondary data Author links open overlay panel // *Lung Cancer* Volume 125, November 2018, Pages 77-85.

26. Hong S., Mok Y., Jeon C., Jee S.H., Samet J.M. Tuberculosis, smoking and risk for lung cancer incidence and mortality // *Int J Cancer.* 2016 Dec 1;139(11):2447-55.

27. Houston K.A., Mitchell K.A., King J., White A., Ryan B.M. Histologic Lung Cancer Incidence Rates and Trends Vary by Race/Ethnicity and Residential County // *J Thorac Oncol.* 2018 Apr;13(4):497-509.

28. How S.H., Ng T.H., Kuan Y.C., Jamalludin A.R., Fauzi A.R. Survival of lung cancer patients in a resource-limited country // *Asia Pac J Clin Oncol.* 2015 Sep;11(3):221-7.

29. Ji Young Park, Seung Hun Jang The annual 2012 report Epidemiology of Lung Cancer in Korea: Recent Trends. *Tuberc Respir Dis* 2016;79:58-69.

30. Jung K.J., Jeon C., Jee S.H. The effect of smoking on lung cancer: ethnic differences and the smoking paradox // *Epidemiol Health.* 2016 Dec 20;38:e2016060.

31. Kaidarova D.R., Dushimova Z.D., Orazgalieva M.G., Shatkovskaya O.A., Satbaeva E.B. Algorithm of molecular genetic testing for lung cancer in the Republic of Kazakhstan // *Oncology and Radiology of Kazakhstan*, №4 (54) 2019, p.10-11.

32. Kinoshita F.L., Ito Y., Morishima T., Miyashiro I., Nakayama T. Sex differences in lung cancer survival: long-term trends using population-based cancer registry data in Osaka, Japan // *Jpn J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;47(9):863-869.

33. Kinoshita F.L., Ito Y., Nakayama T. Trends in Lung Cancer Incidence Rates by Histological Type in 1975-2008: A Population-Based Study in Osaka, Japan // *J Epidemiol.* 2016 Nov 5;26(11):579-586.

34. Lachgar A., Tazi M.A., Afif M., Er-Raki A., Kebdani T., Benjaafar N. Lung cancer: Incidence and survival in Rabat, Morocco // *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* Volume 64, Issue 6, December 2016, P.391-395.

35. Lewis D.R., Check D.P., Caporaso N.E., Travis W.D., Devesa S.S. US lung cancer trends by histologic type // *Cancer.* 2014. Sep 15;120(18):2883-92.

36. Li J., Guo W., Ran J., Tang R., Lin H., Chen X., Ning B., Li J., Zhou Y., Chen L.C., Tian L., Huang Y. Five-year lung cancer mortality risk analysis and topography in Xuan Wei: a spatiotemporal correlation analysis // *BMC Public Health.* 2019 Feb 11;19(1):173.

37. Mao Y., Yang D., He J., Krasna M.J. Epidemiology of Lung Cancer // *Surg Oncol Clin N Am.* 2016 Jul;25(3):439-45.

38. Mazières J., Pujol J.L., Kalampalikis N., Bouvry D., Quoix E., Filleron T., Targowla N., Jodelet D., Millia J., Milleron B. Perception of lung cancer among the general

population and comparison with other cancers. // *J Thorac Oncol.* 2015 Mar;10(3):420-5.

39. Miranda-Filho A., Piñeros M., Bray F. The descriptive epidemiology of lung cancer and tobacco control: a global overview 2018 // *Salud Publica Mex.* 2019 May-Jun;61(3):219-229.

40. Mirjana Nedović-Vuković, Dragan Laušević and Goran Trajković Lung cancer mortality in Montenegro, 1990 to 2015 // *Croat Med J.* 2019 Feb; 60(1): 26–32.

41. Narjust Duma, Rafael Santana-Davila, Julian R. Molina None-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment // *Mayo Clin Proc.* n August 2019;94(8):1623-1640.

42. Nyhan M.M., Rice M., Blomberg A., Coull B.A., Garshick E., Vokonas P., Schwartz J., Gold D.R., Koutrakis P. Associations between ambient particle radioactivity and lung function. // *Environ Int.* 2019 Sep;130:104795.

43. Paolo Boffetta1 - Classic Epidemiology of Lung Cancer // *IASLC Thoracic Oncology (Second Edition).* 2018, Pages 1-8.e3.

44. Pastorino U., Sverzellati N., Sestini S., Silval M., Sabia F., Boerid M., Cantarutti A., Sozzid G., Corrao G., Marchianò A. Ten-year results of the Multicentric Italian Lung Detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening. // *European Journal of Cancer* Volume 118, September 2019, Pages 142-148.

45. Patel M.I., McKinley M., Cheng I., Haile R., Wakelee H., Gomez S.L. Lung cancer incidence trends in California by race/ethnicity, histology, sex, and neighborhood socioeconomic status: An analysis spanning 28 years // *Lung Cancer.* 2017 Jun;108:140-149.

46. Qingwei Luo, Julia Steinberga, Dianne L. O'Connell, Xue Qin Yu, Michael Caruana, Stephen Wade, Francesca Pesola, Paul B. Groganbe, Anita Dessaix, Becky Freeman, Sally Dunlop, Peter Sasieni, Tony Blakely, Emily Banks, Karen Canfell Lung Cancer Lung cancer mortality in Australia in the twenty-first century: How many lives can be saved with effective tobacco control? // *Lung Cancer* Volume 130, April 2019, Pages 208-215.

47. Qingwei Luo, Xue Qin Yu, Stephen Wade, Michael Caruana, Francesca Pesola, Karen Canfell, Dianne L. O'Connell. Lung Cancer Lung cancer mortality in Australia: Projected outcomes to 2040 // *Lung Cancer* Volume 125, November 2018, Pages 68-76.

48. Rafiemanesh H., Mehtarpour M., Khani F., et al. Epidemiology, incidence and mortality of lung cancer and their relationship with the development index in the world // *J Thorac Dis.* 2016;8:1094-102.

49. Ramírez-Tirado L.A., Uribe-Ortiz C.E., Arrieta O., Tirado-Gómez L.L. Lung cancer mortality and municipal marginalization in Mexico, 1998-2016 // *Salud Publica Mex.* 2019;61:249-256.

50. Rodríguez-Barranco M., Salamanca-Fernández E., Fajardo M.L., Bayo E., Chang-Chan Y.L., Expósito J., García C., Tallón J., Minicozzi P., Sant M., Petrova D., Luque-Fernandez M.A., Sánchez M.J. Patient, tumor, and healthcare factors associated with regional variability in lung cancer survival: a Spanish high-resolution population-based study // *Clin Transl Oncol.* 2019 May;21(5):621-629.

51. Salhab H.A., Fares M.Y., Khachfe H.H., Khachfe H.M. Epidemiological Study of Lung Cancer Incidence in Lebanon. *Medicina (Kaunas).* 2019 May 28;55(6).

52. Schabath M.B., Cress D., Munoz-Antonia T. Racial and Ethnic Differences in the Epidemiology and Genomics of Lung Cancer // *Cancer Control*. 2016 Oct;23(4):338-346.
53. Schwartz A.G., Cote M.L. Epidemiology of Lung Cancer // *Adv Exp Med Biol*. 2016;893:21-41.
54. Seijo L.M., Peled N., Ajona D., Boeri M., Field J.K., Sozzi G., Pio R., Zulueta J.J., Spira A., Massion P.P., Mazzone P.J., Montuenga L.M. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges // *Journal of Thoracic Oncology*. 2019. Mar; 14(3):343-357.
55. She J., Yang P., Hong Q., Bai C. Lung cancer in China: challenges and interventions // *Chest*. 2013 Apr;143(4):1117-1126.
56. Sun K.X., Zheng R.S., Zeng H.M., Zhang S.W., Zou X.N., Gu X.Y., Xia C.F., Yang Z.X., Li H., Chen W.Q., He J. The incidence and mortality of lung cancer in China, 2014 // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2018 Nov 23;40(11):805-811.
57. Thomas B. Richards, Jane S. Henley, Mary C. Puckett, Hannah K. Weir, Bin Huang, Thomas C. Tucker, Claudia Allemani Lung cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study // *ACS Journals Volume 123*, 2017 Pages 5079-5099
58. Trama A., Boffi R., Contiero P., Buzzoni C., Pacifici R., Mangone L. AIRTUM Working Group. Trends in lung cancer and smoking behavior in Italy: an alarm bell for women. // *Tumori*. 2017 Nov 23;103(6):543-550.
59. Warren G.W., Cummings K.M. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013:359-64.
60. Winkler V., Mangolo N.J., Becher H. Lung cancer in South Africa: a forecast to 2025 based on smoking prevalence data // *BMJ Open*. 2015 Mar 17;5(3):e006993.
61. Xue Qin Yu, Clare Kahn, Qingwei Luo, Freddy Sitas, Dianne L.O'Connell Lung cancer prevalence in New South Wales (Australia): Analysis of past trends and projection of future estimates // *Cancer Epidemiology Volume 39*, Issue 4, August 2015, Pages 534-538.
62. Ya-Yuan Hsu, Chyi-Huey Bai, Chung-Ching Wang, Wei-Liang Chen, Wei-Te Wu, Ching-Huang Lai. Health Disparities of Employees in Taiwan with Major Cancer Diagnosis from 2004 to 2015: A Nation and Population-Based Analysis // *Int J Environ Res Public Health*. 2019, Jun 4;16(11).
63. Yicheng Liang, Xiaoxi Fan, Yunpeng Bai, Dejian Huang, Chunlu Yang. Conditional survival analysis of four treatment strategies for patients with stage I non-small cell lung cancer // *Oncol Lett*. 2019 Aug; 18(2): 1089–1098.
64. Yu Jie Zhong, Yi Feng Wen, Hai Ming Wong, Guosheng Yin, Ruitao Lin, and Shuan Ying Yang Trends and Patterns of Disparities in Burden of Lung Cancer in the United States, 1974-2015 // *Front Oncol*. 2019; page 9.
65. Zahra T. Ghamari Prevalence of lung cancer in Isfahan Province, Iran // *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. Volume 30, Issue 2, June 2018, Pages 57-59.
66. Zhong Y.J., Wen Y.F., Wong H.M., Yin G., Lin R., Yang S.Y. Trends and Patterns of Disparities in Burden of Lung Cancer in the United States, 1974-2015 // *Front Oncol*. 2019 May 31;9:404.
67. Zoe Wainer, Gavin M. Wright, Karla Gough, Marissa G.Daniels, Prudence A.Russell, Peter Choong, Matthew Conron, David Ball, Benjamin Solomon. Sex-Dependent Staging in Non-Small-Cell Lung Cancer; Analysis of the Effect of Sex Differences in the Eighth Edition of the Tumor, Node, Metastases Staging System // *Clinical Lung Cancer Volume 19*, Issue 6, November 2018, P. e933-e944.

References:

1. Nemchenko A.S., Fursa L.I. Issledovanie sotsial'no-epidemiologicheskikh pokazatelei zlokachestvennykh novooobrazovaniyami trakhei, bronkhov i legkikh v Ukraine [Study of socio-epidemiological indicators of malignant neoplasms of the trachea, bronchus and lung in Ukraine]. *Upravlenie, ekonomika i obespecheniye kachestva farmatsii* [Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy]. 2014, №4 (36), pp. 47-52 [in Russian].
2. Nurgaziev K.N., Jylkaidarova A.J., Nurgaliev N.S., Nersesov A.V., Ahmetzhanov O.T., Ishkinin E.I. *Profilaktika naibolee rasprostranennykh zlokachestvennykh novooobrazovaniy. Metodicheskie rekomendatsii Natsionalnogo tsentra problem formirovaniya zdorovogo obraza zhizni* [Prevention of the most common malignancies. Methodological recommendations of the National center for the formation of a healthy lifestyle]. Almaty, 2014, pp. 8-9. [in Russian].
3. *Statisticheskii sbornik "Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2018g"*. [Statistical digest "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of the healthcare organization in 2018"]. Globus Publishing House, Almaty, 2018. P.288-291. [in Russian].

Контактная информация:

Мұхамбетжан Аниса Жанболатқызы – магистрант 2-го года обучения по специальности «Общественное здравоохранение» Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 030019, г. Актөбе, ул. Маресьева, 68.

E-mail: a_nis_a@mail.ru

Телефон: +77083924335

Получена: 07 декабря 2019 / Принята: 05 февраля 2020 / Опубликовано online: 30 апреля 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.004

УДК 616-008

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Марина Р. Измайлович¹, <https://orcid.org/0000-0001-8128-4356>

Меруерт А. Газалиева¹,

Наталия Е. Глушкова², <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Ольга Ю. Дедова¹, Салтанат Т. Мендибай¹, Анна В. Скворцова¹

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

² НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Сезонные аллергические заболевания в настоящее время являются глобальной медико-социальной проблемой. На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения аллергических заболеваний является аллерген-специфическая иммунотерапия. Данный метод лечения воздействует на все патогенетические звенья аллергического процесса и обладает длительным профилактическим эффектом после завершения лечебных курсов.

Цель: Рассмотреть иммунологические механизмы аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с сезонными аллергическими заболеваниями по данным обзора литературы.

Стратегия поиска: Поиск источников был проведен в научных базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Science) и в электронных научных библиотеках (Google Академия, сайты периодических медицинских изданий стран СНГ, e-library.ru). Глубина поиска с 2008 по 2020 годы. Данные базы данных позволили выявить большое количество литературных источников, которые отбирались в соответствии с контекстом исследования. Из 119 литературных источников 102 публикации были отобраны. Критерии включения: в качестве аналитического материала для данной статьи были отобраны отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях; мета-анализы и систематические обзоры; публикации с полным текстом и в открытом доступе; статьи на русском и английском языках со статистически выверенными выводами. Критериями исключения стали статьи низкого методологического качества, не имеющие доказательной базы.

Результаты: В обзоре проанализированы результаты важнейших клинических исследований и различных схем проведения аллерген-специфической иммунотерапии. Эффект аллерген-специфической иммунотерапии реализуется через следующие основные иммунологические механизмы: инициация и поддержание перехода иммунологического ответа от Т-хелперов 2 типа к Т-хелпам 1 типа; в развитии данного механизма основную роль играют регуляторные Т-клетки, высвобождая иммунодепрессивные цитокины интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста, которые индуцируют выработку иммуноглобулинов G4. В основе данного процесса определяется смещение баланса между иммуноглобулином E и иммуноглобулином G4 в сторону усиления продукции последнего, что считается принципиально важным условием для успешной аллерген-специфической иммунотерапии и обеспечивает долгосрочную клиническую толерантность.

Выводы: На сегодняшний день аллерген-специфическая иммунотерапия является наиболее эффективным и безопасным методом лечения сезонных аллергических заболеваний. Успешные исследования в области определения биомаркеров аллерген-специфической иммунотерапии дают большие перспективы для активного предотвращения различного спектра аллергических заболеваний и их осложнений.

Ключевые слова: Аллерген-специфическая иммунотерапия, поллиноз, сезонный аллергический ринит, специфический иммуноглобулин E, специфический иммуноглобулин G4, интерлейкин-10.

Abstract

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE EFFECTIVENESS OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY. LITERATURE REVIEW.

Marina R. Izmailovich¹, <https://orcid.org/0000-0001-8128-4356>

Meruert A. Gazalieva¹,

Natalia E. Glushkova², <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Olga Yu. Dedova¹, Saltanat T. Mendybay¹, Anna V. Skvortsova¹

¹ NPJSC «Medical University of Karaganda», Karaganda, Republic of Kazakhstan;

² NPJSC «Medical University of Semey», Semey, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Seasonal allergic diseases are currently a global medical and social problem. To date, the most effective method of treating allergic diseases is allergen-specific immunotherapy. This treatment method affects all pathogenetic links of the allergic process and has a long preventive effect after completion of treatment courses.

Objective: To consider the immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy in patients with seasonal allergic diseases according to a literature review.

Search strategy: The search for sources was carried out in scientific databases of evidence-based medicine (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Science) and in electronic scientific libraries (Google Academy, websites of medical periodicals of countries CIS, e-library.ru). Depth of search from 2008 to 2020. The database data revealed a large number of literary sources, which selected in accordance with the context of the study. Of the 119 literary sources, 102 publications selected. Inclusion criteria: as an analytical material for this article, reports on randomized and cohort studies were selected; meta-analyzes and systematic reviews; full-text and publicly available publications; Articles in Russian and English with statistically verified conclusions. The exclusion criteria were articles of low methodological quality that did not have evidence.

Results: The review analyzed the results of the most important clinical trials and various schemes of allergen-specific immunotherapy. The allergen-specific immunotherapy effect realized through the following main immunological mechanisms: initiation and maintenance of the transition from T-helper 2 to T-helper 1 immunological response, in the development of which regulatory T- cells played the main role, releasing immunosuppressive cytokines interleukin -10 and transforming growth factor, which induce production immunoglobulin G4. The basis of this process is the shift in the balance between immunoglobulin E and immunoglobulin G4 in the direction of enhancing the production of the latter, which considered a fundamentally important condition for successful allergen-specific immunotherapy and provides long-term clinical tolerance.

Conclusions: To date, allergen-specific immunotherapy is the most effective and safe method of treating seasonal allergic diseases. Successful studies in the determination of allergen-specific immunotherapy biomarkers provide great prospects for the active prevention of a wide range of allergic diseases and their complications.

Key words: *Allergen-specific immunotherapy, hay fever, seasonal allergic rhinitis, specific immunoglobulin E, specific immunoglobulin G4, interleukin-10.*

Түйіндеме

АЛЛЕРГЕНГЕ ТӘН ИММУНОТЕРАПИЯ ТИІМДІЛІГІНІҢ ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Марина Р. Измайлович¹, <https://orcid.org/0000-0001-8128-4356>

Меруерт А. Газалиева¹,

Наталия Е. Глушкова², <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Ольга Ю. Дедова¹, Салтанат Т. Мендибай¹, Анна В. Скворцова¹

¹ «Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

² «Семей қаласының медициналық университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Маусымдық аллергиялық аурулар қазіргі уақытта ғаламдық медициналық және әлеуметтік проблема болып табылады. Бүгінгі күні аллергиялық ауруларды емдеудің ең тиімді әдісі - аллергияға тән иммунотерапия. Бұл емдеу әдісі аллергиялық процестің барлық патогенетикалық байланыстарына әсер етеді және емдеу курстарын аяқтағаннан кейін ұзақ профилактикалық әсерге ие.

Мақсаты: Әдебиеттерге сәйкес маусымдық аллергиялық аурулары бар науқастарда аллергияға тән иммунотерапияның иммунологиялық механизмдерін қарастыру.

Іздеу стратегиясы: Дәлелді медицинаның ғылыми мәліметтер базасында (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, Сохран кітапханасы, SpringerLink, Web of Science) және электронды ғылыми кітапханаларда (Google академиясы, елдердің медициналық мерзімді басылымдарының веб-сайттары) жүргізілді. ТМД, e-library.ru). 2008 жылдан бастап 2020 жылға дейін іздеу тереңдігі. Деректер базасында зерттеу мәтініне сәйкес таңдалған көптеген әдеби көздер анықталды. 119 әдеби көздің ішінен 102 басылым іріктеліп алынды. Қосу критерийлері: осы мақаланың аналитикалық материалы ретінде рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер таңдалды; мета-анализдер және жүйелік шолулар; толық мәтінді және көпшілікке қол жетімді басылымдар; Орыс және ағылшын тілдеріндегі статистикалық расталған тұжырымдары бар мақалалар. Шығару критерийлері дәлелдемелері жоқ төмен сапалы әдістемелік мақалалар болды.

Нәтижелер: шолуда ең маңызды клиникалық зерттеулердің нәтижелері және аллергияға тән иммунотерапия әртүрлі схемалары талданды. Аллергияға тән иммунотерапия әсері келесі негізгі иммунологиялық механизмдер арқылы жүзеге асырылады: 2 типті Т-көмекшілерінен иммунологиялық реакцияның 1 типтегі Т-гепаратқа өтуін бастау және қолдау; бұл механизмді дамытуда негізгі рөлді Т клеткалары атқарады, олар иммуносупрессивті цитокиндер интерлейкин-10 шығарады және G4 иммуноглобулиндерінің өндірілуіне ықпал ететін өсу факторын өзгертеді. Осы процестің негізінде иммуноглобулин E мен иммуноглобулин G4 арасындағы тепе-теңдік өзгерісі аллергияға тән иммунотерапияны сәтті өткізудің түбегейлі маңызды шарты болып саналатын және ұзақ мерзімді клиникалық төзімділікті қамтамасыз ететін соңғысының өндірісін арттыру бағытында анықталады.

Қорытындылар: Бүгінгі күні аллергияға тән иммунотерапия - бұл маусымдық аллергиялық ауруларды емдеудің ең тиімді және қауіпсіз әдісі. Аллергияға тән иммунотерапия биомаркерлерін табысты зерттеу аллергиялық аурулардың кең ассортименті мен олардың асқынуларының белсенді алдын-алуға үлкен мүмкіндіктер береді.

Түйінді сөздер: Аллергияға тән иммунотерапия, поллиноз, маусымдық аллергиялық ринит, ерекше иммуноглобулин E, ерекше иммуноглобулин G4, интерлейкин-10.

Библиографиялық ссылақ:

Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е., Дедова О.Ю., Мендыбай С.Т., Скворцова А.В. Иммунологические аспекты эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2020. 2 (Т.22). С. 38-48. doi:10.34689/SH.2020.22.2.004

Izmailovich M.R., Gazaliev M.A., Glushkova N.E., Dedova O.Yu., Mendybay S.T., Skvortsova A.V. Immunological aspects of the effectiveness of allergen-specific immunotherapy. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 2, pp. 38-48. doi:10.34689/SH.2020.22.2.004

Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е., Дедова О.Ю., Мендыбай С.Т., Скворцова А.В. Аллергияға тән иммунотерапия тиімділігінің иммунологиялық аспектілері. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 38-48. doi:10.34689/SH.2020.22.2.004

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сезонные аллергические заболевания в настоящее время являются глобальной медико-социальной проблемой [6, 95]. Особенностью последнего десятилетия явилась тенденция не только к росту заболеваемости, но и к формированию более тяжелых форм заболевания с расширением спектра сенсibilизации к неродственным аллергенам [49, 49]. Так, у 40–70% больных поллинозом обнаруживают аллергические реакции на пищевые продукты растительного происхождения, в том числе, не относящиеся к перекрестным аллергенам [10].

Среди факторов, влияющих на распространенность пыльцевой аллергии, наиболее значимыми являются климато-географические особенности, экологическая обстановка, уровень социально-экономического развития региона [1]. Семейный аллергоанамнез также существенно связан с развитием аллергического ринита (АР). Например, немецкое когортное исследование в 2015 году показало, что только положительный анамнез по АР и коморбидная ранняя экзема являются предикторами АР в возрасте до 20 лет [40].

Согласно статистическим данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), аллергией страдают около 40% населения нашей планеты [25, 28]. В настоящее время более 500 млн. человек страдают аллергическим ринитом во всем мире [32], в Соединенных штатах Америки в среднем 10–30% населения, в странах Европы – более 30% населения [11], в России 18-38% населения [9]. В Республике Казахстан ситуация с заболеваемостью аллергическим ринитом обстоит следующим образом: среди городских жителей 15-20%, сельских – 10-15% [8]. Причем все эти показатели растут в полном соответствии с мировыми тенденциями.

Пыльцевые аллергические риниты в Республике Казахстан имеют характерную особенность сенсibilизации к причинно-значимым аллергенам. В Республике Казахстан имеется тенденция усиления аллергизации в сторону сорных трав, а особенно полыни. Интенсивность сенсibilизации к данным аллергенам в миллион раз превышает таковую

отмечающуюся в Центральной Европе и Европейской части Российской Федерации [5]. Одним из наиболее распространенных аллергенов пыльцы в Европе и Северной Америке является трава тимотея [16].

Аллергический ринит значительно снижает качество жизни, влияя на посещаемость и успеваемость в школе и на работе [23]. Около 50–80% пациентов с АР сообщают о нарушении сна на фоне заболевания, что приводит к дневной усталости, снижению бдительности, неспособности сосредоточиться, депрессии и раздражительности [92]. На фоне аллергического ринита могут развиваться такие заболевания, как аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма, хронические синуситы, евстахииты, полипоз носа, серозный средний отит и другие заболевания дыхательных путей [57]. Самым распространенным осложнением аллергического ринита является бронхиальная астма (БА), ею страдают 10-20% детского и взрослого населения [29]. Наличие в анамнезе у ребенка аллергического ринита увеличивает риск развития бронхиальной астмы в три раза в возрасте 20-40 лет и в 4 раза в возрасте 12-20 лет [7].

В рекомендациях по ведению АР сообщается о подходе, который сочетает в себе обучение пациентов со специфическим исключением аллергенов, симптоматическую фармакотерапию и аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) [37]. Хотя медикаментозное лечение может помочь снизить частоту и тяжесть симптомов, АСИТ является единственной доступной в настоящее время терапией, которая может изменить течение заболевания [94].

На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения аллергического ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы и инсектной аллергии к жалящим насекомым является аллерген-специфическая иммунотерапия [1]. Данный метод лечения воздействует на все патогенетические звенья аллергического процесса и обладает длительным профилактическим эффектом после завершения лечебных курсов [39].

Парентеральные методы аллерген-специфической иммунотерапии разрабатывались еще с 1908 года, и

уже получили общепринятое признание во всем мире [44]. Однако использование пероральных методов в течение многих лет подвергалось сомнению в силу применения неочищенных вакцин [28]. И только в последние два десятилетия данные методы получили широкое распространение и использование на территории Европы [38, 41], и лишь последние несколько лет применяются в Казахстане. Тем не менее, подробных клинических исследований и сравнительного изучения эффективности различных методов АСИТ на территории Казахстана проведено незначительное количество и знания в данной области довольно скудны [39].

Цель: Рассмотреть иммунологические механизмы аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с сезонными аллергическими заболеваниями по данным обзора литературы.

Стратегия поиска:

Поиск источников был проведен в научных базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Science) и в электронных научных библиотеках (Google Академия, сайты периодических медицинских изданий стран СНГ, e-library.ru). Глубина поиска с 2008 по 2020 годы.

Данные базы данных позволили выявить большое количество литературных источников, которые отбирались в соответствии с контекстом исследования. Из 119 литературных источников 102 публикации были отобраны.

Критерии включения: в качестве аналитического материала для данной статьи были отобраны отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях; мета-анализы и систематические обзоры; публикации с полным текстом и в открытом доступе; статьи на русском и английском языках со статистически выверенными выводами.

Критериями исключения стали статьи низкого методологического качества, не имеющие доказательной базы.

Результаты поиска и их обсуждение.

Виды вакцин

На сегодняшний день разработано множество препаратов для аллерген-специфической иммунотерапии: немодифицированные вакцины; модифицированные вакцины – алергоиды; депо-вакцины (адсорбированные на различных переносчиках); рекомбинантные алергены [14, 31]. Изучение вакцин началось с использования немодифицированных алергенов, иммуногенность которых была обусловлена выработкой специфического иммуноглобулина G (IgG), обладающего блокирующей активностью в отношении иммуноглобулина E (Ig E) [88]. Однако, наравне с хорошим терапевтическим ответом, было отмечено частое развитие побочных эффектов в виде аллергических реакций. С 1980 года для аллерген-специфической иммунотерапии стали использоваться химически доработанные алергоиды с целью уменьшения побочных эффектов. Несмотря на снижение алергенных свойств, алергоиды обладают достаточно высокой иммуногенностью [24]. Обсуждалось, что IgG, индуцированные под

воздействием алергоидов, также обладают блокирующей способностью [70], однако в первоначальных исследованиях их функциональная блокирующая способность не была продемонстрирована. В исследовании *Aasbjerg и соавт.* показано, что IgE-блокировка была максимально индуцирована уже после первых 3 месяцев АСИТ с немодифицированными алергенами [15]. В исследовании *Reithofer*, в обоих случаях, АСИТ с алергоидом или с немодифицированными алергенами IgE-блокировка также присутствовала после 4 месяцев, но пока не достигала своего максимального уровня.

Развитие молекулярной алергодиагностики переориентировало исследователей на выяснение уникальной роли эффекторных клеток и изучение молекулярных механизмов аллергических процессов, что, в свою очередь, дало силу для разработки новых стратегий терапии [17, 18] и персонализированного подхода к АСИТ [55]. Фактически стали применяться высокодозированные препараты для АСИТ без высокого риска развития серьезных осложнений у пациентов.

В 2016 году было опубликовано первое клиническое исследование вакцины на основе рекомбинантного В-клеточного эпитопа при аллергии на пыльцу трав, демонстрирующее безопасность, эффективность и его иммунологические механизмы [34, 102]. Гипоалергенные вакцины на основе рекомбинантных В-клеточных эпитопов представляют собой гипоалергенные белковые структуры, способствующие производству Т-клетками иммуноглобулинов IgG, которые имеют свойство связываться с IgE-эпитопами алергена [48, 96].

В 2017 году были получены первые данные, свидетельствующие о том, что пассивная иммунизация двумя рекомбинантными человеческими моноклональными IgG4, специфичными для основного алергена (шерсть кошек) Fel d1, снижает аллергические симптомы аллергии на шерсть кошек [71, 101]. Данные результаты предоставляют важную информацию о механизмах АСИТ, демонстрируя, что алерген-специфических блокирующих IgG, достаточно для лечения аллергии [34].

Механизм развития АСИТ

АСИТ имеет несколько иммунологических механизмов развития [19, 85]. Механизмы включают в себя индукцию ранней десенсибилизации тучных клеток и базофилов [69, 77]; создание специфических регуляторных Т- и В-клеточных ответов [98]; регулирование алерген - специфических IgE, IgG4 и IgA [76, 80]; сокращение численности и активности эффекторных клеток в слизистой органов-мишеней, в том числе тучных клеток, базофилов [54], эозинофилов [51], а также уменьшение активности базофилов, циркулирующих в периферическом кровотоке [20]. Понимание механизмов, лежащих в основе индукции и устойчивости иммунологической толерантности, является ключевым моментом для выявления новых, более эффективных стратегий, адаптированных к индивидуальной схеме терапии, а также с целью определения прогностических биомаркеров клинического ответа.

На сегодняшний день, одним из основных известных механизмов, лежащих в основе развития иммунологической толерантности в результате применения АСИТ, является переключение иммунного ответа с продукции специфических иммуноглобулинов Е на выработку специфических иммуноглобулинов G4 [78]. Существует несколько механизмов опосредующих IgG- ответ. Во-первых, аллерген-специфические иммуноглобулины G предотвращают связывание иммуноглобулинов Е с тучными клетками и базофилами, что блокирует немедленное аллергическое воспаление [26]. Во-вторых, АСИТ-индуцированные аллерген-специфические блокирующие иммуноглобулины G мешают IgE-стимулированной презентации аллергена Т-клеткам и, таким образом, уменьшают аллерген-специфическую активацию Т-клеток и выработку воспалительных цитокинов [102]. Таким образом, аллергенспецифический иммуноглобулин G уменьшает опосредованное Т-клетками аллергическое воспаление и, наиболее вероятно, также активацию эозинофилов. В-третьих, было обнаружено, что повышение аллерген-специфической продукции иммуноглобулина Е при контакте с аллергеном снижается у пациентов, которые получали АСИТ и продуцировали аллерген-специфический иммуноглобулин G, и было высказано предположение, что АСИТ-индуцированный аллерген-специфический иммуноглобулин G может предотвращать активацию аллерген-специфической продукции иммуноглобулина Е [67, 102]. Последний механизм может играть важную роль для долгосрочных эффектов АСИТ через несколько лет после отмены, но в этом контексте могут быть важны и устойчивые к аллергену уровни иммуноглобулина G4 [34, 47].

Действительно, ранний воспалительный ответ характеризуется IgE-опосредованным высвобождением гистамина из активированных тучных клеток [41], что приводит к повышению выделения провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [29]. Реакция поздней фазы основана на высвобождении иных медиаторов, таких как лейкотриены. К тому же, в крови больных аллергическим ринитом помимо повышения ЛТ, отмечалось увеличение циркулирующих лимфоцитов [101] и даже активация тромбоцитов [71].

АСИТ

Впервые описание клинической эффективности АСИТ было осуществлено Леонардом Нуном уже в 1911 году, который производил подкожные инъекции пациентам с поллинозом, используя натуральные экстракты пыльцы растений [20]. В течение 100 лет применения АСИТ было проведено множество исследований, демонстрирующих эффективность терапии и раскрывающих ключевые моменты механизмов развития иммунологической толерантности. Но и по сей день данный вопрос остается актуальным, и имеет тенденцию к расширению знаний и представлений о маркерах эффективности аллерген-специфической иммунотерапии, детализирующих ключевые иммунологические механизмы, в соответствии с модернизированными технологиями на современном этапе развития науки.

АСИТ состоит в регулярном введении очищенного специфического экстракта аллергена. Это повторное воздействие изменяет иммунный профиль пациента, направляя иммунный ответ на продукцию Т-хелперов 1 типа (Th1) и регуляторных Т-клеточных лимфоцитов (Treg) [91], высвобождая иммунодепрессивные цитокины интерлейкин-10 (ИЛ-10) [50] и трансформирующий фактор роста (TGF) [33], которые идуцируют выработку IgG4 [72], возможного маркера иммуномодуляции в конкуренции с IgE [75]. ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста также ингибируют рекрутирование эффекторных клеток (эозинофилов, базофилов), тем самым ограничивая местную воспалительную реакцию [30, 62].

В настоящий момент активно проводятся сравнительные исследования эффективности и безопасности инъекционных и неинъекционных методов аллерген-специфической иммунотерапии. Одни исследования подтверждают преимущество клинической эффективности подкожной АСИТ (ПКИТ) [100], другие же, не представляют достоверных различий между сублингвальной и подкожной АСИТ [42, 53]. Тем не менее, в отношении определенных параметров, сообщалось о некоторых различиях между двумя методами лечения [63].

Инъекционные методы АСИТ

ПКИТ используется для лечения аллергического рино-конъюнктивита (АРК) уже более 100 лет, ее эффективность демонстрируется в уменьшении клинических симптомов и снижении использования симптоматической фармакотерапии у пациентов с АР и АРК [43]. Было предложено сходство в иммунологических изменениях, связанных как с ПКИТ [60], так и с сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапией (СЛИТ), включая увеличение продукции ИЛ-10 и снижение ответов Th2 [21]. Однако различия в дозировке и пути введения могут свидетельствовать о том, что различия в основных механизмах действия могут существовать.

После проведения трехлетнего курса АСИТ, уменьшение клинических симптомов сохранялось в течение ряда лет [58, 41]. Подобные модификации заболевания объясняются последовательными изменениями основного иммунного ответа. Начальный ответ как в ПКИТ [60], так и в СЛИТ, по-видимому, представляет собой увеличение регуляторных Т-клеток с подавлением иммунологических ответов Т-хелперов 1 типа (Th1) и Th2 [53]. При продолжении иммунотерапии наблюдается ослабление регуляторного Т-клеточного ответа и, как предполагалось, усиление Th1-цитокинного ответа на стимуляцию специфическим аллергеном [63].

Исследования биомаркеров эффективности АСИТ показали снижение Th2- иммунного ответа у пациентов после 8-13 месяцев лечения ПКИТ, и лишь после 24 месяцев лечения СЛИТ [82]. Интересно, что в аналогичном исследовании сообщалось о значительном снижении Th2-ответов после лечения СЛИТ, однако это снижение было обнаружено через 21 месяц [93] и не наблюдалось в более ранние моменты времени. Эти данные показывают, что модуляция ответа Th2 наблюдается в более поздние сроки во время лечения

СЛИТ по сравнению с ПКИТ. Необходимо отметить, что небольшие различия в иммуномодулирующих механизмах могут лежать в основе эффективности лечения, вероятно, из-за различий в дозировке или методе введения препарата [82].

Необходимо заметить, что после 4 месяцев применения ПКИТ наблюдается не только клиническое улучшение, но и увеличение интерферона-гамма, ИЛ-10, интерлейкина-13 (ИЛ -13), блокирующих IgG4, а также производства трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β) уже с 1-го месяца лечения [53]. Между тем, клиническая эффективность СЛИТ проявлялась в меньшей степени и приводила к аналогичному увеличению интерферона-гамма, ИЛ-10, ИЛ -13, TGF- β лишь на 4-м месяце, но не влияла на производство блокирующих антител IgG4. Следует отметить важную роль TGF- β , синтезируемого Treg, в формировании иммунологической толерантности в процессе проведения аллерген-специфической иммунотерапии. Основной эффект TGF- β опосредуется через ингибирование В-клеточной пролиферации и дифференцировки [4], аналогично тому как действует ИЛ-10 на Т-клеточный иммунный ответ [30].

Двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования и мета-анализы показали достаточную эффективность подкожного метода АСИТ в отношении аллергического ринита, аллергической астмы и аллергии на яд перепончатокрылых насекомых [27]. Исследования, изучающие иммунный ответ на воздействие аллергена у здоровых владельцев кошек, а также у пчеловодов, выявили индукцию ИЛ-10-продуцирующих Treg-клеток, которые, как утверждается, вносят важный вклад в исход АСИТ [17, 19]. Данные, полученные в ходе АСИТ на яд перепончатокрылых насекомых у пациентов с аллергией подтверждают повышение продукции ИЛ-10 [98] и Treg-клеток, что доказывает участие в опосредовании аллерген-специфической толерантности [97].

В Новой Зеландии проведено краткосрочное исследование предсезонной АСИТ подкожным методом с использованием депо-вакцины, адсорбированной на гидроксиде алюминия. Иммунологические изменения клеточного и гуморального звена иммунитета были выявлены уже после первого курса иммунотерапии. Полученные данные продемонстрировали снижение чувствительности базофилов к аллергену и увеличение аллерген-специфических IgG4 [70].

Действительно, многие исследования подтверждают наличие корреляции между клинической эффективностью АСИТ и количеством аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови [88]. Однако, некоторые исследования не подтвердили состоятельность данного факта [66]. Возможно по причине того, что выявлена зависимость уровня IgG4 от времени лечения и дозы препарата [88].

Исследование Aasbjerg 2014 года [15] демонстрирует более выраженные иммунологические изменения у пациентов с аллергическим ринитом к пыльце растений во время проведения ПКИТ, нежели сублингвальной АСИТ. Однако, было отмечено, что с увеличением продолжительности лечения разница в

иммунологических показателях нивелируется. Было обнаружено значительное увеличение IgG4 уже после 3 месяцев лечения, и в группе подкожной, и в группе СЛИТ, как показывают и другие исследования [74, 81, 87].

Тем не менее, ПКИТ имеет два существенных недостатка: длительность лечения с многочисленными инъекциями [83] и риск развития потенциально тяжелых и фатальных анафилактических реакций [27]. При этом системные побочные эффекты возможны как при применении стандартизированных экстрактов, так и при применении аллергоидов или рекомбинантных аллергенов [14].

Существуют противоречивые данные в отношении информативности результатов, полученных при исследовании интралимфатического введения препарата АСИТ против аллергического ринита, вызванного пыльцой травы. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании результаты показали иммунологические признаки толерантности в виде увеличения регуляторных Т-клеток, продукции ИЛ-10 и IgG4, но не продемонстрировали клинического улучшения по сравнению с плацебо [99]. Существует вероятность, что полученные результаты были обусловлены коротким интервалом между инъекциями [56, 45]. Имеются данные, доказывающие отсутствие развития иммунологической толерантности, при замещении 4-недельного интервала введения препарата на 2-недельный интервал [90].

Напротив, *Terese Hylander и соавторы* [46] получили в процессе исследования клиническое улучшение в отсутствие увеличения циркулирующих регуляторных Т-клеток и общего сывороточного IgG4. Тем не менее, было продемонстрировано, что клиническое улучшение было связано и значительно коррелировало с увеличением аллерген-специфического сродства IgG4 [84].

Все исследования [45, 46, 56, 99] показали достаточно безопасный и эффективный профиль лечения. Однако, метод интралимфатической АСИТ нуждается в дополнительной оптимизации режимов лечения. Изучение эффективности, а также иммунологических механизмов требует более масштабных и долгосрочных исследований.

Неинъекционные методы АСИТ

Наравне с инъекционными формами проведения АСИТ, активно применяется сублингвальный метод. В 2009 году в Париже был принят Меморандум Всемирной Организации по Аллергии (World Allergy Organization) по СЛИТ [6]. В настоящее время использование СЛИТ в странах Европы осуществляется более чем у 50% больных, страдающих пыльцевой и бытовой аллергией [12]. Считается, что СЛИТ имеет лучший профиль безопасности [25, 75], чем ПКИТ, так как большинство реакций являются локальными и преходящими, а также не приводят к прерыванию или прекращению лечения [27].

Sieber et al. проанализировали исследования эффективности АСИТ за 2-летний период и обнаружили, что СЛИТ показала более стойкую и продолжительную клиническую эффективность, чем ПКИТ [89]. По-видимому, это обусловлено секрецией

иммуноглобулина А, который может вносить значительный вклад в индукцию толерантности [68]. Существенное различие между методами АСИТ выражается в разности дозировок введенного препарата. Так, для достижения аналогичного уровня эффективности для СЛИТ требуется, по меньшей мере, в 50–100 раз больше аллергена, чем для ПКИТ [27].

Иммунная система ротовой полости, по-видимому, «запрограммирована», чтобы вызывать толерантность, а не анафилаксию или другие системные аллергические реакции [68]. Данному утверждению имеется фактическое объяснение с точки зрения взаимодействия аллергена с антиген-презентирующими клетками, которые в основном представлены клетками Лангерганса [59]. Именно антиген-презентирующим клеткам отводится главная роль в развитии толерантности, посредством индукции гамма-интерферона и ИЛ-10, которые продуцируются Th1-клетки и регуляторные Т-клетки [27]. В исследовании *Sørensen A.E.* представлена следующая картина иммунной реакции на воздействие АСИТ. Пациенты вырабатывали больше ИЛ-10 при стимуляции аллергеном, тогда как уровни гамма-интерферона оставались стабильными или снижались [91]. Именно ИЛ-10 ингибирует провоспалительные цитокины и поддерживает дифференцировку регуляторных Т-клеток. Как говорится в этом же исследовании, при оценке эффективности АСИТ в течение 7-месячного периода лечения, не было отмечено четких изменений уровня IgE, однако уровень IgG4 повышался. Однако недавнее исследование с участием более 200 пациентов показало наличие корреляции между клиническими показателями и изменениями IgE / IgG [88].

Воздействие аллергена на слизистые оболочки может запускать дополнительные иммунологические механизмы. *Durham и его коллеги* утверждают, что применение аллергена на слизистой оболочке может индуцировать местные регуляторные механизмы, включающие взаимодействие Т-клеток и В-клеток, что, в свою очередь, способствует образованию большого количества высокоаффинного IgG4, конкурирующего с IgE за связывание с аллергеном [41]. Данные, полученные в ходе многих исследований, подтверждают тот факт, что применение СЛИТ запускает более сложный каскад иммунологических реакций, чем инъекционные методы [79, 86].

Многочисленные двойные-слепые плацебо контролируемые исследования [22, 64] и мета-анализы [35, 63, 65] продемонстрировали высокую эффективность и безопасность ПКИТ и СЛИТ. В дополнение к большому количеству высоковалидных клинических данных, были проведены сравнительные исследования, где не сообщалось о значительных различиях в эффективности между ПКИТ и СЛИТ [27].

Заключение

Аллерген-специфическая иммунотерапия является эффективной для лечения сезонных аллергических заболеваний. Несмотря на довольно длительный и успешный опыт применения ПКИТ, в последнее время отдается предпочтение СЛИТ. Одним из механизмов, объясняющих данный факт, является наличие быстрого захвата антигена местными толерогенными антиген-презентирующими клетками слизистой оболочки

ротовой полости, а также низким количеством тучных клеток. Как следствие, мы имеем превосходный профиль безопасности на фоне высокой эффективности СЛИТ. К тому же низкая встречаемость побочных эффектов и локальность их проявления дает возможность применения терапии на дому, с менее частой периодичностью наблюдения в клинике. Однако, это также требует четкой осведомленности как пациентов, так и врачей, о возможности развития побочных эффектов, их профилактики и мер предотвращения. Таким образом, пациенты должны быть проинструктированы о первых признаках побочной реакции препарата и способах лечения, в соответствии с международными руководствами и письменными инструкциями врача.

Согласно Рекомендациям по аллергическому риниту и его влиянию на астму (ARIA) предполагают, что пациенты, испытывавшие серьезные побочные реакции на ПКИТ, потенциально могут быть переведены на СЛИТ. Однако, данный факт все же остается спорным вопросом, в доказательство чего продолжают проводиться многочисленные рандомизированные исследования и мета-анализы.

На сегодняшний день все еще проводятся исследования, детализирующие механизм переключения иммунного ответа с выработки Т-хелперов 2 типа на Т-хелперы 1 типа, и участие регуляторных Т-клеток, которые ослабляют иммунную реакцию на соответствующие аллергены. При исследовании у пациентов, прошедших соответствующий отбор, аллерген-специфическая иммунотерапия показала себя достаточно безопасным и эффективным методом лечения. Последнее поколение препаратов обладает довольно высокой иммуногенностью и гипоаллергенностью, что позволяет преодолеть проблему побочных эффектов. Исходя из этого, использование таких препаратов позволяет применять высокие дозировки, вызывая сильные аллерген-специфические IgG-ответы без аллергической сенсibilизации и, следовательно, имеет большие перспективы использования для профилактики и лечения аллергии.

Конфликт интересов не заявлен, все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и публикуется впервые.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Литература:

1. *Вахнина О.А.* Пыльцевая аллергия в Республике Коми: клиничко-эпидемиологическое исследование: дис. канд. мед. наук. Москва. 2016. 103 с.
2. *Вяхристенко Л.Р.* Аллерген-специфическая иммунотерапия атопической бронхальной астмы и аллергического ринита пероральными низкодозовыми аллерговакцинами: дис. докт. мед. наук. Витебск. 2014. 265 с.
3. *Дербенева М.Л., Гусева А.Л.* Аллергический ринит возможности эффективной терапии // Медицинский совет. 2017. №20. С. 76-79.

4. Коровкина Е.С., Воронцова И.М. Возможности оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. №4. С.10-15.
5. Маслова Л.В. Эффективность и механизмы сублингвальной иммунотерапии пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей: дис. докт. мед. наук. Минск. 2014. 198 с.
6. Меморандум Всемирной организации по аллергии 2009 // WAO J. Rus. Edit. 2011. № 1(1). С. 15—27.
7. Насунова А.Ю. Эффективность различных методов аллерген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме и аллергическом рините: дис. канд. мед. наук. Москва. 2020. 129 с.
8. Нурпеисов Т.Т. Аллергология Казахстана: успехи и перспективы // Вестник КазНМУ. 2017. №4. С. 416-418.
9. Рахматуллина Н.М., Пастушенко Ю.В., Трофимова О.Р. и др. Современные методы аллерген-специфической иммунотерапии в лечении аллергического ринита // Казанский медицинский журнал. 2016. № 97 (2). С. 288-294.
10. Сновская М.А., Намазова-Баранова Л.С., Семкина Е.Л., Кожевникова О.В. Особенности диагностического обследования пациентов с поливалентной сенсибилизацией перед проведением аллергенспецифической иммунотерапии и оценка ее результатов лабораторными методами // Вестник РАМН. 2014. № 7–8. С. 85–92.
11. Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Медуницын Н.В. Механизмы аллергической реакции немедленного типа, препараты и методы специфической иммунотерапии // Иммунология. 2016. № 37(1). С. 51-60.
12. Татаурщикова Н.С. Антиполлин в рациональной терапии аллергических заболеваний // Фармакотерапия. 2014. №1. С. 37-39.
13. Терехова Е.П. Профилактическая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 6. С. 30-37.
14. Федоров А.С., Литвинова Л.С., Бут-Гусаим В.И. Аллерген-специфическая иммунотерапия: терапевтические вакцины для аллергических заболеваний // Медицинская иммунология. 2015. Т.17. № 5. С. 407-422.
15. Aasbjerg K., Backer V., Lund G. Immunological comparison of allergen immunotherapy tablet treatment and subcutaneous immunotherapy against grass allergy // Clinical and experimental allergy. 2014. N 44 (3). P. 417-428.
16. Aasbjerg K., Dalhof K. P., Backer V. Adverse events during immunotherapy against grass pollen-induced allergic rhinitis – differences between subcutaneous and sublingual treatment // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2015. № 117. P. 73–84.
17. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens // The World Allergy Organization journal. 2015. N 8(1). P. 1-12.
18. Akdis M., Aab A., Altunbulakli C. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases // The Journal of allergy and clinical immunology. 2016. N 138(4). P. 984-1010.
19. Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens // The Journal of allergy and clinical immunology. 2014. N 133 (3). P. 621–631.
20. Arasi S., Corsello G., Villani A. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond // Italian Journal of Pediatrics. 2018. N 44 (1). P. 80 – 83.
21. Bahceciler N.N., Cobanoglu N. Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and/or asthma // Immunotherapy. 2011. N 3. P. 747–756.
22. Blaiss M., Maloney J., Nolte H. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents // The Journal of allergy and clinical immunology. 2011. N 127. P. 64–71.
23. Bousquet P. J., Demoly P., Devillier P., Mesbah K., Bousquet J. Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care // International archives of allergy and immunology. 2013. № 160. P. 393–400.
24. Brehler R., Kahlert H., Thum-Oltmer S. Immunological features and their impact on clinical efficacy and safety, exemplary for the allergoids Allergovit, Acaroid, and a folding variant of the recombinant birch pollen major allergen Bet v 1 // Allergo Journal International. 2010. N 19(7). P. 477- 484.
25. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision // The Journal of allergy and clinical immunology. 2010. N 126. P. 466–476.
26. Burks W.A., Calderon M.A., Casale Th. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. PRACTALL consensus report // The Journal of allergy and clinical immunology. 2013. N 131(5). P. 1288-1296.
27. Calderon M.A., Simons F.E., Malling H.J. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile // Allergy. 2012. N 67. P. 302–311.
28. Calderon M.A., Demoly P., Gerth van Wijk R. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy // Clinical and Translational Allergy. 2012. N 2(1). P. 1-8.
29. Canonica G.W., Cox L., Pawankar R. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update // World Allergy Organization Journal. 2014. N 7. P. 1–52.
30. Cardona V., Luengo O., Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes // Allergy. 2016. N 72 (1). P. 35–42.
31. Chen K.W., Marusciac L., Tamas P.T. Ragweed Pollen Allergy: Burden, Characteristics, and Management of an Imported Allergen Source in Europe // International archives of allergy and immunology. 2018. N 176. P. 163–180.
32. Cox L. Approach to Patients with Allergic Rhinitis: Testing and Treatment // Medical Clinics of North America. 2020. № 104(1). P. 77-94.
33. Cox L., Nelson H., Lockey R. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update // The Journal of allergy and clinical immunology. 2011. N 127(1). P. 1-55.
34. Curin M., Khaitov M., Karaulov A. Next-Generation of Allergen-Specific Immunotherapies: Molecular

- Approaches // *Current Allergy and Asthma Reports*. 2018. N 18. P. 5-13.
35. *Dhami S., Nurmalatov U., Arasi S.* Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis // *Allergy*. 2017. N 72(11). P. 1597-1631.
36. *Di Felice G., Colombo P.* Noparticle-allergen complexes for allergen immunotherapy // *International Journal of Nanomedicine*. 2017. N 12. P. 4493-4504.
37. *Didier A., Bons B.* Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: pooled analysis and clinical review // *Expert opinion on drug safety*. 2015. № 14(5). P. 777-788.
38. *Didier A., Malling H.J., Worm M.* Posttreatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis // *Clinical and experimental allergy*. 2013. N 43. P. 568-577.
39. *Dretzke J., Meadows A., Novielli N.* Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and indirect comparison // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013. N 131(5). P. 1361-1366.
40. *Dunlop J., Matsui E., Sharma H.P.* Allergic Rhinitis: Environmental Determinants // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2016. № 36(2). P. 367-377.
41. *Durham S.R., Emminger W., Kapp A.* SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012. N 129. P. 717-725.
42. *Eifan A.O., Akkoc T., Yildiz A.* Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial // *Clinical and experimental allergy*. 2010. N 40(6). P. 922-932.
43. *Erekosima N., Suarez-Cuervo C., Ramanathan M., et al.* Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review // *Laryngoscope*. 2014. № 124. P. 616-627.
44. *Fitzhugh D.J., Lockey R.F.* Allergen immunotherapy: a history of the first 100 years // *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2011. N 11. P. 554-559.
45. *Hjalmsdottir A., Wackerle-Men Y., Duda A.* Dosing intervals in intralymphatic immunotherapy // *Clinical and experimental allergy*. 2016. N 46(3). P. 504-507.
46. *Hylander T., Larsson O., Petersson-Westin U.* Intralymphatic immunotherapy of pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial // *Respiratory Research*. 2016. N 17(10). P. 1-9.
47. *James L.K., Shamji M.H., Walker S.M.* Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011. N 127 (2). P. 509-516.
48. *Jordakieva G., Jensen-Jarolim E.* The impact of allergen exposure and specific immunotherapy on circulating blood cells in allergic rhinitis // *World Allergy Organization Journal*. 2018. N 11. P. 1-13.
49. *Jutel M., Agache I., Bonini S.* International consensus on allergy immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016. N 137 (2). P. 358-368.
50. *Jutel M., Akdis C.A.* Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. 2011. N 66. P. 725-732.
51. *Kappen J.H., Durham S.R., Hans In't Veen* Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2017. N 11(1). P. 73-86.
52. *Keith P.K., Desrosiers M., Laister T.* The burden of allergic rhinitis (AR) in Canada: perspectives of physicians and patients // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2012. N 8. P. 1-11.
53. *Keles S., Karakoc-Aydiner E., Ozen A.* A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011. N 7. P. 808-815.
54. *Kouser L., Kappen J., Walton R.P.* Update on Biomarkers to Monitor Clinical Efficacy Response During and Post Treatment in Allergen Immunotherapy // *Current treatment options in allergy*. 2017. N 4. P. 43-53.
55. *Kucuksezer U.C., Ozdemir C., Akdis M.* Personalized Medicine in Allergic Diseases and Asthma // *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2018. N 66(6). P. 431-442.
56. *Kundig T.M., Johansen P., Bachmann M.F.* Intralymphatic immunotherapy: time interval between injections is essential // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014. N 133(3). P. 930-931.
57. *Lipworth B., Newton J., Ram B., Small I., Schwarze J.* An algorithm recommendation for the pharmacological management of allergic rhinitis in the UK: a consensus statement from an expert panel // *Primary Care Respiratory Medicine*. 2017. № 27 (3). P. 1-8.
58. *Marogna M., Spadolini I., Massolo A.* Longlasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study // *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010. N 126. P. 969-975.
59. *Mascarell L., Lombardi V., Zimmer A.* Mapping of the lingual immune system reveals the presence of both regulatory and effect CD4+ T cells // *Clinical and experimental allergy* 2009. N 39. P. 1910-1919.
60. *Mobs C., Ipsen H., Mayer L.* Birch pollen immunotherapy results in long-term loss of Bet v 1-specific TH2 responses, transient TR1 activation, and synthesis of IgE-blocking antibodies // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012. N 130. P. 1108-1116.
61. *Mohapatra S.S., Qazi M., Hellermann G.* Immunotherapy for allergies and asthma: present and future // *Curr Opin Pharmacol*. 2010. N 10 (3). P. 276-288.
62. *Mortuaire G., Michel J., Papon J.F.* Specific immunotherapy in allergic rhinitis // *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases*. 2017. N 134(4). P. 253-258.
63. *Nelson H.S.* Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: which is more effective? // *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2014. N 2. P. 144-149.
64. *Nelson H.S., Blaiss M., Nolte H.* Efficacy and safety of the SQstandardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects // *Allergy*. 2013. N 68. P. 252-255.

65. Nelson H.S., Cartier S., Allen-Ramey F. Network Meta-analysis Shows Commercialized Subcutaneous and Sublingual Grass Products Have Comparable Efficacy // *The Journal of allergy and clinical immunology. In practice.* 2015. N 3. P. 256–266.
66. Nelson H.S., Nolte H., Creticos P. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults // *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2011. N 127(1). P. 72–80.
67. Niederberger V., Neubauer A., Gevaert P. Safety and efficacy of immunotherapy with the recombinant B-cell epitope-based grass pollen vaccine BM32 // *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2018. N 142(2). P. 497–509.
68. Novak N., Bieber T., Allam J.P. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy // *Allergy.* 2011. N 66. P. 733–739.
69. Novak N., Mete N., Bussmann C. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2 // *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2012. N 130. P. 1153–1158.
70. Özdemir S.K., Sin A.S., Güloğlu D. Short-term preseasonal immunotherapy: is early clinical efficacy related to the basophil response? // *International archives of allergy and immunology.* 2014. N 164(3). P. 237–245.
71. Page C., Pitchford S. Platelets and allergic inflammation // *Clinical and experimental allergy.* 2014. N 44(7). P. 901–913.
72. Palomares O., Yaman G., Azkur A.K. Role of Treg in immune regulation of allergic diseases // *European journal of immunology.* 2010. N 40. P. 1232–1240.
73. Petalas K., Durham S.R. Allergen immunotherapy for allergic rhinitis // *Rhinology.* 2013. N 51(2). P. 99–110.
74. Pfaar O., Wolf H., Klimek L., Schnitker J. Immunologic effect and tolerability of intra-seasonal subcutaneous immunotherapy with an 8-day up-dosing schedule to 10,000 standardized quality-units: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Clinical therapeutics.* 2012. N 34. P. 2072–2081.
75. Radulovic S., Wilson D., Calderon M. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT) // *Allergy.* 2011. N 66 (6). P. 740–752.
76. Renand A., Archila L.D., McGinty J. Chronic cat allergen exposure induces a TH2 cell-dependent IgG4 response related to low sensitization // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2015. N 136 (6). P. 1627–1635.
77. Romano A. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011. N 127 (3). P. 67–73.
78. Rosewich M., Schulze J., Eickmeier O. Tolerance induction after specific immunotherapy with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A in children // *Clinical and Experimental Immunology.* 2010. N 160(3). P. 403–410.
79. Scadding G.W., Durham S.R. Mechanisms of sublingual immunotherapy // *Immunology and allergy clinics of North America.* 2011. N 31(2). P. 191–209.
80. Scadding G.W., Calderon M.A., Shamji M.H. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the GRASS randomized clinical trial // *JAMA.* 2017. N 317 (6). P. 615–625.
81. Scadding G.W., Shamji M.H., Jacobson M.R. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells // *Clinical & Experimental Allergy.* 2010. N 40. P. 598–606.
82. Schulten V., Tripple V., Aasbjerg K. Distinct modulation of allergic T cell responses by subcutaneous versus sublingual allergen-specific immunotherapy // *Clinical and experimental allergy.* 2016. N 46(3). P. 439–448.
83. Senti G.S., Von Moos F., Tay N. Determinants of efficacy and safety in epicutaneous allergen immunotherapy: summary of three clinical trials // *Allergy.* 2015. N 70. P. 707–710.
84. Senti G., Johansen P., Kündig T.M. Intralymphatic immunotherapy // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2009. N 9(6). P. 537–543.
85. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers // *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2017. N 140 (6). P. 1485–1498.
86. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens // *Clinical & Experimental Allergy.* 2011. N 41. P. 1235–1246.
87. Shamji M.H., James L.K., Durham S.R. Serum immunologic markers for monitoring allergen-specific immunotherapy // *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2011. N 31. P. 311–323.
88. Shamji M.H., Ljorring C., Francis J.N. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy // *Allergy.* 2012. N 67. P. 217–226.
89. Sieber J., De Geest S., Shah-Hosseini K. Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates // *Current Medical Research and Opinion.* 2011. N 27. P. 855–861.
90. Siegfriest C.A. Vaccine Immunology // *Vaccines.* 2013. N 6. P. 14–32.
91. Sørensen A.E., Johnsen C.R., Dalgaard L.T. Human Leukocyte Antigen-G and Regulatory T Cells during Specific Immunotherapy for Pollen Allergy // *International archives of allergy and immunology.* 2013. N 162. P. 237–252.
92. Storms W. Allergic rhinitis-induced nasal congestion: its impact on sleep quality // *Primary care respiratory journal.* 2008. № 17. P. 7–18.
93. Suarez-Fueyo A., Ramos T., Galan A. Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the TH2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation // *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2014. N 133. P. 130–138.
94. Sur D.K., Scandale S. Treatment of allergic rhinitis // *American family physician.* 2010. № 81. P. 1440–1446.
95. Tsaouri S., Tseretopoulou X., Priftis K. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *The Journal of allergy and clinical immunology. In practice.* 2014. N 2(3). P. 332–340.
96. Valenta R., Campana R., Niederberger V. Recombinant allergy vaccines based on allergen-derived B cell epitopes // *Immunology letters.* 2017. N 189. P. 19–26.

97. Van de Veen W., Stanic B., Wirz O.F. Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016. N 138(3). P. 654-665.

98. Van de Veen W., Stanic B., Yaman G. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013. N 131(4). P. 1204-1212.

99. Witten M., Malling H.J., Blom L. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013. N 132. P.1248-1252.

100. Yuxselen A., Kendirli S., Yilmaz M. Effect of One-Year Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy on Clinical and Laboratory Parameters in Children with Rhinitis and Asthma: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy Study // *International archives of allergy and immunology*. 2012. N 157. P. 288-298.

101. Zhang H., Cardell L.O., Bjorkander J. Comprehensive profiling of peripheral immune cells and subsets in patients with intermittent allergic rhinitis compared to healthy controls and after treatment with glucocorticoids // *Inflammation*. 2013. N 36 (4). P. 821-829.

102. Ziegelmayer P., Focke-Tejkl M., Schmutz R. Mechanisms, safety and efficacy of a B cell epitope-based vaccine for immunotherapy of grass pollen allergy // *EBioMedicine*. 2016. N 11. P. 43-57.

References:

1. Vahnina O.A. *Pyl'tsevaya allergiya v Respublike Komi: kliniko-epidemiologicheskoe issledovanie: dis. kand. med. nauk.* [Pollen allergy in the Komi Republic: clinical and epidemiological study]. Moskva. 2016. 103 p. [in Russian]

2. Vyhrstenko L.R. *Allergen-spetsificheskaya immunoterapiya atopicheskoy bronkhial'noi astmy i allergicheskogo rinita peroral'nymi nizkodozovymi allergovaksinami: dis. dokt. med. nauk.* [Allergen-specific immunotherapy of atopic bronchial asthma and allergic rhinitis with oral low-dose allergy vaccines: dis. doctor of medical sciences]. Vitebsk. 2014. 265 p. [in Russian]

3. Derbeneva M.L., Guseva A.L. Allergicheskii rinit vozmozhnosti effektivnoi terapii [Allergic rhinitis of the possibility of effective therapy]. *Meditsinskii sovet* [Medical Council]. 2017. №20. P. 76-79. [in Russian]

4. Korovkina E.S., Voroncova I.M. Vozmozhnosti otsenki effektivnosti allergen-spetsificheskoi immunoterapii [Opportunities for evaluating the effectiveness of allergen-specific immunotherapy]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* [Immunopathology, allergology, infectology]. 2015. №4. P.10-15. [in Russian]

5. Maslova L.V. *Effektivnost' i mekhanizmy sublingval'noi immunoterapii patsientov s allergicheskimi zabolovaniyami dykhatel'nykh putei: dis. dokt. med. nauk* [Efficiency and mechanisms of sublingual immunotherapy of

patients with allergic respiratory diseases: dis. doctor of medical sciences]. Minsk. 2014. 198 p. [in Russian]

6. Memorandum Vsemirnoi organizatsii po allergii 2009 [World Allergy Organization Memorandum 2009]. *WAO J. Rus. Edit.* [WAO J. Rus. Edit.]. 2011. № 1(1). P. 15-27. [in Russian]

7. Nasunova A.Ju. *Effektivnost' razlichnykh metodov allergen-spetsificheskoi immunoterapii pri bronkhial'noi astme i allergicheskome rinite: dis. kand. med. nauk.* [The effectiveness of various methods of allergen-specific immunotherapy for bronchial asthma and allergic rhinitis]. Moskva. 2020. 129 s. [in Russian]

8. Nurpeisov T.T. Allergologiya Kazakhstana: uspekhi i perspektivy [Allergology of Kazakhstan: successes and prospects]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. 2017. №4. pp. 416-418. [in Russian]

9. Rahmatullina N.M., Pastushenko Ju.V., Trofimova O.R. i drugie. Sovremennyye metody allergen-spetsificheskoi immunoterapii v lechenii allergicheskogo rinita [Modern methods of allergen-specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2016. № 97 (2). pp. 288-294. [in Russian]

10. Snovskaya M.A., Namazova-Baranova L.S., Semikina E.L., Kozhevnikova O.V. Osobennosti diagnosticheskogo obsledovaniya patsientov s polivalentnoi sensibilizatsiei pered provedeniem allergenspetsificheskoi immunoterapii i otsenka ee rezul'tatov laboratornymi metodami [Features of a diagnostic examination of patients with polyvalent sensitization before allergen-specific immunotherapy and evaluation of its results by laboratory methods]. *Vestnik RAMN* [Bulletin of the RAMS]. 2014. № 7-8. pp. 85-92. [in Russian]

11. Soldatov A.A., Avdeeva Zh.I., Medunicyn N.V. Mekhanizmy allergicheskoi reaktsii nemedlennogo tipa, preparaty i metody spetsificheskoi immunoterapii [The mechanisms of an allergic reaction of an immediate type, drugs and methods of specific immunotherapy]. *Immunologiya* [Immunology]. 2016. № 37(1). pp. 51-60. [in Russian]

12. Tataurshhikova N.S. Antipollin v ratsional'noi terapii allergicheskikh zabolovaniy [Antipollin in the rational treatment of allergic diseases]. *Farmakoterapiya* [Pharmacotherapy]. 2014. №1. pp. 37-39. [in Russian]

13. Terehova E.P. Profilakticheskaya effektivnost' allergen-spetsificheskoi immunoterapii [Prophylactic efficacy of allergen-specific immunotherapy]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy]. 2016. № 6. P. 30-37. [in Russian]

14. Fedorov A.S., Litvinova L.S., But-Gusaim V.I. Allergen-spetsificheskaya immunoterapiya: terapevticheskie vaksiny dlya allergicheskikh zabolovaniy [Allergen-specific immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases]. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology]. 2015. T.17. № 5. P. 407-422. [in Russian]

Контактная информация:

Измайлович Марина Рашидовна – докторант по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Караганда», г. Караганда, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Караганда, 100024/ M00M4H, мкр. Степной-4, д.19, кв.63.

E-mail: marisha_i88@mail.ru

Телефон: 87089773886

Received: 20 February 2020 // Accepted: 10 March 2020 / Published online: 30 April 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.005

UDC 615.241

THE CLINICAL EFFECT OF PROBIOTIC-CONTAINING PRODUCT ON HEALTH INDICATORS AMONG A POPULATION OF CENTRAL ASIA

Almagul R. Kushugulova^{1,2*}, <http://orcid.org/0000-0001-9479-0899>

Sofia K. Forslund^{3,4,5,6}, <https://orcid.org/0000-0003-4285-6993>

Samat S. Kozhakhmetov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4358-7879>

Ulykbek E. Kairov¹, <http://orcid.org/0000-0001-8511-8064>

Askhat B. Molkenov¹, <http://orcid.org/0000-0003-2339-5204>

Shynggys D. Sergazy^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6030-620X>

Saule A. Saduakhassova²,

Gulzhanat S. Urazbayeva⁷, <https://orcid.org/0000-0001-6723-4598>

Saltanat Ch. Beysembayeva⁷,

Raushan Zh. Karabaeva⁷,

Roza A. Bakenova⁷,

Talgat S. Nurgozhin⁸, <https://orcid.org/0000-0002-8036-604X>

Valery V. Benberin⁷, <https://orcid.org/0000-0002-7286-1593>

Zhaxybay Sh. Zhumadilov^{1, 9}, <https://orcid.org/0000-0003-3855-6429>

Bork Peer⁶, <https://orcid.org/0000-0002-2627-833X>

Institutes:

¹ National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

² Kazakhstan society of researchers of human microbiome", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

³ Experimental and Clinical Research Center, a cooperation of Charité-Universitätsmedizin Berlin and Max Delbrück Center for Molecular Medicine, 13125 Berlin, Germany;

⁴ Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, 10117 Berlin, Germany;

⁵ Max Delbrück Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association, 13125 Berlin, Germany;

⁶ The European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Structural and Computational Biology Unit, Heidelberg, Germany;

⁷ Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan;

⁸ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

⁹ University Medical Center, Nazarbayev University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. The main goal is to test the efficacy of a synbiotic product which consists of the selected probiotic strains (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*), inulin, pectin, and fish collagen in adults diagnosed with metabolic syndrome.

Materials and methods. This double-blind placebo-controlled trial was conducted among 180 participants aged 25 to 75 years. Subjects with and without metabolic syndrome were randomly assigned to receive synbiotic or placebo daily for three months. 134 of 180 participants completed the study.

Results. Compared with the placebo group, the synbiotic group had significantly decreased total cholesterol (TC) from 5.16 ± 0.95 to 4.86 ± 0.86 mmol/L, due to lowering the levels of LDL and triglyceride ($p < 0.0005$). The present findings suggest positive influence of the tested synbiotic on controlling excess weight and in treating some metabolic disorders in adults.

Conclusion We conclude that the presented synbiotic formulation here has potential within efforts to reduce the risk and progression of the metabolic syndrome. This trial suggests beneficial effects of a synbiotic supplement for controlling excess weight, as well as the progression of some metabolic disorders, as determined from circulating levels of risk factor biomarkers among adults.

Key words: synbiotic, metabolic syndrome, lipid profile.

Резюме

КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРОБИОТИК-СОДЕРЖАЩЕГО ПРОДУКТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ В ПОПУЛЯЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ**Алмагуль Р. Кушугулова**^{1,2*}, <http://orcid.org/0000-0001-9479-0899>**София К. Форсланд**^{3,4,5,6}, <https://orcid.org/0000-0003-4285-6993>**Самат С. Кожаметов**^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4358-7879>**Улыкбек Е. Каиров**¹, <http://orcid.org/0000-0001-8511-8064>**Асхат Б. Молкенов**¹, <http://orcid.org/0000-0003-2339-5204>**Шынгыс Д. Сергазы**^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6030-620X>**Сауле А. Садуахасова**²,**Гульжанат С. Уразбаева**⁸, <https://orcid.org/0000-0001-6723-4598>**Салтанат Ч. Бейсембаева**⁸,**Раушан Ж. Карбаева**⁸,**Роза А. Бакенова**⁸,**Талгат С. Нургожин**⁹, <https://orcid.org/0000-0002-8036-604X>**Валерий В. Бенберин**⁸, <https://orcid.org/0000-0002-7286-1593>**Жаксыбай Ш. Жумадилов**^{1, 10}, <https://orcid.org/0000-0003-3855-6429>**Пир Борк**⁷, <https://orcid.org/0000-0002-2627-833X>

Institutes:

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Нур-Султан, Республика Казахстан;² Казахстанское общество исследователей микробиома человека, Нур-Султан, Республика Казахстан;³ Центр экспериментальных и клинических исследований в кооперации с Шарите Университетская медицина Берлина и Центр молекулярной медицины Макс Дельбрюка, 13125 Берлин, Германия;⁴ Шарите Университетская медицина Берлина, корпоративный член Свободного университета в Берлине, Гумбольдтского университета в Берлине и Берлинского института здоровья, 10117 Берлин, Германия;⁵ Центр молекулярной медицины Макса Дельбрюка при Ассоциации Гельмгольца, 13125 Берлин, Германия;⁶ Европейская лаборатория молекулярной биологии (EMBL), отдел структурной и вычислительной биологии, Гейдельберг, Германия;⁷ Больница Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан, Нур-Султан, Республика Казахстан;⁸ Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан;⁹ University Medical Center, Назарбаев Университет, Нур-Султан, Республика Казахстан.

Введение. Основная цель - проверить эффективность синбиотического продукта, который состоит из отобранных пробиотических штаммов (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*), инулин, пектин и рыбный коллаген среди взрослого населения с диагностированным метаболическим синдромом.

Материалы и методы. Это двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено среди 180 участников в возрасте от 25 до 75 лет. Субъекты с метаболическим синдромом и без были случайным образом распределены на прием синбиотика или плацебо. Продукт принимали ежедневно в течение трех месяцев. 134 из 180 участников завершили исследование.

Результаты. По сравнению с плацебо, в группе, принимавшей синбиотики, общий уровень холестерина (ТС) значительно снизился с $5,16 \pm 0,95$ до $4,86 \pm 0,86$ ммоль / л за счет снижения уровня ЛПНП и триглицеридов ($p < 0,0005$). Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии тестируемого синбиотика на контроль избыточного веса и лечение некоторых нарушений обмена веществ у взрослых.

Заключение. Мы пришли к выводу, что исследуемый синбиотик имеет потенциал по снижению риска и прогрессирования метаболического синдрома. Настоящее исследование определило позитивный эффект применения синбиотика в качестве вспомогательной терапии для контроля избыточного веса, а также прогрессирование некоторых метаболических нарушений.

Ключевые слова: синбиотик, метаболический синдром, липидный профиль.

Түйіндеме

**ОРТА АЗИЯ ТҰРҒЫНДАРЫНЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ
ПРОБИОТИКАЛЫҚ ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ӘСЕРІ****Алмагуль Р. Кушугулова^{1,2*}**, <http://orcid.org/0000-0001-9479-0899>**София К. Форсланд^{3,4,5,6}**, <https://orcid.org/0000-0003-4285-6993>**Самат С. Кожаметов^{1,2}**, <https://orcid.org/0000-0003-4358-7879>**Улыкбек Е. Каиров¹**, <http://orcid.org/0000-0001-8511-8064>**Асхат Б. Молкенов¹**, <http://orcid.org/0000-0003-2339-5204>**Шынғыс Д. Сергазы^{1,2}**, <https://orcid.org/0000-0002-6030-620X>**Сауле А. Садуахасова²**,**Гульжанат С. Уразбаева⁸**, <https://orcid.org/0000-0001-6723-4598>**Салтанат Ш. Бейсембаева⁸**,**Раушан Ж. Карбаева⁸**,**Роза А. Бакенова⁸**,**Талгат С. Нургожин⁹**, <https://orcid.org/0000-0002-8036-604X>**Валерий В. Бенберин⁸**, <https://orcid.org/0000-0002-7286-1593>**Жаксыбай Ш. Жумадилов^{1, 10}**, <https://orcid.org/0000-0003-3855-6429>**Пир Борк⁷**, <https://orcid.org/0000-0002-2627-833X>**Institutes:**¹ National Laboratory Astana Назарбаев Университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы;² Адам микробиомасын зерттеушілердің қазақстандық қоғамы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы;³ Берлиннің Charite University Medicine және Макс Делбрук молекулалық медицина орталығымен бірлесе отырып эксперименттік және клиникалық зерттеулер орталығы, 13125 Берлин, Германия;⁴ Берлиннің Charite University Medicine, Берлиннің еркін университетінің, Берлиннің Гумбольдт университетінің және Берлин денсаулық сақтау институтының, 10117 Берлин, Германия;⁵ Макс Делбрук Молекулярлық медицина орталығы, Гельмгольц қауымдастығы, 13125 Берлин, Германия;⁶ Молекулалық биологияның Еуропалық зертханасы (EMBL), Құрылымдық және есептеу биологиясы бөлімі, Гейдельберг, Германия;⁷ Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының Ауруханасы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы;⁸ С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Almaty, Қазақстан Республикасы;⁹ University Medical Center, Назарбаев Университет, Нур-Султан, Казахстан Республикасы.

Кіріспе. Негізгі мақсат - тандалған пробиотикалық штаммдардан (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*), инулин, пектин және балық коллагенінен тұратын синбиотикалық өнімнің тиімділігін метаболикалық синдром диагнозы қойылған ересек тұрғындар арасында тексеру.

Материалдар мен әдістер. Бұл қосарлы жасырын плацебо-бақыланатын зерттеу 25-тен 75 жасқа дейінгі 180 қатысушылардың арасында жүргізілді. Метаболикалық синдромы бар және жоқ субъектілер синбиотик немесе плацебо қабылдауға кездейсоқ бөлінген. Өнім күн сайын үш ай ішінде қабылданды. 180 қатысушының 134-і зерттеуді аяқтады.

Нәтижелер. Плацебомен салыстырғанда, синбиотиктерді қабылдаған топта ТТЛП мен үшацилглицеридтер деңгейінің төмендеуі есебінен холестериннің (ЖХ) жалпы деңгейі $5,16 \pm 0,95$ -тен $4,86 \pm 0,86$ ммоль/л-ге дейін ($p < 0,0005$) айтарлықтай төмендеді. Алынған мәліметтер сыналатын синбиотиктің ересектерде артық салмақты бақылауға және зат алмасудың кейбір бұзылыстарын емдеуге оң әсерін дәлелдейді.

Қорытынды. Біз, зерттелетін синбиотиктің метаболикалық синдромның қатерін және үдеуін азайту әлеуеті бар деген қорытындыға келдік. Осы зерттеу артық салмақты бақылауда, сондай-ақ кейбір метаболикалық бұзылыстардың үдеуінде қосымша терапия ретінде синбиотикті қолданудың оң әсерін анықтады.

Негізгі сөздер: синбиотик, метаболикалық синдром, липидтер бейіні.

Bibliographic citation:

Кушугулова А.Р., Форсланд С.К., Кожаметов С.С., Каиров У.Е., Молкенов А.Б., Сергазы Ш.Д., Садуахасова С.А., Уразбаева Г.С., Бейсембаева С.Ч., Карабаева Р.Ж., Бакенова Р.А., Нургожин Т.С., Бенберин В.В., Жумадилов Ж.Ш., Пир Б. Клинический эффект пробиотик-содержащего продукта на показатели здоровья в популяции Центральной Азии // Наука и Здравоохранение. 2020. 2(Т.22). С. 49-60. doi 10.34689/SH.2020.22.2.005

Kushugulova A.R., Forslund S.K., Kozhakhmetov S.S., Kairov U.E., Molkenov A.B., Sergazy Sh.S., Saduakhasova S.A., Urazbayeva G.S., Beysembayeva S.Ch., Karabaeva R.Zh., Bakenova R.A., Nurgozhin T.S., Benberin V.V., Zhumadilov Zh.Sh., Peer B. The clinical effect of probiotic-containing product on health indicators among a population of Central Asia // *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 2, pp. 49-60. doi 10.34689/SH.2020.22.2.005

Кушугулова А.Р., Форсланд С., Кожаметов С.С., Каиров У.Е., Молкенов А.Б., Сергазы Ш.Д., Садуахасова С.А., Уразбаева Г.С., Бейсембаева С.Ш., Карабаева Р.Ж., Бакенова Р.А., Нургожин Т.С., Бенберин В.В., Жумадилов Ж.Ш., Пир Б. Орта Азия тұрғындарының денсаулық көрсеткіштеріне пробиотикалық дәрілік заттардың клиникалық әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 49-60. doi 10.34689/SH.2020.22.2.005

Introduction

A recent meta-analysis performed by Shoumeng Yan and colleagues demonstrated that the use of probiotics improves lipid metabolism [26]. However, among the populations of Asia, high heterogeneity of lipid concentrations was noted, which requires additional research. This study shows for the first time the effect of probiotic products on health indicators in metabolic syndrome among a population of Central Asia. The most active area of research in the market of functional products is probiotic fermented milk products. Such probiotic products are able to restore digestive functions, improve the tolerance of lactose, and increase the resistance to infectious agents by modulating the host microflora [7]. Majority of the studies indicate that the effectiveness of probiotics depends on properties of the specific strain used, furthermore, other recent advances suggest that efficacy will vary depending on the microbiome of the recipient as well as on the nature of disorders [10]. Since ancient times nomadic people consume probiotic functional foods, such as saumal (mare's milk), koumiss, etc. Koumiss is a fermented dairy product made from mare's milk, common among the people of Central Asia. Medicinal properties of koumiss have been claimed with regards to tuberculosis, malnutrition, diseases of the pulmonary and cardiovascular systems as well as the gastrointestinal tract, also for anemia, allergies, immunodeficiency and cancer [5]. A new synbiotic yoghurt named NAR developed in our laboratory, contains microbial strains isolated from the koumiss as a basis for probiotic action, and supplemented by prebiotic components was used to investigate possible properties on metabolic syndrome patients [15].

The present study aimed to evaluate the effects of the intake of this synbiotic yoghurt as an auxiliary in the treatment of metabolic disorders such as obesity, insulin resistance, diabetes mellitus and their comorbidities.

The metabolic syndrome can be characterized as a pandemic of the 21st century. It consists of four main components: obesity, high blood pressure, high blood glucose and high levels of hard digestible fatty acids in the blood. These components interplay and reinforce each other, and eventually lead to functional shifts in organs and systems of the human organism. Moreover,

over time, it drives the progression of various other metabolic and cardiovascular diseases, with sudden, premature death as a possible endpoint. Patients diagnosed with metabolic syndrome have 3-6 times higher risk of coronary heart disease, myocardial infarction, stroke, and diabetes [3, 11].

According to the Kazakh Statistics Committee for 2017, the incidence of type 2 diabetes per 100 000 inhabitants in urban Kazakh districts was 204,2, compared with 188.4 in 2013 [1]. In rural areas these figures were only 225.1 and 133.3 respectively, suggesting that factors of the urban lifestyle (diet, stress, etc.) strongly increase this risk. Epidemiological studies from 2016 showed, the overall prevalence of type 2 diabetes in Kazakhstan is 12.5% [23]. According to the data obtained in cross-sectional study [21] 17,9% (95% confidence interval (CI)) 14.7–21.1) and 15,3% (95% CI 10.7–19.9) women and men, respectively, are suffering from the metabolic syndrome in South Kazakhstan [9]. Previous studies reviewed in [4, 25] have demonstrated that probiotics have beneficial effects in the prevention and treatment of metabolic disorders, through a variety of different mechanisms. These include modulation of host responses, inhibition of pathogens and beneficial interaction with the intestinal microbiota [6, 13].

Materials and methods**Study design and participant recruitment**

We performed a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Nur-Sultan, Kazakhstan. The study was carried out following the principles of the Helsinki Declaration and good clinical practice guidelines. All participants signed the consent documents. The study protocol and consent documents were approved by the Ethics Committee of the Center for Life Sciences National Laboratory Astana Nazarbayev University with ethical approval number 311/2537 (IORG0006963) and registered in <http://www.isrctn.com> with number ISRCTN37346212.

Using the database of the Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, divisions of registered patients with diagnosed metabolic syndrome and patients without information on metabolic syndrome, the randomization was conducted by computer with two subsets of possible participants' results. As a result, 180 patients accepted the invitation. Eligible patients

were ranged between 25-75 years of age. Adults with an acute illness or fever at the time of recruitment, who tested positive for HIV, hepatitis B or C, or for human papillomavirus (HPV), or who had anamnesis for surgery of the gastrointestinal tract, including any bowel resection, or who were pregnant or breastfeeding, were not included in the study. In addition to the above, participants were excluded who had used the following medications during the last 6 months: antibiotics, antifungal, antiviral or antiparasitic drugs; corticosteroids; cytokines; commercial probiotics; or vaccines. The clinical trial duration was 90 days, and the participants of both groups received similar counselling for lifestyle modification regarding dietary

habits. Enrolled patients (either with metabolic syndrome or healthy with regards to it) were randomly allocated by computer to the synbiotic group or the placebo group, respectively. The flowchart in Figure 1 shows the flow of the study from recruitment until its end. Among 162 participants who took part in the study, 134 individuals completed it whereas 13 volunteers stopped consuming the synbiotic during the study. 15 volunteers participated as a control group to exclude seasonal factors. All participants who completed the study exhibited good compliance with the synbiotic consumption and no adverse effects were reported.

Stool consistency and frequency

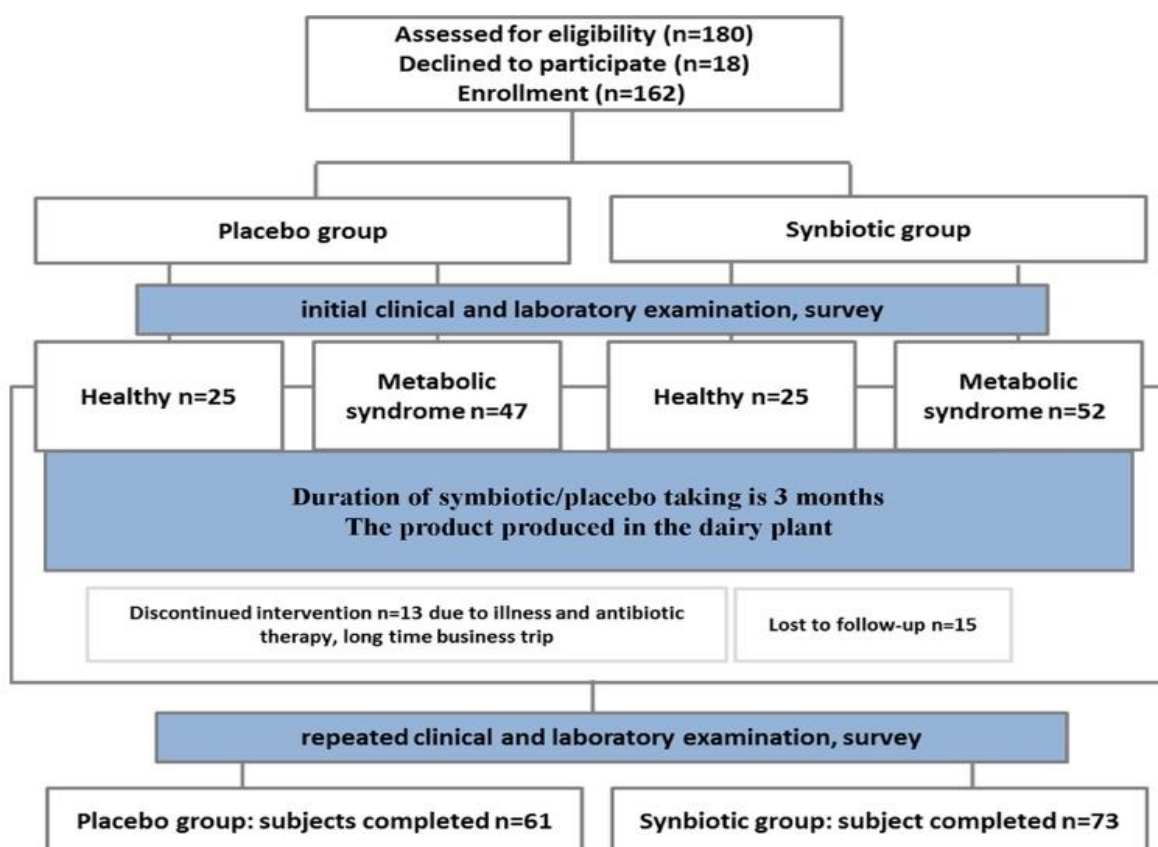


Figure 1. Overview of the design of the study.

Stool consistency was assessed according to the Bristol Stool Form Scale (BSS), classified into seven consistency categories with the highest scores corresponding to loose stools and fast transit, while lower scores represent hard stools and longer colon transit times. Stool frequency was assessed on a 5-point scale, where each point corresponds to the following: 1 - two-three times a day; 2 - once daily; 3 - every other day; 4 - 1 time per week; 5 - at least 1 time per week [8, 25].

Physical examination

All anthropometric measurements were made by the same trained person and under the supervision of the same physicians. Physical examination was conducted under standard protocols through calibrated instruments at the beginning and end of the trial.

Bodyweight was measured with a digital floor scale to 100g accuracy, without shoes, and with minimum clothing. Height was measured to 1 mm accuracy, with a non-elastic tape. Waist and hip circumferences were measured with a non-elastic tape. Waist circumference was measured at a point midway between the lower border of the rib cage and the iliac crest at the end of normal expiration. Hip circumference was measured at the maximum girth of the buttocks, and the waist-to-hip ratio was calculated.

Biochemical measurements

Blood samples were taken from the antecubital vein. Blood glucose, glycosylated hemoglobin, TC, LDL, HDL, triglycerides, C-reactive protein were measured by Abbott Architect c8000 analyzer. Hemoglobin, erythrocytes, leukocytes, platelets were

analyzed by Sysmex XN3000. ESR was measured by Abbott Alifax test 1 in the Medical Center under the Office of the Kazakh President, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Subpopulation composition of lymphocytes and its quantitative ratio was studied by flow cytometry: CD3+CD19- (T-lymphocytes), CD3-CD19+ (B-lymphocytes), CD3+CD4+ (T-helper), CD3+CD8+ (T-cytotoxic lymphocytes), CD3-CD(16+56+) (NK-natural killer), CD3+CD(16+56+) (TNK-lymphocytes), CD3+HLA-DR+ (activated T-lymphocytes), CD3+HLA-DR+ (activated B-lymphocytes), CD4+/CD8+ ratio (immunoregulatory index).

Participant questionnaire

The participant questionnaire developed based on Food frequency questionnaire (FFQ) and included more than 200 questions, including issues related to nutrition, general health, past illnesses, as well as marital status, parenthood and education. The questions related to nutrition included a comprehensive list of different kinds of food and meals adapted according to common Kazakh dietary habits. These data were converted to macro- and micronutrient quantifications.

Synbiotic administration

Synbiotic and placebo were manufactured in the same dairy plant, packaged and labelled identically. Synbiotic containing bacteria to a concentration of 10^8 CFU/daily dose. It contains a combination of *S. thermophilus*, *L. lactis*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *B. longum*, and *B. bifidum*, derived from koumiss starter cultures and human isolates from donors (healthy individuals according to WHO definitions), with additional prebiotics added, namely inulin (2%), pectin (0.2%), and fish collagen (0.3%). It further contains vitamin C, A, D, E, B3, B12, B2, B1, as well as a complex of essential trace elements and amino acids. The placebo contained *S. thermophilus* only, with taste and smell identical to that of NAR. The participants were instructed to take two cups (200 gram) a day for three months of either synbiotic or placebo. Packaging the label of the synbiotic and placebo product was identical. Whereas patients and physicians allocated to the intervention group were not aware of the allocated arm, outcome assessors and data analysts were kept blinded to the allocation.

Stool sample collection

Stool samples were collected from both the

synbiotic and placebo groups at baseline and on day 90 of the trial. Samples were kept refrigerated before they were transferred to the laboratory, where all samples were maintained at -80°C until they were used for metagenomic studies.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the computer software Statistica 8.0. and RStudio 3.1.3. The difference between study groups was considered significant when $p < 0.05$. Also, 95% confidence intervals (CI) were calculated for the outcome measures wherever indicated. Statistical analysis of the FFQ was performed using the FETA software [18]. Agglomerative hierarchical clustering has been performed by the cluster library using Ward's method.

Results

The characteristics of new synbiotic NAR

The synbiotic product is a complex of probiotic bacteria, and also contains inulin as a prebiotic component, pectin as a plant fiber, and fish amino peptide collagen as a source of essential amino acids and minerals. Previously probiotic strains were isolated from traditional functional products of koumiss, shubat, airan: *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum* [16]. In vitro and preclinical in vivo laboratory tests were performed. As a result, it was found that the synbiotic drink obtained according to this formula has antioxidant, immunomodulatory properties and reduces cholesterol due to the mechanisms of cholesterol degradation [17].

Independent control tests performed by the Kazakh Academy of Nutrition by the order of the manufacturer's plant, the agrocompany "Rodina", demonstrated the content of the following vitamins in mg/100 gram: B1-0.061; B2 – 0.237; B3 – 0.134; B5 – 0.424; B6 – 0.043; C – 1.615; E – 0.163; as well as folic acid – 3.7 mcg; retinol – 16 mcg; Calciferol – 2.1 mcg. Along with vitamins, the synbiotic NAR contains calcium 64.5 ± 12.9 mg/100g, magnesium 19.5 ± 3.9 mg/100g, iron 4.35 ± 0.87 mg/100g, zinc 1.96 ± 0.14 mg/100g, copper 0.241 ± 0.0007 mg/100g. The product also contains the full range of essential and non-essential amino acids.

Baseline

The demographic and clinical characteristics of the participants in the placebo and synbiotic groups were similar at baseline (Table 1).

Table 1.

An overview of the demographic data of participants.

| | Synbiotic | | Placebo | |
|------------------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| | Metabolic syndrome n=52 | Healthy n=25 | Metabolic syndrome n=47 | Healthy n=25 |
| Age (y) | 30-73 | 29-75 | 30-75 | 25-71 |
| Gender (M/F) | 10/42 | 5/20 | 8/39 | 8/17 |
| BMI | 30.70 | 22.91 | 30.42 | 22.46 |
| Smoking habit (y/n) | 5/47 | 0/25 | 7/36 | 7/18 |
| Alcoholic drinks (y/n) | 26/26 | 17/8 | 15/32 | 6/19 |
| Coffee (y/n) | 18/34 | 19/6 | 24/23 | 18/7 |

Converting the dietary information available for these samples into a uniform format, we calculated macro- and micronutrient intake for each participant. As

Table 2 shows, the energy and nutrient consumption was likewise similar between the synbiotic and control groups at baseline.

Table 2.

An overview of energy and nutrient consumption in study participants.

| | synbiotic | SE | placebo | SE | P (synbiotic/ placebo) |
|---|-----------|--------|---------|--------|------------------------|
| Data for patients with metabolic syndrome | | | | | |
| Energy, kcal | 4388.11 | 444.53 | 5081.54 | 427.87 | 0.77 |
| Protein, g | 177.58 | 16.83 | 216.38 | 20.02 | 0.42 |
| Fat - total, g | 183.22 | 18.80 | 221.99 | 21.94 | 0.48 |
| Carbohydrate - total, g | 539.57 | 58.96 | 591.64 | 52.65 | 0.51 |
| Cholesterol, mg | 887.90 | 88.30 | 933.50 | 100.71 | 0.57 |
| Data for healthy patients | | | | | |
| | synbiotic | SE | placebo | SE | P |
| Energy, kcal | 4310.78 | 558.02 | 6309.67 | 423.52 | 0.59 |
| Protein, g | 164.35 | 21.52 | 206.64 | 16.53 | 0.67 |
| Fat - total, g | 198.26 | 37.59 | 294.09 | 25.29 | 0.37 |
| Carbohydrate - total, g | 497.90 | 54.03 | 756.77 | 53.67 | 0.80 |
| Cholesterol, mg | 711.59 | 77.21 | 1120.52 | 113.42 | 0.18 |

Shown are mean values and standard errors, as well as P-values of t-tests for the difference between synbiotic and placebo groups. No macronutrient differs significantly with regards to intake in the two study groups at baseline.

Clinical and laboratory data include anthropometric measurements, cardiovascular status (systolic and diastolic blood pressure, heart rate), lipid profile, levels of inflammatory markers, immunologic status, general analysis of feces (e.g. coprogram), and reports on stool

consistency and frequency. The baseline of clinical and laboratory data of the 134 participants completing the study are shown in Table 3. The findings suggest significant differences in the main parameters among patients with metabolic syndrome and healthy, and clinically confirm that patients with metabolic syndrome are overweight and hypertension, as well as the majority of patients in the biochemical blood test, have elevated glucose and characteristic signs of a lipid disorder.

Table 3.

An overview of clinical and laboratory measurements for the 134 study participants. Shown are mean and standard errors, as well as P-values for t-tests of significant differences between healthy and metabolic syndrome subcohorts.

| Variables | Total | Metabolic syndrome | Healthy | P(Metabolic syndrome/Healthy) |
|--|-------------|--------------------|-------------|-------------------------------|
| BMI | 27.21±0.43 | 29.11±0.39 | 22.99±0.41 | 2.292e-16 |
| Waist, cm | 88.81±1.74 | 94.20±1.35 | 76.78±3.88 | 0.0001 |
| Hip, cm | 81.13±1.74 | 82.9±3.25 | 77.11±5.64 | |
| Stool frequency | 1.84±0.07 | 1.75±0.08 | 2.04±0.12 | 0.07901 |
| Stool consistency (BSS) | 2.70±0.19 | 2.68±0.21 | 2.73±0.42 | |
| Hemoglobin, g/L | 129.58±0.12 | 131.93±3.28 | 124.34±5.80 | |
| Blood glucose, mmol/L | 5.13±0.86 | 5.22±0.14 | 4.93±0.23 | |
| Triglyceride, mmol/L | 1.38±0.08 | 1.56±0.10 | 0.995±0.08 | 6.375e-05 |
| TC, mmol/L | 4.87±0.12 | 5.03±0.12 | 4.52±0.28 | |
| HDL, mmol/L | 1.20±0.05 | 1.15±0.05 | 1.30±0.11 | |
| LDL, mmol/L | 2.88±0.09 | 3.01±0.10 | 2.60±0.19 | 0.0778 |
| Systolic BP | 118.86±2.4 | 124.9±2.24 | 105.38±5.12 | 0.001315 |
| Diastolic BP | 76.6±1.4 | 80.08±1.21 | 68.84±3.38 | 0.00381 |
| CRP | 2.86±0.34 | 3.13±0.44 | 2.26±0.48 | |
| Immuno-regulatory Index | 1.19±0.04 | 1.19±0.05 | 1.17±0.08 | |
| BMI: Body mass index BSS: Bristol Stool Form Scale TC: Total cholesterol HDL: High density lipoprotein LDL: Low density lipoprotein CRP: C-reactive protein | | | | |

From the initial results, the differences in the history of patients with metabolic syndrome and healthy volunteers were noted. Cluster analysis was performed according to personal and familial disease anamnesis,

including 22 features such as personal history of pathologies of the digestive and circulatory systems, as well as cancer, and also familial history of cardiovascular and metabolic diseases (Fig 2).

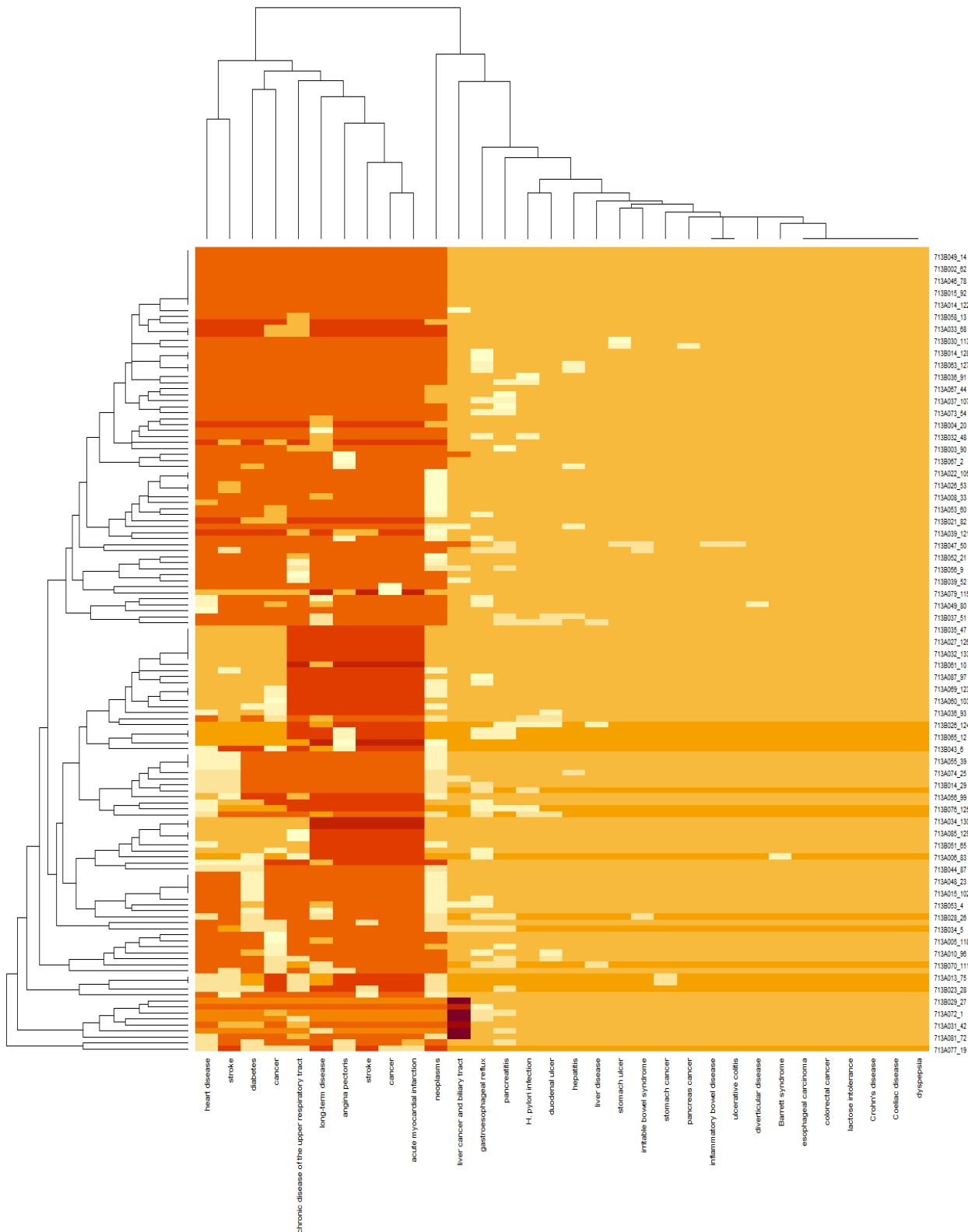


Figure 2. Cluster analysis.

As Figure 2 shows, samples shape two clusters, the first containing participants with a history of diseases of the digestive system, and the second containing individuals with a history of cancer, or who have a family history for diabetes or cardiovascular disease. It should be noted that the majority of the project participants have

become residents of urban Nur-Sultan merely within the last two decades, due to the transfer of the capital and the recruitment of experts from all regions of Kazakhstan to this administrative centre.

Clinical aspects correlated to synbiotic administration

The use of synbiotics in the group with metabolic

syndrome improves health outcomes. One main indicator is body mass index which decreased from 29.11±0.39 to 27.97±2.55 ($p < 0,05$). Similar results were obtained for change of waist circumstances down to 93.55±1.35 cm from 94.20±1.35 ($p < 1e-7$), whereas in the placebo group neither feature changed significantly. On average, participants receiving synbiotics had lower systolic blood pressure (metabolic syndrome patients; 123.25±13.23 mm Hg; $p < 0,05$) and lower diastolic blood pressure (77.50±8.16 mm Hg), compared to the placebo group.

Interesting results were obtained in the analysis of the frequency and characteristics of the stool. At the baseline evaluation, there was no significant difference between the mean stool frequency in the metabolic syndrome and healthy groups (table 3), the same held between the synbiotic and placebo groups (mean differences of 0.14 points). However, mean stool frequency increased significantly during the study in the synbiotic group (metabolic syndrome patients) compared with the placebo group (1.85±0.36, $p = 0.005$). Compared with the placebo group, the synbiotic group thus had improved stool frequency. Prior to the study 35.2%, participants of the synbiotic group with metabolic syndrome and 23.8% of the healthy had some stool disorders, such as constipation or diarrhoea. After applying the synbiotic the percentage of participants with normal stool increased from 64.8% to 88.2% in the metabolic syndrome group, and in the healthy group from 76.2% to 90.4%, while the rate in the placebo group increased from 81.5% to 84.2% in metabolic syndrome and from 61.1% to 72.2% in the healthy group.

There was no significant difference between the synbiotic and placebo groups in stool consistency at baseline (mean difference of 0.10 (95% CI: -0.18–0.39), $p = 0.47$). However, a significant difference ($p = 0.08$) was found in metabolic syndrome patients after 3 months of synbiotic consumption (3.79±1.03)[9], which meant that stools were becoming less hard/more soft.

The frequency and consistency of the stool reflect a very important indicator of a Bowel Transit Time. This indicator is important for the architecture of intestinal microbiome and microbiome dependent health indicators. Additionally performed quantification of the

gut metagenomes of the participants by means of Illumina shotgun sequencing are demonstrated that the Kazakh population mostly characterized by Enterotype II. Full results of this analysis are reported elsewhere [5].

In brief, however, no significant changes in gut taxonomic composition were observed as a result of the synbiotic treatment. This suggests that considerable alteration of the gut community is not the main driver of the positive health effects of the treatment, though it is possible that subtle shifts in strain composition may underlie some of the results. Such shifts would not be possible to detect since the specific bacterial strains of the synbiotic as yet have not had their genomes sequenced. It is also possible that effects occur through effects on the host either directly or by modulating changes in diet e.g. through an effect on perceived satiety.

Also, an important point of the study was to carry out primary and re-survey of participants in the different seasons (September and January, respectively). This allows testing effects of climate and seasonal diet, which are important factors in Kazakhstan. As a general rule, winter is characterized by a sharp decline in temperature to -25-30 °C, while in September it is warm with an average temperature of 15-20 °C. Diet in winter is characterized by high-calorie food items, compared to the summer. Thus, our study also involved an additional control group of 15 participants who did not use any yoghurt, either synbiotic or placebo. Comparative analysis of repeated clinical and laboratory parameters for all groups are significantly different, with the main features in Table 4. It is clear that the NAR synbiotic improves anthropometric and biochemical parameters. On the other hand, the non-yoghurt control group have increased BMI, waist and thigh measurements in the wintertime as well as a worsened lipid profile, likely as an effect of seasonal diet.

Comparison of the effects of synbiotic and placebo consumption on serum biochemical factors are presented in Table 4. Compared with the placebo group, the synbiotic group after adjusting for weight reduction had significant improvements in lipid profile and blood glucose. This improvement was characterized by decreased TG ($p < 2e-5$) and elevated HDL-C ($p < 0.001$) levels.

Table 4.

Effects of synbiotic consumption on serum biochemical factors. Shown are measurements before and after the study, and a test for significant change.

| mmol/l | Synbiotic (before/after) | Placebo (before/after) |
|---------|--------------------------|------------------------|
| TC | 5.03±0.12 / 4.86±0.86 | 5.03±0.12/5.23±1.15 |
| HDL-C | 1.15±0.05 / 1.22±0.28 | 1.15±0.05/*1.10±0.30 |
| LDL-C | 3.01±0.10 / 1.12±0.28 | 3.01±0.10/3.30±0.59 |
| Glucose | 5.22±0.14 / 4.74±0.69 | 5.22±0.14/5.27±0.87 |
| HBA1C | 4.43±0.97/ 3.89±0.75 | 4.43±0.97/*5.26±0.97 |

TC - Total cholesterol
HDL-C - high density lipoprotein
LDL-C - Low density lipoprotein
HBA1C - The hemoglobin A1c, glycated hemoglobin
HDL - High density lipoprotein

Consumption of synbiotic twice daily over 3 months significantly improved lipoprotein profiles for patients with metabolic syndrome and also helped them with weight management.

Values of TC after 3 months of the synbiotic consumption decreased from 5.03 ± 0.12 to 4.86 ± 0.86 mmol/L, due to lowering the levels of LDL-C 1.12 ± 0.28 mmol/l, and triglyceride levels were reduced by up to 1.45 ± 0.67 .

Regarding indices of blood glucose and Hba1C (Glycated Haemoglobin) after treatment, these were reduced in synbiotic patients whereas no change was observed in the placebo group.

CRP is a non-specific marker, which of high levels are associated with risk factors for dyslipidemia, hypertension, diabetes mellitus, and obesity. Most participants with metabolic syndrome had elevated CRP levels prior to the study. 43 of the 52 synbiotic recipients had increased baseline CRP (mean 3.87, SD 3.64, max 20.30, min 0.40), and 46 of the 47 in the placebo group (mean 3.39, SD 2.48, max 10.00, min 0.60). In comparison with metabolic syndrome patients, only 20 of the 50 healthy participants had elevated CRP (mean 1.21, SD 0.77, $p < 1e-7$). After treatment, the synbiotic group showed a significant reduction in CRP (mean 2.62, SD 1.69, max 8.10, min 0.60, $p = 2e-7$). Only 3 of the placebo participants had elevated circulating levels of CRP (mean 3.80, SD 3.26, max 12.10, min 0.60, $p < 0.09$).

In our study, it was shown that CRP is positively correlated with body mass index by waist circumference and negatively correlated in HDL. At the beginning of the study, only 38 synbiotic recipients fall within the normal range of immunoregulatory index, which reflects the ratio of T-helper to T-cytotoxic lymphocytes (CD3+CD4+/CD3+CD8+) cells. In patients with metabolic syndrome, the risks of complications are associated with chronic inflammatory processes.

The study of the population and subpopulation composition of lymphocytes in recipients did not show statistically significant changes in the groups before and after taking the synbiotic. This demonstrates an immunoregulatory index; the ratio of T-helpers to T-cytotoxic lymphocytes (CD4 + / CD8 +) is maintained in all groups in the same range by the end of the study (1.1-1.24).

The CD3-(CD16+56+) cell counts (natural killer cells) in moda values show the multidirectional effect of the synbiotic on individuals with metabolic syndrome and healthy people. In the first group, these indicators by the end of the study were increased 2 times (before -11.20, after-24.80), in the second group they were reduced 2 times (before-9.50, after-4.0). When calculating average values, this indicator CD3-(CD16+56+) is aligned with the original figures.

To assess the presence of a chronic inflammatory process and the degree of its activity, the number of activated T-lymphocytes with the CD3+HLA-DR+ phenotype, TNK-cells with the phenotype CD3+(CD16+56+), and the number of activated B-lymphocytes with the CD3-HLA-DR+phenotype are included.

As is known, HLA-DR cells are a marker of late and prolonged activation of cells; they remain in the blood for a long time [20]. A decrease in this indicator in the peripheral blood indicates a decrease in the inflammatory reaction, an increase indicates the activation of the inflammatory process.

The results of our studies showed a decrease in CD3 + HLA-DR+ and CD3-HLA-DR + (activated T and B lymphocytes) by 6-8% in groups with metabolic syndrome treated with synbiotic. In patients with metabolic syndrome, there was a tendency to decrease TNK cells with the CD3 + (CD16 + 56 +) phenotype by 18% in comparison with the initial data. These results are based on statistical values of the mean and moda. But these changes are not significant, therefore, we can only talk about a tendency to decrease the number of markers of late activation of HLA-DR +, CD3 + (CD16 + 56 +) in people with metabolic syndrome when taking a synbiotic, that is, a tendency to reduce the chronic inflammatory process under the effect of taking a synbiotic. This is confirmed by the comparative data of the placebo group, where these figures did not change at the end of the study.

Discussion

One of the important points in the treatment of metabolic disorders is proper balanced nutrition and consumption the therapeutic food products as an adjunct therapy. Synbiotic is an affordable, easy to digest and delicious food that provides the body with important nutrients, which is particularly important for older people with maldigestion. Recent studies have shown that probiotic yoghurt consumption may have a positive role in the regulation of body weight as well as act to prevent cardiovascular diseases [14].

Our study is the first large clinical trial of probiotics in Kazakhstan and the first study on the new synbiotic yoghurt NAR. The synbiotic provides a complex effect due to the content of probiotic and prebiotic components. The uniqueness of this product lies in the fact that it consists of probiotic component strains isolated from a traditional Kazakh koumiss product. The prebiotic component contains long-chain and short-chain inulin polymers, which reduce intestinal transit time and also promote the growth of beneficial microflora. Primarily, the product is aimed at people with digestive problems. Therefore, it is rich in easily digestible trace elements and amino acids, essential for the gut microbiota to flourish. We adhered to the best practices for clinical trials to ensure that both investigators and patients were blinded to the study and that the data analysis was carried out by independent statisticians.

The potential of synbiotic in the treatment of metabolic disorders has not fully disclosed [12]. There are a small number of manuscripts confirming the effect of synbiotics and probiotics on atherosclerosis [22], obesity [14], diabetes [24] and cardiovascular diseases [2]. Our studies show a positive effect of a new synbiotic product on the human body by reducing weight, lowering TC, TG, LDL-C and normalization of digestion.

According to our data, the improvement of metabolic syndrome occurred after the use of synbiotic for 3 months. This is fully consistent with the data [12] claiming that this time is enough to improve the performance in metabolic syndrome. So in the study group, there was a decrease in BMI, systolic and diastolic pressure, there was an improvement in the lipid profile, blood glucose level. These results also agree with the data of other authors [19] investigating synbiotics and supplements in the treatment of the metabolic syndrome.

A metaanalysis of 23 randomized clinical trials [9] showed that the use of synbiotics helps to reduce body weight, however due to the limited number of participants in most studies (4-38 respondents), in some cases the short duration of the synbiotic consumption (4-8 weeks), a clear effect on the index bodyweight not detected. In present work, respondents used the synbiotic for 90 days, and we demonstrated a reliable effect not only on weight loss but also on body mass index (decreased from 28.36 ± 2.34 to 27.97 ± 2.55 ($p < 1e-7$)).

The demonstrated effect of the synbiotic on a significant decrease in total cholesterol and low-density lipoproteins among respondents from the Central Asian population complements the meta-analysis, which included 12 clinical studies from Japan, India, Iran, Turkey, Denmark, Poland, Great Britain, Canada and Australia. Additionally, this study has a significant decrease in triglycerides. The improvement in the lipid profile is explained by the cholesterol-binding property of probiotics and as a consequence the decreased absorption of cholesterol in the intestine, as well as the ability of probiotics to reduce the intestinal-hepatic circulation of bile acids, promoting the induction by the liver of the re-synthesis of bile salts, thereby lowering cholesterol. Thus, the consumption of synbiotics can reduce the risk of complications from the cardiovascular system.

The present study has a few limitations that deserve discussion. First, during the study period, we did not control for the consumption of any other probiotic/synbiotic products or fermented dairy products. Second, we did not evaluate whether the diet of participants changed during the study period. A third limitation is that we have not conducted a genetic analysis of probiotic strains in the NAR synbiotic yoghurt; if genomes had been available we might have been able to more clearly control for effective compliance leading to presence of the probiotic strains in the gut, and thereby control the product consumption, whereas now we must rely on self-reported compliance regarding probiotic consumption. A fourth limitation of the present study is that most of the participants are females. While we have no reason to doubt the results generalize to males, we cannot explicitly show this using the current data making extrapolation to males less certain.

Conclusions

We conclude that the presented synbiotic formulation here has potential within efforts to reduce the risk and

progression of the metabolic syndrome. This trial suggests beneficial effects of a synbiotic supplement for controlling excess weight, as well as the progression of some metabolic disorders, as determined from circulating levels of risk factor biomarkers among adults.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

Financial support for this study was carried out through a system of program funding (BR05236508) and scientific grants AP05134659, AP05135277 of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan.

References:

1. Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations in 2017. Ministry of Health of republic of Kazakhstan. - Astana: Medinform, 2018. - 358 с.
2. Bartolomeus H., Balogh A., Yakoub M., Homann S., Markó L., Höges S., Tsvetkov D., Krannich A., Wundersitz S., Avery E. G. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects From Hypertensive Cardiovascular Damage // *Circulation*. 2019. T. 139, № 11. C. 1407-1421.
3. Benberin V., Tanbayeva G. Metabolic syndrome and medical and social mechanisms of its limitations in elderly age // *J Neurosci BM Mankovskiy*. 2015. T.3, №3. C. 69-71.
4. Chiu Y.H., Lin S.L., Tsai J.J., Lin M.Y. Probiotic actions on diseases: implications for therapeutic treatments // *Food Funct*. 2014. Apr. T.5, №4. C. 625-34.
5. Choi S.H. Characterization of airag collected in Ulaanbaatar, Mongolia with emphasis on isolated lactic acid bacteria // *Journal of animal science and technology*. 2016. T. 58. C. 10-10.
6. Cuevas-Sierra A., Ramos-Lopez O., Riezu-Boj J.I., Milagro F.I., Martinez J.A. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications // *Adv Nutr*. 2019. Jan 1. T. 10, № suppl_1. C. S17-s30.
7. do Carmo M. S., Santos C. i. d., Araújo M. C., Girón J.A., Fernandes E.S., Monteiro-Neto V. Probiotics, mechanisms of action, and clinical perspectives for diarrhea management in children // *Food & Function*. 2018. T.9, № 10. C. 5074-5095.
8. Forssten S., Evans M., Wilson D., Ouwehand A.C. Influence of a probiotic mixture on antibiotic induced microbiota disturbances // *World journal of gastroenterology*. 2014. T. 20, № 33. C. 11878-11885.
9. Hadi A., Mohammadi H., Miraghajani M., Ghaedi E. Efficacy of synbiotic supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of clinical trials: Synbiotic supplementation and NAFLD // *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019. T.59, № 15. C. 2494-2505.
10. Iluzzi N., Galli R., Kushugulova A., Zhumadilov Z., Licciardello O., Marotta F. Expanding the Metchnikoff postulate: oral health is crucial in a successful global aging management strategy // *Rejuvenation Res*. 2014. Apr. T.17, № 2. C. 172-5.
11. Kachur S., Lavie C.J., de Schutter A., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular diseases // *Minerva Med*. 2017. Jun. T.108, №3. C. 212-228.

12. Kassaian N., Feizi A., Aminorroaya A., Amini M. Probiotic and synbiotic supplementation could improve metabolic syndrome in prediabetic adults: A randomized controlled trial // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018. C. 2991-2996
13. Ke X., Walker A., Haange S.B., Lagkouvardos I., Liu Y., Schmitt-Kopplin P., von Bergen M., Jehmlich N., He X., Clavel T., Cheung P. C.K. Synbiotic-driven improvement of metabolic disturbances is associated with changes in the gut microbiome in diet-induced obese mice // *Molecular Metabolism*. 2019. T. 22. C. 96-109.
14. Kim M., Kim M., Kang M., Yoo H.J., Kim M. S., Ahn Y.T., Sim J.H., Jee S.H., Lee J.H. Effects of weight loss using supplementation with *Lactobacillus* strains on body fat and medium-chain acylcarnitines in overweight individuals // *Food & Function*. 2017. T. 8, №1. C. 250-261.
15. Kushugulova A., Forslund S.K., Costea P. I., Kozhakhmetov S., Khassenbekova Z., Urazova M., Nurgozhin T., Zhumadilov Z., Benberin V., Driessen M., Hercog R., Voigt A. Y., Benes V., Kandels-Lewis S., Sunagawa S., Letunic I., Bork P. Metagenomic analysis of gut microbial communities from a Central Asian population // *BMJ open*. 2018. T. 8, № 7. C. e021682-e021682.
16. Kushugulova A., Kozhakhmetov S., Supiyev A., Shakhbayeva G., Saduakhasova S., Sabitkyzy S., Gulayev A., Nurgozhin T., Zhumadilov Z., Sharm A. Isolation and characterization of lactobacilli from traditional Kazakh dairy products // *International Journal of Probiotics & Prebiotics*. 2013. T. 8. C.95-100
17. Kushugulova A., Saduakhasova S., Kozhakhmetov S., Shakhbayeva G., Tynybayeva I., Nurgozhin T., Marotta F., Zhumadilov Z. Antioxidant activity of the probiotic consortium in vitro // *International Journal of Probiotics & Prebiotics*. 2014. T. 9, № 1/2. C. 55.
18. Mulligan A.A., Luben R.N., Bhaniani A., Parry-Smith D.J., O'Connor L., Khawaja A.P., Forouhi N.G., Khaw K.T., Study E.P.-N.F. A new tool for converting food frequency questionnaire data into nutrient and food group values: FETA research methods and availability // *BMJ open*. 2014. T.4, №3. C. e004503-e004503.
19. Rabiei S., Hedayati M., Rashidkhani B., Saadat N., Shakerhossini R. The Effects of Synbiotic Supplementation on Body Mass Index, Metabolic and Inflammatory Biomarkers, and Appetite in Patients with Metabolic Syndrome: A Triple-Blind Randomized Controlled Trial // *Journal of Dietary Supplements*. 2019. 2019/05/04. T.16, №3. C. 294-306.
20. Revenfeld A.L., Bæk R., Jørgensen M.M., Varming K.S., Stensballe A. Induction of a Regulatory Phenotype in CD3+ CD4+ HLA-DR+ T Cells after Allogeneic Mixed Lymphocyte Culture; Indications of Both Contact-Dependent and -Independent Activation // *International Journal of molecular sciences*. 2017. T. 18, №7. C. 1603.
21. Sadykova A., Shalkharova Z. S., Shalkharova Z. N., Sadykova K., Madenbay K., Zhunissova M., Nuskabayeva G., Askarova S., Grjibovski A. M. Metabolic syndrome and its components in southern Kazakhstan: a cross-sectional study // *Int Health*. 2018. Jul 1. T. 10, №4. C. 268-276.
22. Santanna A.F., Filete P.F., Lima E.M., Porto M.L., Meyrelles S.S., Vasquez E.C., Endringer D.C., Lenz D., Abdalla D.S., Pereira T.M. Chronic administration of the soluble, nonbacterial fraction of kefir attenuates lipid deposition in LDLr^{-/-} mice // *Nutrition*. 2017. T. 35. C. 100-105.
23. Supiyev A., Kossumov A., Kassenova A., Nurgozhin T., Zhumadilov Z., Peasey A., Bobak M. Diabetes prevalence, awareness and treatment and their correlates in older persons in urban and rural population in the Astana region, Kazakhstan // *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016. T. 112. C. 6-12.
24. Tabrizi R., Moosazadeh M., Lankarani K. B., Akbari M., Heydari S. T., Kolahdooz F., Asemi Z. The Effects of Synbiotic Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles in Patients with Diabetes: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2018. T.10, №2. C. 329-342.
25. Thushara R.M., Gangadaran S., Solati Z., Moghadasian M.H. Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies // *Food Funct.* -- 2016. Feb. T.7, № 2. C. 632-42.
26. Yan S., Tian Z., Li M., Li B., Cui W. Effects of probiotic supplementation on the regulation of blood lipid levels in overweight or obese subjects: a meta-analysis // *Food Funct*. 2019. Mar 20. T. 10, № 3. C. 1747-1759.

***Correspondence:**

Kushugulova Almagul Rakhimberliyevna - MD, D.M.Sc., Head of Human Microbiome Laboratory, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Mailing address: Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan city, Kabanbay batyr ave, 53, block S1, 303.

E-mail: akushugulova@nu.edu.kz

Phone: +7 777 772 7813

Received: 07 January 2020 // Accepted: 19 March 2020 / Published online: 30 April 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.006

UDC 616.8

THE PROGNOSTIC VALUE OF LEUKOCYTE IN CEREBROVASCULAR DISEASES

**Ahmet Burak Erdem^{1,2}, Umut Yücel Çavuş², Ahmet Ceylan²,
Ural Kaya², Fatih Büyükcem², Cemil Kavalcı²**

¹ Ankara State Hospital, Emergency Medicine Department, Ankara, Turkey

² Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital,
Emergency Medicine Department, Ankara, Turkey.

Abstract

Introduction. Among adult neurological diseases, cerebrovascular diseases (CVD) are common and important. Therefore, to fight against the preventable prognostic factors in these patients has an important role in reducing the severity of the disease.

Methods. In this study, during the six-month period, 98 patients hospitalized at the neurology services after the first evaluation at the emergency department were examined retrospectively. Their white blood cell (WBC) counts are recorded and the relationship of them with mortality in the hospital was researched. Median of the age was 73 (37-99). M:F ratio was 0.78.

Results. 87(88.8%) of the patients diagnosed as ischemic CVD and others were hemorrhagic CVD. In hospital mortality was 19.4%, %66.3 of them were discharged with sequel and %14.3 of them without any complication and sequel. Mean value of WBC was 9.30 ± 3.31 ($10^3/\mu\text{L}$) in ischemic CVD and 10.05 ± 5.45 ($10^3/\mu\text{L}$) in hemorrhagic CVD group, there wasn't any statistical difference. WBC values of dead patient group was higher than the alive patient group.

Conclusion. In alive patient group, there wasn't any difference of WBC between patient with and without sequel. There wasn't any relationship between type of CVD and prognosis. Leucocytes contribute the onset and continuation of ischemic CVD and elevations in leukocytes may be independently associated with markers of subclinical atherosclerosis and increased risk of ischemic stroke. The increased level of the WBC of patients diagnosed with CVD was considered to be an important role in the severity of the disease.

Key words: *ischemic, haemorrhagic, white blood cell, cerebrovascular disease, prognosis.*

Резюме

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

**Ahmet Burak Erdem^{1,2}, Umut Yücel Çavuş², Ahmet Ceylan²,
Ural Kaya², Fatih Büyükcem², Cemil Kavalcı²**

¹ Государственная госпиталь Анкара, Отделение неотложной медицины, г. Анкара, Турция;

² Образовательный и исследовательский госпиталь Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt,
Отделение неотложной медицины, г. Анкара, Турция.

Введение. Цереброваскулярные заболевания являются одними из самых распространенных и значимых среди неврологических заболеваний у людей пожилого возраста. В связи с этим борьба с предотвратимыми прогностическими факторами у этих пациентов играет важную роль в снижении тяжести заболевания.

Материалы и методы. В настоящем исследовании представлена ретроспективная оценка 98 пациентов, госпитализированных в отделения неврологии после первой оценки в отделении неотложной медицины, в течение шестимесячного периода. Проведено исследование количества лейкоцитов (WBC) и их связи со смертностью в больнице. Медиана возраста составляла 73 года (37-99 лет), соотношение M:F составляло 0,78.

Результаты. У 87 (88,8%) пациентов был диагностирован ишемический инсульт, в остальных случаях наблюдалось нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу. В стационаре смертность составила 19,4%, из них 66,3% были выписаны с последствиями инсульта, 14,3% из них не имели каких-либо осложнений и последствий. Среднее значение WBC было $9,30 \pm 3,31$ ($10^3 / \text{мкл}$) в группе с ишемическим инсультом и $10,05 \pm 5,45$ ($10^3 / \text{мкл}$) в группе геморрагического инсульта, статистически значимых различий не было установлено.

Заключение. Значения WBC в группе умерших пациентов были выше, чем в группе выживших пациентов. В группе выживших пациентов не было различий по шкале WBC между пациентами с последствиями инсульта и без них. Не установлено связи между типом инсульта и прогнозом. Лейкоцитоз способствуют возникновению и усугублению ишемического инсульта, повышение уровня лейкоцитов может быть независимо связано с маркерами

субклинического атеросклероза и повышенным риском ишемического инсульта. Повышенный уровень лейкоцитов у пациентов с диагнозом ССЗ считается важным фактором в прогнозе тяжести заболевания.

Ключевые слова: ишемия, геморрагия, лейкоциты, цереброваскулярные заболевания, прогноз.

Түйіндеме

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРЛЫҚ АУРУЛАР КЕЗІНДЕГІ ЛЕЙКОЦИТТЕР КӨРСЕТКІШІНІҢ БОЛЖАМДЫҚ МӘНІ

**Ahmet Burak Erdem^{1,2}, Umut Yücel Çavuş², Ahmet Ceylan²,
Ural Kaya², Fatih Büyükcem², Cemil Kavalcı²**

¹ Анкара Мемлекеттік аурухана, Шұғыл медициналық көмек бөлімі, Анкара қ., Түркия;

² Оқу-зерттеу ауруханасы Ankara Dışkari Yıldırım Beyazıt, Шұғыл медициналық көмек бөлімі, Анкара қ., Түркия.

Кіріспе: Цереброваскулярлық аурулар егде жастағы адамдарда жиі кездесетін маңызды неврологиялық аурулардың бірі болып табылады. Сондықтан осы науқастарда алдын-ала болатын болжамды факторларға қарсы күрес жүргізу аурудың ауырлығын төмендетуде маңызды рөл атқарады.

Материалдар мен әдістер. Бұл зерттеуде алты ай ішінде аурухананың неврология бөліміне жатқызылған 98 науқастың ретроспективті бағалауы ұсынылған, науқастардың алғашқы бағалауы шұғыл медициналық көмек бөлімінде жүргізіліп, олар неврология бөліміне жатқызылған. Лейкоциттердің (WBC) саны мен олардың ауруханалық өліммен байланысы зерттелді. Орташа жас мөлшері 73 жаста (37-99 жас), М:Ф коэффициенті 0,78 құрады.

Нәтижелер: 87 (88,8%) науқаста ишемиялық инсульт диагнозы қойылды, басқа жағдайларда ми қан айналымының геморрагиялық түрі байқалды. Ауруханада өлім-жітім 19,4% -ды құрады, оның 66,3% -ы инсульт салдарынан шығарылды, олардың 14,3% -ында асқынулар мен басқа зардаптар болған жоқ. Орташа WBC ишемиялық инсульт тобында 9.30 ± 3.31 (10^3 / мкл) және геморрагиялық инсульт тобында 10.05 ± 5.45 (10^3 / мкл) болды, статистикалық маңызды айырмашылықтар табылған жоқ.

Қорытынды: Қайтыс болған науқастар тобындағы WBC мәні тірі қалған науқастар тобына қарағанда жоғары болды. Тірі қалған науқастар тобында инсульттің зардаптары бар науқастар мен зардаптары жоқ науқастар арасында WBC шкаласында айырмашылықтар болған жоқ. Инсульт түрі мен болжамы арасында ешқандай байланыс табылмады. Лейкоцитоз ишемиялық инсульттің дамуына және нашарлауына ықпал етеді, лейкоциттер деңгейінің жоғарылауы субклиникалық атеросклероздың белгілерімен және ишемиялық инсульт қаупінің жоғарылауымен тәуелсіз байланысты болуы мүмкін. ЖҚЖ ауруы диагнозы қойылған науқастарда лейкоциттердің мөлшерінің жоғарылауы аурудың ауырлығын болжаудың маңызды факторы болып табылады.

Түйінді сөздер: ишемия, қан кету, лейкоциттер, цереброваскулярлық аурулар, болжам.

Bibliographic citation:

Erdem A.B., Çavuş U.Y., Ceylan A., Kaya U., Fatih B., Kavalcı C. Прогностическая ценность лейкоцитарного показателя при цереброваскулярных заболеваниях // Наука и Здравоохранение. 2020. 2(Т.22). С. 61-65. doi 10.34689/SH.2020.22.2.006

Erdem A.B., Çavuş U.Y., Ceylan A., Kaya U., Fatih B., Kavalcı C. The prognostic value of leukocyte count in cerebrovascular diseases // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 2, pp. 61-65. doi 10.34689/SH.2020.22.2.006

Erdem A.B., Çavuş U.Y., Ceylan A., Kaya U., Fatih B., Kavalcı C. Цереброваскулярлық аурулар кезіндегі лейкоциттер көрсеткішінің болжамдық мәні // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 61-65. doi 10.34689/SH.2020.22.2.006

Introduction

Cerebrovascular diseases among neurologic problems of adults seen frequently. CVD is the third most common cause of death in the world following cardiovascular diseases and cancer; and also the most common cause of disability. Epidemiologic data reveals that two of every thousand people have a stroke in every year in the world; one third of them die, one third become disabled, one third partially recover [23]. The 80% of CVD are ischemic, 15% are intracerebral hemorrhage, 5% are subarachnoid hemorrhage [13,23].

Age, sex and genetic are the invariable risk factors and hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, cardiac diseases, obesity, smoking and alcohol are the variable risk factors for the ischemic stroke resulting from great vessel diseases, but it is controversial their effect on small vessels [18].

It is known that inflammatory response plays role in many CVD, especially ischemic cases [20]. There are various studies that show the importance of inflammatory profile in prognostic value [2,10]. Especially in coronary artery diseases the relationship between

neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and mortality was researched in some studies and significant results are obtained [5].

In our study we investigated the relationship between early phase prognosis and the initial glucose, white blood cell, NLR among the patients admitted to the emergency department and hospitalized with the diagnosis of CVD.

Material and method

98 patients admitted to emergency department and hospitalized in a six month period with ischemic or hemorrhagic CVD were included the study. Transient ischemic attacks, epileptic seizures, central nervous system infections were excluded. Patients were examined and reported vital signs, lung X-Ray and urine test. Accompanying infection diseases were excluded. It was included all application clocks. The age, sex, diagnosis, comorbid diseases, CT and MRI reports were recorded. The relationship between initial glucose, WBC, NLR values and the prognosis were evaluated.

The statistical analyses were evaluated by SPSS (Statistical Package for Social Science) 17.0 for windows package program. Continuous variables were expressed as mean, median and standard deviation; ordinal variables as median and mode; nominal variables as number and percentages. The relationship among nominal values was determined by Pearson Chi-Square Test and Fisher's Exact Test. The normal distribution of continuous variables were evaluated by histogram and One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test; $p > 0.05$ was accepted as normal distribution. Normally distributed independent variables were evaluated by Independent Samples t-Test; Mann-Whitney U Test was used if the distribution wasn't normal. Normally distributed dependent variables were evaluated by Paired Samples t-Test; Wilcoxon Test was used if the distribution wasn't normal. $p < 0.05$ was accepted as significant.

Results

55 of the patients were female (56.1%), M:F ratio was 0.78. Median age was 73 (range 37-99). 87 (88.8%) of the patients were diagnosed as ischemic CVD, other 11 (11.2%) were hemorrhagic CVD. 27 (27.6%) of the patients had previous DM history.

CT was performed for 94 of the patients (63.8%), 60 (63.8%) of them were reported as normal, 23 (24.4%) were ischemic infarct, 11 (11.7%) were intracerebral hematoma. MRI was performed 53 (54.0%) of the patients, 52 (98.1%)

of them was reported as ischemic infarct. Only one patient was diagnosed by only physical examination, both of his CT and MRI was reported as normal.

Mean leukocyte value of the ischemic CVD was $9.30 (\pm 3.31)$ and hemorrhagic CVD was $10.05 (\pm 5.45)$ (figure 1). There wasn't significant difference between leukocyte levels of these groups ($p=0.514$). Leukocyte levels of dead patient group was significantly greater than the alive patient group ($p=0.003$). There wasn't any significant difference between leukocyte levels of squealed patient group and complete recovery group ($p=0.157$).

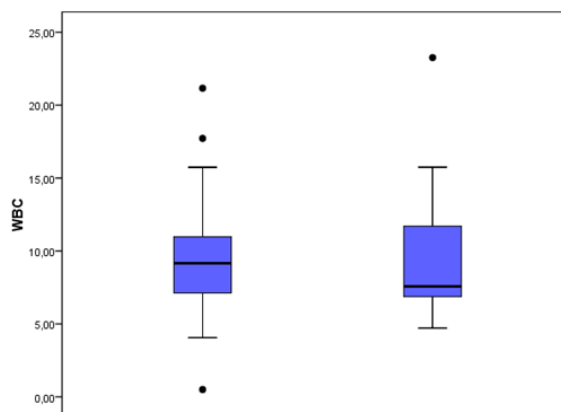


Figure 1. The distribution of the WBC patient.

Mean glucose value of the ischemic CVD was $144.34 (\pm 56.78)$ and hemorrhagic CVD was $131.27 (\pm 59.15)$. There wasn't significant difference between glucose levels of these groups ($p=0.272$). Also there wasn't significant difference between glucose levels of dead and alive patient group ($p=0.327$). There wasn't any significant difference between glucose levels of squealed patient group and complete recovery group ($p=0.583$).

Mean NLR value of the alive patient group was $0.75 (\pm 0.13)$ and the NLR of dead group was $0.74 (\pm 0.14)$. There wasn't significant difference between glucose values of these groups ($p=0.803$). Mean NLR value of the ischemic CVD was $0.74 (\pm 0.13)$ and hemorrhagic CVD was $0.79 (\pm 0.10)$. Also there wasn't significant difference between NLR values of these groups ($p=0.342$).

The mortality rate was 19.4% (19 patients). 65 (66.3%) of the patients were discharged with sequelae and 14 (14.3%) was discharged with complete recovery (figure 2).

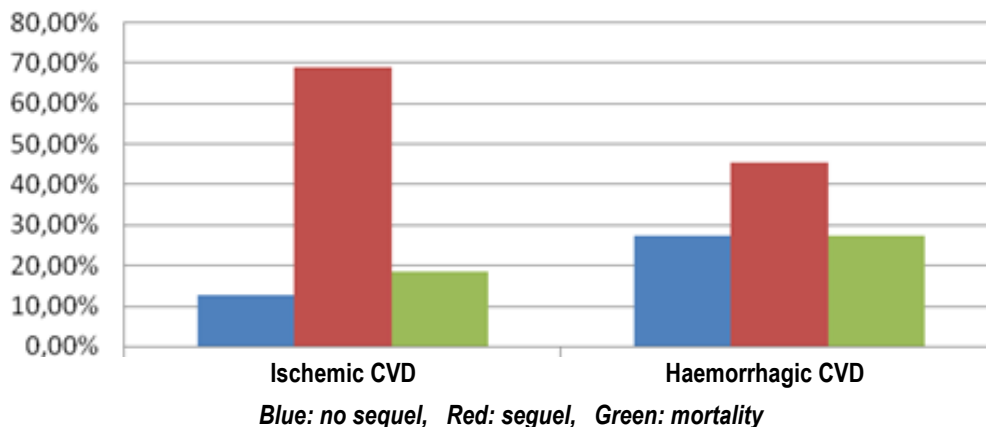


Figure 2. The relationship between diagnosis and prognosis of patients.

There wasn't any difference between prognosis of ischemic and hemorrhagic CVD patient groups ($p=0.263$) (figure 2).

Discussion

Some hematologic parameters become increasingly important in regulation of cerebral microcirculation and perfusion [19]. In the conditions of the ischemic changes in the heart and brain with the central inflammatory response, peripheral inflammatory response was seen. So leukocyte, neutrophil, C-reactive protein (CRP) and NLR levels can increase [6, 22].

Akopov et al. reported that after 6-12 hours of ischemic stroke high amount of signed PMNL had been seen in slightly perfused brain [1]. Until now it was assumed that inflammatory reaction had been occurred late secondary to tissue necrosis and it had cleared the tissue residues from infarct area. Garcia et al. showed that leukocytes (especially PMNL) had been seen in microvascular vessels from the thirtieth hour of occlusion on rats that had one-sided permanent middle cerebral artery (MCA) occlusion [8]. They also identified that necrosis had developed 72-96 hours after occlusion. This and the other studies show us the leukocyte immigration early to brain parenchyma is independent of the presence of the necrosis and it plays role in the development of brain infarct [9]. In our study the leukocyte levels were normally distributed in ischemic and hemorrhagic CVD group. There wasn't any difference between these two groups. Even though leukocyte count of dead patients was greater than the live ones.

Some studies suggest that harmful effects of leukocytes depend on superoxide anions, thromboxane A2, endothelin-1, prostaglandin H2, cytotoxic enzymes, free oxygen radicals and nitric oxide release (11). While the acute cerebral ischemia, the neutropenic animals has smaller infarct areas than the control group and the opinion is discussed that leukocytes damage potentially viable cells [17].

The access of the leukocytes to the ischemic region is multi-step process. Respectively, they margin at venules strict on endothelial cells and immigrate to brain parenchyma. During the three phases, leukocyte functions are regulated by inflammation related molecules during cerebral ischemia [7].

It is described that NLR could be used as prognostic indicator at ischemic cardiac diseases, inflammatory response that is triggered by various diseases and some cancer types [12, 21]. In our study, the NLR of the patients that are dead or alive wasn't different and also there wasn't significant difference between NLR of the patients with ischemic and hemorrhagic stroke.

Although new onset or previously diagnosed diabetes mellitus (DM) is seen in 1/3 of the patients with acute ischemic stroke; stress hyperglycemia is present substantially due to cortisone and norepinephrine release in stroke patients. Furthermore relative insulin deficiency consists of increased lipolysis. Stress hyperglycemia disrupt the glucose regulation by development of DM even in patients without having DM [15].

Hyperglycemia causes membrane lipid peroxidation and cell lysis by increasing anabolic metabolism, lactic acidosis and free radical production. Increased blood glucose

disrupts mitochondrial function and metabolic condition at ischemic penumbra area [3]. The bad effect of hyperglycemia on tissue nutrition has been shown before. Despite in some stroke studies, the rapid reduction of glucose is declined, most of the guidelines suggest to reduce the blood glucose by rapid-acting insulin whether or not the patient is diabetic [14]. In the most diabetic patients cerebral ischemia occur faster. Relative insulin deficiency also increases free fatty acids. It causes vascular reactivity together with hyperglycemia [23].

Mankovski et al. described that the glucose level above 130 mg/dL in acute stroke patients is an independent risk factor for stroke severity and mortality. By the contribution of the hyperglycemia, ischemic penumbra turns into infarct, ischemic area expands so infarct severity increases [16].

DM is an important risk factor in ischemic stroke development. It increases the formation of stroke to 1.5 to 3 times and it also doubles the recurrence of stroke. It is important especially in the stroke attack under the age of 55 years. Ischemic stroke is seen more common than the hemorrhagic stroke in diabetic patients and in these patients lacunar infarct, wide infarct, the infarct area at brain stem and posterior circulation area are seen more common [4]. In our study, there wasn't any relationship between glucose levels and the mortality. This condition could be because of the number of the patients with a previous history of DM was low and the sample of the study was small.

In conclusion, in the emergency department, leukocyte count gives us an opinion about prognosis of CVD. It will be useful to evaluate the stroke patients by leukocyte count, in addition to CT, MRI. This study is retrospective. So we didn't achieve patients of scoring tests. This situation was limited our study. Nevertheless we evaluated prognosis as first neurological examination and discharge. We need wider and randomized controlled prospective studies about this issue.

Conflict Interest

The authors declared that no conflict interest.

References:

1. Akopov S.E., Simonian N.A., Grigorian G.S. Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage // *Stroke*. 1996;27(10):1739-43. Epub 1996/10/01.
2. Altinbilek E., Ozturk D., Algin A., Caltli C., Calik M., Sahin B., Kavalci G., Kavalci C. The Role of Mean Platelet Volume and Neutrophil Lymphocyte Ratio Determining Early Mortality in Stroke Patients // *Science & Healthcare* 2019; 6 (V.21): 30-33 DOI 10.34689/SH.2019.21.54541
3. Anderson R.E., Tan W.K., Martin H.S., Meyer F.B. Effects of glucose and PaO2 motion on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra // *Stroke*. 1999;30(1):160-70. Epub 1999/01/08.
4. Arauz A., Murillo L., Cantu C., Barinagarrementeria F., Higuera J. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases // *Stroke*. 2003;34(10):2453-8. Epub 2003/09/23.

5. Ates A.H., Canpolat U., Yorgun H., Kaya E.B., Sunman H., Demiri E., Taher A., Hazirolan T., Aytemir K., Tokgozoglu L., Kabakci G., Oto A. Total white blood cell count is associated with the presence, severity and extent of coronary atherosclerosis detected by dual-source multislice computed tomographic coronary angiography // *Cardiol J.* 2011;18(4):371-7. Epub 2011/07/20.
6. Celik T., Bugan B. White blood cell count and stable coronary artery disease: the role of neutrophil to lymphocyte ratio // *Cardiol J.* 2011;18(6):720; author reply 1. Epub 2011/11/25.
7. Furie M.B., Randolph G.J. Chemokines and tissue injury // *Am J Pathol.* 1995;146(6):1287-301. Epub 1995/06/01.
8. Garcia J.H., Liu K.F., Yoshida Y., Lian J., Chen S., del Zoppo G.J. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat) // *Am J Pathol.* 1994;144(1):188-99. Epub 1994/01/01.
9. Garcia J.H., Liu K.F., Ho K.L. Neuronal necrosis after middle cerebral artery occlusion in Wistar rats progresses at different time intervals in the caudoputamen and the cortex // *Stroke.* 1995;26(4):636-42.
10. Güven H., Çilliler A.E., Sarıkaya S.A., Köker C., Çomoğlu S.S. Erken Lökosit ve Nötrofil Yüksekliğinin Akut İskemik İnmede Etiyolojik ve Prognostik Önemi // *Journal of Neurological Sciences.* 2010;27:311-8.
11. Hartl R., Schurer L., Schmid-Schonbein G.W., del Zoppo G.J. Experimental antileukocyte interventions in cerebral ischemia // *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;16(6):1108-19. Epub 1996/11/01.
12. Imtiaz F., Shafique K., Mirza S.S., Ayoob Z., Vart P., Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population // *Int Arch Med.* 2012;5(1):2. Epub 2012/01/28.
13. Kavalci C., Gençhallaç H., Durukan P., Cevik Y. Value Of Biomarker-Based Diagnostic Test in Differential Diagnosis of Hemorrhagic-Ischemic Stroke // *Bratislava Medical Journal,* 2011;112:398-40
14. Klijn C.J., Hankey G.J. Management of acute ischaemic stroke: new guidelines from the American Stroke Association and European Stroke Initiative // *Lancet Neurol.* 2003;2(11):698-701.
15. Lindsberg P.J., Roine R.O. Hyperglycemia in acute stroke // *Stroke.* 2004;35(2):363-4. Epub 2004/02/06.
16. Mankovsky B.N., Patrick J.T., Metzger B.E., Saver J.L. The size of subcortical ischemic infarction in patients with and without diabetes mellitus // *Clin Neurol Neurosurg.* 1996;98(2):137-41. Epub 1996/05/01.
17. Matsuo Y., Onodera H., Shiga Y., Nakamura M., Ninomiya M., Kihara T., Kogure K. Correlation between myeloperoxidase-quantified neutrophil accumulation and ischemic brain injury in the rat // Effects of neutrophil depletion. *Stroke.* 1994; 25(7):1469-75. Epub 1994/07/01.
18. Ozdemir G., Ozkan S., Uzuner N., Ozdemir O. Türkiye'de Beyin Damar Hastalıkları için Risk Faktörleri Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2000;6:31-3.
19. Ridker P.M. Inflammatory biomarkers, statins, and the risk of stroke: cracking a clinical conundrum // *Circulation.* 2002;105(22):2583-5. Epub 2002/06/05.
20. Rodriguez-Yanez M., Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia // *Curr Opin Neurol.* 2008;21(3):353-7. Epub 2008/05/03.
21. Sharaiha R.Z., Halazun K.J., Mirza F., Port J.L., Lee P.C., Neugut A.I., Altorki N.K., Abrams J.A. Elevated preoperative neutrophil:lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer // *Ann Surg Oncol.* 2011;18(12):3362-9.
22. Shen X.H., Chen Q., Shi Y., Li H.W. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with long-term mortality after ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // *Chin Med J (Engl).* 2010;123(23):3438-43.
23. Steinberg H.O., Tarshoby M., Monestel R., Hook G., Cronin J., Johnson A., Bayazeed B., Baron A.D. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation // *J Clin Invest.* 1997;100(5):1230-9. Epub 1997/09/01.
24. Whisnant J.P., Basford J.R., Bernstein E.F., Cooper E.S., Dyken M.L., Easton J.D., Little J.R., Marler J.R., Millikan C.H., Petito C.K., Price T.R., Raichle M.E., Robertson J.T., Thiele B., Walker M.D., Zimmerman R.A. Special Report From The National Institute of Neurological Disorders and Stroke // Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke.* 1990; 21: 637-76.

Corresponding Author:

Cemil Kavalci, Prof Dr, MD

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Emergency Medicine Department, Ankara/Turkey

E-mail: cemkavalci@yahoo.com

Phone: +903122036868

Получена: 17 ноября 2019 / Принята: 12 апреля 2020 / Опубликовано online: 30 апреля 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.007

UDC 612.44:615.849.2

DEVELOPMENT OF SECONDARY ANAEMIA IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER TREATED WITH RADIOTHERAPY

Yevheniia B. Radzishavska^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3437-3916>

Yaroslava K. Radzishavska³, <https://orcid.org/0000-0003-0770-3852>

Maria Kuksin⁴, <https://orcid.org/0000-0003-0770-3852>

Antonina S. Savchenko^{1,5}, <https://orcid.org/0000-0002-7055-117X>

Aleksej N. Boyko³, <https://orcid.org/0000-0003-2865-2951>

¹ SE «Institute of Medical Radiology named after S.P. Grigoriev» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine;

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine;

³ City clinical hospital №27, non-profit organisation of Kharkiv city council

The municipal enterprise «Kharkiv City Clinical Hospital №27», Kharkiv, Ukraine;

⁴ Ecole Normale Supérieure, Lyon, France;

⁵ Kharkiv State University named after V.N. Karazin, Kharkiv, Ukraine

Abstract

Relevance. Thyroid cancer is one of the most prevalent endocrine cancers, which makes the study of issues related to its variants and complications arising during treatment relevant. Secondary anaemia may occur in patients with differentiated thyroid cancer treated with radiotherapy.

Aim of this study was to analyse the potential of using hypocalcaemia as a predictor of onset of secondary anaemia after radiotherapy in differentiated thyroid cancer patients.

Materials and methods. The study covered a cohort of 120 differentiated thyroid cancer patients treated using conventional methods (including surgery, radiotherapy and hormone therapy). The occurrence and development of complications in the form of secondary anaemia were analysed.

Results. Blood calcium under 2.2 mmol/L in thyroid cancer patients prior to radiotherapy represents a risk factor for the occurrence of secondary anaemia. Calcium deficiency must be monitored and treated in order to avoid this complication.

Conclusions. Onset of secondary anaemia is correlated to hypocalcaemia in thyroid cancer patients with hypoparathyroidism. Blood calcium must be monitored prior to radiotherapy during treatment of thyroid cancer.

Key words: *Differentiated Thyroid Cancer, radiotherapy, secondary anaemia.*

Резюме

РАЗВИТИЕ ВТОРИЧНЫХ АНЕМИЙ У БОЛЬНЫХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ РАДИОТЕРАПИИ

Евгения Б. Радзишевская^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3437-3916>

Ярослава К. Радзишевская³, <https://orcid.org/0000-0003-0770-3852>

Мария Куксин⁴, <https://orcid.org/0000-0003-0770-3852>

Антонина С. Савченко^{1,5}, <https://orcid.org/0000-0002-7055-117X>

Алексей Н. Бойко³, <https://orcid.org/0000-0003-2865-2951>

¹ Государственное учреждение «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков, Украина;

² Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина;

³ Коммерческое неприбыльное предприятие «Городская клиническая больница № 27» Харьковского городского совета;

⁴ Эколь Нормаль Супьер, Франция, Лион;

⁵ Харьковский государственный университет им. В.Н. Каразина, Харьков, Украина.

Актуальность. Рак щитовидной железы является одним из наиболее распространенных эндокринных раков, что делает актуальным изучение вопросов, связанных с вариантами его течения и осложнениями, возникающими в процессе лечения.

Цель. Обосновать предикторную ценность гипокальциемии в возникновении вторичных анемий при проведении радиойодтерапии у больных дифференцированным раком щитовидной железы.

Материалы и методы. Изучались вопросы появления и развития непосредственных осложнений радиойодтерапии в виде вторичных анемий на катamnестических данных 120 пациентов с диагностированным раком щитовидной железы, которые проходили лечение по стандартной схеме, включающей радикальное хирургическое лечение, радиойодтерапию и гормонотерапию.

Результаты. Показано, что снижение уровня Са в крови ниже 2,2 ммоль/л у пациентов с раком щитовидной железы перед проведением радиойодтерапии является фактором риска развития вторичных анемий и требует соответствующей превентивной подготовки пациента для предотвращения их появления.

Выводы. В результате проведенного исследования изучена зависимость между возникновением вторичной анемии у пациентов с гипокальциемией на фоне гипопаратиреоза и обоснована необходимость контроля уровня кальция крови перед проведением радиойодтерапии в процессе специального лечения рака щитовидной железы.

Ключевые слова. Дифференцированный рак щитовидной железы, радиойодтерапия, вторичные анемии.

Түйіндеме

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ФОНЫНДА ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ДИФФЕРЕНЦИАЛДЫ ОБЫРЫМЕН НАУҚАСТАРДАҒЫ ҚАЙТАЛАМА АНЕМИЯСЫНЫҢ ДАМУЫ

Евгения Б. Радзишевская^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3437-3916>

Ярослава К. Радзишевская³, <https://orcid.org/0000-0003-0770-3852>

Мария Куксин⁴, <https://orcid.org/0000-0003-0770-3852>

Антонина С. Савченко^{1,5}, <https://orcid.org/0000-0002-7055-117X>

Алексей Н. Бойко³, <https://orcid.org/0000-0003-2865-2951>

¹ «Украина медицина ғылымдарының Ұлттық академиясы С.П. Григорьев атындағы медициналық радиология институты» Мемлекеттік Мекемесі, Харьков, Украина;

² Харьков ұлттық медицина университеті, Харьков, Украина;

³ Харьков қалалық кеңесінің «№ 27 Қалалық клиникалық ауруханасы» Коммерциялық кіріссіз кәсіпорын, Харьков, Украина;

⁴ Эколь Нормаль Сутьер, Франция, Лион;

⁵ В.Н. Каразин атындағы Харьков мемлекеттік университеті, Харьков, Украина.

Өзектілігі. Қалқанша безінің обыры ең көп таралған эндокриндік обырдардың бірі болып табылады, бұл емдеу процесінде пайда болатын оның ағымы мен асқынуларға байланысты мәселелерді зерттеу өзекті етеді.

Мақсаты. Қалқанша безінің дифференциалды обырымен ауыратын науқастарда радиойодтерапия өткізу кезінде қайталама анемия пайда болуында гипокальциемияның негізгі құндылығын негіздеу.

Материалдар және әдістер. Катamnестикалық деректерде қайталама анемия түріндегі радиойодтерапияның тікелей асқынуларының пайда болуы және дамуы, радикалды хирургиялық ем, радиойодтерапия және гормонотерапия кіретін стандартты схема бойынша емделген қалқанша безінің диагноз қойылған обыры бар 120 пациент зерттелді.

Нәтижелер. Қалқанша безінің обыры бар емделушілерде қандағы Са деңгейінің 2,2 ммоль/л-ден төмендеуі радиойодтерапия жүргізер алдында қайталама анемиялардың даму қаупінің факторы болып табылатыны және олардың пайда болуының алдын алу үшін пациенттің тиісті превентивті дайындығын талап ететіндігі көрсетілген.

Қорытындылар. Жүргізілген зерттеу нәтижесінде гипопаратиреоз аясында гипокальциемиясы бар емделушілерде қайталама анемияның пайда болуы арасында тәуелділік зерттелді және қалқанша безінің обырын арнайы емдеу процесінде радиойодтерапия жүргізер алдында қан кальций деңгейін бақылау қажеттілігі негізделді.

Түйінді сөздер. Қалқанша безінің дифференциалды обыры, радиойодтерапия, қайталама анемиялар.

Библиографическая ссылка:

Радзишевская Е.Б., Радзишевская Я.К., Куксин М., Савченко А.С., Бойко А.Н. Развитие вторичных анемий у больных дифференцированным раком щитовидной железы на фоне радиойодтерапии // Наука и Здравоохранение. 2020. 2(Т.22). С. 66-71. doi 10.34689/SH.2020.22.2.007

Radzishavska Ye.B., Radzishavska Ya.K., Kuskina M., Savchenko A.S., Boyko A.N. Development of secondary anaemia in patients with differentiated thyroid cancer treated with radiotherapy // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020. (Vol.22) 2, pp. 66-71. doi 10.34689/SH.2020.22.2.007

Радзишевская Е.Б., Радзишевская Я.К., Куксин М., Савченко А.С., Бойко А.Н. Радиойодтерапия фонында қалқанша безінің дифференциалды обырымен науқастардағы қайталама анемиясының дамуы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 66-71. doi 10.34689/SH.2020.22.2.007

Introduction

Thyroid cancer is one of the most common endocrine cancers. In the USA, thyroid cancer represents 1.0-1.5% of newly diagnosed cancers every year. Over the past three decades, the prevalence of thyroid cancer has been increasing across all continents except for Africa. In Africa itself, the absence of this trend could be due to insufficient diagnosis. Recent data suggest that thyroid cancer is the fifth most frequent cancer in women. In Italy, it is the second most frequent cancer in women under 45 years of age. Only in a few countries (notably, in Norway and Sweden) is thyroid cancer becoming less frequent, currently affecting 3 out of 100,000 people [14].

The frequency of this pathology asks for analysis of variations of its course and complications arising during therapy.

The standard of care for thyroid cancer is surgery, radiotherapy and hormone therapy.

One of the possible complications arising upon radiotherapy thyroid cancer treatment is secondary anaemia.

The Research Work protocol (ref. №5 from 15.05.2018) established within the SE «Institute of Medical Radiology named after S.P. Grigoriev» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (hereafter referred to as the Institute) investigates the impact of anti-inflammatory therapy on the development of adverse effects of thyroid cancer treatment. The results show that, in thyroid cancer patients having undergone radiotherapy, hypocalcaemia under 2.2mmol/L represents a predictive factor of clinical outcome. However, in-depth analysis of the literature covering complications of thyroid cancer therapy showed no studies of the causality between said complications. Hence, an investigation of their pathophysiology is called for [2-4, 7, 9, 12, 13, 20-23, 25, 27, 29].

The aim of this project is to investigate hypocalcaemia as a predictive marker of secondary anaemia, a possible complication of radiotherapy of differentiated thyroid cancer.

Materials and methods:

The study was performed in the Institute's radiology department between 2013 and 2017. Retrospective analysis of the clinical history of patients diagnosed with thyroid cancer was undertaken. 238 clinical histories were selected at random from the paper archives of the Institute, in order to investigate unfavourable outcomes of surgery and radionuclide therapy.

In order to investigate the complications arising over the course of treatment, the following data were compiled within a database: sex, age at diagnosis, stage of primary disease, histological structure of the tumour, comorbidities, adverse habits, gynaecological history, duration of past treatments with certain drugs, treatment strategy, dose of radioiodine therapy (RIT), surgical complications (vocal cord paresis, laryngeal stenosis and hypoparathyroidism (HPT)), radiotherapy complications (anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, gastritis, cystitis, pneumonitis, acute laryngitis and arrhythmia), inflammatory markers, blood calcium over time, and quality of life at various stages of anti-inflammatory treatment. Randomisation of the trial was performed using computerised random numbers. The investigation was a retrospective case-control study.

Diagnosis was determined based on the International Classification of Diseases (v. X) and existing documents: Order of Ministry of Health of Ukraine No. 554 dated 17.09.2007 "On approval of protocols for providing medical care in the speciality "Oncology", "Protocols for providing medical care in patients with malignant tumors", SE «Institute of Medical Radiology named after S.P. Grigoriev» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 2011. Complications of RIT - namely sialadenitis, gastritis, cystitis, pneumonitis, acute laryngeal inflammation and arrhythmia - were diagnosed according to local methodological recommendations.

Analysis of complications associated with treatment was performed using the Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0 (CTCAE), Publication Date: 12 December, 2003.

In order to study secondary anaemia as a treatment complication, a cohort of 120 patients were investigated. They were selected under the condition of normal haemoglobin levels upon discharge from the surgical wing and admittance to radionuclide therapy in the Institute, 3-6 weeks after surgery.

Anaemia was diagnosed according to the World Health Organisation criteria, with a cut-off at 120g/L in women and 130g/L in men.

At the time of radiotherapy, haemoglobin in the selected patients was 129 (125-134) g/L.

The cohort contained 104 women (86.7%) and 16 men (13.3%) aged 18-79.

The majority of patients (50.8% or 61 individuals) were diagnosed with stage I disease. 27.5% (33 individuals) were diagnosed at stage II, 14.2% (17 individuals) were diagnosed at stage III, and 7.5% (9 individuals) were diagnosed at stage IV.

The dose of radiation was 3,385 (3,330-5,365) MBq. An average of two courses of radiotherapy was undergone by each patient.

Statistical analysis was performed using open source package STATISTICA (License Number: 139-956-866). The variables were not normally distributed (Kolmogorov-Smirnov criteria), therefore non-parametric analyses (Mann-Whitney tests) were performed. Comparisons of the frequencies of occurrence was performed using Pearson's chi-squared criteria. Differences with $p < 0.05$ were considered significant.

Results:

The initial phase of our investigation showed that, in our cohort of 120 patients, anaemia as an early complication of radiotherapy was observed in $15.8 \pm 3.3\%$ of patients (19 individuals) [1]. The total dose of radiation received by each patient was 4,255 (3,330-5,365) MBq. No statistically significant differences were observed between the characteristics of radiotherapy undergone by patients who developed secondary anaemia and those who did not.

The onset of secondary anaemia was shown to be inducible by post-operative HPT ($p < 0.01$, chi-squared Pearson test). Indeed, 15 ($30 \pm 6.5\%$) of the 50 patients with HPT developed anaemia. On the other hand, only four ($5.7 \pm 2.8\%$) of the 70 patients without HPT developed anaemia. The results are presented in Figure 1.

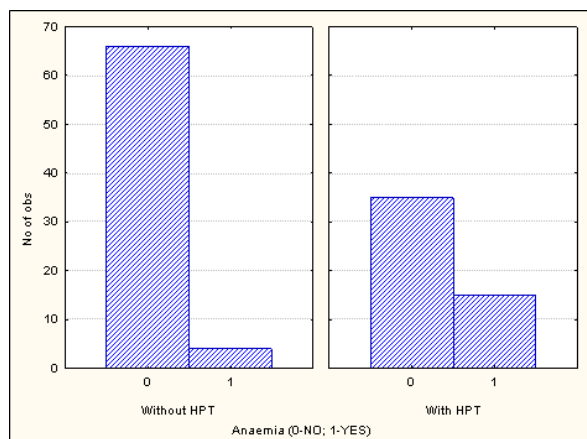


Figure 1. Histograms representing the number of anaemic and non-anaemic patients with or without post-operative HPT.

Defining the risk as the probability of occurrence of an unfavourable event, we were able to assess the risk of development of anaemia in patients with HPT (15/50) and in patients without HPT (4/70). The ratio of the former over the latter represents 5.25, implying that HPT increases the risk of onset of secondary anaemia over five-fold.

The relation between onset of secondary anaemia as an early treatment complication, and reduced blood calcium prior to RAIT, was also statistically significant ($p < 0.01$, Mann-Whitney test).

Patients who developed anaemia over the course of treatment presented a median calcium level under 2.05 mmol/L prior to radiotherapy. Patients that were non-anaemic after radiotherapy presented a median calcium level of 2.4 mmol/L beforehand (Figure 2).

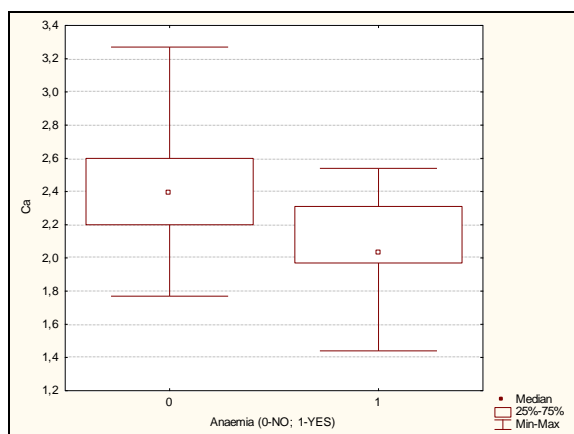


Figure 2. Box and whisker plot of blood calcium level before radiotherapy in patients with (1) or without (0) secondary anaemia.

The value of the first quartile of blood calcium in non-anaemic patients was 2.2 mmol/L (Figure 2). We therefore hypothesise that a value under this cut-off constitutes a marker increased risk of onset of secondary anaemia after radiotherapy. It is therefore necessary to further explore this correlation in order to adequately prepare thyroid cancer patients for radiotherapy, in order to prevent this complication.

Discussion:

To investigate the connections between hypoparathyroidism, hypocalcaemia and secondary

anaemia, an extensive review of the literature was performed. NCBI website PubMed and Europe PubMed Central were utilised, as well as the websites ClinicalTrials.gov and German Medical Science, ZB MED catalogues of the German National Library of Medicine, and publications of the International Institute of Anticancer Research (IIAR). The IIAR journals that were used were ANTICANCER RESEARCH, IN VIVO and CANCER GENOMICS & PROTEOMICS. BMC Genomics journals (Thyroid Research, Applied Cancer Research, BMC Endocrine), Springer Science+Business Media journals, open access publications from Medicine®, publications from the online library eLIBRARY.RU and search platform of the Vernadsky National Library of Ukraine were also reviewed.

After an extensive review of the literature, we became convinced that no studies redundant with our observations have ever been published. Indeed, only studies of post-operative hypoparathyroidism and hypocalcaemia have yet been performed to our knowledge.

According to the authors of [8], hypoparathyroidism occurs as a consequence of damage to, and/ or de-vascularisation of the parathyroid glands. As a result, secretion of parathyroid hormone (PTH), mobilisation of bone calcium, reabsorption of calcium from the distal convoluted tube and stimulation of renal 1α -hydroxylase, are compromised. This induces hypocalcaemia. Hypocalcaemia can be symptomatic or asymptomatic, and develops within days after surgery. The standard of care is treatment with vitamin D analogues and calcium supplements.

Acute hypocalcaemia occurs in 50 - 68% of patients who undergo complete thyroidectomy. 3% of patients suffer from chronic hypocalcaemia. Acute hypocalcaemia refers to a decrease of blood calcium over 6-12 months. Otherwise, the hypocalcaemia is classified as chronic. We note that the majority of hypocalcaemia cases are asymptomatic [6, 10, 11, 17-19, 24, 26].

The authors of [25, 28] observe correlations between thyroid dysfunction and anaemia. However, their observations go no further and analysis of causality is not performed.

Further analysis of the literature on animal studies drew our attention to the work of A.D. Perris, J.F. Whitfield (1968 - 1971) [16]. The authors demonstrate a correlation between mitotic activity in the bone marrow and blood calcium in rats. They observe a decrease in mitotic activity in the bone marrow and blood calcium, upon resection of the parathyroid glands. In turn, injection of PTH extract increased both parameters. These observations expose a direct impact of calcium on haematopoiesis, and an indirect relation between haematopoiesis and the hormones regulating blood calcium.

In, Perris A.D., Whitfield J.F., Rixon R.H. [15] also demonstrate renewed mitotic activity in the rat bone marrow after radiation. Injection of PTH extract mobilised bone calcium into the bloodstream.

These investigations were followed by the works of Rixon R.H., Whitfield J.F. [20], which demonstrate the role of Ca^{2+} and PTH in stimulating haematopoiesis. Parathyroid gland resection in rats was rapidly followed by a significant decrease in mitotic activity in the bone marrow. Erythrocyte ^{59}Fe levels and also reticulocyte production were reduced

thereafter. These symptoms were relieved upon treatment with calcium chloride or PTH. Moreover, this study demonstrates a role of PTH in normalisation of haematological parameters after extensive blood loss.

The authors demonstrate the independence of calcium homeostasis from other pathways in rats. Indeed, calcium or PTH treatment alone were sufficient to restore mitotic activity within the bone marrow after nephrectomy (which prevented synthesis of erythropoietin).

As a final piece of evidence in this field, we recognise the work of A.G. *Gianoukakis*, M.J. *Leigh*, (1979) [5]. Here, the authors investigate the role of PTH and calcium as regulators of lymphoid cells and erythrocytes. They demonstrate that the metabolic index in rats after parathyroidectomy and thyroparathyroidectomy was modified by decreased cell proliferation within the bone marrow, and not by a decrease in the duration of mitosis. These processes were accompanied by a progressive decrease in the population of nucleated cells to 40% of their initial number. The shift in numbers concerned exclusively the erythrocytes and lymphoid populations. The myeloid population remained stable. Interestingly, the haematopoietic cell populations of animals being fed with a calcium-supplementing diet did not undergo any change. This suggests that, at steady state, calcium plays a key role in controlling haematopoietic cell proliferation.

This evidence suggests that secondary anaemia is directly related to insufficient blood calcium and hypoparathyroidism. Given the frequency of asymptomatic hypocalcaemia and post-operative hypoparathyroidism, it seems essential to determine blood calcium levels and remedy deficiencies in thyroid cancer patients prior to radiotherapy.

No difference in radionuclide therapy parameters was observed between the patients who did or did not develop anaemia. Hypoparathyroidism was shown to represent a risk factor, increasing the probability of onset of secondary anaemia by over a factor of five. Moreover, we have demonstrated a correlation between onset of anaemia and blood calcium prior to treatment. Blood calcium under 2.2 mmol/L in thyroid cancer patients undergoing radiotherapy represents a risk for onset of secondary anaemia.

These results suggest a putative relation between the above-mentioned mechanisms -demonstrated on animal models-, and the observations made on patients -presented in this paper-. These results demonstrate the relevance of blood calcium as a marker of risk of secondary anaemia in thyroid cancer patients treated with radiotherapy. They argue the need for timely prophylactic treatment of these patients.

Conclusions:

These results suggest an association between hypocalcaemia, and onset of secondary anaemia in thyroid cancer patients with hypoparathyroidism.

Given the probability of asymptomatic hypocalcaemia and post-operative hypoparathyroidism, these observations call for monitoring and therapeutic correction of blood calcium prior to radiotherapy of thyroid cancer.

Acknowledgements:

We would like to offer our deepest thanks to the great professionalism of T.V. *Galchenko*, whose insight proved priceless in our bibliographic analysis.

References:

1. *Радзішевська Є.Б., Васильєв Л.Я., Кулініч Г.В.* Результати аналізу безпосередніх ускладнень протипухлинного лікування у хворих на рак щитоподібної залози // Український радіологічний журнал. 2017; 25(4): 268-276.
2. *Bove A., Di Renzo R.M., Palone G., D'Addetta V., Percario R., Panaccio P., Bongarzone G.* Early biomarkers of hypocalcemia following total thyroidectomy // *International Journal of Surgery*, 2014. 12. P 202-204. doi:10.1016/j.ijso.2014.05.008.
3. *Eismontas V., Slepavicius A., Janusonis V., Zeromskas P., Beisa V., Strupas K., Dambrauskas Z., Gulbinas A., Martinkenas A.* Predictors of postoperative hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy: results of prospective multicenter study // *BMC Surgery*. 2018 18:55. Doi: 10.1186/s12893-018-0387-2.
4. *Gac P.E., Cabane P.T., Amart J.V., Huidobro F.G., Rossi R.F., Rodrigues F., Ferrada C.V., Cardemi F.R.* Incidence of hypocalcaemia after total thyroidectomy // *Rev Med Chile*. 2007. 135. pp.26-30.
5. *Gianoukakis A.G., Leigh M.J., Richards P., Christenson P.D., Hakimian A., Fu P., Niihara V., Smith T.J.* Characterization of the anemia associated with Graves' disease // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 May; 70(5): 781–787. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03382.x.
6. *Graff A.T., Miller F.R., Roehm C.E. et. Al.* Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: parathyroid hormone level vs.serial calcium levels. *Ear Nose Throat J*. 2010. 89:462–465.
7. *Grimm D.* Current Knowledge in Thyroid Cancer—From Bench to Bedside // *Int. J. Mol. Sci*. 2017, 18, 1529. Doi: 10.3390/ijms18071529.
8. *Kakava K., Tournis S., Papadakis G., Karelas I., Stampoulglou P., Kassi E., Triantafillopoulos I., Villiotou V., Karatzas T.* Postsurgical Hypoparathyroidism: A Systematic Review. *In vivo* 30: 171-180 (2016). Doi: 2016;30:171-9.
9. *Komarovsky K., Raghavan S.* Hypocalcemia following treatment with radioiodine in a child with graves' disease // *Thyroid*; Vol.22, № 2, 2012, P. 218-222. Doi:10.1089/thy.2011.0094.
10. *Merchavy S., Marom T., Forest V. I., Hier M., Mlynarek A., McHugh T., Payne R.* Comparison of the Incidence of Postoperative Hypocalcemia following Total Thyroidectomy vs Completion Thyroidectomy // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2015, Vol. 152(1) 53–56. Doi: 10.1177/0194599814556250.
11. *M'Rabet-Bensalah K., Aubert C.E., Coslovsky M., Collet T.H.* Thyroid dysfunction and anaemia in a large population-based study // *Clinical endocrinology*. 2016 Apr Volume: 84 Issue: 4 Pages: 627-31. Doi: 10.1111/cen.12994.
12. *Muller S., Senne M., Kirschniak A., Bares R., Falch C.* Impact of surgical resection extension on outcome for primary well-differentiated thyroid cancer – a retrospective analysis // *World J. of surgical oncology*. 2017, 15:190. Doi:10.1186/s12957-017-1261-x
13. *Noureddine S. I., Genter D. J., Lopez M., Agrawal N., Ralph P. Tufano.* Early predictors of hypocalcemia after total thyroidectomy an analysis of 304 patients using a short-stay monitoring protocol // *JAMA Otolaryngol Head*

- Neck Surg. 2014; 140(11):1006-1013. doi: 10.1001/jamaoto.2014.2435.
14. *Pellegriti G., Frasca F., Regalbutto C., Squatrito S., Vigneri R.* Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors // *J Cancer Epidemiol.* 2013; 2013 : 965212. Doi:10.1155/2013/965212.
15. *Perris A.D., Whitfield J.F., Rixon R.H.* Stimulation of mitosis in bone marrow and thymus of normal and irradiated rats by divalent cations and parathyroid extract // *Radiation Res.*, 1967, 32(3): 550-563. Doi: 10.2307/3572266.
16. *Perris A.D., Whitfield J.F.* Calcium homeostasis and erythropoietic control in the rat. *Canad J J. Physiol. Pharmacol.*, 1967, 49: 22-35. Doi: 10.1139/y71-004.
17. *Puzziello A., Rosato L., Innaro N., et al.* Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients // *Endocrine* 47, 537-542 (2014). Doi: 10.1007/s12020-014-0209-y.
18. *Prinsen H.T., Klein Hesselink E.N., Brouwers A.H. et al.* Bone Marrow Function After 131I Therapy in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma // *J Clin Endocrinol Metab*, October 2015, 100(10):3911-391. Doi: 10.1210/jc.2015-2124.
19. *Rixon R.H.* Mitotic activity in the bone marrow of rats and its relation to the level of plasma calcium // *Curr. Mod. Biol.* 1968, 2: 68-74. Doi: 10.1016/0303-2647(68)90010-5.
20. *Rixon R.H., Whitfield J.F.* Hypoplasia of the Bone Marrow in Rats following removal of the Parathyroid Glands // *Cell. Physiol.*, 1971, 79: 343-352. Doi: 10.1002/jcp.1040790304.
21. *Roh Jong-Lyel, Park Jae-Yong, Park Chan I.I.* Prevention of postoperative hypocalcaemia with routine oral calcium and vitamin d supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection // *Cancer* 2009; 115 : 251-8. doi: 10.1002/cncr.24027.
22. *Szczepanek-Parulska E., Hernik A., Ruchala M.* Anemia in thyroid diseases // *Polish archives of internal medicine.* 2017; 127 (5). doi:10.20452/pamw.3985.
23. *Tianpeng Hu, Zhaowei Meng, Guizhi Zhang, Qiang Jia, Jian Tan, Wei Zheng, Renfei Wang, Xue Li, Na Liu, Pingping Zhou, Arun Upadhyaya.* Influence of the first radioactive iodine ablation on peripheral complete blood count in patients with differentiated thyroid cancer // *Medicine.* 2016. 95 : 35 (e4451). Doi:10.1097/MD.0000000000004451.
24. *Ullmann T.M., Gray K.D., Moore M.D., Zarnegar R., Fahey T.J.* Current controversies and future directions in the diagnosis and management of differentiated thyroid cancers // *Gland Surg* 2018; 7(5) : 473-486. Doi:10.21037/gs.2017.09.08.
25. *Van Belle.* What is the value of hemoglobin as a prognostic and predictive factor in cancer // *EJC. Supplements*, Vol.2, №2 (2004), P. 11-19. doi: 10.1016/S1359-6349(03)00103-4.
26. *Vrmdic O.B., Djurdjevic P.M, Jovanovic D.D., Teodorovic L., Mijatovic C., Kostic I.R., Jeftic I.D., Zivancevic-Simonovi S.T.* Blood cells in thyroid cancer patients: a possible influence of apoptosis // *Open Med.* 2016; 11:87-92. doi: 10.1515/med-2016-0017.
27. *Wang Ying-hao, Bhandari Adheesh, Yang Fan, Zhang Wei, Xue Li-jun, Liu Hai-guang, Zhang Xiao-hua, Chen Cheng-ze.* Risk factors for hypocalcaemia and hypoparathyroidism following thyroidectomy: a retrospective chinese population study // *Cancer Management and Research* 2017;9 627-635. doi: 10.2147/CMAR.S148090.
28. *Wopereis D.M., Du Puy R.S., Heemst D., Walsh J.P., Bremner A., Bakker S.J., Bauer D.C., Cappola A.R., Ceresini G., Degryse J., et al.* The Relation Between Thyroid Function and Anemia: A Pooled Analysis of Individual Participant Data // *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Oct; 103(10): 3658-366. Doi: 10.1210/jc.2018-00481.
29. *Yu Shi-Tong, Ge Jun-Na, Luo Jing-Yi, Wei Zhi-Gang, Sun Bai-Hui, Lei Shang Tong.* Treatment-related adverse effects with TKLs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis // *Cancer Management and Research* 2019;11 1525-1532. doi:10.2147/CMAR.S191499.

*Correspondence:

Radzishavska Yevheniia Borisovna - Ph.D, Associate Professor, SE «Institute of Medical Radiology named after S.P. Grigoriev» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv National Medical University Kharkiv, Ukraine;

Mailing address: Ukraine, Kharkiv city, Lane Titarenkovsky, 22, apartment 123.

E-mail: radzishavska@ukr.net

Телефон: +380677993663

Получена: 29 ноября 2019 / Принята: 12 января 2020 / Опубликовано online: 30 апреля 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.008

УДК 613.952-2.468.6

СОВРЕМЕННЫЕ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ МОЗГОВЫХ ИНСУЛЬТОВ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Владимир В. Пономарёв¹,

Виталий Б. Римашевский^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0001-5460-0448>

Светлана Г. Кузьменко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0408-9327>

Сергей А. Живолупов³, <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь;

² УЗ «Минская областная ордена Трудового Красного Знамени клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь;

³ Военно-медицинская академия им. М.С. Кирова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Резюме

Введение. Широкое внедрение в клинику неинвазивных методов нейровизуализации позволяет быстро и безопасно для пациента диагностировать тип и характер мозгового инсульта и определять дальнейшую тактику лечения.

Целью исследования явилось изучение особенностей ранних ишемических проявлений в первые часы инфаркта мозга и церебральной перфузии при различных типах нарушения мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, включающее 337 пациентов с клиническими признаками инфаркта мозга, проходивших обследование и лечение в УЗ «Минская областная клиническая больница» с 2013 по 2019 годы, статистический анализ проводился с использованием методов оценки непараметрических данных.

Результаты. Представлен опыт изучения ранних признаков церебральной ишемии у пациентов молодого возраста с мозговыми инсультами, анализ взаимосвязи особенностей перфузии церебрального кровотока и клинических характеристик инфаркта головного мозга у лиц молодого возраста.

Выводы. Показано, что у пациентов молодого возраста при наличии клинических признаков инфаркта мозга в острейшем периоде инструментальные методы могут не выявлять структурных изменений мозга, однако знание ранних рентгенологических признаков церебральной ишемии способствует более точной локализации поражения, определению его площади, выбору оптимальной тактики ведения пациента, в том числе принятию решения о проведении внутривенной системной тромболитической терапии.

Ключевые слова: инфаркт мозга, молодой возраст, ранние признаки церебральной ишемии.

Summary

MODERN NEUROVISUALIZATION TECHNOLOGIES IN DIAGNOSIS OF BRAIN STROKES IN PERSONS OF YOUNG AGE

Vladimir V. Ponomarev¹,

Vitalii B. Rimashevskii^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0001-5460-0448>

Svetlana G. Kuzmenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0408-9327>

Sergei A. Zhivolupov³, <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus;

² Minsk Regional Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus;

³ Military Medical Academy named S.M. Kirov, St. Saint Petersburg, Russian Federation.

Introduction. The widespread introduction of non-invasive methods of neuroimaging into the clinic allows you to quickly and safely diagnose the type and nature of cerebral stroke for the patient and determine further treatment tactics for the patient.

The aim of the study was to study the features of early ischemic manifestations in the first hours of cerebral infarction and cerebral perfusion in various types of cerebrovascular accident in young patients.

Materials and methods. A retrospective study was conducted, which included 337 patients with clinical signs of cerebral infarction, who were examined and treated at the Minsk Regional Clinical Hospital from 2013 to 2019, statistical analysis was performed using non-parametric data estimation methods.

Results. The experience of studying the early signs of cerebral ischemia in young patients with cerebral strokes, an analysis of the relationship of cerebral blood flow perfusion characteristics and the clinical characteristics of cerebral infarction in young people is presented.

Conclusions. It has been shown that in young patients with clinical signs of cerebral infarction in the acute period, instrumental methods may not detect structural changes in the brain, however, knowledge of the early radiological signs of cerebral ischemia contributes to a more accurate localization of the lesion, determination of its area, and the selection of optimal patient management tactics, including deciding on intravenous systemic thrombolytic therapy.

Keywords: cerebral infarction, young age, early signs of cerebral ischemia.

Түйіндеме

ЖАСТАРДАҒЫ МИ ИНСУЛЬТЫНЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫНДАҒЫ ЗАМАНАУИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯЛАР

Владимир В. Пономарёв¹,

Виталий Б. Римашевский^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0001-5460-0448>

Светлана Г. Кузьменко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0408-9327>

Сергей А. Живолупов³, <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

¹ Дипломнан кейінгі білім беру Белоруссия медициналық академиясы, Минск қ., Беларусь Республикасы;

² «Еңбек Қызыл Ту орденді Минск облыстық клиникалық ауруханасы» ДСБ, Минск қ., Беларусь Республикасы;

³ М.С. Киров атындағы Әскери – медициналық академия, Санкт-Петербург қ., Ресей Федерациясы.

Кіріспе. Клиникаға нейровизуализациялаудың инвазивті емес әдістерін кеңінен енгізу пациент үшін ми инсультінің түрі мен сипатын тез және қауіпсіз диагностикалауға және емдеудің одан әрі тактикасын анықтауға мүмкіндік берді.

Зерттеудің мақсаты жас науқастарда цереброваскулярлық апаттың әр түрлі түрлеріндегі церебральды инфаркт пен церебральды перфузияның алғашқы сағаттарында ерте ишемиялық көріністердің ерекшеліктерін зерттеу болды.

Материалдар мен әдістер. 2013 жылдан 2019 жылға дейін Минск облыстық клиникалық ауруханасында қаралып, емделген 337 пациентті қамтитын ретроспективті зерттеу жүргізілді, параметриалық емес деректерді есептеу әдістерін қолдану арқылы статистикалық талдау жүргізілді.

Нәтижелер. Ми инсульттері бар жастаардағы емделушілерде церебральді іздеудің ерте белгілерін зерттеу тәжірибесі ұсынылған. Церебральды қан ағымының перфузиясы ерекшеліктерінің және жас адамдарда ми инфарктісінің клиникалық сипаттамаларының өзара байланысын талдау ұсынылған. Перфузияны зерттеу аурудың алғашқы сағаттарында клиникалық көріністер болған және бас миының құрылымдық өзгерістері болмаған кезде жүргізілді.

Қорытындылар. Жас емделушілерде жедел кезеңде ми инфарктісінің клиникалық белгілері болған кезде аспаптық әдістер мидың құрылымдық өзгерістерін анықтай алмайтындығы көрсетілген, алайда церебральды ишемияның ерте рентгенологиялық белгілерін білу зақымдануды нақты оқшаулауға, оның ауданын анықтауға, пациентті жүргізудің оңтайлы тактикасын таңдауға, оның ішінде көктамыршілік жүйелік тромболитикалық терапия жүргізу туралы шешім қабылдауға ықпал етеді.

Негізгі сөздер: мидың инфаркті, жас жастағы, церебральді ишемияның ерте белгілері.

Библиографическая ссылка:

Пономарёв В.В., Римашевский В.Б., Кузьменко С.Г., Живолупов С.А. Современные нейровизуализационные технологии в диагностике мозговых инсультов у лиц молодого возраста // Наука и Здравоохранение. 2020. 2(Т.22). С. 72-78. doi 10.34689/SH.2020.22.2.008

Ponomarev V.V., Rimashevskii V.B., Kuzmenko S.G., Zhivolupov S.A. Modern neurovisualization technologies in diagnosis of brain strokes in persons of young age // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 2, pp. 72-78. doi 10.34689/SH.2020.22.2.008

Пономарёв В.В., Римашевский В.Б., Кузьменко С.Г., Живолупов С.А. Жастардағы ми инсультінің диагностикасындағы заманауи нейровизуализациялық технологиялар // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 72-78. doi 10.34689/SH.2020.22.2.008

Актуальность

Острая сосудистая патология головного мозга у лиц молодого возраста является важной проблемой современной ангионеврологии, поскольку во многих индустриальных странах наблюдается отчетливая тенденция к росту числа заболевших, что приводит к значительному ограничению жизнедеятельности и инвалидизации трудоспособной части населения [1,6,10]. Широкое внедрение в клинику неинвазивных методов нейровизуализации позволило быстро и безопасно для пациента диагностировать тип и характер мозгового инсульта, и определять дальнейшую тактику лечения. Определение ранних признаков церебральной ишемии является одной из актуальных задач, позволяющих в оптимальные сроки применять наиболее эффективные терапевтические методики и определять дальнейший прогноз заболевания.

Целью исследования явилось изучение особенностей ранних ишемических проявлений в первые часы инфаркта мозга и церебральной перфузии при различных типах нарушения мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста.

Материал и методы: Изучение особенностей ранних проявлений церебральной ишемии и перфузии при различных типах нарушения мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста легло в основу ретроспективного исследования, включающего 337 пациентов, проходивших обследование и лечение в УЗ «Минская областная клиническая больница» с 2013 по 2019 годы. Исследуемая группа включала 220 мужчин (65,2%) и 117 женщин (34,8%); средний возраст пациентов составил $41,6 \pm 4,3$ лет. Распределение пациентов с инфарктом мозга по клиническим группам проводилось в соответствии с классификацией TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [4], выделяющей пять основных патогенетических подтипов церебральной ишемии: атеротромботический – с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы; кардиоэмболический – вследствие эмболии из кардиальных источников; лакунарный – в результате поражения мелких артерий головного мозга вследствие артериальной гипертензии или сахарного диабета; инфаркт мозга другой установленной этиологии вследствие редких причин и криптогенный инфаркт мозга. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга выполнялась на 64-срезовом компьютерном томографе GE Optima CT660 (Япония, 2014 года выпуска), с применением автоматического инжектора рентгеноконтрастного вещества Ulrich Inject CE Motion (Швейцария, 2014 год выпуска). Для определения степени тяжести ОНМК использовались шкала инсульта National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [8] и шкала Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) [9].

Согласно классификации NIHSS выделены следующие подгруппы:

1-4 балла – неврологические нарушения легкой степени;

5-15 баллов – средней степени;

16-20 баллов – тяжелый инсульт,

21-42 балла – неврологические нарушения крайней степени тяжести, кома.

Нативная (без внутривенного контрастного усиления) компьютерная томография (КТ) головного мозга в ряде случаев позволяет выявить ранние (до 3-х часов) признаки ишемии, а также надежно исключить или верифицировать внутрочерепное кровоизлияние. Однако, этот метод структурной визуализации в первые часы от начала заболевания не обнаруживает морфологических признаков инфаркта мозга более чем в 30% [5].

Диагностика инфаркта мозга по данным нативного КТ-исследования может выявлять ранние признаки ишемии и признаки окклюзии мозговых артерий. Ранние признаки ишемии обусловлены развитием цитотоксического отека и проявляются потерей дифференциации между серым и белым веществом, исчезновением границ ядер базальных ганглиев, дифференциации между корой и белым веществом островка и корой, белым веществом полушарий головного мозга. Отек приводит так же к сглаженности борозд полушарий головного мозга.

Окклюзия интракраниальной артерии при нативной КТ проявляется симптомом «гиперденсной артерии» и может свидетельствовать о наличии в ее просвете тромботических масс. Признак описан как для средней мозговой, так и для основной артерии, и выявляется только у 30-50 % пациентов с окклюзией артерии [7, 11].

Всем пациентам, поступившим в приемное отделение, выполнялась нативная МСКТ головного мозга. При наличии клиники инсульта и при отсутствии структурных изменений со стороны головного мозга выполнялась КТ-перфузия головного мозга, использовался рентгеноконтрастный препарат Йодиксанол-320 (GE Healthcare, Ireland) в объеме 40 мл; применялся стандартный протокол исследования КТ-перфузии, аксиальные срезы были ориентированы по линии, проходящей через слуховые проходы и орбиты, скорость введения рентгеноконтрастного вещества - 5 мл/сек, длительность сканирования не превышала 45 с; ширина зоны сканирования — от 40 до 78 мм, область сканирования варьировала преимущественно в пределах супратенториальных структур, с последующей обработкой на рабочей станции в приложении 3D Perfusion.

При наличии субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния по нативному исследованию, выполнялась МСКТ-ангиография брахиоцефальных артерий, использовался рентгеноконтрастный препарат Йодиксанол-320 в объеме 65 мл, скорость введения 5мл/сек; уровень сканирования - от дуги аорты до конвекса черепа, толщина среза от 0,625 мм до 1,25 мм, с последующей компьютерной обработкой полученных изображений и построением объемных и мультипланарных реконструкций.

Статистический анализ проводился с использованием методов оценки непараметрических данных с вычислением медианы и межквартильного интервала (25-75-й процентиля) при описательной статистике количественных признаков, критерия Уилкоксона при сравнении 2 связанных признаков,

непараметрического дисперсионного анализа по Фридмену при сравнении >2 связанных признаков, критерия Манна-Уитни при сравнении 2 несвязанных признаков, критерия Краскелла-Уоллиса при сравнении >2 связанных признаков, поправки Бонферрони при множественных сравнениях, метода ранговой корреляции по Спирмену; применялась программа Statistica версии 6.0 (StatSoftInc., США, 2001).

Результаты

При нативном МСКТ-исследовании головного мозга внутримозговое кровоизлияние (ВМК) было выявлено в 46 случаях (13,6%), субарахноидальное кровоизлияние (САК) в 25 (7,41%). При этом, после введения рентгеноконтрастного вещества у 11 пациентов с ВМК была выявлена аневризма средней мозговой артерии (СМА). Наиболее частой причиной САК у пациентов молодого возраста является артериальная аневризма головного мозга – в наших исследованиях 15 (60%).

Так, у 6 пациентов с САК диагностирована аневризма передней мозговой-передней соединительной артерии, у 4 – СМА, у 3 пациентов выявлена аневризма основной артерии, в 1 случае - аневризма задней соединительной артерии. У 47 пациентов (66,2%) с ВМК и САК после МСКТ-ангиографии дополнительной информации не получено.

По шкале NIHSS выделены следующие подгруппы: неврологические нарушения:

- легкой степени наблюдались у 5 пациентов (8,1%);
- средней степени – у 16 пациентов (26,2%);
- тяжелый инсульт – у 20 пациентов (32,7%),
- крайне тяжелые нарушения – у 12 пациентов (19,6%),
- кома – у 8 пациентов (13,1%).

Согласно шкале NIHSS распределение пациентов с инфарктом головного мозга выглядело следующим образом:

- неврологические нарушения легкой степени – 55 пациентов (16,3%);
- средней степени - 48 пациентов (14,2%);
- тяжелый инсульт – 49 пациентов (14,5%),
- неврологические нарушения крайней степени тяжести – 22 пациента (6,5%),
- кома – 10 пациентов (3%).

Для определения объема морфологического (ишемического) повреждения головного мозга применялась шкала ASPECTS: ее показатели варьировали от 2 до 8, и составил в среднем 5,7. Таким образом, в клинической картине инфаркта головного мозга преобладали среднетяжелые и тяжелые нарушения, в отличие от геморрагического инсульта, при котором отмечались более выраженные тяжелые нарушения, и зачастую имели неблагоприятный прогноз.

Как раннее проявление цитотоксического отека локальный масс-эффект, отек серого вещества коры головного мозга и сглаженность борозд выявлялся в 12% случаев, стертость контуров базальных ганглиев (чечевицеобразного ядра), границ островка, борозд полушария, гиподенсивность области (по сравнению с аналогичными участками в соседнем полушарии) в 7% случаев. Повышенная плотность ствола СМА выявлялась в 3% случаев.

КТ-признаки гидроцефально-атрофических изменений выявлены в 37 (10,9%) случаев. У 54 пациентов (16%) каких-либо структурных изменений вещества головного мозга по данным МСКТ выявлено не было. Однако, при выполнении МСКТ-перфузии было выявлено снижение перфузионных характеристик головного мозга, достоверно подтверждающее наличие ишемического инфаркта у 30 пациентов (8,9%). Еще у 12 (5,6%) пациентов с наличием признаков гидроцефально-атрофических изменений по данным нативного МСКТ-исследования был установлен диагноз инфаркта головного мозга. Дополнительной информации по данным перфузионной компьютерной томографии получено не было у 22 (6,5%) пациентов.

На рисунке 1 представлены описываемые в статье ранние признаки ишемического инфаркта головного мозга и контрольное исследование в динамике через 24 часа от возникновения клиники.

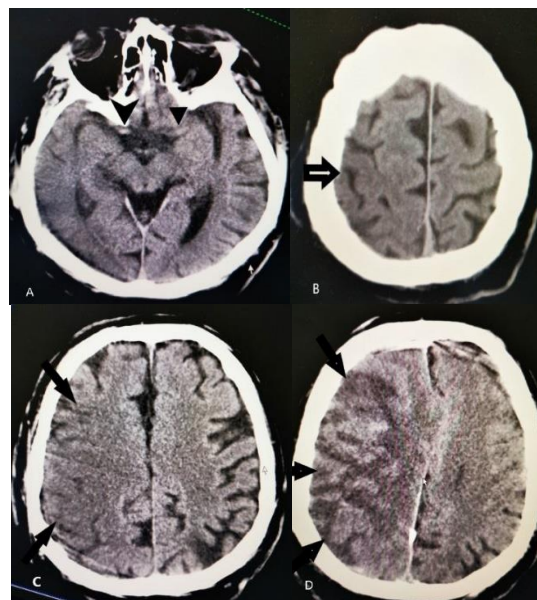


Рисунок 1. Представлены томограммы в аксиальной плотности пациента К., 1977 г.р., выполненные через 4,5 часа (изображения А, В, С) от начала проявления клинических признаков ОНМК и через 24 часа (изображение D) от начала проявления клинических признаков; на изображении А стрелками указаны среднемозговые артерии, СМА справа гиперденсна относительно левой СМА за счет тромбоза; на изображении В стрелкой указана область головного мозга, на которой имеется снижение дифференциации границ серого и белого вещества головного мозга; на изображении С стрелками указана область головного мозга, на которой имеется сглаженность борозд полушарий головного мозга и снижение дифференциации границ серого и белого вещества; на изображении D представлена четко дифференцируемая область ишемического инфаркта головного мозга с участками вторичного геморрагического пропитывания вещества мозга и наличием дислокации срединных структур.

(Figure 1. Early signs of ischemic cerebral infarction and control study in dynamics after 24 hours from the onset of the clinic).

Обсуждение результатов

Одной из общепризнанных закономерностей в ангионеврологии является прогрессирующее снижение полиморфизма этиологических факторов на протяжении жизни человека. Так, если в старших возрастных группах преобладают атеросклероз, артериальная гипертензия, кардиальная патология и их сочетание, то у детей и лиц молодого возраста только неатеросклеротических причин инфаркта мозга насчитывается более 50 [2]. Особенностью инфарктов мозга у лиц молодого возраста является мультифокальность поражения головного мозга, которая развивается при кардиэмболии, васкулитах, системных заболеваниях соединительной ткани, тромбофилии, инфекционных поражениях.

Утрата контраста или нормальных очертаний границы между серым и белым веществом в области подкорковых ядер отражает развитие цитотоксического отека в сером веществе головного мозга и является одним из наиболее ранних КТ-признаков ишемического инфаркта. При тромбоэмболии дистальной части СМА этот КТ-признак может отсутствовать. Оклюзия ВСА и МI-сегмента СМА прогностически менее благоприятны в отношении восстановления функций после проведения ТЛТ по сравнению с дистальными отделами (М3 и М4) [3]. Утрата дифференцировки границ серого и белого вещества мозга и сглаженность борозд конвексимальной поверхности мозга также свидетельствует об нарастании объема внутриклеточной жидкости, что служит причиной набухания извилин коры больших полушарий. При этом избирательное изменение в конвексимальных отделах полушария свидетельствует об ишемическом инсульте в корковых ветвях СМА и является прогностически благоприятным признаком для эффективной ТЛТ. При тромбозе СМА или ВСА зона островка оказывается наиболее удаленной от возможных источников коллатерального кровоснабжения — бассейнов передней и средней мозговых артерий. Нарушение дифференцировки серого и белого вещества, сглаженность борозд вдоль конвекса, изменение структуры извилин в области островка и плотностных характеристик базальных ганглиев, обнаруживаемые одновременно, имеют высокую степень корреляции с окклюзией ВСА, которая на томограммах проявляется повышением плотности ее ствола, и являются прогностическим признаком неэффективности ТЛТ.

При этом необходимо отметить, что анализа стандартных КТ-сканов в аксиальной плоскости для выявления данных признаков бывает недостаточно, в ряде случаев выявление вышеуказанных изменений может быть получено после изменения настроек реконструкции, в частности увеличения толщины среза, а также построения МIP-реконструкций (метод проекции максимальной интенсивности (англ. Maximum intensity projection, MIP)). Данный КТ-признак отражает острый тромбоз или резкое замедление кровотока в пораженном сегменте СМА и является патогномоничным для атеротромботического подтипа ишемического инсульта. Он ассоциируется с выраженным неврологическим дефицитом, крупным очагом инфаркта мозга и является предиктором плохого восстановления нарушенных

функций. Симптом повышения плотности сосуда более достоверен у молодых пациентов. У пациентов старших возрастных групп кальцинированные стенки артерий нивелируют его. Наличие атеротромбоза подтверждается выполнением бесконтрастной МР-ангиографии или МСКТ-ангиографии. При выявлении окклюзии средней мозговой артерии в интервале до 6 часов и основной артерии — до 12 часов показана тромбэмболэктомия / тромбэкстракция при наличии круглосуточной ангиографической установки и сертифицированных специалистов.

Развитие цитотоксического и вазогенного компонентов отека в сером и белом веществе приводит к снижению плотности мозгового вещества и выявляется, как правило, только к концу первых суток от момента развития ишемического инсульта, и ранним его назвать нельзя.

Вторая стадия эволюции инфаркта мозга — этап нарастания ишемии и начала процессов распада некротизированной ткани, — развивается к концу первых суток заболевания и продолжается около 8 сут. На полученных в этот период изображениях продолжается прогрессивное снижение плотности мозгового вещества в области зоны инсульта, за счет превалирования отека, что приводит к увеличению объема пораженного полушария, которое находится в прямой зависимости от объема инфаркта.

Важно не пропустить грозное осложнение течения инфаркта мозга — вторичное кровоизлияние в ишемизированную мозговую ткань. Наличие геморрагического компонента в веществе мозга в первые 4,5 ч от развития инсульта полностью исключает возможность проведения тромболитика. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта выражается в виде очагов повышения плотности мозговой ткани в зоне ишемии. Основными патогенетическими факторами в развитии геморрагического пропитывания считаются реканализация окклюзированного сосуда и ишемическое повреждение сосудистой стенки с последующим выходом форменных элементов крови с формированием диапедезных кровоизлияний либо гематомы в очаге инфаркта мозга. На бесконтрастных КТ такие очаги геморрагической трансформации на 4-6-е сутки развития ишемии обнаруживаются примерно в 20% случаев ишемического инсульта, чаще в бассейне СМА в области подкорковых ядер и по ходу извилин.

Для изучения возможности использования вышеописанных показателей в качестве наилучших диагностических критериев проводили Receiver Operator Characteristic (ROC) анализ соответствующих характеристических кривых, для анализа взяли следующие изменения: нарушения дифференциации границ серого и белого вещества мозга (НД), сглаженность борозд полушарий мозга (СБ), гиперденность СМА (ГА). Как видно из таблицы 1 и рисунка 2, нарушение дифференциации границ серого и белого вещества мозга обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью и приближается по своим характеристикам к идеальному тесту, поэтому должно оцениваться в первую очередь. Также высоким показателем чувствительности и специфичности

является сглаженность борозд полушарий головного мозга. Наименьшие показатели чувствительности и специфичности дает гиперденность СМА, что можно объяснить массивным тромбозом, который встречается реже.

Таблица 1.

Сравнение изучаемых компьютерно-томографических изменений относительно контрольной группы.

Table 1. Comparison of the studied computed tomographic changes relative to the control group.

| № | Показатель | Площадь (AUC) | ДЧ, % | ДС, % | р |
|---|------------|---------------|-------|-------|--------|
| 1 | НД | 1,000 | 100 | 100 | P=0,01 |
| 2 | СБ | 0,861 | 87 | 58,3 | P=0,07 |
| 3 | ГА | 0,773 | 65,8 | 87,0 | P=0,38 |

Примечание:

AUC - площадь под кривой,
 ДЧ - диагностическая чувствительность,
 ДС - диагностическая специфичность,
 р - уровень диагностической значимости.

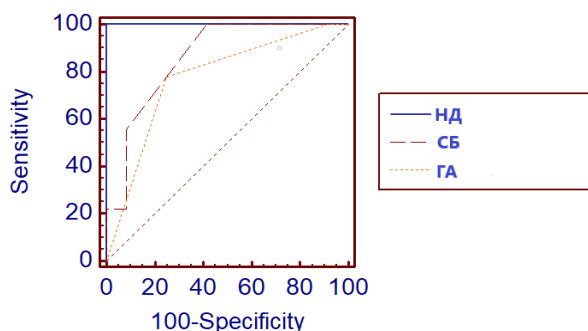


Рисунок 2. Характеристическая сравнительная кривая изучаемых изменений по данным компьютерной томографии.

Figure 2. Characteristic comparative curve of the studied changes according to computed tomography.

Выводы

1. Диагноз ОНМК – клинический, дополнительные методы исследования, включая нейровизуализацию, являются подтверждающими или уточняющими.
2. При поступлении пациента с клиническими признаками инсульта в клинику следует незамедлительно выполнить КТ, при этом основная цель исследования состоит в исключении внутричерепного кровоизлияния и других сходных по клиническим признакам состояний: опухоли, энцефалита, абсцесса головного мозга и др.
3. Зона ишемии в первые часы может не определяться, важно помнить о ранних КТ-признаках ишемического инсульта и внимательно анализировать КТ-изображения, сравнивая смежные участки обоих полушарий.
4. Отсутствие КТ/МРТ-признаков ОНМК, особенно в первые часы заболевания, может быть связано с несовершенством аппаратуры, неадекватным выбором режимов исследования или недостаточным опытом рентгенолога.

5. В направлении на КТ-исследование клиницисту необходимо обязательно указать топический диагноз, что акцентирует внимание рентгенолога к определенной зоне головного мозга.

6. Проведение МСКТ-ангиографии брахиоцефальных артерий, МСКТ-перфузии в остром периоде ишемического инсульта является эффективным средством мониторинга жизнеспособности вещества мозга, выбора тактики лечения и прогнозирования исхода заболевания.

Литература:

1. Барabanова Э.В., Барановский А.Е., Мисникова В.А. и др. Диагностика типов и причин инсультов в молодом возрасте (предварительные результаты популяционного исследования, клинические примеры, данные литературы) // *ArsMedica*. 2013. № 4. С. 6–12.
2. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей. Донецк. 2009. 372с.
3. Сергеев Д.В., Кротенкова М.В., Пирадов М.А. Мозговой кровоток в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клинический и КТ-перфузионный анализ // *Клиническая неврология*. 2009, Том 3. №4, С.19-28.
4. Adams H.P., Bendixen B.H., Kapelle J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in a multicentre clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke*. 2000. Vol. 24(4). P.35-41.
5. Gao J., Parsons M.W., Kawano H., et al. Visibility of CT early ischemic change is significantly associated with time from stroke onset to baseline scan beyond the first 3 hours of stroke onset // *Stroke*. 2017.Vol. 19. № 3. P. 340-346.
6. Griffiths D., Sturm J. Epidemiology and Etiology of young stroke // *Stroke research and treatment*. 2011. Article ID 209370. 9p.
7. Marks M.P., Holmgren E.B., Fox A.J., et al. Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke // *Stroke*. 1999. Vol.30. №2. P.389-392.
8. National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf
9. Pexman J.H., Barder P.F., Hill M.D. et al. Use of the Albertas Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scan in patients with acute stroke // *Amer.J.Neuroradiol*. 2001. Vol. 22(8). P.1534-1542.
10. Putaala J., Metso A.J., Metso T.M. et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke. The Helsinki young stroke registry // *Stroke*. 2009.Vol.40, № 4. P. 1195–1203.
11. Srinivasan, A., Goyal M., Al Azri F., Lum C. et al. State-of-the-art imaging of acute stroke // *Radiographics*. 2006. Vol.26, №1. P.75-95.

References:

1. Barabanova E.V., Baranovskii A.E., Misnikova V.A. i dr. Diagnostika tipov i prichin insul'tov v molodom vozraste (predvaritel'nye rezul'taty populyatsionnogo issledovaniya, klinicheskie primery, dannye literatury) [Diagnosis of the

types and causes of strokes at a young age (preliminary results of a population study, clinical examples, literature data)]. *Ars Medica*. 2013. №4. pp. 6–12. [in Russian]

2. Evtushenko S.K., Lisovskii E.V., Evtushenko O.S. *Displaziya soedinitel'noi tkani v nevrologii i pediatrii (klinika, diagnostika, lechenie). Rukovodstvo dlya vrachei*. [Connective tissue dysplasia in neurology and pediatrics (clinic, diagnosis, treatment). A guide for doctors]. Donetsk. 2009. 372p. [in Russian]

3. Sergeev D.V., Krotenkova M.V., Piradov M.A. *Mozgovoi krovotok v osterishem periode polusharnogo ishemicheskogo insult'a: klinicheskii i KT-perfuzionnyi analiz* [Brain blood flow in the acute period of hemispheric ischemic stroke: clinical and CT perfusion analysis]. *Klinicheskaya nevrologiya* [Clinical Neurology]. 2009, V.3. №4, pp.19-28. [in Russian].

4. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in a multicentre clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 2000. Vol. 247(4). P.35-41.

5. Gao J., Parsons M.W., Kawano H., et al. Visibility of CT early ischemic change is significantly associated with time

from stroke onset to baseline scan beyond the first 3 hours of stroke onset. *Stroke*. 2017. Vol.19. № 3. P. 340-346.

6. Griffiths D., Sturm J. Epidemiology and Etiology of young stroke. *Stroke research and treatment*. 2011. Article ID 209370. 9p.

7. Marks M.P., Holmgren E.B., Fox A.J., et al. Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999. Vol.30. №2. P.389-392.

8. National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf

9. Pexman J.H., Barder P.F., Hill M.D. et al. Use of the Albertas Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scan in patients with acute stroke. *Amer.J.Neuroradiol*. 2001. Vol. 22(8). P.1534-1542.

10. Putaala J., Metso A.J., Metso T.M. et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke. The Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009. Vol.40, № 4. P. 1195–1203.

11. Srinivasan, A., Goyal M., Al Azri F., Lum C. et al. State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics*. 2006. Vol.26, №1. P.75-95.

Контактная информация:

Римашевский Виталий Брониславович - кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, заведующий кабинета рентгенокомпьютерной томографии Учреждения здравоохранения «Минская областная клиническая больница».

Почтовый адрес: Республика Беларусь, 223040, Минская область, Минский район, Лесной 1.

E-mail: vitaly.rimashevsky@gmail.com

Телефон: +375299920002

Получена: 13 января 2020 / Принята: 16 марта 2020 / Опубликовано online: 30 апреля 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.009

УДК 612.17+613.98

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ ОТНОШЕНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА ST

Диана Г. Ыгиева¹,

Людмила М. Пивина¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

Гульнара Б. Батенова¹,

Мейрамгуль О. Токбулатова¹

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

Резюме

Введение. Мы исследовали роль отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) для прогнозирования тяжести ишемической болезни сердца (ИБС) и систолической дисфункции левого желудочка в группе пациентов пожилого возраста, поступающих в отделение неотложной помощи с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST.

Цель: оценка предиктивной роли ОНЛ в отношении тяжести ОКС без подъема ST при одиночном или множественном повреждении коронарных сосудов и дисфункции ЛЖ у больных пожилого возраста.

Методы: мы включили в исследование 106 пациентов в возрасте ≥ 60 лет с ОКС без подъема сегмента ST, перенесших коронарную ангиографию в период с января по июнь 2019 года. В основную группу исследования вошли 56 пациентов с тяжелыми [$> 50\%$] поражениями одной или нескольких эпикардиальных артерий или ветвей; в группу сравнения были включены 50 пациентов, страдающих ИБС, при отсутствии серьезных поражений коронарных артерий. Проведено сравнение ключевых клинических параметров в группах исследования, при этом показатель ОНЛ служил предиктором тяжести ишемической болезни сердца и систолической дисфункции левого желудочка любой степени. Дизайн исследования – поперечный. Статистическая обработка: IBM SPSS Statistics 20, с определением нормальности распределения изучаемых признаков и оценкой описательных статистик числовых переменных. Качественные переменные представлены в виде абсолютных цифр и их процентов.

Результаты. Анализ результатов лабораторного и инструментального обследования пациентов с ОКС без подъема ST, вошедших в группы исследования, свидетельствует о том, что в основной группе с более выраженным ишемическим повреждением миокардиальных тканей, что подтверждалось данными эхокардиографии, исследованием уровня тропонина, показатель ОНЛ также был достоверно выше, чем в группе сравнения. Это свидетельствует о более выраженных процессах воспаления в сердечной мышце лиц основной группы.

Заключение: ОНЛ является простым, быстрым и малозатратным параметром, который может предсказать тяжесть течения ИБС и систолической дисфункции левого желудочка у пожилых пациентов с ОКС без подъема сегмента ST.

Ключевые слова: Острый коронарный синдром, пожилые, нейтрофилы; лимфоциты, ОНЛ.

Summary

PROGNOSTIC VALUE OF THE RATIO OF NEUTROPHILS TO LYMPHOCYTES IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST ELEVATION

Diana G. Igieva¹,

Lyudmila M. Pivina¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

Gulnara B. Batenova¹,

Meiramgyul O. Tokbulatova¹

¹ NPJSC "Semey Medical University",
Semey, Republic of Kazakhstan

Introduction. We investigated the role of the ratio of neutrophils to lymphocytes (NLR) in predicting the severity of coronary heart disease and left ventricular systolic dysfunction of any degree in the group of elderly patients admitted to the emergency department with acute coronary syndrome (ACS) without raising the ST segment.

Objective: to assess the predictive role of NLR in relation to the severity of ACS without ST elevation in case of single or multiple damage of coronary vessels and LV dysfunction in elderly patients.

Methods: we included 106 patients aged ≥ 60 years with ACS without ST segment elevation who underwent coronary angiography from January to June 2019. The main study group included 56 patients with severe [$> 50\%$] lesions of one or more epicardial arteries or branches; the comparison group included 50 patients with coronary artery disease in the absence of serious coronary artery lesions. A comparison of key clinical parameters in the study groups was carried out, while the NLR indicator predicted the severity of coronary heart disease and left ventricular systolic dysfunction of any degree. Study design is transverse. Statistical processing: IBM SPSS Statistics 20, with the determination of the normality of the distribution of the studied characteristics and the assessment of descriptive statistics of numerical variables. Qualitative variables are presented as absolute numbers and their percentages.

Results. An analysis of the results of laboratory and instrumental examination of patients with ACS without ST elevation, included in the study groups, indicates that in the main group with more pronounced ischemic damage to myocardial tissues, which was confirmed by echocardiography, a study of the level of troponin, the NLR rate was also significantly higher. than in the comparison group. This indicates a more pronounced inflammation in the heart muscle of the individuals of the main group.

Conclusion: NLR is a simple, fast, and low-cost parameter that can predict the severity of IHD and left ventricular systolic dysfunction in elderly patients with ACS without ST segment elevation.

Key words: Acute coronary syndrome, elderly, neutrophils; lymphocytes, NLR.

Түйіндеме

ST СЕГМЕНТІНІҢ ЖОҒАРЫЛАУЫНСЫЗ ЖЕДЕЛ КОРОНАРЛЫҚ СИНДРОММЕН ЕГДЕ ЖАСТАҒЫ НАУҚАСТАРДА НЕЙТРОФИЛДЕРДІҢ ЛИМФОЦИТТЕРГЕ ҚАТЫНАСЫ КӨРСЕТКІШІНІҢ БОЛЖАМДЫҚ МӘНІ

Диана Г. Ығиева ¹,

Людмила М. Пивина ¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

Гульнара Б. Батенова ¹,

Мейрамгуль О. Токбулатова ¹

¹ «Семей медицина университеті» ҚеАҚ,
Семей қаласы, Қазақстан Республикасы

Кіріспе. ST сегментінің жоғарылауынсыз жедел коронарлық синдроммен (ЖКС) шұғыл жәрдем бөліміне түскен егде жастағы науқастар тобында біз жүректің ишемиялық ауруының (ЖИА) және кез-келген дәрежедегі сол жақ қарыншаның систолалық дисфункциясының ауырлығын болжауда нейтрофилдердің лимфоциттерге қатынасының (НЛҚ) рөлін зерттедік.

Мақсаты: егде жастағы науқастарда жүрек қантамырларының бір немесе көптеген зақымдануы және СҚ дисфункциясы жағдайындағы ST сегментінің жоғарылауынсыз ЖКС ауырлығына НЛҚ болжамдық рөлін бағалау.

Әдістері: біздің зерттеуге 2019 жылдың қаңтар-маусым аралығында коронарлық ангиографиядан өткен, ST сегментінің жоғарылауынсыз ЖКС бар ≥ 60 жастан асқан 106 науқас енгізілді. Зерттеудің негізгі тобына бір немесе бірнеше эпикардальды артериялардың немесе тармақтарының ауыр [$> 50\%$] зақымдануы бар 56 пациент кірді; салыстыру тобына коронарлық артериялардың ауыр зақымдануы болмаған, ЖИА бар 50 науқастар кірді. Зерттеу топтарында негізгі клиникалық параметрлерді салыстыру жүргізілді, ал НЛҚ көрсеткіші жүректің ишемиялық ауруы және кез-келген дәрежедегі сол жақ қарыншаның систолалық дисфункциясының ауырлығын болжау құралы ретінде қызмет етті. Зерттеу дизайны - көлденең. Статистикалық өңдеу: IBM SPSS Statistics 20, зерттелген сипаттамалардың таралуы мен сандық айнымалылардың сипаттамалық статистикасын бағалаудың дұрыстығы анықталды. Сапалық айнымалылар абсолютті сандар және олардың пайызы түрінде ұсынылды.

Нәтижелер. Зерттеу топтарына енгізілген ST жоғарылауынсыз ЖКС бар науқастардың зертханалық және аспаптық зерттеу нәтижелерін талдау нәтижесінде, негізгі топта миокард ұлпаларының ауыр ишемиялық зақымдалуы байқалады, бұл эхокардиографиямен, тропонин деңгейін зерттеумен расталған, НЛҚ көрсеткіші де салыстыру тобына қарағанда едәуір жоғары болған. Бұл негізгі топтағы адамдардың жүрек бұлшық етіндегі айқын қабыну процетерін көрсетеді

Қорытынды: НЛҚ - қарапайым, жылдам және арзан параметр, ол ST сегментінің жоғарылауынсыз ЖКС бар егде жастағы науқастарда ЖИА және сол жақ қарыншаның систолалық дисфункциясының ауырлығын болжай алады.

Түйінді сөздер: жедел коронарлық синдром, қарттар, нейтрофилдер, лимфоциттер, НЛҚ.

Bibliographic citation:

Ыגיעва Д.Г., Пивина Л.М., Батенова Г.Б., Токбулатова М.О. Прогностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов пожилого возраста с острым коронарным синдромом без подъема ST // Наука и Здравоохранение. 2020. 2(Т.22). С. 79-85. DOI 10.34689/SH.2020.22.2.009

Igieva D.G., Pivina L.M., Batenova G.B., Tokbulatova M.O. Prognostic value of the ratio of neutrophils to lymphocytes in elderly patients with acute coronary syndrome without ST elevation // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020. (Vol.22) 2, pp. 79-85. DOI 10.34689/SH.2020.22.2.009

Ыגיעва Д.Г., Пивина Л.М., Батенова Г.Б., Токбулатова М.О. ST сегментінің жоғарылауынсыз жедел коронарлық синдроммен егде жастағы науқастарда нейтрофилдердің лимфоциттерге қатынасы көрсеткішінің болжамдық мәні // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 79-85. DOI 10.34689/SH.2020.22.2.009

Введение.

По данным ВОЗ, болезни системы кровообращения (БСК) являются причиной смерти около 17 млн. человек, что составляет 29% от всех случаев смертей в мире. Из них 7,2 млн. приходится на долю смертей от осложнений ИБС. Наиболее жизнеугрожающим является период обострения ИБС, клинические варианты которого объединяются термином «острый коронарный синдром» (ОКС). ОКС у больных пожилого возраста является одной из основных причин обращения в отделения неотложной помощи (ОНП). Основной проблемой в этих случаях является отсутствие типичных клинических симптомов, неспецифичность ЭКГ-признаков и возможное повышение некардиального тропонина. Учитывая, что в этой группе пациентов значительно чаще встречаются осложнения интервенционных процедур, ассоциированные заболевания, высокую актуальность приобретают методы определения предикторов тяжести ОКС и миокардиальной дисфункции для устранения неточностей диагностики, избегания процедур, в которых нет необходимости, и улучшения прогноза пациентов [1,17].

В настоящее время в роли «золотого стандарта» диагностики ОКС выступают кардиальные маркеры - тропонины и МВ-фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК). Известно, что в патогенезе ОКС большое значение имеют воспалительные процессы, что вызывает интерес к изучению роли маркеров воспаления в процессе развития тромбоза коронарных сосудов, как с диагностической, так и с прогностической целью. В последние годы появились результаты исследований, свидетельствующие о том, что отношение нейтрофилов/лимфоцитов (ОНЛ) способно прогнозировать тяжесть повреждения коронарной артерии и дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [8]. В то же время подобной информации в отношении пожилых пациентов с ОКС без подъема ST в литературных источниках не найдено.

Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) имеют высокий риск смертности и повторяющихся крупных сердечно-сосудистых событий. Около 5,5%-18,2% пациентов с ОКС умирают в больнице [13,16], с высоким показателем смертности (около 15%) в отдаленном периоде [8]. Пожилой возраст, низкая фракция выброса [6], высокое артериальное давление [2] и другие факторы связаны с прогнозом ОКС [14]. Также некоторые лабораторные показатели, такие как сердечный тропонин-I, NT-proBNP (мозговой

натрийуретический гормон) и нейтрофилы могут также независимо предсказать смертность или неблагоприятные сердечные события при ОКС [11,12,15].

При сердечно-сосудистых заболеваниях ОНЛ можно рассматривать независимым предиктором желудочковой дисфункции [3,21], в литературе имеются некоторые свидетельства его связи с тяжестью ССЗ и смертностью. Недавние исследования дают возможность судить о прогностическом значении показателя ОНЛ при ОКС [19]. Установлено, что значения ОНЛ связаны с прогнозом ОКС: чем выше значение ОНЛ, тем хуже прогноз пациентов с ОКС. Однако, как показывают результаты разных исследований, значения ОНЛ могут варьировать в различных выборках пациентов [8].

В представленном исследовании мы предприняли попытку установить недорогой и эффективный способ прогнозирования больных с ОКС с использованием показателя ОНЛ. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам является одним из информативных индикаторов воспаления при многих заболеваниях. Уменьшение показателя ОНЛ связано с более благоприятными исходами при метастатическом печечно-клеточном раке и метастатическом раке поджелудочной железы [1,7], также оценка ОНЛ может быть эффективной при прогнозировании течения других опухолевых заболеваний [3], а также цереброваскулярных заболеваний. [2,4,20]. В отношении ИБС показатель ОНЛ также может служить независимым предиктором прогрессирования желудочковой дисфункции, он имеет прямую связь с тяжестью ССЗ и смертностью от ИБС [4].

Воспалительные факторы играют существенную роль в формировании и прогрессировании атеросклеротической бляшки, что может привести к острым тромботическим осложнениям [11]. Повышенное количество лейкоцитов является маркером для прогнозирования сердечно-сосудистого риска. Тем не менее, хотя повышенное количество лейкоцитов связано с обострением ИБС и смертностью при ОКС, последние исследования показывают, что ОНЛ является более специфичным маркером, чем количество нейтрофилов или лейкоцитов в отдельности. Систолическая дисфункция левого желудочка является важной причиной, как смертности, так и заболеваемости у пациентов с ОКС [9].

Целью нашего исследования явилась оценка предиктивной роли ОНЛ в отношении тяжести ОКС без

подъема ST при одиночном или множественном повреждении коронарных сосудов и дисфункции ЛЖ у больных пожилого возраста.

Материалы и методы

Характеристика исследуемых групп

Настоящее исследование было проведено на базе университетского госпиталя НАО «МУС». В исследование включены 106 пациентов пожилого возраста (> 60 лет), которые поступали в отделение неотложной помощи с ОКС без подъема сегмента ST и проходили коронарную ангиографию с января по июнь 2019 года.

Основными клиническими проявлениями ОКС служили боль стенокардического характера, внезапная одышка, приступы удушья, внезапная потеря сознания, острая сердечная недостаточность или гипотония в течение 3 часов после возникновения симптомов. Все пациенты прошли анализ ЭКГ, биохимические анализы и общий анализ крови (ОАК), рентгенограмму грудной клетки, эхокардиографию, определение тропонина I и ОНЛ.

Критерии включения: в основную группу исследования были отнесены пациенты с выраженным стенозом (> 50%) одной или более эпикардиальных

коронарных артерий, нуждающихся в кардиальной интервенции. Во 2 группу вошли пациенты с незначительными поражениями (нормальные коронарные артерии, минимальные бляшки, стенозы <50%).

Критерии исключения: пациенты с предварительной реваскуляризацией; с элевацией ST > 20 сек. в двух последовательных отведениях ЭКГ; с фибрилляцией предсердий или суправентрикулярными тахикардиями, с желудочковой тахикардией, идиовентрикулярным ритмом, атриовентрикулярной блокадой 2 или 3 степени, асистолией, сепсисом, онкологическими, системными заболеваниями, получавшие химиотерапию.

В исследование были включены 106 пациентов в возрасте от 60 до 88 лет (рисунок 1). Средний возраст в основной группе (n=56) составил $71,1 \pm 2,2$ лет, из них 69 (65,1%) лиц имели мужской пол и 37 (34,9%) были женщинами.

Группа сравнения (n=50) была совмещена с основной группой по полу (66% лиц мужского пола) и по возрасту (средний возраст $72,0 \pm 2,3$ лет), статистически значимых различий по этим признакам в группах исследования не было установлено (рисунок 2).

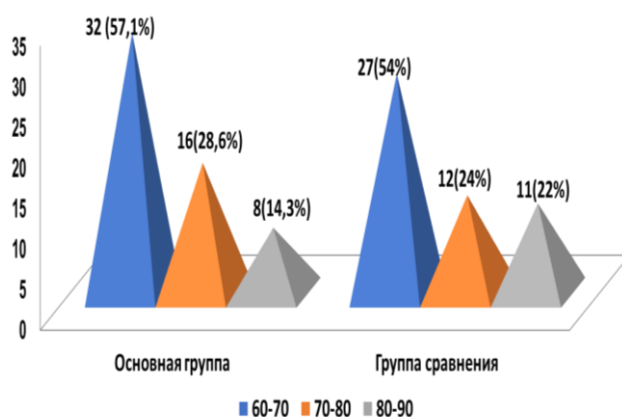


Рисунок 1. Распределение пациентов по возрасту в группах исследования.

(Age distribution of the patients in studied groups).

Статистический анализ. Нормальность непрерывных переменных была проверена с тестом Колмогорова – Смирнова, все нормально распределенные и отличающиеся от нормального распределенные переменные были выражены как среднее значение $M \pm$ стандартное отклонение или как медиана (Me) соответственно. В случае, когда переменные были нормально распределены, они

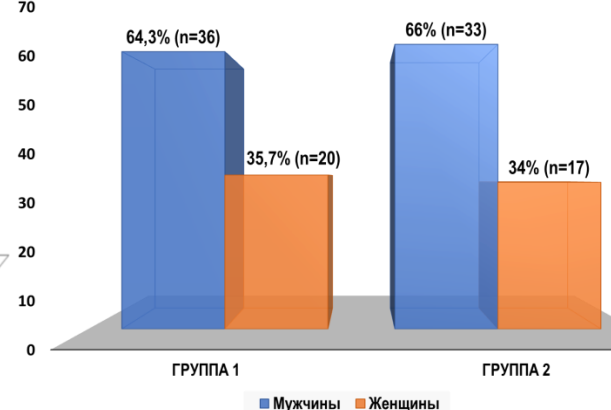


Рисунок 2. Распределение пациентов по полу в группах исследования.

(Sex distribution of the patients in studied groups).

сравнивались между группами с использованием критерия Стьюдента; когда их распределение отличалось от нормального, они сравнивались с использованием U-критерия Манна – Уитни. Уровень значимости был установлен на $p < 0,05$ для всех статистических анализов.

Результаты

Характеристика исследуемой выборки представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика групп исследования.
(Comparative characteristics of study groups)

| Характеристика | Основная группа (n=56) | Группа сравнения (n=50) | P |
|---------------------------------------|------------------------|-------------------------|-------|
| Возраст | $71,1 \pm 2,2$ лет | $72 \pm 2,3$ лет | >0,05 |
| Пол (мужской) | 36 (64%) | 33 (66%) | >0,05 |
| Типичные симптомы ОКС при поступлении | 53 (94,6%) | 46 (92,0%) | <0,05 |
| Сахарный диабет | 8 (14,3%) | 15 (30%) | 0,39 |
| Гипертония | 35 (62,2%) | 34 (68%) | 0,27 |
| Ожирение (ИМТ>30) | 19 (33,9%) | 20 (40%) | 0,19 |

Основная группа - выраженный стеноз коронарных артерий (> 50%);
Группа сравнения - незначительные поражения коронарных артерий.

При поступлении типичные проявления ОКС (интенсивная боль за грудиной сжимающего, давящего характера продолжительностью более 1 часа с отсутствием эффекта от нитроглицерина) были отмечены у 94,6 % в основной группе vs 92 % в группе сравнения ($p < 0,05$). Это может быть связано с более высокими показателями распространенности ассоциированного с ИБС ожирения и сахарного диабета, как правило, сопровождающегося развитием нейропатии со снижением чувствительности нервных окончаний) в группе сравнения.

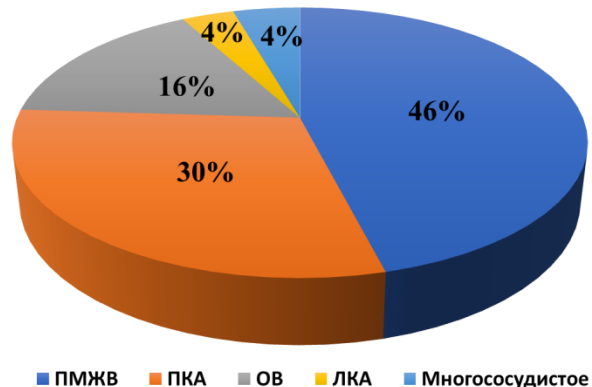


Рисунок 3. Характеристика результатов коронарной ангиографии в группах исследования.
(Characteristics of the results of coronary angiography in the study groups).

По данным коронарной ангиографии, в основной группе исследования однососудистое поражение коронарного русла более 50% было установлено у 54(96%) обследованных лиц, многососудистое – лишь у 2(4%). При этом стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) был выявлен у 26 пациентов (46%), правой коронарной артерии (ПКА) – 17 (30%), огибающей артерии (ОВ) – у 9 (16%), левой коронарной артерии (ЛКА) – у 2 (3,5%) обследованных лиц (рисунок 3).

В основной группе исследования наблюдалось более выраженное снижение функции левого желудочка в виде редукции фракции выброса по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$), по данным эхокардиографии; в основной группе также отмечено большее количество пациентов с показателем тропонина I выше 0,1 нг/л ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание факт, что в основной группе исследования с более выраженной окклюзией коронарных артерий и, следовательно, с более выраженным повреждением тканей миокарда показатели количества нейтрофилов в общем анализе крови были статистически значимо более высокими, чем в группе сравнения. Такая же тенденция была установлена в случае отношения нейтрофилов/лимфоциты: в основной группе этот показатель в полтора раза превышал показатель группы сравнения (таблица 2).

Таблица 2.

Сравнение электрокардиографических, эхокардиографических и лабораторных данных в исследуемых группах.
(Comparison of electrocardiographic, echocardiographic and laboratory data in the studied groups).

| Характеристика | Основная группа (n=56) | Группа сравнения (n=50) | P |
|-------------------------------|------------------------|-------------------------|-------|
| Признаки острой ишемии на ЭКГ | 37 (66,1%) | 18 (36%) | 0.18 |
| Наличие брадикардии на ЭКГ | 13 (23,2%) | 6 (12%) | 0.16 |
| Наличие тахикардии на ЭКГ | 17 (30,4%) | 20 (40%) | 0.13 |
| Наличие блокад на ЭКГ | 25 (44,7%) | 26 (52%) | 0.15 |
| ФВ (%) | 50,68 (26-67) | 55 (26-66) | <0.05 |
| Тропонин I | 13 (23,2%) | 7 (14%) | <0.05 |
| Нейтрофилы | 72,62 (67,72-75,32) | 71,52 (68,77-76,47) | <0.05 |
| Лимфоциты | 22 (17,74-23,97) | 21 (18-24,5) | <0.05 |
| ОНЛ | 6,0 (4,5-7,4) | 4,0 (3,8-8) | <0.05 |

Более подробная характеристика показателя ОНЛ продемонстрирована в таблице 3. Как в основной группе, так и в группе сравнения подавляющее большинство случаев ОКС сопровождалось повышением показателя ОНЛ до высокого уровня, однако в основной группе он

был достоверно выше (69,6% и 60% соответственно в группах исследования, $p < 0,05$). При этом в группе сравнения преобладали случаи с низким показателем ОНЛ в сравнении с основной группой (18,0% и 8,9% соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 3.

Характеристика показателя ОНЛ для групп исследования.
(Characterization of the NLR indicator for study groups)

| Группа | Низкий (ОНЛ<1,81) | Средний (1,81<ОНЛ<3,2) | Высокий (ОНЛ>3,2) |
|-------------|-------------------|------------------------|-------------------|
| Основная | 5 (8,9%) | 12 (21,5%) | 39 (69,6%) |
| Сравнения | 9 (18%) | 11 (22%) | 30 (60%) |
| Общее число | 14 (13,2%) | 23 (21,7%) | 69 (65,1%) |

Таким образом, анализ результатов лабораторного и инструментального обследования пациентов с ОКС без подъема ST, вошедших в группы исследования, свидетельствует о том, что в основной группе с более

выраженным ишемическим повреждением миокардиальных тканей, что подтверждалось данными эхокардиографии, исследованием уровня тропонина, показатель ОНЛ также был достоверно выше, чем в

группе сравнения. Это свидетельствует о более выраженных процессах воспаления в сердечной мышце лиц основной группы.

Обсуждение результатов

Известно, что у большинства пациентов пожилого возраста ОКС характеризуется атипичными проявлениями, неспецифическими данными ЭКГ и лабораторных показателей, таких как тропонин I [4]. В совокупности эти факторы могут привести к недостаточно своевременной и полной диагностике этого острого, жизнеугрожающего состояния и необходимости дополнительного, подчас дорогостоящего обследования, что еще больше затягивает процесс установления диагноза. Существует дополнительный риск для этой категории пациентов: коронарная ангиография у лиц пожилого возраста, учитывая наличие большого количества сопутствующих заболеваний, может привести к возрастанию риска кровоизлияния, развития контрастной нефропатии, аллергических реакций, инфекций и смертности.

ОКС на ранней стадии характеризуется повышенным количеством лейкоцитов в крови [5], связанным с повреждением миокарда. В периферической крови пациентов, как правило, наблюдается нейтрофилия, а вещества, выделяемые активированными нейтрофилами, способны привести к разрыву атеросклеротической бляшки и дальнейшему усугублению повреждения миокарда [1,2,7].

Кроме того, такие воспалительные состояния, как ОКС, могут вызывать относительную лимфопению, вызванную апоптозом лимфоцитов, что в конечном итоге приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, что еще больше усугубляет воспаление и повреждение миоцитов [16]. Также известно, что воспаление тесно связано с тяжестью стабильной и нестабильной стенокардии [17,18]. Следовательно, клиницистам следует принимать во внимание важность учета таких показателей, как лейкоцитоз, нейтрофилия, относительная лимфопения и повышение показателя ОНЛ при оценке воспалительного процесса и, следовательно, тяжести ИБС и повреждения миокарда в условиях ОКС.

В поддержку этого положения, в предыдущих исследованиях было установлено, что ОНЛ связано с тяжестью ИБС при инфаркте миокарда [6,7]. Также известно, что этот показатель является независимым предиктором дисфункции левого желудочка [8] и смертности от ОКС [10,11]. В этом исследовании мы показали, что уровень ОНЛ был значительно выше у пожилых пациентов с тяжелыми формами ИБС при поражении коронарных сосудов > 50 % по сравнению с пациентами без таких поражений. Мы также установили, что ОНЛ может служить независимым прогностическим фактором развития ОКС с однососудистым поражением более 50%, а также может прогнозировать систолическую дисфункцию левого желудочка.

Повышенный уровень ОНЛ при ОКС может быть либо показателем воспалительного процесса, являющегося причиной разрыва бляшки, либо отражать воспалительные явления, активируемые в ответ на разрыв бляшки, внутрисосудистый тромбоз или

повреждение миокарда. Более высокий показатель ОНЛ в этой ситуации, вероятно, указывает на более высокую степень воспаления, которая лежит в основе тяжелой формы ОКС и более высокой степени дисфункции миокарда [19,20].

Хотя при ОКС может наблюдаться повреждение миокарда как у основной группы (первичный разрыв или эрозия бляшки), так и у группы сравнения (несоответствие количества и потребности миокарда в кислороде), более высокий уровень ОНЛ у пациентов с тяжелой ИБС свидетельствует о большей нагрузке в области имеющихся атеросклеротических бляшек, при этом повышает вероятность развития инфаркта миокарда. Следовательно, у некоторых пациентов повышенные уровни ОНЛ могли развиваться в результате повреждения миокарда вследствие инфаркта миокарда с сопутствующим воспалительным ответом с нейтрофилией и относительной лимфопенией.

Вывод

Результаты нашего исследования хорошо согласуются с данными аналоговых исследований, проведенных в несколько иных условиях клинической практики, и свидетельствуют, что ОНЛ является простым, быстрым и малозатратным параметром, который может предсказать тяжесть течения ИБС и систолической дисфункции левого желудочка у пожилых пациентов с ОКС без подъема сегмента ST.

Вклад авторов:

Ыгуева Д.Г. - поиск, анализ литературных источников, написание основных разделов статьи, формулирование выводов.

Пивина Л.М. – редактирование текста и утверждение окончательного варианта статьи.

Токбулатова М.О. и Батенова Г.Б. - общее руководство работой, правка финальной версии статьи.

Конфликт интересов. Авторы статьи не имеют конфликта интересов. Руководство клиники ознакомлено с результатами исследования и не возражает о дальнейшем представлении данных в открытой печати.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Литература:

1. Arbel Y., Finkelstein A., Halkin A. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography // *Atherosclerosis* 225 (2012) 456–460.
2. Bambury R.M., Teo M.Y., Power D.G. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme // *J. Neuro-Oncol.* 114 (2013) 149–154.
3. Bekler Erbag G., Sen H., Gazi E., Ozcan S., Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome // *Pak. J. Med. Sci.* 31 (2015) 159–163.
4. Celikbilek S. Ismailogullari, G. Zararsiz, Neutrophil to lymphocyte ratio predicts C-H. Dong et al. *Clinical Biochemistry* 52 (2018) 131–136 135 poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease // *J. Clin. Lab. Anal.* 28 (2014) 27–31.

5. Hirsch A., Windhausen F., Tijssen J.G., Winter R.J. Investigators I: 5-year clinical outcomes in the ICTUS (invasive versus conservative treatment in unstable coronary syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* 55 (2010) 858–864.
6. Ghaffari S., Nadiri M., Pourafkari L. The predictive value of Total neutrophil count and neutrophil/lymphocyte ratio in predicting in-hospital mortality and complications after STEMI // *J. Cardiovasc. Thoracic Res.* 6 (2014) 35–41.
7. Goldstein El-Maraghi R.H., Hammel P. Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 107 (2015).
8. Henderson R.A., Jarvis C., Clayton T., Pocock S.J., Fox K.A. 10-year mortality outcome of a routine invasive strategy versus a selective invasive strategy in nonST-segment elevation acute coronary syndrome // the British Heart Foundation RITA3 randomized trial, *J. Am. Coll. Cardiol.* 66 (2015) 511–520.
9. Horne B.D., Anderson J.L., John J.M., Weaver A., Bair T.L., Jensen K.R., et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? // *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1638-1643
10. Kruk M., Przyłuski J., Kalinczuk L., et al., Association of non-specific inflammatory activation with early mortality in patients with ST-elevation acute coronary syndrome treated with primary angioplasty // *Circ. J.* 72 (2008) 205–211.
11. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. // *Circulation.* 2002;105(9):1135-1143.
12. Menichetti F., Orsini E., Delle Donne M.G., Dini F.L., Marzilli M. ST-segment elevation acute myocardial infarction associated with hyperthyroidism: beware of coronary spasm! // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 18 (2017) 798–799.
13. Mohanan P.P., Mathew R., Harikrishnan S. Presentation, management, and outcomes of 25 748 acute coronary syndrome admissions in Kerala, India // Results from the Kerala ACS registry, *Eur. Heart J.* 34 (2013) 121–129.
14. Palmerini T., Genereux P., Caixeta A. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 57 (2011) 2389–2397.
15. Scirica B.M., Sabatine M.S., Jarolim P. Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial // *Eur. Heart J.* 32 (2011) 697–705.
16. Steg P.G., Mehta S.R., Pollack C.V. Anticoagulation with otamixaban and ischemic events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // the TAO randomized clinical trial, *JAMA* 310 (2013) 1145–1155.
17. Sun Y., You S, Zhong C. Neutrophil to lymphocyte ratio and the hematoma volume and stroke severity in acute intracerebral hemorrhage patients // *Am. J. Emerg. Med.* 35 (2017) 429–433.
18. Templeton A.J., Knox J.J., Lin X. Change in neutrophil-to-lymphocyte ratio in response to targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma as a prognosticator and biomarker of efficacy // *Eur. Urol.* 70 (2016) 358–364.
19. Viers B.R., Boorjian S.A., Frank I. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with advanced pathologic tumor stage and increased cancerspecific mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy // *Eur. Urol.* 66 (2014) 1157–1164.
20. Wada H., Dohi T., Miyauchi K. Pre-procedural neutrophil-to-lymphocyte ratio and long-term cardiac outcomes after percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease // *Atherosclerosis* 265 (2017) 35–40.
21. Yaylak H., Ede Baysal E. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with right ventricular dysfunction in patients with acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction, *Cardiol. J* 23 (2016) 100–106.

Контактная информация:

Ыгіева Диана – магистрант 2 года обучения по специальности «Медицина» кафедры неотложной медицины, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 072400, г. Семей, ул. Абая 103,

E-mail: diana-dikosha@list.ru

Телефон: + 7 707 2808992

Received: 9 January 2020 // Accepted: 12 April 2020 // Published online: 30 April 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.010

UDC 616.15-007.64-089+611.98

COMPRESSION THERAPY AFTER OPEN SURGERY OF VARICOSE VEINS OF THE LOWER EXTREMITIES

Altay A. Dyussupov¹, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

Yernur M. Kazymov¹, <http://orcid.org/0000-0002-4849-6549>

Bekzhan S. Bulanov¹, <http://orcid.org/0000-0001-8091-9663>

Merei N. Imanbaev¹, <http://orcid.org/0000-0002-7248-0440>

Yerlan A. Salmenbayev¹, <https://orcid.org/0000-0001-6571-1645>

Azhar A. Dyussupova¹, <http://orcid.org/0000-0002-8857-4118>

Baktybala B. Dyussupova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2658-4839>

Kadylbek T. Abylkhairov¹, <http://orcid.org/0000-0001-6002-1020>

¹ NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan

Summary

Introduction. Currently, the duration of compression therapy after open phlebectomy for varicose veins of the lower extremities has not yet been finally determined. There is no data on the need for prolonged use of compression hosiery for more than 1 week after open stripping or miniflebectomy to increase the treatment effect, as there is none on the uselessness of prolonged compression.

Purpose of the study. To conduct a study to determine the optimal duration of compression therapy after open phlebectomy.

Research Methods. To conduct the study, a scientific hypothesis was formed - wearing compression hosiery before resorption of hematomas and normalizing the color of the skin after an open phlebectomy is sufficient in terms for the frequency of local complications, swelling of the legs and disability. Two groups of patients were randomized. The first group of patients, or comparison group, consisted of patients whose compression therapy after open phlebectomy was 2 months. The second group of patients, or the study group, consisted of patients with a term of compression therapy before resorption of hematomas and normalization of skin color after open phlebectomy of the lower extremities. Criteria for inclusion in the study: C2 - C3 class according to CEAP chronic venous insufficiency (CVI) of the lower extremities; severe, multiple varicose veins of the great saphenous vein (GSV) or small saphenous vein (SSV) and their branches; previously transferred thrombophlebitis of GSV / SSV; crossectomy and stripping of GSV / SSV.

Results. The term of compression therapy in the 1st group of patients was 62.486 days (95% CI 62.099-62.873), in the 2nd group of patients 31.790 days (95% CI 31.559-32.021) (Log Rank = 5.005; p = 0.025). The period of disability in the 1st group of patients was 16.528 days (95% CI 16.169-16.888), in the 2nd group of patients 16.760 days (95% CI 16.508-17.012) (Log Rank = 1.083; p = 0.298).

Conclusions. Compression therapy after an open phlebectomy is enough to carry out during the resorption of subcutaneous hematomas, the visual disappearance of bruises and the normalization of the color of the skin for a period of, on average, up to 1 month.

Key words: *compression therapy, phlebectomy, hematoma, edema.*

Резюме

КОМПРЕССИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ОТКРЫТОЙ ХИРУРГИИ ВАРИКОЗА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Алтай А. Дюсупов¹, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

Ернур М. Казымов¹, <http://orcid.org/0000-0002-4849-6549>

Бекжан С. Буланов¹, <http://orcid.org/0000-0001-8091-9663>

Мерей Н. Иманбаев¹, <http://orcid.org/0000-0002-7248-0440>

Ерлан А. Сальменбаев¹, <https://orcid.org/0000-0001-6571-1645>

Ажар А. Дюсупова¹, <http://orcid.org/0000-0002-8857-4118>

Бактыбала Б. Дюсупова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2658-4839>

Кадылбек Т. Абылхайров¹, <http://orcid.org/0000-0001-6002-1020>

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

Введение. В настоящее время до сих пор не определены окончательно сроки компрессионной терапии после открытой флебэктомии при варикозной болезни нижних конечностей. Данных о необходимости пролонгированного использования компрессионного трикотажа более 1 недели после открытого стриппинга или минифлебэктомии для повышения эффекта лечения нет, как нет их и о бесполезности пролонгированной компрессии.

Цель исследования. Провести исследование на определение оптимальных сроков компрессионной терапии после открытой флебэктомии.

Методы исследования. Для проведения исследования сформирована научная гипотеза – ношение компрессионного трикотажа до рассасывания гематом и нормализации цвета кожных покровов после открытой флебэктомии достаточно по срокам в отношении частоты местных осложнений, отека ног и нетрудоспособности. Рандомизированы две группы больных. Первую группу больных, или группу сравнения, составили пациенты, срок компрессионной терапии которых после открытой флебэктомии составил 2 месяца. Вторую группу больных, или группу исследования, составили пациенты со сроком компрессионной терапии до рассасывания гематом и нормализации цвета кожных покровов после открытой флебэктомии нижних конечностей. Критерии включения в исследование: хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей С₂ – С₃ класса по CEAP; выраженный, множественный варикоз большой подкожной вены (БПВ) или малой подкожной вены (МПВ) и их ветвей; ранее перенесенный тромбофлебит БПВ/МПВ; кроссэктомия и стриппинг БПВ/МПВ.

Результаты. Срок компрессионной терапии в 1-й группе больных составил 62,486 дней (95 % ДИ 62,099-62,873), во 2-й группе больных 31,790 дней (95 % ДИ 31,559-32,021) (Log Rank = 5,005; p = 0,025). Срок нетрудоспособности в 1-й группе больных составил 16,528 дней (95 % ДИ 16,169-16,888), во 2-й группе больных 16,760 дней (95 % ДИ 16,508-17,012) (Log Rank = 1,083; p = 0,298).

Выводы. Компрессионную терапию после открытой флебэктомии достаточно проводить в течении рассасывания подкожных гематом, визуального исчезновения синяков и нормализации цвета кожных покровов сроком, в среднем, до 1 месяца.

Ключевые слова: компрессионная терапия, флебэктомия, гематома, отек.

Түйіндеме

ВАРИКОЗҒА БАЙЛАНЫСТЫ АШЫҚ ХИРУРГИЯДАН КЕЙІНГІ КОМПРЕССИОНДЫ ТЕРАПИЯ

Алтай А. Дюсупов¹, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

Ернур М. Казымов¹, <http://orcid.org/0000-0002-4849-6549>

Бекжан С. Буланов¹, <http://orcid.org/0000-0001-8091-9663>

Мерей Н. Иманбаев¹, <http://orcid.org/0000-0002-7248-0440>

Ерлан А. Сальменбаев¹, <https://orcid.org/0000-0001-6571-1645>

Ажар А. Дюсупова¹, <http://orcid.org/0000-0002-8857-4118>

Бактыбала Б. Дюсупова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2658-4839>

Кадылбек Т. Абылхаиров¹, <http://orcid.org/0000-0001-6002-1020>

¹ «Семей медицина университеті» ҚеАҚ, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Қазіргі уақытта варикозды тамырларға арналған ашық флебэктомиядан кейінгі компрессионды терапияның ұзақтығы әлі анықталмаған. Ашық стриппинг немесе минифлебэктомия жүргізілгеннен кейін емнің тиімділігін арттыру мақсатында 1 аптадан артық қолдану қажеттілігі туралы мәліметтер жоқ, әйтседе, ұзақ қысудың пайдасыздығы туралы мәліметтерде табылмады.

Зерттеу мақсаты. Ашық флебэктомиядан кейін қысу терапиясының оңтайлы уақытын анықтау үшін зерттеу жүргізу.

Зерттеу әдістері. Зерттеу жүргізу үшін ғылыми гипотеза жасалды - ашық флебэктомиядан кейінгі кезеңде тері түсі қалыпына келу және гематомалар резорбциялану уақытында компрессионды шұлықты кию, жергілікті асқинулар, аяқтың ісінуі және еңбекке жарамсыз уақытқа сәйкес. Науқастар екі топқа рандомизацияланды. Пациенттердің бірінші тобы немесе салыстыру тобы ашық флебэктомиядан кейінгі компрессионды терапия 2 ай болған пациенттерден тұрды. Екінші топты немесе зерттеу тобын флебэктомиядан кейінгі кезеңде тері түсі қалыпына келгенше және гематомалар резорбцияланғанша компрессионды шұлықты киген науқастар құрады. Енгізу критериялары: созылмалы веналық жеткіліксіздік С₂ – С₃ класс, CEAP бойынша; үлкен тері асты немесе кіші тері асты венасының айқын, көптеген варикозы; ертеректе үлкен және кіші тері асты венасының тромбофлебитін бастан өтізу; кроссэктомия және үлкен және кіші тері асты венасының стриппингі.

Нәтижелер. Науқастардың 1-ші тобында компрессионды терапия мерзімі 62.486 күнді құрады (95% ДИ 62.099-62.873), науқастардың 2-ші тобында 31,790 күн (95% ДИ 31.559-32.021) (Log Rank = 5.005; p = 0.025). Еңбекке жарамсыздық уақыты 1-ші топта 16,528 күнді құрады (95 % ДИ 16,169-16,888), 2-ші топта 16,760 күнді құрады (95 % ДИ 16,508-17,012) (Log Rank = 1,083; p = 0,298)

Қорытындылар. Ашық флебэктомиядан кейінгі компрессионды терапияның ұзақтығы тері астындағы гематомалардың резорбциясы, көгерулердің көзбен жоғалып кетуі және терінің түсінің қалыпқа келуіне дейін жеткілікті, орта есеппен 1 айға дейін жеткілікті.

Түйін сөздер: компрессионды терапиясы, флебэктомия, гематома, ісіну.

Bibliographic citation:

Дюсупов А.А., Казымов Е.М., Буланов Б.С., Иманбаев М.Н., Сальменбаев Е.А., Дюсупова А.А., Дюсупова Б.Б., Абылхайров К.Т. Компрессионная терапия после открытой хирургии варикоza нижних конечностей // Наука и Здравоохранение. 2020. 2(Т.22). С. 86-92. doi 10.34689/SH.2020.22.2.010

Dyussupov A.A., Kazymov Ye.M., Bulanov B.S., Imanbaev M.N., Salmenbayev Ye.A., Dyussupova A.A., Dyussupova B.B., Abylkhairov K.T. Compression therapy after open surgery of varicose veins of the lower extremities // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 2, pp. 86-92. doi 10.34689/SH.2020.22.2.010

Дюсупов А.А., Казымов Е.М., Буланов Б.С., Иманбаев М.Н., Сальменбаев Е.А., Дюсупова А.А., Дюсупова Б.Б., Абылхайров К.Т. Варикозға байланысты ашық хирургиядан кейінгі компрессионды терапия // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 86-92. doi 10.34689/SH.2020.22.2.010

Introduction

Compression therapy remains an important component in the management of patients with chronic venous insufficiency of the lower extremities due to venous valve reflux [11, 2]. Chronic venous insufficiency (CVI) is stratified using the CEAP classification: Clinical, Etiology, Anatomy, Pathophysiology. In practice, the clinical part - Clinical - of this classification, which evaluates venous disease based on the presence of dilated veins, edema, skin changes or ulceration, is most widely used [3, 6].

The Vein Consult program, which included 91,545 people from 20 countries, identified CVI in 83.6% of those included in the study. Among patients with CVI, women accounted for 68.4% and prevailed over men. The average age of those examined with CVI was 53.3 years, and the distribution by disease classes was as follows: C0 - 19.7%, C1 - 21.7%, C2 - 17.9%, C3 - 14.7%, C4 - 7.5%, C5 - 1.4%, C6 - 0.7% [7].

The most accepted compression therapy options for CVI are compression hosiery and elastic bandaging of the lower extremities. At the same time, compression hosiery has several advantages compared to elastic bandaging of the lower extremities: the physiological distribution of pressure does not depend on the skills of the patient or doctor, there is no need for medical participation, there is no need to model the cylindrical profile of the limb of the compression product, it meets the aesthetic requirements of patients, creates favorable conditions for maintaining the water and temperature balance of the skin of the limb, it is possible to choose the optimal pressure due to the choice of compression grade, high product strength and long-term preservation of the original compression degree [1, 8].

Currently, the timing of compression therapy after open phlebectomy for varicose veins of the lower extremities has not yet been finally determined. There is no evidence of the need for prolonged use of compression hosiery for more than 1 week after open stripping, miniflebectomy, or endovenous thermoligation to increase the treatment effect, nor is there any uselessness of prolonged compression [1, 10].

A systematic review revealed four studies evaluating the use of compression stockings after surgery for varicose veins. No benefits were found between short-term (3 to 10 days) and longer (3 to 6 weeks) compression in relation to

postoperative pain, leg swelling, frequency of complications and disability [1, 4].

In connection with the foregoing, we conducted a study to determine the optimal duration of compression therapy after open phlebectomy.

Research Methods

To conduct the study, we formed a scientific hypothesis - wearing of compression hosiery before resorption of hematomas and normalizing the color of the skin after an open phlebectomy is sufficient in terms for the frequency of local complications, swelling of the legs and disability.

End points of the study: primary - the term of compression therapy, bruises and large hematomas, edema of the lower limb, local pain and paresthesia, thrombophlebitis of venous tributaries, wound infection, deep vein thrombosis; secondary - the period of disability, relapse of varicose veins in the long term.

Sample size was calculated for regression analysis using the PASS 2000 program, version 12.0.4 [12]. The required total sample was 162 patients, at least 81 patients in the compared groups.

Study design - a randomized clinical trial, "blind" randomization using sealed envelopes. The first group of patients, or comparison group, consisted of patients whose compression therapy after open phlebectomy was 2 months. The second group of patients, or the study group, consisted of patients with a term of compression therapy before resorption of hematomas and normalization of skin color after open phlebectomy of the lower extremities.

Criteria for inclusion in the study: chronic venous insufficiency (CVI) of the lower extremities C2 - C3 class according to CEAP; severe, multiple varicose veins of the great saphenous vein (GSV) or small saphenous vein (SSV) and their branches; previously transferred thrombophlebitis of GSV / SSV; crosssection and stripping of GSV / SSV. Exclusion criteria: CVI of the lower extremities C1, C4 - C6 class according to CEAP, stem form of varicose veins with single varicose branches of GSV / SSV, acute thrombophlebitis of GSV / SSV, post-thrombotic disease of the lower extremities, concomitant pathology from vital organs in the stage of decompensation, endovenous thermoligation, sclerotherapy of GSV / SSV.

Follow-up time: 30 days after surgery, followed by a follow-up interval every 6 months to 3 years.

The results of surgical treatment of 170 patients with open phlebectomy for varicose veins of the lower extremities, 85 patients in each group, from January 2018 to January 2020 according to the Department of Cardiovascular Surgery of the University Hospital of the Non-Profit Joint-Stock Company «Semey Medical University», were analyzed.

The average age of patients at the time of surgery in the 1st group was 51.2 years (Me = 52.0; Q1 = 48.5; Q3 = 56.4), in the 2nd group - 52.4 years (Me = 53, 0; Q1 = 46.2; Q3 = 58.6). Women made up the bulk in both groups of patients - 58 (68.2%) people in the 1st group and 54 (63.5%) people in the 2nd group; men - 27 (31.8%) and 31 (36.5%), respectively.

Statistical data processing was carried out using the statistical software package SPSS, version 20. Quantitative data with a normal distribution are presented as mean (M) and standard deviation (SD). If there is no subordination to the law of the normal distribution of quantitative data, the latter are presented in the form M - sample mean, Me - median, Q1 and Q3 - lower and upper quartiles as scattering measures. Qualitative data are presented as absolute numbers and percentages. Before starting the analysis of quantitative data, they were checked for normal distribution (Q-Q diagram, asymmetry, Shapiro-Wilk test for samples of up to 50 observations and Kolmogorov-Smirnov

for samples of more than 50 observations). In the normal distribution, parametric criteria were used to compare quantitative data (Student t-test, one-way analysis of variance), otherwise, nonparametric criteria (Mann-Whitney, Kraskell-Wallis test) were used. To compare qualitative characteristics, χ^2 Pearson, Fisher's exact test, were used. The analysis of predictors of complications in the 30-day period was performed using logistic regression, determining the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI), and in the long-term postoperative period using Cox regression with determining the risk ratio (RR) and 95% CI, respectively. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method and the Log-Rank statistical criterion. For the criterion of statistically significant differences the $p < 0.05$ was taken.

In the preoperative period, in addition to clarifying the patient's complaints and medical history, a local examination and physical examination of the lower extremities were performed. The final diagnosis of CVI was made on the basis of ultrasound dopplerography of the lower extremities, with the help of which the patency and compressibility of the veins, their diameter, the state of the valvular apparatus of the superficial, deep and perforating veins were determined. Data on the failure of the valve apparatus GSV / SSV and venous reflux are presented in table 1.

Table 1. The failure of the GSV / SSV valves and venous reflux.

| Venous reflux | 1-st group, n = 85, abs. (%) | 2-nd group, n = 85, abs. (%) | p |
|--|------------------------------|------------------------------|-------|
| Failure of safeno-femoral anastomosis, GSV valves, upper reflux | 79 (92,9) | 81 (95,3) | 0,884 |
| Failure of popliteal-femoral anastomosis, SSV valves, upper reflux | 8 (9,4) | 7 (8,2) | 0,808 |
| Perforating vein valve failure, lower reflux | 59 (69,4) | 62 (72,9) | 0,737 |

Indications for open phlebectomy in patients of both groups were CVI of the lower extremities C2 - C3 class according to CEAP; pronounced, multiple varicose veins of GSV or SSV and their branches; previously transferred thrombophlebitis of GSV or SSV. All patients underwent classical safenectomy or parvectomy with ligation of the safeno-femoral or parvo-popliteal anastomosis, Babcock saphenous trunk stripping, followed by removal of varicose dilated venous inflows according to Narat; insolvent perforating veins were tied subcutaneously according to Kokket.

The results of the study

The results of treatment of patients were studied in a 30-day and long-term 3-year postoperative period. The evaluation criteria in the 30-day postoperative period were the presence of bruises and large subcutaneous hematomas, edema of the lower extremity, local pain and paresthesia, venous thrombophlebitis, wound infection, lymphorrhea, deep vein thrombosis (table 2).

Table 2. Complications in the 30-day postoperative period.

| Type of complication | 1-st group, n = 85, abs. (%) | 2-nd group, n = 85, abs. (%) | p |
|--|------------------------------|------------------------------|-------|
| Large subcutaneous hematoma | 10 (11,8) | 9 (10,6) | 0,835 |
| Local pain and paresthesia | 17 (20,0) | 22 (25,9) | 0,376 |
| Swelling of the lower limb | 23 (27,1) | 26 (30,6) | 0,599 |
| Thrombophlebitis of the venous tributaries | 4 (4,7) | 3 (3,5) | 0,739 |
| Suppuration of the wound | 1 (1,2) | 2 (2,4) | 0,564 |
| Lymphorrhea | 8 (9,4) | 6 (7,1) | 0,617 |
| Contact dermatitis | 2 (2,4) | 1 (1,2) | 0,564 |
| Skin necrosis | 1 (1,2) | 2 (2,4) | 0,564 |
| Deep Vein Thrombosis | - | - | - |

As can be seen from the data presented, in patients of both groups there were only local complications. Moreover, various complications varied on average from 1.2% to 30.6% of cases. Analysis of complications in the 30-day postoperative period did not reveal their relationship and effect on the duration of compression therapy (table 3).

In the long-term postoperative period, attention was drawn to the presence of edema of the lower extremity, the development of thrombosis and thrombophlebitis of the superficial and deep veins, and the relapse of varicose veins (table 4).

Table 3.

The effect of complications on the duration of compression therapy in the 30-day postoperative period.

| Hospital complications | p | OR | 95% confidence interval for OR | |
|--|-------|-------|--------------------------------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| Large subcutaneous hematoma | 0,808 | 1,126 | 0,433 | 2,927 |
| Local pain and paresthesia | 0,363 | 0,716 | 0,349 | 1,470 |
| Swelling of the lower limb | 0,612 | 0,842 | 0,433 | 1,636 |
| Thrombophlebitis of the venous tributaries | 0,134 | 1,030 | 0,012 | 1,058 |
| Suppuration of the wound | 0,715 | 0,991 | 0,944 | 1,041 |
| Lymphorrhea | 0,054 | 1,034 | 0,999 | 1,069 |
| Contact dermatitis | 0,374 | 1,024 | 0,972 | 1,028 |
| Skin necrosis | 0,434 | 0,956 | 0,853 | 1,071 |

Table 4.

Complications in the long-term postoperative period.

| Type of complication | 1-st group, n = 85, abs. (%) | 2-nd group, n = 85, abs. (%) | p |
|--|---------------------------------|---------------------------------|-------|
| Swelling of the lower limb | 7 (8,2) | 6 (7,1) | 0,796 |
| Thrombophlebitis of the venous tributaries | 3 (3,5) | 2 (2,4) | 0,414 |
| Deep Vein Thrombosis | 2 (2,4) | 1 (1,2) | 0,564 |
| Relapse of varicose veins | 1 (1,2) | 2 (2,4) | 0,564 |

When analyzing the data obtained in the long-term postoperative period, special attention was paid to preserving edema of the lower extremity after the termination of compression therapy. Moreover, in all cases, the preservation of edema of the lower extremity after removal of the compression hosiery was associated with the presence of deep vein thrombosis in the early postoperative period, insufficiency of the valvular apparatus of deep veins, or with the presence of secondary lymphostasis after the infectious and inflammatory diseases of the lower extremities or pelvic organs. The recurrence of varicose veins in the long-term period in the operated

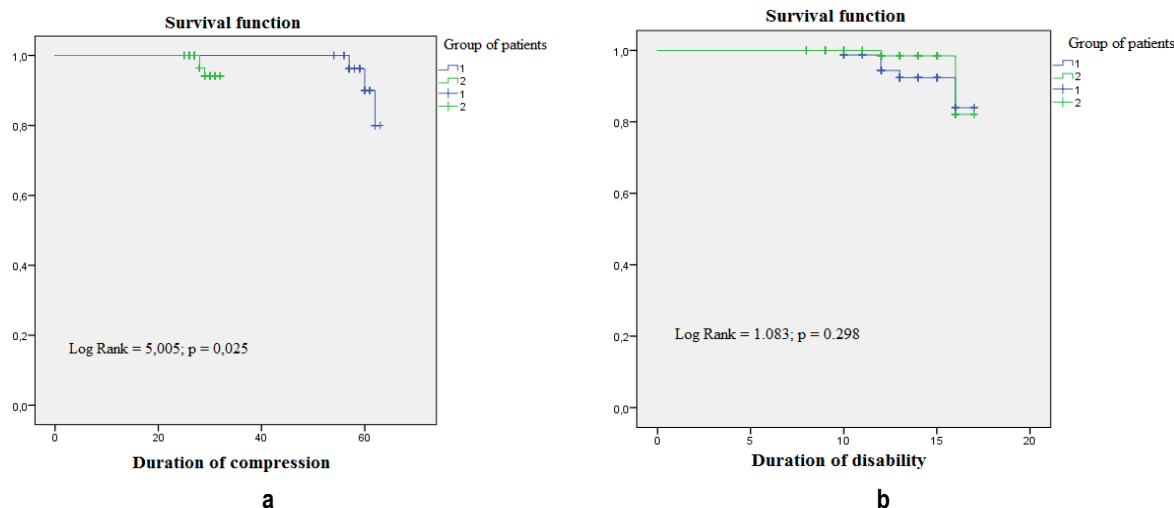
patients was due to the development of insufficiency of perforating vein valves in non-operated basins of the saphenous veins. Complications in the long term also did not affect the duration of compression therapy (table 5).

The term of compression therapy in the 1st group of patients was 62.486 days (95% CI 62.099-62.873), in the 2nd group of patients 31.790 days (95% CI 31.559-32.021) (Log Rank = 5.005; p = 0.025). The period of disability in the 1st group of patients was 16.528 days (95% CI 16.169-16.888), in the 2nd group of patients 16.760 days (95% CI 16.508-17.012) (Log Rank = 1.083; p = 0.298) (Figure 1).

Table 5.

The effect of complications on the duration of compression therapy in the long-term postoperative period.

| Complications | p | RR | 95% confidence interval for RR | |
|--|-------|-------|--------------------------------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| Swelling of the lower limb | 0,147 | 0,002 | 0,0001 | 8,864 |
| Thrombophlebitis of the venous tributaries | 0,343 | 0,010 | 0,0001 | 1,942 |
| Deep Vein Thrombosis | 0,214 | 0,451 | 0,144 | 2,055 |
| Relapse of varicose veins | 0,456 | 1,246 | 0,899 | 2,155 |

**Figure 1. Duration of compression therapy (a) and disability (b) in a comparative aspect, Kaplan-Mayer analysis.**

The discussion of the results

Despite the recent development of minimally invasive endovenous surgical methods for treating varicose veins of the lower extremities, open phlebectomy remains the method of choice for severe varicose enlargement of the BPV / MPV trunk and its branches or violation of its patency after thrombophlebitis [5]. Currently, the long-term results of endovenous obliteration of the GSV / SSV trunk are still poorly studied, and therefore traditional open safenectomy or parvectomy remains a fairly common type of surgical intervention [9].

The term of compression therapy after open phlebectomy remains a debatable issue in modern angiology and vascular surgery and varies from 10 days to 3 weeks in some authors, and in 3-6 months in others [1, 4].

In connection with the foregoing, the analysis of the results of surgical treatment of both groups of patients was directly related to the end points of the study and, first of all, to the term of compression therapy, which was the main goal of our study. Considering that compression therapy in the postoperative period is aimed for compression the remaining superficial venous inflows, preventing the formation of subcutaneous hematomas after removal of varicose veins, stimulating blood flow through deep veins and preventing lower limb edema and deep vein thrombosis, we hypothesized that compression therapy is sufficient for the period during which the resorption of subcutaneous hematomas, the disappearance of bruises and the normalization of the color of the skin take place. We consider this time is sufficient to adapt the lower limb to the new conditions of venous circulation, when the venous outflow occurs mainly through the deep vein system, and there is no edema of the lower limb. Thus, the term of compression therapy in the 2nd group of patients, or the study group, was 31,790 days (95% CI 31,559-32,021), that is, on average, 1 month. In the 1st group of patients, or the comparison group, the duration of compression therapy was 62.486 days (95% CI 62.099-62.873) or, on average, 2 months, which, of course, is significantly longer than in the 2nd group of patients (Log Rank = 5.005; $p = 0.025$). The term of 2 months of compression therapy was determined in accordance with literature data, as well as from our own experience, when among the colleagues of vascular surgeons this term of compression therapy remains generally accepted [1, 8, 10, 4].

In addition to subcutaneous hematomas and edema of the lower limb, in the early postoperative period, attention was paid to the development of other local complications: local pain and paresthesia, venous thrombophlebitis, suppuration of the wound, lymphorrhea, contact dermatitis, skin necrosis. In the long term, the development of recurrence of varicose veins of the lower extremities was monitored. A comparative correlation analysis of these complications did not reveal significant differences between the groups both in the hospital period and in the long term ($p > 0.05$). At the same time, one-factor logistic regression of complications in the 30-day postoperative period and Cox regression of complications in the distant period did not reveal the relationship of these complications with the duration of compression therapy ($p > 0.05$).

Thus, the results of the study allow us to conclude that compression therapy after an open phlebectomy is enough

to carry out during the resorption of subcutaneous hematomas, the visual disappearance of bruises and the normalization of skin color for a period of, on average, up to 1 month.

The authors declared that no conflict interest.

All authors made an equal contribution to the preparation and writing of the article.

This article has not been submitted for publication in other journals and is not under consideration by other publishers.

Литература:

1. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Затевахин И.И., Покровский А.В., Карпенко А.А. с соавт. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. 2018. №3. С. 146-240
2. Beebe-Dimmer J., Pfeifer J., Engle J., Schottenfeld D. The Epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins // *Ann Epidemiol.* 2005; 15(3). С.175-184. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2004.05.015>
3. Eklof B., Rutherford R., Bergan J., Carpentier P.H., Gloviczki P., Kistner R.L., Meissner M.H., Moneta G.L., Myers K., Padberg F.T., Perrin M., Ruckley C.V., Smith P.C., Wakefield T.W. American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement // *J Vasc Surg.* 2004; 40(6):1248-1252. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.09.027>
4. Huang T.W., Chen S.L., Bai C.H., et al. The optimal duration of compression therapy following varicose vein surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 45:397.
5. Lawaetz M., Serup J., Lawaetz B., Bjoern L., Blemings A., Eklof B., Rasmussen L. Comparison of endovenous ablation techniques, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. Extended 5-year follow-up of a RCT // *Int Angiol.* 2017;36(3):281-288.
6. Rabe E., Pannier F. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): «gold standard» and limits // *Phlebology: The Journal of Venous Disease.* 2012;27 (suppl 1) :114-118. <https://doi.org/10.1258/phleb.2012.012s19>
7. Rabe E., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F. VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program // *Int. Angiol.* 2012;31(2):105-115.
8. Rabe E., Partsch H., Hafner J., Lattimer C., Mosti G., Neumann M., Urbanek T., Huebner M., Gaillard S., Carpentier P. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: an evidence-based consensus statement // *Phlebology: The Journal of Venous Disease.* 2017; 33(3), C.163-184. <https://doi.org/10.1177/0268355516689631>
9. Rasmussen L., Lawaetz M., Bjoern L., Vennits B., Blemings A., Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins // *British Journal of Surgery.* 2011;98(8):1079-1087. <https://doi.org/10.1002/bjs.7555>

10. Reich-Schupke S., Feldhaus F., Altmeyer P., Mumme A. Stucker M. Efficacy and comfort of medical compression stockings with low and moderate pressure six weeks after vein surgery // *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. 2014; 29(6):358-366.

11. Robertson L., Evans C., Fowkes F. Epidemiology of chronic venous disease // *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. 2008; 23(3): 103-111. <https://doi.org/10.1258/phleb.2007.007061>

12. Schoenfeld D.A. Sample-Size Formula for the Proportional-Hazards Regression Model // *Biometrics*, 1983. - Volume 39, pages 499-503.

References:

1. Stojko Ju.M., Kirienco A.I., Zatevakhin I.I., Pokrovsky A.V., Karpenko A.A. s soavt. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskikh zaboolevaniy ven [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous diseases]. *Flebologiya* [Phlebology]. 2018. №3. pp. 146-240. [in Russian]

2. Beebe-Dimmer J., Pfeifer J., Engle J., Schottenfeld D. The Epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol*. 2005; 15(3) : 175-184. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2004.05.015>

3. Eklof B., Rutherford R., Bergan J., Carpentier P.H., Gloviczki P., Kistner R.L., Meissner M.H., Moneta G.L., Myers K., Padberg F.T., Perrin M., Ruckley C.V., Smith P.C., Wakefield T.W. American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg*. 2004; 40(6):1248-1252. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.09.027>

4. Huang T.W., Chen S.L., Bai C.H., et al. The optimal duration of compression therapy following varicose vein surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013; 45:397.

5. Lawaetz M., Serup J., Lawaetz B., Bjoern L., Blemings A., Eklof B., Rasmussen L. Comparison of

endovenous ablation techniques, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. Extended 5-year follow-up of a RCT. *Int Angiol*. 2017;36(3):281-288.

6. Rabe E., Pannier F. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): «gold standard» and limits. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. 2012; 27 (suppl 1) : 114-118. <https://doi.org/10.1258/phleb.2012.012s19>

7. Rabe E., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F. VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int. Angiol*. 2012;31(2):105-115.

8. Rabe E., Partsch H., Hafner J., Lattimer C., Mosti G., Neumann M., Urbanek T., Huebner M., Gaillard S., Carpentier P. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: an evidence-based consensus statement. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. 2017; 33(3) : 163-184. <https://doi.org/10.1177/0268355516689631>

9. Rasmussen L., Lawaetz M., Bjoern L., Vennits B., Blemings A., Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *British Journal of Surgery*. 2011; 98(8): 1079-1087. <https://doi.org/10.1002/bjs.7555>

10. Reich-Schupke S., Feldhaus F., Altmeyer P., Mumme A. Stucker M. Efficacy and comfort of medical compression stockings with low and moderate pressure six weeks after vein surgery. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. 2014; 29(6):358-366.

11. Robertson L., Evans C., Fowkes F. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. 2008; 23(3): 103-111. <https://doi.org/10.1258/phleb.2007.007061>

12. Schoenfeld D.A. Sample-Size Formula for the Proportional-Hazards Regression Model. *Biometrics*, 1983. - Volume 39, pages 499-503.

Corresponding author:

Dyussupov Altay Akhmetkaliyevich - Head of the Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, NJC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

Mailing address: Republic of Kazakhstan, Semey, 071400, 103 Abay Street, 103.

e-mail: altay-doc77@mail.ru

work phone: 8-7222-569755, cell: +7 -777-237-7825

Получена: 5 декабря 2020 / Принята: 28 января 2020 / Опубликовано online: 30 апреля 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.011

УДК 616.092.11-616.12

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННЫМ СЕРДЕЧНЫМ ВЫБРОСОМ

Баян А. Орынбасарова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3098-6080>

Гульнар М. Шалгумбаева¹, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

Даулет Х. Даутов², <https://orcid.org/0000-0003-0838-6983>

Юлия В. Петрова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1910-7169>

Оксана А. Юрковская¹, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

Лашин К. Жазыкбаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6529-284X>

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

²НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Качество жизни (КЖ) обозначает оценку параметров ассоциированных и не ассоциированных с заболеванием, и позволяющих дифференцированно определить влияние болезни и лечения на психологическое, эмоциональное состояние больного, его социальный статус.

Целью исследования была оценка качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненным сердечным выбросом.

Материалы и методы. Одномоментное поперечное исследование, которое проводилось в г.Семей, ВКО, в период с 13.03.2018 по 07.01.2019г. В исследовании приняли участие 306 человек. Для оценки КЖ использовали Миннесотский опросник. Данные представлены абсолютными числами и процентами, а также средним и его 95% доверительным интервалом и стандартным отклонением. Сравнение средних значений проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты. Средний возраст участников исследования был 64,6 ($\pm 11,67$). Большую часть респондентов составили жители коренного населения (71,6%). Пациенты со средним образованием составили 87,9%. Большую часть участников исследования составили пенсионеры (60,5%). Средние показатели фракции выброса у участников исследования были равны 60,7 ($\pm 5,54$). Средние показатели общего физического компонента здоровья участников исследования были равны 20,8 ($\pm 8,34$) баллам. Средние показатели общего психологического компонента здоровья участников опроса были равны 6,8 ($\pm 5,16$) баллам. Средний балл по итоговой сумме баллов по опроснику был равен 42,7 ($\pm 17,45$).

Выводы. Физический компонент здоровья участников исследования соответствует среднему уровню удовлетворенности КЖ. При этом у женщин показатель физического компонента КЖ был хуже, чем у мужчин. Участники опроса менее подвержены депрессивным проявлениям и тревожным расстройствам. Итоговая сумма баллов по опроснику у участников исследования соответствует среднему уровню удовлетворенности КЖ.

Ключевые слова. Качество жизни, Миннесотский опросник, физическое здоровье, психологическое состояние.

Summary

ASSESSMENT OF THE QUALITY LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH NORMAL EJECTION FRACTION

Bayan A. Orynbasarova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3098-6080>

Gulnar M. Shalgumbayeva¹, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

Daulet H. Dautov², <https://orcid.org/0000-0003-0838-6983>

Julia V. Petrova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1910-7169>

Oxana A. Yurkovskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

Lashin K. Zhazykbaeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-6529-284X>

¹ NPJSC "Semey Medical University", Semey city, Republic of Kazakhstan;

² NCJSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty city, Republic of Kazakhstan.

Background. Quality life (QL) gives assessment condition of patient with association and without association with disease and allows define the influence of disease and treatment to psychological, emotional condition of patient and his social state.

The objective of the study was to assess the quality life of patients with chronic heart failure (CHF) with preserved cardiac output.

Materials and Methods. A cross-sectional study was conducted in Semey city, East Kazakhstan region from 13.03.2018 to 07.01.2019. 306 patients took participation in this study. The Minnesota questionnaire was used to assess QL. Data presented as absolute numbers and percentage, means and its 95% confidence interval and standard deviation. Student's t test was used for comparing the mean of two independent groups.

Findings. The average age was 64,6 ($\pm 11,67$) years. The most population of study was Kazakhs (71,6%). Mainly participants have high school education (87,9%). Most of the study participants were retired (60,5%). The mean of the ejection fraction of participants was 60,7 ($\pm 5,54$). The mean of physical health of participants was 20,8 ($\pm 8,34$) balls. The mean of psychological health of participants was 6,8 ($\pm 5,16$) balls. The mean of total scores on the questionnaire was 42,7 ($\pm 17,45$) balls.

Conclusion. The physical health of participants corresponds to the average level of QL satisfaction. At the same time, women had a worse physical health of QL than men. Participants were less susceptible to depressive symptoms and anxiety disorders. The total scores of the participants correspond to the average level of QL satisfaction.

Key words. Quality life, Minnesota Questionnaire, Physical health, Psychological condition.

Түйіндеме

ЖҮРЕК ЛАҚТЫРЫЛЫСЫ САҚТАЛҒАН ЖҮРЕК СОЗЫЛМАЛЫ ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР СҮРУ САПАСЫН БАҒАЛАУ

Баян А. Орынбасарова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3098-6080>

Гульнар М. Шалгумбаева¹, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

Даулет Х. Даутов², <https://orcid.org/0000-0003-0838-6983>

Юлия В. Петрова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1910-7169>

Оксана А. Юрковская¹, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

Лашин К. Жазыкбаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6529-284X>

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

² КеАҚ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Өмір сүру сапасы (ӨСС) аурумен ассоциацияланған және ассоциацияланбаған параметрлердің бағасын білдіреді және ауру мен емнің науқастың психологиялық, эмоциялық жағдайына, оның әлеуметтік мәртебесіне әсерін ажыратып, анықтауға мүмкіндік береді.

Зерттеудің мақсаты жүрек лақтырылысы сақталған жүрек созылмалы жеткіліксіздігі (ЖСЖ) бар науқастардың өмір сүру сапасын бағалау болды.

Материалдар мен әдістер. ШҚО, Семей қаласында жүргізілген біртегіздік көлденең зерттеу. Бұл зерттеу 2018 жылдың 03 Наурыз айынан бастап 2019-шы 03 Қантар айына дейін өткізілген. Зерттеуге 306 адам қатысты. ӨСС бағалау үшін Миннесоттық сауалнама қолданылды. Деректер абсолюттік сандар және пайыздармен, сондай-ақ орта және оның 95% сенімді интервалы мен стандартты ауытқуымен берілген. Орташа мәндерді салыстыру Стьюденттің t-критерийі арқылы жүргізілді.

Нәтижелері. Науқастардың орташа жасы 64,6 ($\pm 11,67$) болды. Респонденттердің басым бөлігін жергілікті тұрғындар (71,6%) құрады. Орта білімі бар науқастар 87,9% құрады. Зерттеуге қатысушылардың басым бөлігін зейнеткерлер (60,5%) құрады. Зерттеуге қатысушылардың лақтырылыс фракциясының орташа көрсеткіштері 60,7 ($\pm 5,54$) тең болды. Зерттеуге қатысушылар денсаулығының жалпы физикалық компонентінің орташа көрсеткіштері 20,8 ($\pm 8,34$) тең болды. Сауалнамаға қатысушылар денсаулығының жалпы психологиялық компонентінің орташа көрсеткіштері 6,8 ($\pm 5,16$) тең болды. Сауалнама бойынша қорытынды балдардың нәтижесі бойынша орташа балл 42,7 ($\pm 17,45$) тең болды.

Қорытынды. Зерттеуге қатысушылар денсаулығының физикалық компоненті ӨСС-ның орташа қанағаттанарлық деңгейіне сәйкес келді. Бұл ретте әйелдер ӨСС-ның физикалық компонентінің көрсеткіші ерлерден нашар болды. Сауалнамаға қатысушылар депрессивті көріністер мен мазасыздық бұзылуларға аз шалдыққан. Зерттеу қатысушыларында сауалнама бойынша балдардың қорытынды сомасы ӨСС-ның орташа қанағаттанарлық деңгейіне сәйкес келеді.

Түйінді сөздер. Өмір сапасы, Миннесот сауалнамасы, физикалық денсаулығы, психологиялық жағдайы.

Библиографическая ссылка:

Орынбасарова Б.А., Шалгумбаева Г.М., Даутов Д.Х., Петрова Ю.В., Юрковская О.А., Жазыкбаева Л.К. Оценка качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненным сердечным выбросом // Наука и Здоровье. 2020. 2(Т.22). С. 93-99. doi 10.34689/SH.2020.22.2.011

Orynbasarova B.A., Shalgumbayeva G.M., Dautov D.H., Petrova Ju.V., Yurkovskaya O.A., Zhazykbaeva L.K. Assessment of the quality life of patients with chronic heart failure with normal ejection fraction // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 2, pp. 93-99. doi 10.34689/SH.2020.22.2.011

Орынбасарова Б.А., Шалгумбаева Г.М., Даутов Д.Х., Петрова Ю.В., Юрковская О.А., Жазыкбаева Л.К. Жүрек лақтырылысы сақталған жүрек созылмалы жеткіліксіздігі бар науқастардың өмір сүру сапасын бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 93-99. doi 10.34689/SH.2020.22.2.011

Введение

По мнению экспертов ВОЗ, качество жизни (КЖ) - «это индивидуальное соотношение положения в жизни общества в контексте культуры и систем ценности этого общества с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью общего неустройства». ВОЗ разработал основополагающие критерии КЖ и их составляющие: физические (сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых); психологические (положительные эмоции, эмоции, мышление, обучение, запоминание, концентрация, самооценка, внешний вид, негативные переживания); уровень независимости (повседневная активность, работоспособность, зависимость от лечения и лекарств); общественная жизнь (личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта, сексуальная активность); окружающая среда (благополучие, безопасность, быт, обеспеченность, доступность и качество медицинского и социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения и повышения квалификации, досуг, экология). Это широкое понятие, определяемое совокупностью физического здоровья личности, его психологического состояния, персональных убеждений, социальных отношений и личного отношения к характерным чертам окружающей среды [18].

Понятие качества жизни в клинической медицине носит более узкий характер, отражая его зависимость от наличия того или иного патологического состояния. В современной медицине широкое распространение получил термин «качество жизни, связанное со здоровьем» (HRQL-health related quality life), обозначающих оценку параметров, ассоциированных и не ассоциированных с заболеванием, и позволяющих дифференцированно определить влияние болезни и лечения на психологическое, эмоциональное состояние больного, его социальный статус. Понятие «качество жизни» многомерное в своей основе. Его составляющими являются: психологическое благополучие, социальное благополучие, физическое благополучие, духовное благополучие.

Одним из важных проблем современной медицины с точки зрения распространенности, заболеваемости, смертности и использования медицинских услуг является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Данной патологией страдает от 2 до 3% населения, и распространенность увеличивается с возрастом, затрагивая примерно от 10 до 20% населения старше 65 лет. [8]. А в развитых странах распространенность сердечной недостаточности

увеличивается из-за старения населения, увеличения выживаемости пациентов и эффективности вторичной профилактики.

Наличие у человека клинически выраженной ХСН сопряжено со значительным снижением его КЖ, которое, является более выраженным, по сравнению с другими распространенными хроническими заболеваниями. Для пациентов с ХСН присущи высокие показатели «болезненности» («morbidity»), которая характеризуется снижением толерантности к физическим нагрузкам, ухудшением КЖ и высокой потребностью в повторных госпитализациях. Улучшение КЖ считается важной целью лечебных вмешательств у больных с ХСН. Инструменты для оценки КЖ дают возможность получить информацию о том, как ХСН влияет на повседневную жизнь и благополучие пациента, эти данные невозможно получить из клинико-лабораторных обследований. Поэтому улучшение КЖ является важной целью при лечении и реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В последние десятилетия разработаны и внедряются десятки опросников по оценке качества жизни пациентов с ХСН. Среди них одним из наиболее широко известных и используемых является Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью (MLHFQ - Minnesota living with heart failure questionnaire), который был переведен и адаптирован по меньшей мере на 34 языка, а также продемонстрировал хорошие психометрические качества в многочисленных исследованиях. [1]. Опросник отражает КЖ в течение последнего месяца. Он может заполняться самим пациентом. Хотя опросник не разделен на категории и в результате его применения вычисляется общий показатель КЖ, получающийся в результате простого суммирования показателей всех ответов, тем не менее, анализ вопросов позволяет разделить их на 6 категорий: симптомы ХСН (5 вопросов), ограничения в повседневной жизни из-за ХСН (6 вопросов), качества сна (1 вопрос), социальные последствия заболевания (4 вопроса), сексуальные нарушения (1 вопрос), психологические последствия заболевания (4 вопроса). Наихудшему КЖ соответствует общее значение 105, а наилучшему – 0.

Целью исследования была оценка качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненным сердечным выбросом.

Материалы и методы. Одномоментное поперечное исследование проводилось в г.Семей, Восточно-Казахстанской области, в период с 13.03.2018 по

07.01.2019г. В исследовании приняли участие 306 пациентов, находящихся на лечении в БСМП, Городской больнице №2, Поликлинике «Хаким». В данных медицинских учреждениях проходят второй и третий этапы реабилитации больные с хронической сердечной недостаточностью. Тема исследования была одобрена Этическим комитетом (Протокол №2 от 25.10.2018 года ГМУ г.Семей). Информированное согласие было получено от каждого участника исследования. Объем выборки рассчитывался с помощью онлайн калькулятора (<http://onixresearch.ru/kalkulyatsiya/>). Были отобраны 306 пациентов методом генерации случайных чисел. Критерии включения: добровольное согласие, отсутствие психических заболеваний, проживание в г.Семей, клинически подтвержденный диагноз ХСН, с сохраненной фракцией выброса. Период наблюдения с 13.03.2018г. по 07.01.2019г.

Оценка КЖ проводилась с помощью Миннесотского опросника качества жизни (MLHFQ), рекомендованного для обследования пациентов с данной патологией. [11] Опросник содержит 21 пункт, каждый из которых оценивается по шести балльной шкале Ликерта, представляющей различные степени влияния сердечной недостаточности на КЖ, связанное со здоровьем (HRQoL), от 0 (нет) до 5 (очень много), чем выше балл по шкале, тем хуже качество жизни. Согласно опроснику вычисляется общий балл (в диапазоне от 0 до 105, от лучшего до худшего), связанный со здоровьем, качество жизни, а также баллы по двум параметрам: физическому (8 пунктов,

диапазон 0-40) и эмоциональному (5 пунктов, диапазон 0-25). Остальные восемь пунктов (из общего числа 21) рассматриваются только для расчета общего балла. Опросник MLHFQ был переведен на казахский и русский языки и валидизирован. В анкету были включены закрытые вопросы на казахском или русском языке, опросы проводились индивидуально. Все анкетные данные кодировались, конфиденциальность соблюдалась. В целом заполнение анкет занимало 10-15 минут. Выявленные неясности и недостатки в ответах респондентов исправлялись на месте путем проверки ответов на вопросы. Проверка анкеты на валидность и внутреннюю надежность была предварительно проверена на 20 пациентах.

Данные представлены абсолютными числами и процентами, а также средним и его 95% доверительным интервалом и стандартным отклонением. Сравнение средних значений в двух независимых группах при нормальном распределении проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0 для Windows (ГМУ г. Семей).

Результаты

Характеристика участников исследования представлена в таблице 1. В исследовании приняли участие 306 человек, из них 55,2% (n=169) мужчин, 44,8% (n=137) женщин.

Таблица 1.

Основная характеристика участников исследования.

Patients' characteristics.

| Параметры | Показатели абс (%) |
|---|--------------------|
| Общее количество | 306 |
| Мужчины абс (%) | 169 (55,2) |
| Женщины абс (%) | 137(44,8) |
| Национальность | |
| Казахи абс (%) | 219 (71,6) |
| Русские абс (%) | 69 (22,5) |
| Другие национальности абс (%) | 18 (5,9) |
| Образование | |
| Высшее абс (%) | 37 (12,1) |
| Среднее абс (%) | 269 (87,9) |
| Место работы | |
| Служащие абс (%) | 12 (3,9) |
| Сфера обслуживания абс (%) | 15 (4,9) |
| Рабочие абс (%) | 12 (3,9) |
| Пенсионеры абс (%) | 185 (60,5) |
| Инвалиды абс (%) | 37 (12,1) |
| Безработные абс (%) | 45 (14,7) |
| Возраст | |
| Средний возраст | 64,6 (11,67) |
| Мужчины Ср (СО) | 62,3 (11,53) |
| Женщины Ср (СО) | 66,6 (11,57) |
| Миннесотский опросник | |
| Физический компонент здоровья Ср. 95% ДИ | 20,8 (19,9-21,8) |
| Психологический компонент здоровья Ср. 95% ДИ | 6,8 (6,2-7,3) |
| Итоговая сумма баллов Ср. 95% ДИ | 42,7 (40,7-44,7) |

Средний возраст пациентов был 64,6 (95%ДИ:63,3-65,9) лет, CO=11,67. Самому молодому участнику исследование было 17 лет, самому старшему 89 лет. Средний возраст мужчин был 62,3 (95%ДИ:61,2-64,7) лет, CO=11,53. Самому молодому участнику исследование было 22 года, самому старшему 84 лет.

Средний возраст женщин был 66,6 (95%ДИ:64,8-68,6) лет, CO=11,57. Самой молодой участнице исследования было 17 лет, самой старшей 89 лет. Большую часть респондентов составили жители коренного населения (71,6%). Пациентов со средним образованием было 87,9% человек. Большую часть участников исследования составили пенсионеры (60,5%).

Средние показатели фракции выброса у участников исследования были равны 60,7 (95%ДИ:60,1-61,3), CO=5,54. Минимальные показатели были равны 50,0, максимальные 75,0. При этом у мужчин средние показатели фракции выброса были равны 60,0 (95%ДИ:59,1-60,8), CO=5,65. Минимальные показатели были равны 50,0, максимальные 74,0, у женщин данные показатели были равны 61,5 (95%ДИ: 60,6-62,4), CO=5,30. Минимальные показатели были равны 50,0, максимальные 74,0.

Обсуждение результатов.

Определяющим фактором, влияющим на качество жизни больных с ХСН, является с одной стороны физический дискомфорт с сопутствующим стойким снижением функциональных возможностей, с другой стороны психоэмоциональный фактор, обусловленный социальной дезадаптацией и психологической нагрузкой, выраженной тревогой, связанным с восприятием своей болезни. Значительный вклад к субъективным симптомам неудовлетворенности КЖ вносят низкая переносимость физических нагрузок. Во многих исследованиях было выявлено снижение физического компонента качества жизни у пациентов с ХСН. [3, 7, 10, 13, 16]. *N. Wenger и соавт.* [17] рассматривают медицинские аспекты качества жизни, исходя из трех основных компонентов: функциональной способности; восприятие; симптомов и их последствий.

Функциональная способность – это возможности организма выполнять повседневную работу, участвовать в социальной жизни, она также включает интеллектуальную и эмоциональную стороны жизни, способность создавать экономическую обеспеченность.

Восприятие включает взгляды человека и его суждения о ценности перечисленных компонентов; огромное значение для пациента имеет его восприятие общего состояния здоровья, уровня благополучия и удовлетворенности жизнью.

Симптомы являются следствием основного или сопутствующих заболеваний, они уменьшаются либо исчезают в результате вмешательства, являясь третьим важным компонентом качества жизни. Однако в результате лечения могут появляться новые симптомы, связанные с побочным действием лекарств. Симптомы, которые возникают вследствие побочных действий лекарственных веществ, могут повлиять на результаты лечения или существенно лимитировать его потенциальный результат, ухудшая качество жизни пациента. Симптомы могут влиять на функциональную

способность и восприятие, в то же время эти три компонента взаимосвязаны.

Оценка качества жизни у участников нашего исследования проводилась с помощью Миннесотского опросника качества жизни. По результатам анкетирования оценивается степень влияния сердечной недостаточности на качество жизни пациента, причем, чем выше балл, тем хуже качество жизни обследуемого. Вычисляется общий балл, а также баллы по физической составляющей здоровья и эмоциональной сфере. На рисунке 1 представлена оценка качество жизни участников опроса по Миннесотскому опроснику.

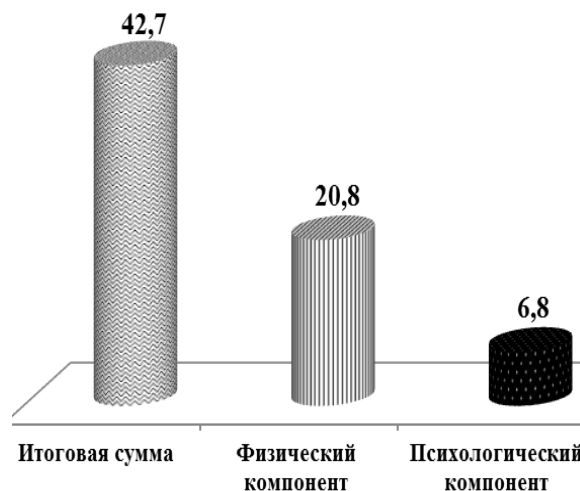


Рисунок 1. Оценка КЖ по Миннесотскому опроснику. (Assessment of QL according to the Minnesota questionnaire)

Согласно данным нашего исследования, средние показатели общего физического компонента здоровья участников исследования были равны 20,8 (95%ДИ:19,9-21,8) баллам CO=8,34, p=0,008. (Рисунок 1). Минимальный показатель был равен 1,0 баллу, максимальный 40 баллам. Данный показатель соответствует среднему уровню удовлетворенности качеством жизни по физическому компоненту. При этом средние показатели общего физического компонента здоровья у мужчин были равны 19,7 (95%ДИ:18,3-21,0) баллам CO=8,72, p=0,009. Минимальный показатель был равен 1,0 баллу, максимальный 40 баллам. У женщин данный показатель был равен 22,3 (95%ДИ:21,0-23,6) баллам CO=7,6790, p=0,219. Минимальный показатель был равен 4,0 баллам, максимальный 39 баллам. Средний балл физического компонента здоровья у женщин был выше на 2,61 (±0,938) балла, чем у мужчин (t=2,780, df=301,89, p=0,006), разница в средних значениях была статистически значима. Что говорит о том, что у женщин показатель физического компонента КЖ хуже, чем у мужчин.

Многие исследования продемонстрировали существенную связь выраженности клинико-гемодинамических и функциональных нарушений и эмоционального статуса пациентов, в частности депрессивных проявлений и тревожных расстройств у больных с ХСН. [5, 6, 14, 19]. В ряде работ продемонстрирована сильная зависимость КЖ больных

ХСН от выраженности тревожно-депрессивных расстройств и нарушений сна. [2, 4, 9, 12, 15, 17].

Согласно данным нашего исследования, средние показатели общего психологического компонента здоровья участников опроса были равны 6,8 (95%ДИ:6,2-7,3) баллам $CO=5,16$, $p=0,000$. (Рисунок 1). Минимальный показатель был равен 0,0 баллам, максимальный 25 баллам. Данный показатель говорит о том, что участники нашего исследования менее подвержены депрессивным проявлениям и тревожным расстройствам. При этом средние показатели общего психологического компонента здоровья у мужчин были равны 5,7 (95%ДИ:4,9-6,5) баллам $CO=5,04$, $p=0,000$. Минимальный показатель был равен 0 баллам, максимальный 20 баллам. У женщин данный показатель был равен 8,1 (95%ДИ:7,236-8,939) баллам $CO=5,04$, $p=0,000$. Минимальный показатель был равен 0 баллам, максимальный 25 баллам. Средний балл психологического компонента здоровья у женщин был выше на 2,38 ($\pm 0,579$) балла, чем у мужчин ($t=4,103$, $df=304$, $p=0,000$), разница в средних значениях статистически значима. Что говорит о том, что женщины больше подвержены психологическим расстройствам, связанным с ХСН.

Средний балл по итоговой сумме баллов по опроснику был равен 42,7 (95%ДИ:40,7-44,7) баллам $CO=17,45$, $p=0,000$. (Рисунок 1). Минимальный показатель был равен 5,0 баллам, максимальный 124 баллам. Данный показатель соответствует среднему уровню удовлетворенности качеством жизни у участников исследования. При этом средние показатели итоговой суммы у мужчин были равны 41,2 (95%ДИ:38,3-44,1) баллам $CO=19,07$, $p=0,000$. Минимальный показатель был равен 5 баллам, максимальный 124 баллам. У женщин данный показатель был равен 44,5 (95%ДИ:42,0-47,1) баллам $CO=15,10$, $p=0,049$. Минимальный показатель был равен 14 баллам, максимальный 92 баллам.

Средний балл по итоговой сумме баллов у женщин был выше на 3,31 ($\pm 1,953$) балла, чем у мужчин ($t=1,699$, $df=303,85$, $p=0,090$), разница в средних значениях статистически незначима. Что говорит о том, что в целом нет отличия между мужчинами и женщинами в отношении удовлетворенности качеством жизни у пациентов с ХСН.

Данное одномоментное поперечное исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Анкетирование участников исследования всегда имеет субъективный характер и может влиять на общие результаты исследования. Повторный опрос участников исследования через определённый промежуток времени, улучшил бы результаты, однако работа выполнена в рамках магистерской диссертации и имела ограничения во времени. Но, несмотря на данные недостатки, работа имеет свои достоинства. Для анкетирования использовался Миннесотский опросник качества жизни (MLHFQ), валидность и значимость которого доказана во многих международных исследованиях. Данный опросник рекомендован как один из лучших инструментов для оценки качества жизни больных с хронической сердечной

недостаточностью. Опросник позволяет определить различные степени влияния сердечной недостаточности на качество жизни, связанное со здоровьем. Качество жизни оценивается по физическому и эмоциональному параметру, что позволяет проводить реабилитационные мероприятия, как на индивидуальном, так и на популяционном уровне.

Выводы

Качество жизни является важным аспектом в наблюдении и лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью, так как охватывает медицинские, социальные и эмоциональные стороны жизни.

Согласно данным нашего исследования средние показатели общего физического компонента здоровья участников исследования соответствует среднему уровню удовлетворенности качеством жизни. При этом у женщин показатель физического компонента качества жизни был хуже, чем у мужчин.

Исследование психологического компонента здоровья показал, что участники опроса менее подвержены депрессивным проявлениям и тревожным расстройствам. При этом женщины более подвержены психологическим расстройствам, связанным с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с мужчинами.

Итоговая сумма баллов по опроснику у участников исследования соответствует среднему уровню удовлетворенности качеством жизни. В целом нет отличия между мужчинами и женщинами в отношении удовлетворенности качеством жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Вклад авторов:

Шалгумбаева Г.М. - корреспондирующий автор, разработка дизайна исследования;

Орынбасарова Б.А., Даутов Д.Х. - разработка концепции исследования;

Петрова Ю.В., Юрковская О.А. - поиск и отбор статей для включения в статью;

Жазыкбаева Л.К. - разработка дизайна исследования.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, а также, что ни одна часть данной статьи не была опубликована в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах. Результаты данного исследования публикуются впервые.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

References:

1. *Bilbao et al.* The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures // Health and Quality of Life Outcomes, 2016;14:23 DOI 10.1186/s12955-016-0425-7.
2. *Brostrom A., Stromberg A., Dahlstrom U., Fridlund B.* Sleep difficulties, day time sleepiness, and health related quality of life in patients with chronic heart failure //J. Cardiovasc. Nursing, 2004; 19(4): 234-242.
3. *Calvert M.J., Freemantle N., Cleland J.G.F.* The impact of chronic heart failure on health related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE HF study // European J. Heart Failure, 2005; 7: 243-251.

4. Chung M.L., Moser D.K., Lennie T.A., Rayens M.K. The effects of depressive symptoms and anxiety on quality of life in patients with heart failure and their spouses: testing dyadic dynamics using Actor 2 Partner Interdependence Model // *J. Psychosom. Res.*, 2009; 67(1): 29-35.
5. Cully J.A., Philips L.L., Kunik M.E. et al. Predicting quality of life in veterans with heart failure: the role of disease severity, depression, and comorbid anxiety // *Behav Med.*, 2010; 36 (2): 70-76
6. Faller H., Stork S., Schuler M. et al. Depression and disease severity as predictors of health related quality of life in patients with chronic heart failure - a structural equation modeling approach // *J. Card. Fail.*, 2009; 15 (4): 286-292.
7. Franzen K., Saveman B-I., Blomqvist K. Predictor for health related quality of life in persons 65 years or older with chronic heart failure // *Europ. J. Cardiovasc. Nursing*, 2007; 6:112-120.
8. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. // *Circulation.* 2014;129(3):399-410
9. Hallas C.N., Wray J., Andreou P., Banner N.R. Depression and perceptions about heart failure predict quality of life in patients with advanced heart failure // *Heart Lung*, 2010;7
10. Heo S., Doering L.V., Widener J. et al. Predictors and effect of physical symptom status on health related quality of life in patients with heart failure // *Amer. J. Crit. Care*, 2008; 17(2): 124-132.
11. Introducing the WHOQOL instruments. <http://www.who.int/evidence/instruments/qol/q11.htm>. [Accessed 04/11/2004]
12. Johansson P., Arestedt K., Alehagen U. et al. Sleep disordered breathing, insomnia, and health related quality of life - a comparison between age and gender matched elderly with heart failure or without cardiovascular disease // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs*, 2010; 9(2): 08-117
13. Juenger J., Schelberg D., Kraemer S. et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables // *Heart*, 2002; 87: 235-241.
14. Lea P. The effects of depression in heart failure // *Dimens Crit Care Nurs*, 2009; 28 (4): 164-168.
15. Lewis E.F., Lamas G.A., O'Meara E. et al. Characterization of health related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM // *Europ. J. Heart Failure*, 2007; 9: 83-91
16. O'Leary N., Murphy N.F., O'Loughlin C. et al. A comparative study of the palliative care needs of heart failure and cancer patients // *Eur.J.Heart Failure*, 2009; 11: 406-412.
17. Wenger N.K., Mattson M.E., Furberg C.D., Elinson J. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies // *Amer. J. Cardiol* 1984;54:908-13
18. WHOQOL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment (WHOQOL) // *Qual. Life Res.*, 1993; 2:153-159.
19. Zambroski C.H., Moser D.K., Bhat G. et al. Impact of symptom prevalence and symptom burden on quality of life in patients with heart failure // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs*, 2005; 4(3): 198-206.

Контактная информация:

Шалгумбаева Гультнар Металловна – PhD, ассистент кафедры семейной медицины НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 072400, г. Семей, ул. Утепбаева 3-30.

Телефон: +77055302561

E-mail: gul6868@mail.ru

Получена: 29 января 2020 / Принята: 02 марта 2020 / Опубликовано online: 30 апреля 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.012

УДК 616.62/9-055.2

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Айжан Р. Бейсенаева ¹, <https://orcid.org/0000-0002-1473-027X>

Гульмира М. Мулдаева ¹, <https://orcid.org/0000-0002-1289-8503>

Бибигуль А. Абеуова ¹, <https://orcid.org/0000-0002-1131-9020>

Анель Р. Бейсенаева ², <https://orcid.org/0000-0002-6100-7578>

Лейла И. Арыстан ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9309-4469>

Лейла С. Хайдаргалиева ¹, <https://orcid.org/0000-0002-6632-2913>

¹ Кафедра семейной медицины, ² Кафедра онкологии и лучевой диагностики, НАО «Медицинский Университет Караганда», г. Караганда, Республика Казахстан;

Резюме

Введение. Инфекции мочевыводящей системы (ИМС) остаются одной из наиболее важных проблем современной медицины. Треть женщин с диагнозом ИМС в возрасте до 24 лет, а у половины развивается как минимум один эпизод к 35 годам. 70 % женщин будут страдать от ИМС в течение своей жизни, и из них у 30% будут рецидивирующие ИМС.

Цель исследования: проанализировать особенности клинического течения инфекций мочевыводящей системы у женщин фертильного возраста на амбулаторном этапе.

Материалы и методы. Дизайн исследования: поперечное нерандомизированное открытое ретроспективное. В исследование были включены 167 женщин фертильного возраста с диагнозом острой неосложненной ИМС, наблюдающихся в поликлиниках №1, 4, 5 г. Караганда в период январь 2018 - октябрь 2019 г. Метод исследования аналитический, были разработаны регистрационные карты, которые включали в себя данные из медицинских записей о нозологической форме (цистит, пиелонефрит, уретрит), анамнестические данные, данные о результатах клинических методов диагностики. Критериями включения являлись пациенты женского пола от 18 до 49 лет с вышеуказанными заболеваниями. Критериями исключения являлись мужской пол, возраст до 18 и старше 49 лет, беременность, асимптоматическая бактериурия, пациенты с инфекциями, передающимися половым путем.

В основе обработки данных лежали абсолютные данные, часть представленных данных была представлена в процентном (относительном) отношении для лучшего восприятия. Статистическая и математическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Excel. Были определены: М – среднее арифметическое значение, значение делящее распределение пополам- Me – медиана, наиболее встречающееся значение Mo – мода.

Результаты. Показатель заболеваемости ИМС выше у сексуально активных, не состоящих в браке пациентов и преобладает острый цистит. Заболеваемость острым пиелонефритом незначительно выше у состоящих в браке пациентов - 42%. Среди нозологических форм лидировал острый цистит - 48%. В 26% случаев диагноз ставился на основе дизурических расстройств, повышение температуры до 37.6 - 37.9°C. встречалось лишь в 30%. Были отмечены изменения в общем анализе крови – (лейкоцитоз, ускорение СОЭ) и общем анализе мочи (лейкоцитурия, бактериурия) в 98%. Лишь в 30% случаев проводилось бактериологическое исследование мочи для определения этиологического фактора.

Выводы. Инфекции мочевыводящей системы наиболее чаще встречались у сексуальноактивных, не состоящих в браке женщин: лидирующую позицию занял острый цистит, и в большинстве случаев возникал он после полового акта и клинически проявлялся дизурией. Сексуальноактивные, состоящие в браке женщины чаще страдали острым пиелонефритом, который практически во всех случаях сопровождался субфебрильной температурой, лейкоцитозом, лейкоцитурией и бактериурией.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящей системы, женщины фертильного возраста, антибиотикочувствительность, диагностика, антибиотикорезистентность, уроштаммы.

Abstract

**FEATURES OF THE COURSE OF URINARY TRACT INFECTIONS
IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE ON AN OUTPATIENT BASIS****Aizhan R. Beisenayeva** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-1473-027X>**Gulmira M. Muldaeva** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-1289-8503>**Bibigul A. Abeuova** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-1131-9020>**Anel R. Beisenayeva** ², <https://orcid.org/0000-0002-6100-7578>**Leyla I. Arystan** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9309-4469>**Leyla S. Haydargalieva** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-6632-2913>¹ Department of Family Medicine, ² Department of Oncology and Radiology, NJC "Medical University of Karaganda", Karaganda, Republic of Kazakhstan

Introduction. Urinary tract infections (UTI) remain one of the most important problems of modern medicine. A third of women diagnosed with UTI are under the age of 24, and half develop at least one episode by the age of 35. 70 % of women will suffer from UTI during their lifetime, and of these, 30% will have recurrent UTI.

Aim: to analyze the features of the clinical course of urinary tract infections in women of fertile age at the outpatient stage.

Materials and methods. Study design: cross-sectional non-randomized open retrospective. The study included 167 women of fertile age with a diagnosis of acute uncomplicated UTI, observed in polyclinics #1, 4, 5 in Karaganda in the period January 2018-October 2019. the research Method is analytical, registration cards were developed, which included data from medical records about the nosological form (cystitis, pyelonephritis, urethritis), anamnestic data, data on the results of clinical diagnostic methods. The inclusion criteria were female patients between 18 and 49 years of age with the above diseases. The exclusion criteria were male gender, age under 18 and over 49 years, pregnancy, asymptomatic bacteriuria, and patients with sexually transmitted infections.

The processing was based on absolute data, part of the data presented was presented in percentage (relative) terms for better perception. Statistical and mathematical data processing was carried out using the Excel application package. The following were determined: M - arithmetic mean value, the value dividing the distribution in half - Me - the median, the most common value of Mo - mode.

Results. An indicator of the incidence of UTI is higher among sexually active, unmarried patients and is dominated by acute cystitis. And the incidence of acute pyelonephritis is slightly higher in married patients - 42%. Acute cystitis was the leader among nosological forms-48%. In 26% of cases, the diagnosis was made on the basis of dysuric disorders, an increase in temperature to 37.6-37.9°C. was found only in 30 %. There were changes in the General blood test – leukocytosis, accelerated ESR) and the General urine test (leukocyturia, bacteriuria) in 98%. Only in 30% of cases, a bacteriological study of urine was performed to determine the etiological factor.

Conclusions. Urinary tract infections were most common in sexually active, unmarried women: acute cystitis took the lead, and in most cases it occurred after intercourse and was clinically manifested by dysuria. Sexually active, married women were more likely to suffer from acute pyelonephritis, which in almost all cases was accompanied by subfebrile temperature, leukocytosis, leukocyturia and bacteriuria

Key words: Urinary tract infections, women of childbearing age, antibiotic susceptibility, diagnosis, antibiotic resistance, urostomy.

Түйіндеме

**ФЕРТИЛЬДІ ЖАСТАҒЫ ӘЙЕЛДЕРДЕ ЗЭР ШЫҒАРУ
ЖҮЙЕСІ ИНФЕКЦИЯЛАРЫНЫҢ АМБУЛАТОРИЯЛЫҚ КЕЗІНДЕ
ДАМУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ****Айжан Р. Бейсенаева** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-1473-027X>**Гульмира М. Мулдаева** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-1289-8503>**Бибигуль А. Абеуова** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-1131-9020>**Анель Р. Бейсенаева** ², <https://orcid.org/0000-0002-6100-7578>**Лейла И. Арыстан** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9309-4469>**Лейла С. Хайдарғалиева** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-6632-2913>¹ Отбасылық медицина кафедрасы, ² Онкология және сәулелі диагностика кафедрасы, «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Зәр шығару жүйесінің инфекциялары (ЗЖИ) қазіргі медицинаның ең маңызды мәселелерінің бірі болып қала береді. 24 жасқа дейінгі ЗЖИ диагнозы бар әйелдердің үштен бірі, ал жартысы кем дегенде 35 жылға бір эпизод дамиды. Әйелдердің 70% - ы өз өмірінде ИМС-дан зардап шегеді, олардың 30% - ы қайталанатын ИМС болады.

Зерттеу мақсаты: амбулаторлық кезеңде фертильді жастағы әйелдерде зәр шығару жүйесі инфекцияларының клиникалық ағымының ерекшеліктерін талдау.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу дизайны: көлденең нандомизацияланған ашық ретроспективті. Зерттеу әдісі аналитикалық, нозологиялық нысан (цистит, пиелонефрит, уретрит) туралы медициналық жазбалардан алынған деректерді, анамнестикалық деректерді, диагностиканың клиникалық әдістерінің нәтижелері туралы деректерді қамтитын тіркеу карталары әзірленді. Қосу критерийі жоғарыда көрсетілген аурулары бар 18-ден 49 жасқа дейінгі әйел жынысты пациенттер болды. Ерекшелік критерийі ерлер жынысы, жасы 18-ге дейін және 49-дан жоғары, жүктілік, асимптоматикалық бактериурия, жыныстық жолмен берілетін инфекциялары бар пациенттер болды.

Өңдеу абсолютті деректерге негізделді, ұсынылған мәліметтердің бір бөлігі жақсырақ қабылдау үшін пайыздық (салыстырмалы) түрде ұсынылды. Статистикалық және математикалық мәліметтерді өңдеу Excel қосымшасының көмегімен жүзеге асырылды. Төмендегілер анықталды: М - орташа арифметикалық шама, үлестірімді жартыға бөлетін шама, Ме - медиана, Мо - режимінің ең көп таралған мәні.

Нәтижелер. Өлім-жітім көрсеткіші жыныстық белсенді, некеде тұрмайтын емделушілерде жоғары және жіті цистит басым. Ал жіті пиелонефрит аурушандығы некеде тұрған емделушілерде аз ғана жоғары-42%. Нозологиялық формалар арасында өткір цистит - 48% көшбасшы болды. 26% жағдайда диагноз дизуриялық бұзылулар негізінде қойылды, температураның 37.6-37.9°C дейін көтерілуі. Қанның жалпы анализінде (лейкоцитоз, ЭҚК үдеуі) және зәрдің жалпы анализінде (лейкоцитурия, бактериурия) 98% өзгерістер байқалды. Тек 30% - да этиологиялық факторды анықтау үшін зәрді бактериологиялық зерттеу жүргізілді.

Тұжырымдар. Несеп шығару жолдарының инфекциясы жыныстық белсенді, тұрмысқа шықпаған әйелдерде жиі кездеседі: жедел цистит жетекші орынға ие болды, көп жағдайда ол жыныстық қатынастан кейін пайда болды және клиникалық түрде дизуриямен көрінді. Жыныстық белсенді, тұрмысқа шыққан әйелдер жедел пиелонефритпен ауырады, барлық жағдайларда дерлік төмен температура, лейкоцитоз, лейкоцитурия және бактериурия жүрді.

Түйінді сөздер: зәр шығару жүйесінің инфекциялары, фертильді жастағы әйелдер, антибиотик сезімталдық, диагностика, антибиотикорезистенттілік, уроштамдар.

Библиографическая ссылка:

Бейсенаева А.Р., Мулдаева Г.М., Абеуова Б.А., Бейсенаева А.Р., Арыстан Л.И., Хайдарғалиева Л.С. Особенности течения инфекций мочевыводящей системы у женщин фертильного возраста на амбулаторном этапе // Наука и Здравоохранение. 2020. 2 (Т.22). С. 100-108. doi:10.34689/SH.2020.22.2.012

Beisenayeva A.R., Muldaeva G.M., Abeuova B.A., Beisenayeva A.R., Arystan L.I., Haydargalieva L.S. Features of the course of urinary tract infections in women of childbearing age on an outpatient basis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 2, pp. 100-108. doi:10.34689/SH.2020.22.2.012

Бейсенаева А.Р., Мулдаева Г.М., Абеуова Б.А., Бейсенаева А.Р., Арыстан Л.И., Хайдарғалиева Л.С. Фертильді жастағы әйелдерде зәр шығару жүйесі инфекцияларының амбулаториялық кезінде даму ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 100-108. doi:10.34689/SH.2020.22.2.012

Введение

К инфекциям мочевыводящих путей (ИМП) относят инфекции почек, мочевого пузыря или мочеиспускательного канала. Инфекционный цистит является наиболее распространенным типом ИМП, который развивается при бактериальной инфекции мочевого пузыря. Пиелонефрит является инфекцией почек, и развивается в результате восходящего распространения бактерий, и уретрит – это инфекция, связанная с воспалением мочеиспускательного канала [31].

Инфекции мочевыводящей системы (ИМС) остаются одной из наиболее важных проблем современной медицины. ИМС чаще всего являются неосложненными доброкачественными заболеваниями,

однако ввиду тяжелой симптоматики они приносят большой дискомфорт и значительно снижают качество жизни. При этом существуют как манифестные, так и малосимптомные (скрытые) варианты с латентным течением, способные к манифестации на фоне других инфекционных заболеваний. ИМС занимают ведущее место среди инфекций организма человека в целом. В Европе, согласно статистическим данным, по обращаемости за амбулаторной помощью ИМС занимают второе место после инфекций респираторного тракта. Многие авторы по показателям заболеваемости и распространенности (от 10 до 40%) сравнивают ИМС с сахарным диабетом и относят их к числу социальных болезней [1,31]. ИМП являются одним из наиболее распространенных состояний,

возникших в условиях первичной медицинской помощи, в больницах и учреждениях длительного ухода, и в США они ответственны за 7 миллионов посещений хирургов и 1 миллион госпитализаций каждый год [23]. Общая сумма прямых расходов лечения ИМП (без бактериологического посева) была оценена в 25,5 млрд долларов ежегодно [21].

В Республике Казахстан доступны данные по заболеваемости тубулоинтерстициальными заболеваниями почек, и они имеют тенденцию к постоянному росту и в 2016 году составили 1221,2 случая на 100000 населения, а в Карагандинском регионе – 350,9 случаев на 100000 населения [2].

Риск развития ИМС зависит от возраста и пола пациента, наличия сопутствующих заболеваний и патологии мочевыводящих путей. У женщин фертильного возраста риск ИМС в 30 раз выше, чем у мужчин [3]. Пик заболеваемости клинически выраженными ИМС приходится на молодых сексуально активных женщин в возрасте от 18 до 24 лет, Треть женщин с диагнозом ИМС в возрасте до 24 лет, а у половины развивается как минимум один эпизод к 35 годам. 70 % женщин будут страдать от ИМС в течение своей жизни, и из них у 30% будут рецидивирующие ИМС [4]. У молодых женщин чаще встречаются посткоитальные ИМС: по некоторым данным женщины, имеющие половые контакты на ежедневной основе, подвергаются в 9 раз большему риску развития ИМС [5]. По современным данным, подавляющее большинство случаев клинически выраженных ИМС у женщин приходится на острый цистит, тогда как острый пиелонефрит встречается значительно реже (по некоторым оценкам, на один случай пиелонефрита приходится 28 случаев цистита) [12].

Наиболее распространенный путь инфицирования у женщин - восходящий. Сначала может развиваться колонизация влагалища, а затем - распространение восходящим путем [16]. Восходящие ИМП усиливаются факторами, которые способствуют поступлению бактерий в уретру и ятрогенными факторами. Застой мочи в мочевом пузыре ослабляет защиту от инфекции, которая осуществляется путем опорожнения мочевого пузыря [22]. В то время как механическая модель восходящей инфекции объясняет способы возникновения бактериурии, факторы со стороны организма хозяина и бактериальные факторы объясняют вариабельность рисков развития ИМП среди женщин [6].

Вероятность ИМП в учреждениях первичной помощи у женщин с одним и более симптомами ИМП (дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, частое мочеиспускание, надлобковая боль, боль в спине или макрогематурия) составляет около 50%. Другие симптомы, указывающие на вовлечение верхних мочевыводящих путей (например, пиелонефрит) включают лихорадку и/или болезненность в реберно-verteбральном углу [31].

Диагноз неосложненного цистита можно с высокой вероятностью поставить на основании сфокусированного анамнеза симптомов нижних

мочевых путей (дизурия, частота и срочность) и отсутствия выделений из влагалища или раздражения [34, 27]. У пожилых женщин симптомы мочеполовой системы не обязательно связаны с циститом [7, 32].

Пиелонефрит сопровождается лихорадкой ($> 38^{\circ} \text{C}$), ознобом, болью в боку, тошнотой, рвотой или болезненностью уголков позвоночника, с типичными симптомами цистита или без них [24]. Беременные женщины с острым пиелонефритом нуждаются в особом внимании, так как этот вид инфекции может оказывать неблагоприятное воздействие не только на мать с анемией, почечной и дыхательной недостаточностью, но также на неродившегося ребенка с более частыми преждевременными родами и родами [11].

Рецидивирующие ИМП — это рецидивы неосложненных и / или сложных ИМП с частотой не менее трех ИМП в год или двух ИМП в течение последних шести месяцев. Хотя рецидивирующие ИМП включают как инфекцию нижних отделов (цистит), так и инфекцию верхних отделов (пиелонефрит), этиология повторного пиелонефрита более сложная.

Таким образом, лечение ИМП может быть начато на основе, как симптоматической диагностики, так и результатов анализа мочи. Посев мочи, и определение чувствительности подтверждают диагноз и определяют выбор соответствующих антибиотиков [35].

Диагноз рецидивирующей ИМП обязательно должен быть подтвержден бактериологическим посевом мочи. Обширные рутинные осмотры, включая цистоскопию, визуализацию и т. д., обычно не рекомендуются, так как их диагностическая ценность низкая [33].

Современные стратегии ведения ИМС направлены на определение клинической формы, этиологического фактора и назначение антимикробной терапии, однако недостаточное знание клинических форм ИМП, отсутствие локальных данных по антибактериальной чувствительности возбудителей ИМС, применение низкодозовых противомикробных препаратов с целью профилактики рецидивирующих ИМС, нерациональное применение антибиотиков способствует росту антибиотикорезистентности, что требует постоянного мониторинга и изучения проблемы ведения ИМС у женщин фертильного возраста на амбулаторном этапе [9, 10, 12].

Цель исследования: проанализировать особенности клинического течения инфекций мочевыводящей системы у женщин фертильного возраста на амбулаторном этапе.

Материалы и методы. Дизайн исследования: поперечное нерандомизированное открытое ретроспективное.

В исследование были включены 167 женщин фертильного возраста с диагнозом острой неосложненной ИМС, наблюдающихся в поликлиниках №1, 4, 5 г. Караганда в период январь 2018 - октябрь 2019 г.

Согласно факторам риска нами были определены группы пациентов. В таблице 1 представлены факторы риска [7, 13, 18].

Таблица 1.

Возрастные факторы риска ИМС у женщин. [7, 8, 13]

Table 1. Age-related associations of UTI in women. [7, 8, 13]

| Женщины фертильного возраста | Женщины в постменопаузальном возрасте |
|--|---|
| Половой акт | ИМС в анамнезе до менопаузы |
| Использование спермицида | Недержание мочи |
| Новый сексуальный партнер | Атрофический вагинит из-за дефицита эстрогена |
| Мать с ИМС в анамнезе | Грыжа мочевого пузыря |
| Эпизод ИМС в детстве | Увеличение объема мочи после мочеиспускания |
| Секреторный статус антигена группы крови | Секреторный статус антигена группы крови |
| | Катетеризация мочи и ухудшение функционального состояния у престарелых женщин |

Метод исследования аналитический, были разработаны регистрационные карты, которые включали в себя данные из медицинских записей о нозологической форме (цистит, пиелонефрит, уретрит), анамнестические данные, данные о результатах клинических методов диагностики. Критериями включения являлись пациенты женского пола от 18 до 49 лет с вышеуказанными заболеваниями. Критериями исключения являлись мужской пол, возраст до 18 и старше 49 лет, беременность, асимптоматическая бактериурия, пациенты с инфекциями, передающимися половым путем. Регистрационные карты заполнялись исследователями на русском языке, заполнение одной карты занимало от одного до двух часов. Руководство поликлиник было осведомлено о проводимом исследовании и дальнейшей публикации данных в открытом доступе.

В основе обработки лежали абсолютные данные согласно проведенному исследованию, часть представленных данных была представлена в процентном (относительном) отношении для лучшего восприятия. Статистическая и математическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Excel. были определены: М – среднее арифметическое значение, значение делящее распределение пополам- Me – медиана, наиболее встречающееся значение Mo – мода.

Результаты

Исследуемые были разделены на группы: сексуально активные и не живущие половой жизнью, в свою очередь каждая из групп подразделялась на состоящих в браке и не состоящих. Наиболее часто инфекции мочевыводящей системы встречались у сексуально активных, не состоящих в браке пациенток - 48% (Диаграмма 1).

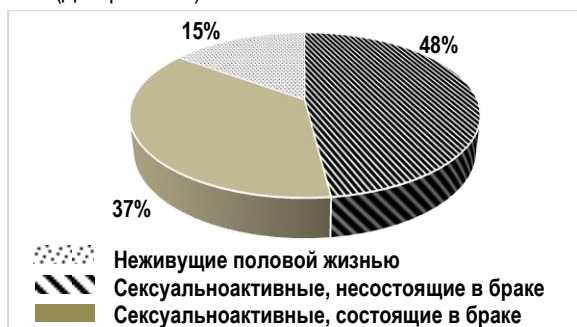
**Диаграмма 1.****Частота возникновения ИМС в разных группах.**

Diagram 1. The incidence of UTI in different groups.

Среди нозологических форм лидировал острый цистит - 48%. Структура нозологий приведена на диаграмме 2.

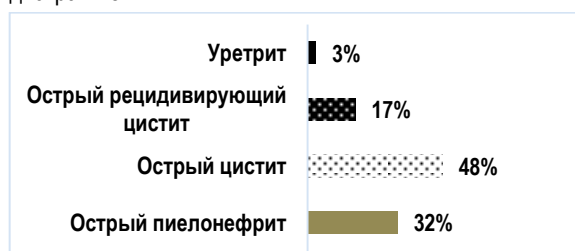
**Диаграмма 2.****Структура инфекций мочевыводящих путей.**

Diagram 2. The structure of urinary tract infections.

Во всех случаях регистрировались неосложнённые формы заболеваний.

На диаграмме 3 представлена заболеваемость различными клиническими формами ИМС в различных группах.

В 26% случаев диагноз ставился на основе дизурических расстройств, повышение температуры до 37.6-37.9°C. встречалось лишь в 30 %.

Были отмечены изменения в общем анализе крови – (лейкоцитоз, ускорение СОЭ) и общем анализе мочи (лейкоцитурия, бактериурия) в 98%. Лишь в 30% случаев проводилось бактериологическое исследование мочи для определения этиологического фактора.

Диагноз острый цистит и острый рецидивирующий цистит был выставлен на основании жалоб пациентов на дизурию, причем в большинстве случаев после полового акта.

По результатам клинического исследования мочи при остром и остром рецидивирующем цистите в более, чем половине случаев была лейкоцитурия (66%).

При уретрите патологических изменений в данных клинических анализов не выявлено. После общеклинического обследования проводилось исследование структуры возбудителей. Бактериологическое исследование клинического материала проводилось количественным методом. Определение чувствительности выделенных штаммов к противомикробным агентам проводилось дисковыми методами в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI 2012) [15].

Бактериологическое исследование проводилось лишь в 30% случаев, из них в 35% всех случаев ИМС были выделены бактериальные возбудители.

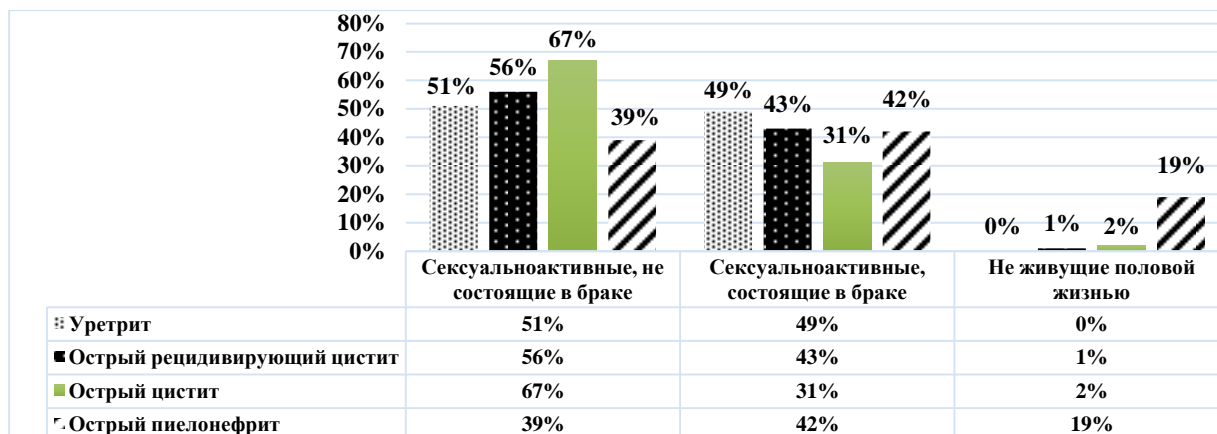


Диаграмма 3. Заболеваемость различными клиническими формами ИМС.

Diagram 3. The incidence of various clinical forms of UTI.

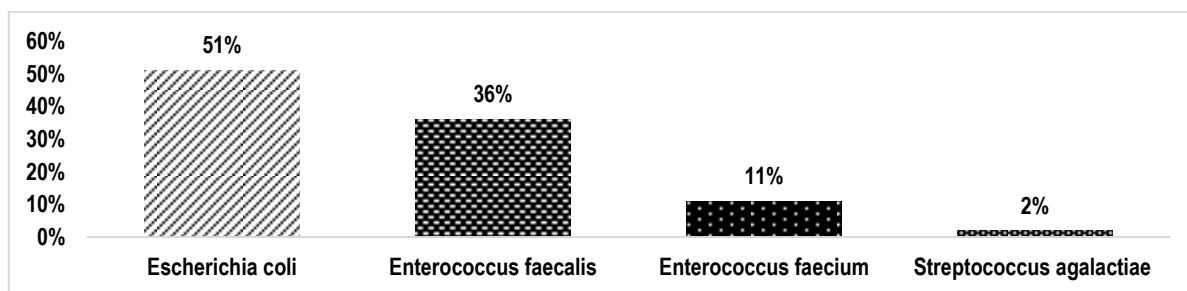


Диаграмма 4. Видовой состав выделенных культур возбудителей ИМС.

Diagram 4. The species composition of selected cultures of UTI pathogens.

Как следует из диаграммы 4, наиболее распространенным возбудителем ИМС были представители семейства Enterobacteriaceae (51%), среди энтеробактерий обнаруживалась *Escherichia coli*, которая была возбудителем у всех пациентов с острым пиелонефритом, на втором месте стоят представители семейства Enterococcaceae - *Enterococcus faecalis* встречался в 36% случаев, в 11% - *Enterococcus faecium*, на третьем – семейства Streptococcaceae *Streptococcus agalactiae* в 2%.

Следующим этапом исследования явилось изучение антибиотикочувствительности основных бактериальных возбудителей.

К *Escherichia coli* высокоэффективными оказались фторхинолоны: офлоксацин - 76%, левофлоксацин - 87%, цiproфлоксацин - 71%, а также препараты других групп: фосфомицин - 63%, нитрофурантоин - 59%.

Однако *Escherichia coli* проявляла резистентность к β-лактамным антибиотикам: амоксилин/клавулановой кислоте (86%), цефалоспорином II - IV поколений: цефуроксиму (91%), цефотаксиму (84%), цефиксиму (83%), цефтазидиму (75%), цефтриаксону (79%), цефепиму (63%).

Изучение антибиотикограммы одного из этиологически значимого уроштамма *Enterococcus faecalis* выявило высокую чувствительность к ванкомицину (93%) и к тикарциллину/клавулановой кислоте (80%). Умеренную активность в отношении штаммов *Enterococcus faecalis* проявил ампициллин – 48%. В то же время среди изолятов *Enterococcus faecalis* была обнаружена резистентность к хинолонам II - III поколений: офлоксацину (84%), цiproфлоксацину (91%), норфлоксацину (90%) и левофлоксацину (76%).

Enterococcus faecium проявлял высокую чувствительность к нитрофурантоину практически во всех случаях (91%), при этом так же был резистентен к фторхинолонам: цiproфлоксацину (74%), норфлоксацину (81%) и левофлоксацину (68%).

В отношении *Streptococcus agalactiae* высокую активность проявлял норфлоксацин – 92%, резистентность была обнаружена к тетрациклину - 69%.

Обсуждение

Наши данные соответствуют современным представлениям о распространенности ИМС, показатель заболеваемости ИМС выше у сексуально активных, не состоящих в браке пациентов и преобладает острый цистит [10]. А заболеваемость острым пиелонефритом незначительно выше у состоящих в браке пациентов - 42%. В то время как статистические данные показали, что среди форм ИМС преобладал пиелонефрит, что возможно связано с гипердиагностикой острого пиелонефрита на амбулаторном этапе.

Анализ медицинских записей показал гипердиагностику острого пиелонефрита, так как в 26% случаев диагноз ставился на основе дизурических расстройств, что не соответствует литературным данным и не были определены следующие параметры, которые рекомендованы протоколами диагностики и лечения РК и международными рекомендациями: уровень креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калий, натрий, кальций, фосфор, расчет скорости клубочковой фильтрации, бактериологическое исследование мочи [12, 36]. Повышение температуры до 37.6-37.9°C. встречалось лишь в 30%, хотя, согласно исследованиям, обострение пиелонефрита очень тесно коррелирует с повышением температуры [17].

Были отмечены изменения в общем анализе крови – (лейкоцитоз, ускорение СОЭ) и общем анализе мочи (лейкоцитурия, бактериурия) в 98%, которые действительно являются начальными методами диагностики по литературным данным [19, 20]. Однако ни в одном проценте не определялась скорость клубочковой фильтрации, креатинин, мочевины, электролиты, уровень прокальцитонина. Прокальцитонин (пропептид, производимый моноцитарномacroфагальными клетками в период бактериальных инфекций) является более специфическим диагностическим маркером наличия бактериальной инфекции, а его уровень, по всей видимости, связан со степенью тяжести [25, 26]. Лишь в 30% случаев проводилось бактериологическое исследование мочи для определения этиологического фактора. Хотя, согласно протоколам диагностики и лечения РК для постановки диагноза необходимо определение скорости клубочковой фильтрации, креатинина, мочевины, электролитов, бакпосев мочи должен проводиться во всех случаях [8, 9, 10].

УЗИ почек может быть использовано для исключения аномалий верхних мочевыводящих путей [31]. У пациентов с осложненными инфекциями УЗИ почек может помочь в диагностике, выявив гидронефроз из-за камня или другого источника обструкции или определив накопление интра- или периренальной жидкости или кисты [28, 29].

Диагноз острый цистит и острый рецидивирующий цистит был выставлен на основании жалоб пациентов на дизурию, причем в большинстве случаев после полового акта, что соответствует современным данным [30].

По современным данным *Escherichia coli* выступает причиной заболеваний в 70–95% не осложненных случаев. Однако, к другим возбудителям неосложненных ИМП относят *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis* и различные виды *Klebsiella*, энтерококки, стрептококки группы В, *Pseudomonas aeruginosa* и различные виды *Citrobacter*, которые не были обнаружены в нашем исследовании [4].

К *Escherichia coli* высокоэффективными оказались фторхинолоны: офлоксацин -76%, левофлоксацин - 87%, ципрофлоксацин -71%, а также препараты других групп: фосфомицин - 63%, нитрофурантоин - 59%, что соответствует международным данным [4].

Однако *Escherichia coli* проявляла резистентность к β-лактамам антибиотикам: амоксилин/клавулановой кислоте (86%), цефалоспорином II - IV поколений: цефуроксиму (91%), цефотаксиму (84%), цефиксиму (83%), цефтазидиму (75%), цефтриаксону (79%), цефепиму (63%), которые, согласно Европейским рекомендациям, являются альтернативными препаратами антибактериальной терапии острого пиелонефрита [4].

Среди изолятов *Enterococcus faecalis* была обнаружена резистентность к препаратам первой линии лечения ИМС согласно Европейским рекомендациям - хинолонам II - III поколений: офлоксацину (84%), ципрофлоксацину (91%), норфлоксацину (90%) и левофлоксацину (76%) [4].

Выводы. Инфекции мочевыводящей системы наиболее часто встречались у сексуальноактивных, не

состоящих в браке женщин: лидирующую позицию занял острый цистит, и в большинстве случаев возникал он после полового акта и клинически проявлялся дизурией. Сексуальноактивные, состоящие в браке женщины чаще страдали острым пиелонефритом, который практически во всех случаях сопровождался субфебрильной температурой, лейкоцитозом, лейкоцитурией и бактериурией. Однако, в 26% случаев диагноз ставился на основе дизурических расстройств, что не соответствует литературным данным и не были определены следующие параметры, которые рекомендованы протоколами диагностики и лечения РК и международными рекомендациями: уровень креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калий, натрий, кальций, фосфор, расчет скорости клубочковой фильтрации, бактериологическое исследование мочи.

Таким образом, знание клинических форм инфекций мочевыводящей системы, оценка объективных данных, лабораторная диагностика, в частности определение локальных бактериальных возбудителей и определение их чувствительности и резистентности к антибактериальным препаратам необходимо для рациональной антибактериальной терапии ИМС.

Тема исследования утверждена на заседании комитета по биоэтике №18 от 16.05.2019 г. решением №41.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Финансирование сторонними организациями не осуществлялось.

Литература:

1. Каргабаева Б.А., Алдажарова Ж.К., Кенесова А.А., Юрченко И.В. и др. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2016 году // Статистический сборник. 2017. С.100-102.
2. Туганбекова С.К., Кабулбаев К.А., Гайпов А.Э., Ногайбаева А.Т. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Клинические протоколы Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Астана. 2013. С.2.
3. Abou Heidar N.F., Degheili J.A., Yacoubian A.A., Khaul R.B. Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice // Urol Ann. 2019. №11(4). P. 339–346. doi:10.4103/UA.UA_104_19.
4. Bonkat (Chair) G., Bartoletti R.R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E., Köves B., Schubert S., et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2018. <https://uroweb.org/guidelines/> (Дата обращения: 18.12.2019)
5. Campbell J., Felver M., Kamarei S. 'Telephone treatment' of uncomplicated acute cystitis // Cleve Clin J Med. 1999 Sep. №66(8). P. 495-501.
6. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options // Nat Rev Microbiol. 2015 May. №13(5):269. P. 84.
7. Foxman B., et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors // J Clin Epidemiol, 2001. № 54. P. 710. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11438412/> (Дата обращения: 10.12.2019).

8. Garcia-Ferrer L., Primo J., Juan Escudero J.U., et al. The use of renal ultrasound for adult acute pyelonephritis // Arch Esp Urol. 2007 Jun. № 60(5):519. P. 24.
9. Giesen L.G., Cousins G., et al. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs // BMC Fam Pract. 2010 Oct 24. № 11. P. 78.
10. Gupta K., Bhadelia N. Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms // Infect Dis Clin North Am. 2014. № 28. P.49–59. [PubMed].
11. Hill J.B., et al. Acute pyelonephritis in pregnancy // Obstet Gynecol, 2005. № 105. P. 18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625136/> (Дата обращения: 18.12.2019).
12. Hooton T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection // N. Engl. J. Med. 2012. № 366 (11): 1028. P. 37.
13. Hooton T.M., Gupta K. Recurrent urinary tract infection in women. UpToDate. Waltham, MA: 2016 (Дата обращения: 18.12.2019).
14. Masajfis-Zagajewska A., Kurnatowska I., Wajdlich M., et al. Utility of copeptin and standard inflammatory markers in the diagnostics of upper and lower urinary tract infections // BMC Urol. 2015 Jul 8. № 15. P. 67.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. M109- S18 (M2). Eleventh informational Suppl. CLSI. 2012.
16. Neu H.C. Urinary tract infections // Am J Med. 1992 Apr 6. № 92(4A). P. 63-70.
17. Neumann I., Moore P. Pyelonephritis (acute) in non-pregnant women // BMJ Clin Evid. 2014 Nov 4. 2014.pii: 0807.
18. Nicolle L.E. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. // Infect Dis Clin North Am, 1997. № 11. P. 647. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9378928/> (Дата обращения: 23.12.2019).
19. Pavone M.A., Aguilera Peralta A. Estudio y tratamiento de la pareja en ITU poscoital de la mujer // Nefrologia. 2017. № 37. P. 662–663.
20. Pinson A.G., Philbrick J.T., Lindbeck G.H., et al. Fever in the clinical diagnosis of acute pyelonephritis // Am J Emerg Med. 1997 Mar. №15(2):148. P. 51.
21. Ronald A.R., Nicolle L.E., Stamm E., et al. Urinary tract infection in adults: research priorities and strategies // Int J Antimicrob Agents. 2001 Apr. №17(4):343. P. 8.
22. Safir M.H., Schaeffer A.J. Urinary tract infection: simple and complicated // AUA Update series. 1997. № 16. P.10
23. Schappert S.M. National Ambulatory Medical Care Survey: 1992 summary // Adv Data. 1994 Aug 18. № 253. P. 1-20
24. Scholes D., et al. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women // Ann Intern Med, 2005. № 142. P. 20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15630106/> (Дата обращения: 10.12.2019).
25. Shaikh N., Borrell J.L., Evron J., et al. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children // Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 20. № 1:CD009185.
26. Simon L., Gauvin F., Amre D.K., et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis // Clin Infect Dis. 2004 Jul 15. №39(2):206. P. 17.
27. Stamm W.E., et al. Management of urinary tract infections in adults // N Engl J Med, 1993. № 329. P.1328. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8413414/> (Дата обращения: 18.12.2019).
28. Stapleton A.E. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection // Microbiol Spectr. 2016. № 4(6). P. 10. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016.
29. Stunell H., Buckley O., Feeney J., et al. Imaging of acute pyelonephritis in the adult // Eur Radiol. 2007 Jul. № 17(7):1820. P. 8.
30. Tan C.W., Chlebicki M.P. Urinary tract infections in adults // Singapore Med J. 2016. №57(9). P. 485–490. doi:10.11622/smedj.2016153.
31. Una J. Lee Urinary tract infections in women // BMJ Best Practice. - 2019. P. 13
32. van Buul L.W., et al. The Development of a Decision Tool for the Empiric Treatment of Suspected Urinary Tract Infection in Frail Older Adults: A Delphi Consensus Procedure // J Am Med Dir Assoc. 2018. № 19. P. 757. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29910137>
33. van Haarst E.P., et al. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections // Urology. 2001. № 57. P. 1068. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867306/> (Дата обращения: 23.12.2019).
34. Wagenlehner F.M., et al. Uncomplicated urinary tract infections. // Dtsch Arztebl Int. 2011. № 108. P. 415. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21776311/> (Дата обращения: 10.12.2019).
35. Wagenlehner F.M., Weidner W., Naber K.G. An update on uncomplicated urinary tract infections in women // Curr Opin Urol. 2009Jul. № 19(4):368. P. 74.
36. Xu R.Y., Liu H.W., Liu J.L., et al. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis // BMC Urol. 2014 May 30. №14 P. 45.

References:

1. Kargabaeva B.A., Aldazharova Zh.K., Kenesova A.A., Jurchenko I. V. i dr. Zdorov'e naselenija Respubliki Kazahstan i dejatel'nost' organizacij zdravooxraneniya v 2016 godu [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2016]. *Statisticheskii sbornik* [Statistical Digest]. 2017. P.100-102.
2. Tuganbekova S.K., Kabulbaev K.A., Gajpov A.Je., Nogajbaeva A.T. Hronicheskij tubulointersticijal'nyj nefrit. [Chronic tubulointerstitial nephritis]. *Klinicheskie protokoly Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Kazahstan*. [Clinical protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan.]. Astana, 2013. P.2.
3. Abou Heidar N.F., Degheili J.A., Yacoubian A.A., Khauli R.B. Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice. *Urol Ann*. 2019. №11(4). P. 339–346. doi:10.4103/UA.UA_104_19.
4. Bonkat (Chair) G., Bartoletti R.R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E., Köves B., Schubert S., et al. *Guidelines on urological infections*. European Association of Urology, 2018. <https://uroweb.org/guidelines/> (accessed: 18.12.2019)
5. Campbell J., Felver M., Kamarei S. 'Telephone treatment' of uncomplicated acute cystitis. *Cleve Clin J Med*. 1999 Sep. №66(8). P. 495-501.

6. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015 May. №13(5):269. P. 84.
7. Foxman B., et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol.* 2001. № 54. P. 710. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11438412/> (accessed: 10.12.2019).
8. Garcia-Ferrer L., Primo J., Juan Escudero J.U., et al. The use of renal ultrasound for adult acute pyelonephritis. *Arch Esp Urol.* 2007 Jun. № 60(5):519. P. 24.
9. Giesen L.G., Cousins G., et al. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract.* 2010 Oct 24. № 11. P. 78.
10. Gupta K., Bhadelia N. Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. *Infect Dis Clin North Am.* 2014. № 28. P.49–59. [PubMed].
11. Hill J.B., et al. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005. № 105. P. 18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625136/> (accessed: 18.12.2019).
12. Hooton T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection // *N. Engl. J. Med.* 2012. № 366 (11): 1028. P. 37.
13. Hooton T.M., Gupta K. *Recurrent urinary tract infection in women.* UpToDate. Waltham, MA: 2016. (<http://www.uptodate.com/contents/recurrent-urinary-tract-infection-in-women>) (accessed: 18.12.2019)
14. Masajtis-Zagajewska A., Kurnatowska I., Wajdlich M., et al. Utility of copeptin and standard inflammatory markers in the diagnostics of upper and lower urinary tract infections. *BMC Urol.* 2015 Jul 8. № 15. P. 67.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. M109- S18 (M2). Eleventh informational Suppl. CLSI. 2012.
16. Neu H.C. Urinary tract infections. *Am J Med.* 1992 Apr 6. № 92(4A). P. 63-70.
17. Neumann I., Moore P. Pyelonephritis (acute) in non-pregnant women. *BMJ Clin Evid.* 2014 Nov 4. 2014.pii: 0807.
18. Nicolle L.E. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am.* 1997. № 11. P. 647. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9378928/> (accessed: 23.12.2019).
19. Pavone M.A., Aguilera Peralta A. Estudio y tratamiento de la pareja en ITU poscoital de la mujer. *Nefrologia.* 2017. № 37. P. 662–663.
20. Pinson A.G., Philbrick J.T., Lindbeck G.H., et al. Fever in the clinical diagnosis of acute pyelonephritis. *Am J Emerg Med.* 1997 Mar. №15(2):148. P. 51.
21. Ronald A.R., Nicolle L.E., Stamm E., et al. Urinary tract infection in adults: research priorities and strategies. *Int J Antimicrob Agents.* 2001 Apr. №17(4):343. P. 8.
22. Safir M.H., Schaeffer A.J. Urinary tract infection: simple and complicated. *AUA Update series.* 1997. № 16. P. 10
23. Schappert S.M. National Ambulatory Medical Care Survey: 1992 summary. *Adv Data.* 1994 Aug 18. № 253. P. 1-20
24. Scholes D., et al. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med.* 2005. № 142. P. 20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15630106/> (accessed: 10.12.2019).
25. Shaikh N., Borrell J.L., Evron J., et al. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 20. № 1:CD009185.
26. Simon L., Gauvin F., Amre D.K., et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004 Jul 15. №39(2):206. P. 17.
27. Stamm W.E., et al. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med.* 1993. № 329. P.1328. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8413414/> (accessed: 18.12.2019).
28. Stapleton A.E. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr.* 2016. № 4(6). P. 10. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016.
29. Stunell H., Buckley O., Feeney J., et al. Imaging of acute pyelonephritis in the adult. *Eur Radiol.* 2007 Jul. № 17(7):1820. P. 8.
30. Tan C.W., Chlebicki M.P. Urinary tract infections in adults. *Singapore Med J.* 2016. №57(9). P. 485–490. doi:10.11622/smedj.2016153.
31. Una J. Lee Urinary tract infections in women. *BMJ Best Practice.* 2019. P. 13
32. van Buul L.W., et al. The Development of a Decision Tool for the Empiric Treatment of Suspected Urinary Tract Infection in Frail Older Adults: A Delphi Consensus Procedure. *J Am Med Dir Assoc.* 2018. № 19. P. 757. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29910137>
33. van Haarst E.P., et al. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. *Urology.* 2001. № 57. P. 1068. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867306/> (accessed: 23.12.2019).
34. Wagenlehner F.M., et al. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int.* 2011. № 108. P. 415. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21776311/> (accessed: 10.12.2019).
35. Wagenlehner F.M., Weidner W., Naber K.G. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol.* 2009. Jul. № 19(4):368. P. 74.
36. Xu R.Y., Liu H.W., Liu J.L., et al. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC Urol.* 2014 May 30. №14 P. 45.

Контактная информация:

Бейсенаева Айжан Рысбековна – докторант кафедры семейной медицины, НАО «Медицинский Университет Караганда», г. Караганда, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 100017, г. Караганда проспект Н. Абдирова 25, кв 164

E-mail: BeysenaevaA@qmu.kz

Телефон: +77070377774

Получена: 7 января 2020 / Принята: 16 февраля 2020 / Опубликовано online: 30 апреля 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.013

УДК 618.1(574.41)

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ЖЕНЩИН ГОРОДА СЕМЕЙ, ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Алима С. Нургазина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1023-8496>

Надира С. Слэмханова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3874-1309>

Гульнар М. Шалгумбаева¹, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

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

Резюме

Введение. Преэклампсия и эклампсия представляют собой генерализованный, мультифакториальный и длительный процесс, который может развиваться во все периоды беременности.

Целью исследования было определение предикторов развития преэклампсии у жительниц г.Семей.

Материалы и методы. Обсервационное когортное исследование. В исследовании приняли участие беременные женщины, с отягощённым акушерским анамнезом. Данные представлены абсолютными числами и процентами, а также средним и его 95% доверительным интервалом и стандартным отклонением. Для проверки гипотезы о наличии статистической взаимосвязи между переменными использовался критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Результаты. Средний срок беременности был 38,3 ($\pm 3,61$) недели. Преэклампсия была диагностирована у 3,2% ($n=6$) участниц исследования. Средний возраст женщин с преэклампсией был 34,3 ($\pm 3,72$) лет. В ходе исследования была выявлена статистически значимая взаимосвязь с возрастом ($p=0,015$), национальностью ($p=0,046$), наличием хронической гипертензии ($p=0,001$), наличием интервала между предыдущей беременностью ($p=0,034$), приемом «Допегита» в анамнезе ($p=0,014$) и развитием преэклампсии.

Выводы. Для жительниц г.Семей основными факторами риска развития преэклампсии стали возраст, национальность, преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия либо эклампсия в анамнезе, наличие интервала между предыдущей беременностью, прием «Допегита» в анамнезе.

Ключевые слова. Преэклампсия, беременность, фактор риска, анамнез, артериальная гипертензия

Summary

RISK FACTORS OF PREECLAMPSIA IN WOMEN OF SEMEY CITY, EAST-KAZAKHSTAN REGION

Alima S. Nurgazina¹, <https://orcid.org/0000-0003-1023-8496>

Nadira S. Slyamkhanova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3874-1309>

Gulnar M. Shalgumbayeva¹, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

¹ NPJSC "Semey Medical University",
Semey, Republic of Kazakhstan

Background. Preeclampsia and eclampsia is a generalized, multi-factorial and long-term process that can develop during all periods of pregnancy.

The objective of the study was to define the predictors of preeclampsia in women living in Semey city.

Materials and Methods. This is observational cohort study. Included patients were those having a burdened obstetric history. Data are presented as absolute data and percentage, and also the means, standard deviation 95% CI. Pearson's Chi-square (χ^2) test was used to check a statistical relationship between variables.

Results. The average gestation period was 38.3 (± 3.61) weeks. Preeclampsia was diagnosed in 3.2% ($n=6$) of the study participants. The average age of women with preeclampsia was 34.3 (± 3.72) years. The study revealed a statistically significant relationship with age ($p=0.015$), nationality ($p=0.046$), the presence of chronic hypertension ($p=0.001$), presence of interval between pregnancy ($p=0.034$), a history of Dopegit intake ($p=0.014$), and the development of preeclampsia.

Conclusion. In this study age, nationality, preeclampsia, gestational hypertension or eclampsia in history, the presence of interval between previous pregnancy, and a history of Dopegit intake were the risk factors for Semey city population.

Keywords. Preeclampsia, pregnancy, risk factor, history, hypertension

Түйіндеме

ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАН ОБЛЫСЫ, СЕМЕЙ ҚАЛАСЫНДАҒЫ ЖҮКТІЛЕРДЕ ПРЕЭКЛАМПСИЯНЫҢ ПАЙДА БОЛУ ФАКТОРЛАРЫН АНЫҚТАУ

Алима С. Нургазина ¹, <https://orcid.org/0000-0003-1023-8496>

Надира С. Слэмханова ¹, <https://orcid.org/0000-0003-3874-1309>

Гульнар М. Шалгумбаева ¹, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

¹ «Семей медицина университеті» ҚеАҚ,
Семей қаласы, Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Жүктіліктің кез келген мерзімінде пайда болатын мультифакторлы және ұзақ жүретін процестердің бірі - преэклампсия мен эклампсия.

Мақсаты. Преэклампсияның предикторын анықтау мақсатында зерттеуге Семей қаласының тұрғындары алынды.

Материалдар мен әдістер. Бақылаушы когорттық зерттеу. Зерттеуге айқындалған акушерлік анамнезі бар әйелдер алынды. Көрсеткіштер абсолютті сандармен және пайызбен, сондай-ақ орташа және оның 95% сенімділік интервалымен және стандартты ауытқумен көрсетілген. Гипотизадағы айнымалылар арасындағы статистикалық байланысын тексеру үшін Пирсонның Хи-квадрат критерий (χ^2) қолданылды.

Нәтижелері. Жүктіліктің орташа мерзімі 38,3 ($\pm 3,61$) апта болды. Преэклампсия 3,2% (n=6) зерттеушілерде болса, олардың орташа 34,3 ($\pm 3,72$) жасты құрады. Зерттеу барсында жас (p=0,015), ұлты (p=0,046), созылмалы артериялық гипертензия (p=0,001), жүктілік арасындағы интервал (p=0,034), анамнезінде «Допегит» препаратын қолдану (p=0,014) және преэклампсияның дамуы арасындағы статистикалық маңыздылығы анықталыны.

Қорытынды. Семей қаласының тұрғындарында преэклампсияның пайда болуына әсер ететін негізгі фактор болып жас ерекшелгі, ұлты, преэклампсия, гестациялық артериялық гипертензия немесе анамнезінде эклампсияның болуы, соңғы жүктілік арасындағы интервал, анамнезінде допегит қолдануы болды.

Түйінді сөздер. Преэклампсия, жүктілік, қауіп-қатер, анамнез, артериялық гипертензия.

Библиографическая ссылка:

Нургазина А.С., Слэмханова Н.С., Шалгумбаева Г.М. Факторы риска развития преэклампсии у женщин города Семей, Восточно-Казахстанской области // Наука и Здравоохранение. 2020. 2(Т.22). С. 109-117. doi 10.34689/SH.2020.22.2.013

Nurgazina A.S., Slyamkhanova N.S., Shalgumbayeva G.M. Risk factors of preeclampsia in women of Semey city, East-Kazakhstan region // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 2, pp. 109-117. doi 10.34689/SH.2020.22.2.013

Нургазина А.С., Слэмханова Н.С., Шалгумбаева Г.М. Шығыс Қазақстан облысы, Семей қаласындағы жүктілерде преэклампсияның пайда болу факторларын анықтау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 109-117. doi 10.34689/SH.2020.22.2.013

Введение

Ежегодно от преэклампсии погибают 76 000 женщин и 500 000 детей. [44] Высокий уровень смертности наблюдается в развивающихся странах, где нет достаточного дородового и акушерского ухода. [39] При существующем обилии достоверной информации о преэклампсии, есть сложности определения патогенеза преэклампсии, это, прежде всего, связано с тем, что данная патология относится к генерализованному, мультифакториальному, длительному процессу. Преэклампсия может возникнуть во всех компонентах развивающейся репродуктивной системы «мать - плацентарное ложе матки – плацента - плод». [3]

В настоящее время к факторам риска развития преэклампсии относятся: преэклампсия при предыдущей беременности, возраст, первая беременность, многоплодие, генетические факторы, социальные аспекты, профессиональные вредности,

вредные привычки, неудовлетворительная экологическая обстановка, недостаточное и несбалансированное питание, осложненный акушерско-гинекологический анамнез, воспалительные заболевания мочеполовой системы, патология сосудистой системы. [1, 4, 8, 9, 42].

В некоторых исследованиях выявлено, что хронические воспаления мочеполовой системы, частые искусственные аборты способствовали развитию преэклампсии в 56,4% случаев. [6]

Также большому риску развитию преэклампсии подвержены женщины с урогенитальной инфекцией. [7] Было доказано, что риск развития преэклампсии более высок у женщин серонегативных до беременности в отношении вирусных инфекций. Риск развития гипертензивных состояний, индуцированных беременностью, значительно повышен в присутствии вирусов группы герпеса [10].

Для подростковой беременности, которая осложнилась преэклампсией, характерны наличие в анамнезе воспалительных заболеваний матки, придатков, инфекций, передаваемых половым путем, и отсутствие полноценного лечения. Пациентки с преэклампсией позднего репродуктивного периода перенесли до беременности 5-6 и более соматических и инфекционно-воспалительных заболеваний [9]. Установлено, что в среднем у каждой из погибших женщин имелось по 2–3 соматических заболеваний (сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем), которые при жизни иногда не были выявлены. [8]. Риск развития преэклампсии может возникнуть практически у каждой беременной. Вероятность развития преэклампсии связана с количеством и сочетанием факторов риска развития этого синдрома комплекса у одной беременной.

Основными клиническими признаками преэклампсии являются: связанная с беременностью повышение артериального давления выше 140/90 мм рт. ст, и протеинурия выше 300 мг / сутки после 20 недель беременности [53]. Преэклампсия и эклампсия представляют собой генерализованный и длительный процесс, который может развиваться во все периоды беременности.

Целью исследования было определение предикторов развития преэклампсии у жительниц г.Семей.

Материалы и методы

В обсервационном когортном исследовании приняли участие беременные женщины, с отягощённым акушерским анамнезом, которые находились под наблюдением в первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) и «Перинатальном Центре г.Семей в период с 2018 по 2019 годы. *Критерии включения:* добровольное согласие на участие в исследовании, проживание в городе Семей, отягощённый акушерский анамнез, преэклампсия при предыдущей беременности, возраст старше 40 лет, первая беременность, многоплодная беременность, семейный анамнез, воспалительные заболевания мочеполовой системы, экстрагенитальная патология. *Критерии исключения:* отказ от участия в исследовании, проживание в другом регионе, нормальное протекание беременности, отсутствие экстрагенитальной патологии, отсутствие отягощённого акушерского анамнеза, психические расстройства.

Расчет выборки проводился с помощью программы Epi Info 3.5.4. Выборка была сформирована методом генерации случайных чисел, были отобраны 188 беременных женщин, давшие добровольное согласие на участие в исследовании и находящихся под наблюдением в медицинских учреждениях г.Семей. Было получено согласие на проведение исследования и дальнейшую публикацию результатов от руководства КГКП «Перинатальный Центр г.Семей», КГП на ПХВ «Поликлиника №1»; «Поликлиника №2»; «Поликлиника №3» города Семей.

В протокол исследования были включены все факторы риска развития преэклампсии, согласно международным данным. Результаты представлены абсолютными числами и процентами, а также средним и его 95% доверительным интервалом и стандартным

отклонением. Для проверки гипотезы о наличии статистической взаимосвязи между переменными использовался критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2). Перед началом исследования получено одобрение этического комитета (Протокол №3, от 30.10.2018 ГМУ г.Семей). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS (Версия 20.0 для Windows).

Результаты

Средний возраст женщин был 28,8 (95%ДИ:27,9-29,7) лет $CO=5,93$. Самой молодой участнице исследования было 17 лет, самой старшей 42 года. На рисунке 1 представлено распределение участниц исследования по возрастным группам.

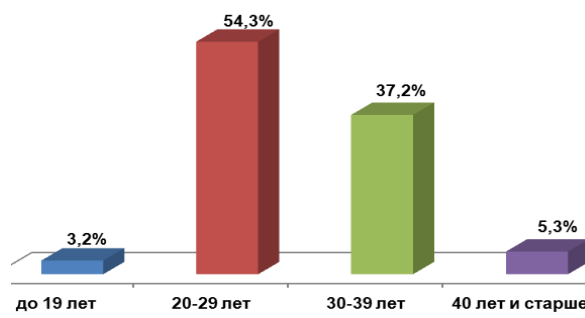


Рисунок 1. Распределение участниц исследования по возрастным группам.
(Figure 1. Distribution of participants by age group).

Как видно из рисунка 1, большую часть участниц исследования составили женщины возрастной группы 20-29 лет 54,3% (n=102), женщины возрастной группы 30-39 лет составили 37,2% (n=70), женщины 40 лет и старше составили 5,3% (n=10), женщины до 19 лет составили 3,2% (n=6).

По национальному составу 75,5% (n=142) были казашки, 10,6% (n=20) были русские, представительницы другой национальности составили 13,8% (n=26) человек. У 17,0% (n=32) участниц исследования в анамнезе была диагностирована преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия либо эклампсия. При этом у 22,3% (n=42) женщин были родственницы первой линии (мать, бабушка, родная сестра) с гипертензией во время беременности (преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия или эклампсия в анамнезе).

Среди участниц исследования у 10,6% (n=20) в анамнезе были хронические заболевания сердечно-сосудистой системы с нарушением кровообращения, также 10,6% (n=20) отметили в анамнезе болезни почек, в особенности, сопровождающиеся артериальной гипертензией (хронический пиелонефрит, гломерулонефрит, поликистоз почек). Сахарный диабет был диагностирован у 2,1% (n=4) участниц исследования. Среди участниц исследования 7,4% (n=14) человек принимали когда-либо «Допегит» (Будапешт, Венгрия). Для 34,0% (n=64) женщин данная беременность была первой, у 47,9% (n=90) женщин был интервал между предыдущей беременностью, у 18,1% (n=34) женщин интервала между предыдущей и настоящей беременностью не было. Многоплодная беременность была у 1,1% (n=2) участниц исследования. Резус конфликт был диагностирован у 5,3% (n=10) человек. В

послеродовом периоде у 67,0% (n=126) человек была диагностирована железодефицитная анемия (ЖДА).

Средний срок беременности был равен 38,3 (95%ДИ:37,8-38,8) неделям СО=3,61. Минимальный срок беременности был 16 недель, максимальный срок 41 неделя. Чуть больше половины участниц 51,1% (n=96) исследования имели осложнения во время родов, в послеродовом периоде. Преэклампсия была

диагностирована у 3,2% (n=6) участниц исследования. Средний возраст женщин с преэклампсией был 34,3 (95%ДИ:30,4-38,2) лет СО=3,72, самой молодой роженицы с преэклампсией было 31 год, самой старшей 39 лет.

В таблице 1 представлены данные о связи факторов риска и развития преэклампсии у участниц нашего исследования.

Таблица 1.

Факторы риска развития преэклампсии у участниц исследования.

(Risk factors of preeclampsia for study participants).

| Переменные | Значение |
|---|--------------------------------|
| Возраст | $\chi^2=8,367$, df=2, p=0,015 |
| Национальность | $\chi^2=6,167$, df=2, p=0,046 |
| Преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия либо эклампсия в анамнезе | $\chi^2=10,82$, df=1, p=0,001 |
| Родственницы первой линии с гипертензией во время беременности | $\chi^2=0,432$, df=1, p=0,511 |
| Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы | $\chi^2=0,738$, df=1, p=0,390 |
| Болезни почек в анамнезе | $\chi^2=0,738$, df=1, p=0,390 |
| Сахарный диабет | $\chi^2=0,135$, df=1, p=0,714 |
| Принимали допегита в анамнезе | $\chi^2=6,026$, df=1, p=0,014 |
| Первая беременность | $\chi^2=3,225$, df=1, p=0,073 |
| Наличие интервала между предыдущей беременностью | $\chi^2=6,749$, df=2, p=0,034 |
| Многоплодная беременность | $\chi^2=0,067$, df=1, p=0,796 |
| Резус конфликт | $\chi^2=0,348$, df=1, p=0,555 |

Обсуждение результатов

Преэклампсия как одна из самых опасных осложнений в акушерской практике сопровождается высокой материнской и перинатальной смертностью. Материнская смертность от преэклампсии колеблется от 2 до 14% без учета таких сопутствующих осложнений, как массивная кровопотеря, шок, отек легких, острая почечная и печеночная недостаточность. [17]. По некоторым источникам к группе высокого риска по развитию преэклампсии относятся нерожавшие женщины, беременные старшего возраста, наличие гипертензии и сахарного диабета в анамнезе. [19]

В последние десятилетия в связи с широким спектром социальных и культурных детерминант резко изменился возраст матери при рождении ребенка. Например, в Италии средний возраст рожениц вырос с 25,2 лет в 1981 году до 31,7 в 2015 году. [37]. Такая же тенденция наблюдается во многих развитых странах мира, таких как США или Китай. [29, 46, 50] При этом наблюдается параллельное снижение рождаемости в юном возрасте, так уровень рождаемости среди подростков в США с 1991 года снизился на 61% [29]. Обе эти возрастные группы подвержены риску развития осложнений во время беременности и родов. Матери-подростки имеют более высокий риск преждевременных родов, низкий вес ребенка при рождении, низкий балл ребенка по шкале Апгар и послеродовую смертность. [27]. Обусловлена ли эта связь с биологической незрелостью, социально-экономическими, поведенческими факторами или отсутствием доступа к высококачественному дородовому уходу, по-прежнему остается предметом многочисленных дискуссий. [23,38,41]

С другой стороны, позднее деторождение влечет за собой повышенный риск материнских и акушерских осложнений. Забота о «возрастной первородящей» была впервые опубликована в 1950 году. [52] С тех пор

проведено множество исследований о влиянии возраста на результаты родов. В большинстве исследований сообщается о связи между старшим материнским возрастом и преждевременными родами, низким весом ребенка при рождении, перинатальной смертью и кесаревым сечением. [16, 26, 31, 32, 34, 36] Однако есть исследования, которые не выявили неблагоприятные исходы у беременных старших возрастных групп. [33, 35, 46, 51]. А появляющаяся третья категория исследований даже демонстрирует положительные результаты, примером чего является недавнее ретроспективное исследование в Китае, которое показало более низкий риск неблагоприятных исходов женщин старших возрастных групп.[46] Влияние предполагаемых социальных и экономических преимуществ беременных женщин старшего возраста, перевешивающих биологическую уязвимость, которое отстаивают некоторые ученые, все еще нуждается в окончательном доказательстве. Однако следует отметить, что, хотя младенцы, рожденные от матерей старше 40 лет, чаще всего нуждаются в интенсивной неонатальной помощи, эти беременности, как правило, связаны с улучшением результатов перинатальной помощи с течением времени.[20, 22]

Одной из задач нашего исследования было изучение влияния возраста на развитие преэклампсии. Нами была выявлена статистически значимая взаимосвязь между возрастом и развитием преэклампсии ($\chi^2=8,367$, df=2, p=0,015).

Заболеваемость преэклампсией во всем мире варьирует в разных пределах в зависимости от изучаемой популяции. Она также отличается между различными этническими группами, от одной страны к другой и даже от одного региона к другому в пределах одной и той же страны. [15] Например, во Франции

частота преэклампсии у нерожавших женщин регистрировалась в 1-3%, у женщин с многоплодной беременностью частота варьировала от 0,5 до 1,5%. [28]. В Испании частота составляла от 1 до 2%. [25] В англосаксонских странах заболеваемость колеблется от 3 до 7% у первородящих и от 1 до 3% у женщин с многоплодной беременностью. В Африке распространенность преэклампсии составляла около 25% [30]. Частота преэклампсии в Африке к югу от Сахары составила 44%. [18] Согласно данным нашего исследования, существует статистически значимая взаимосвязь между национальностью и развитием преэклампсии. ($\chi^2=6,167$, $df=2$, $p=0,046$)

Важным фактором риска развития преэклампсии является наличие в анамнезе артериальной гипертензии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в структуре материнской смертности доля гипертензивного синдрома составляет 20-30%, ежегодно во всем мире более 50 тыс. женщин погибают в период беременности из-за осложнений, связанных с артериальной гипертензией у матери [2, 5, 24]. Артериальная гипертензия во время беременности классифицируется на четыре категории: гестационная гипертензия, преэклампсия-эклампсия, хроническая гипертензия, преэклампсия развитая вследствие имеющейся артериальной гипертензии. [14] Диагностика артериальной гипертензии во время беременности в целом зависит от гестационного возраста. При этом отличить преэклампсию от других причин артериальной гипертензии может быть сложной задачей, но это очень важно для здоровья ребенка и материнских исходов. [13]

Как уже говорилось выше, преэклампсия ставится на основе артериальной гипертензии выше 140/90 мм рт.ст., протеинурии больше 0,3 г., или органной дисфункции, определяемой снижением количества тромбоцитов менее 100 000 мм^3 , повышением уровня креатинина более 1,1 мг/дл, застойной сердечной недостаточностью, трансамината или неврологической симптоматики. [13]

Иммунологические и генетические факторы, приводящие к системной эндотелиальной дисфункции, нарушению кровообращения, могут привести к гипоперфузии, гипоксемии и ишемии плаценты. Поздняя преэклампсия (распространенность 5%) наступает через 48 часов после родов. Ранняя преэклампсия, которая развивается в сроке до 34 недель беременности, имеет тенденцию к более тяжелому течению. Основная терапия – это срочное родоразрешение, однако в отдельных случаях может быть применено консервативное лечение, особенно если это состояние возникает на ранних сроках беременности (тем самым обеспечивается максимальное время для созревания плода).

Пациентам с легкой и умеренной артериальной гипертензией, с систолическим артериальным давлением (АД) от 140 до 150 мм рт.ст. и диастолическим АД от 90 до 100 мм рт.ст., назначают пероральные гипотензивные препараты. Мета-анализ показал, что гипотензивная терапия снижает частоту развития тяжелой артериальной гипертензии на 50%. При этом не выявлено различия в показателях отслойки

плаценты, задержки внутриутробного развития, преэклампсии или недоношенности. [11, 40, 43]

Острая тяжелая артериальная гипертензия диагностируется при повышении систолического АД выше 160 и диастолического АД выше 100 мм рт.ст. В этой ситуации терапия предусматривает внутривенное введение лекарственных средств и достижение целевых цифр АД от 140/90 до 155/105 мм рт.ст. Обычно назначают такие гипотензивные препараты как лабеталол, гидралазин и нифедипин. Если целевые цифры АД не достигнуты, назначают нитропруссид, но в крайнем случае, из-за риска отравления плода цианидом. Пациенты с артериальной гипертензией должны находиться под постоянным наблюдением и еженедельно проходить лабораторные исследования, включая анализ мочи, развернутый анализ крови, уровень креатинина и функцию печени. [21]

Хроническая артериальная гипертензия диагностируется при артериальном давлении выше 140/90 мм рт.ст., которая была зарегистрирована до беременности и до 20 недельного гестационного срока. Частота этого расстройства выше у женщин старшего возраста и беременных страдающих ожирением. [48] Хроническая гипертензия увеличивает риск развития преэклампсии, отслойки плаценты, недоношенности, задержки внутриутробного развития и врожденных пороков сердца у плода. [45, 47, 49] Тяжелая хроническая гипертензия может привести к инсульту, сердечной недостаточности, острой почечной недостаточности, гипертонической энцефалопатии. Пациентки из группы риска должны быть обследованы до наступления беременности, и все тератогенные препараты, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), должны быть заменены до зачатия. [12] Метилдопа, диуретики, лабеталол, блокаторы кальциевых каналов и гидралазин считаются безопасными гипотензивными препаратами при беременности. [21]

Установление диагноза преэклампсии, вследствие хронической артериальной гипертензии, может быть затруднено. Это состояние следует заподозрить у женщин, у которых наблюдается внезапное повышение АД и протеинурия, или у которых развивается трансаминит или тромбоцитопения.

Наше исследование подтвердило многие литературные данные [18, 19, 24, 42, 45] о существовании связи между наличием хронической артериальной гипертензии и развитием преэклампсии. Была выявлена статистически значимая взаимосвязь между наличием хронической артериальной гипертензии и развитием преэклампсии ($\chi^2=10,82$, $df=1$, $p=0,001$)

Американский колледж акушеров и гинекологов отметил, что одним из факторов риска развития преэклампсии является наличие интервала между предыдущей беременностью 10 и более лет. [13, 14] Возможно, в данной ситуации конфаундером является возраст при повторной беременности. Для участниц нашего исследования наличие интервала между предыдущей беременностью стало одним из факторов риска развития преэклампсии. Нами установлена статистически значимая взаимосвязь между интервалом беременности и развитием преэклампсии ($\chi^2=6,749$, $df=2$, $p=0,034$).

Метилдопа относится к классу В по уровню доказательности в отношении лечения артериальной гипертензии при беременности. «Допегит» (Будапешт, Венгрия) является патентованным международным названием препараты метилдопы. Согласно данным нашего исследования прием «Допегита» (Будапешт, Венгрия) в анамнезе является статистически значимым фактором риска развития преэклампсии ($\chi^2=6,026$, $df=1$, $p=0,014$). Возможно, это является косвенным подтверждением наличия преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии либо эклампсия в анамнезе.

У участниц нашего исследования не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между такими предикторами развития преэклампсии как семейный анамнез ($\chi^2=0,432$, $df=1$, $p=0,511$), хронические заболевания сердечно-сосудистой системы ($\chi^2=0,738$, $df=1$, $p=0,390$), болезни почек в анамнезе ($\chi^2=0,738$, $df=1$, $p=0,390$), сахарный диабет ($\chi^2=0,135$, $df=1$, $p=0,714$), первая беременность ($\chi^2=3,225$, $df=1$, $p=0,073$), многоплодная беременность ($\chi^2=0,067$, $df=1$, $p=0,796$), резус конфликт ($\chi^2=0,348$, $df=1$, $p=0,555$).

Наше исследование имеет некоторые ограничения, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Исследование охватывает только город Семей, поэтому экстраполировать данные на генеральную совокупность надо с большой осторожностью. В протоколе исследования были учтены все факторы риска, изученные во многих исследованиях, однако из-за отсутствия некоторых данных в картах наблюдения беременных, эти переменные не вошли в статистический анализ. За период наблюдения такой значимый фактор как протеинурия во время беременности не была выявлена ни у одной из участниц исследования. Но, несмотря на данные ограничения, наше исследование имеет достоинства. Это когортное наблюдательное исследование, при котором, проводилось наблюдение за течением беременности женщин из группы риска с момента взятия на диспансерное наблюдение до родоразрешения, с учетом исхода родов.

Выводы

К факторам риска развития преэклампсии относятся: возраст, первая беременность, многоплодная беременность, отягченный акушерско-гинекологический анамнез, воспалительные заболевания мочеполовой системы, ожирение, прегестационный сахарный диабет, хроническая гипертензия в анамнезе и семейный анамнез преэклампсии. Для жительниц г.Семей основными факторами риска развития преэклампсии стали возраст, национальность, преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия либо эклампсия в анамнезе, наличие интервала между предыдущей беременностью, прием «Допегита» в анамнезе.

Вклад авторов:

Шалгаумбаева Г.М. - корреспондирующий автор, статистическая обработка полученных данных

Слэмханова Н.С. – поиск и отбор статей для включения в статью

Нургазина А.С. - разработка концепции исследования и дизайна исследования

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, а также, что ни одна часть данной статьи не была опубликована в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах. Результаты данного исследования публикуются впервые.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Литература:

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: МЕД пресс-информ, 2008. 272 с.
2. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Мурашко Л.Е. и др. Артериальная гипертензия беременных: диагностика, тактика ведения и подходы к лечению // Лечащий врач. 2006. № 3. С. 25-8.
3. Курочка М.П. Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, №2. С. 230–234.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М.: МИА, 2006. 448 с.
5. Манухин И.Б., Маркова Е.В., Маркова Л.И., Стрюк Р.И. Комбинированная низкодозовая антигипертензивная терапия у беременных с артериальной гипертензией и гестозом // Кардиология. 2012. № 1. С.32–38
6. Нецевская М.А. Клинико-иммунологические критерии прогнозирования гестоза: дис.... канд. мед. наук. Москва, 2000. 234 с.
7. Пестрикова Т.Ю., Блощинская И.А., Юрасова Е.А., Витко Н.Ю. Патогенетические аспекты гестоза у беременных с воспалительной патологией гениталий // Проблемы беременности. 2001. № 3. С. 57–58.
8. Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность. СПб.: МАПО, 2005. 208 с.
9. Сидорова И.С. Гестоз. М.: Медицина, 2003. 416с.
10. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. 576 с.
11. Abalos E., Duley L., Steyn D.W. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy // Cochrane Database Syst Rev 2014; (2):CD002252.
12. Al-Maawali A., Walfisch A., Koren G. Taking angiotensin converting enzyme inhibitors during pregnancy: is it safe? // Can Fam Physician 2012;58(1):49-51
13. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy // Obstet Gynecol. 2013;122(5):1122-31. Available at: [https://www.acog.org/~media/Task%20Force%20and%20Work%20Group%20Reports/public/Hypertension in Pregnancy.pdf](https://www.acog.org/~media/Task%20Force%20and%20Work%20Group%20Reports/public/Hypertension%20in%20Pregnancy.pdf) (дата обращения: 15.08.2018)
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preeclampsia and high blood pressure during pregnancy [Internet]. Available at: <https://www.acog.org/Patients/FAQs/Preeclampsia-and-High-Blood-Pressure-During-Pregnancy> [cited 2017.10.17]
15. Ananth C.V., Keyes K.M., Wapner R.J. Preeclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-

period-cohort analysis // *Br Med J. BMJ.* 2013 Nov 7; 347: f6564. PubMed | Google Scholar

16. *Astolfi P., Zonta L.A.* Delayed maternity and risk at delivery // *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2002;16:67–72.

17. *Backes C.H., Markham K., Moorehead P., Cordero L., Nankervis C.A., Giannone P.J.* Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. // *J Pregnancy*;2011:214365

18. *Baragoua S., Goeh-Akueb E., Piob M., Afassinoub Y.M., Attaa B.* Hypertension and pregnancy in Lome (sub-Saharan Africa): Epidemiology, diagnosis and risk factors // *Ann Cardiol Angeiol.* 2014; 63(3):145-150. PubMed | Google Scholar

19. *Bartsch E., Medcalf K.E., Park A.L., Ray J.G.* Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies // *Br Med J.* 2016 Apr 19; 353: i1753. PubMed | Google Scholar

20. *Battin M., Sadler L., Australia, Network NZN.* Neonatal intensive care utilization and neonatal outcome of infants born to women aged 40 years and over in New Zealand // *Acta Paediatr.* 2010; 99:219–24

21. *Brown C.M., Garovic V.D.* Drug treatment of hypertension in pregnancy. // *Drugs* 2014; 74 (3):283-96.

22. *Carolan M.* Maternal age ≥ 45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. // *Midwifery.* 2013; 29:479–89.

23. *Chen X.K., Wen S.W., Fleming N., Demissie K., Rhoads G.G., Walker M.* Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study // *Int J Epidemiol.* 2007; 36:368–73.

24. *Clívaz Mariotti L., Saudan P., Landau Cahana R., Pechere-Bertschi A.* Hypertension in pregnancy // *Rev. Med. Suisse.* 2007; 3(124): P. 2015–2016.

25. *Curiel-Balsera E., Prieto-Palomino M.A., Mu'noz-Bono J., Ruiz de Elvira M.J., Galeas J.L., Quesada García G.* Analysis of maternal morbidity and mortality among patients admitted to obstetric intensive care with severe preeclampsia, eclampsia or HELLP syndrome // *Med Intensiva.* 2011; 35(8): 478483. PubMed | Google Scholar

26. *Dietl A., Cupisti S., Beckmann M.W., Schwab M., Zollner U.* Pregnancy and obstetrical outcomes in women over 40 years of age // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75:827–32.

27. *Gibbs C.M., Wendt A., Peters S., Hogue C.J.* The impact of early age at first childbirth on maternal and infant health. // *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012; 26 (Suppl 1):259-84.

28. *Goffinet F.* Epidemiology // *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010; 29(3): 7-12. [PubMed.]

29. *Hamilton B.E., Martin J.A., Osterman M.J.K., Curtin S.C., Matthews T.J.* Births: final data for 2014. // *Natl Vital Stat Rep.* 2015; 64:1–64

30. *Harioly N., Rasolonjatovo T.Y., Randriambololona A.M., Ranoaritiana D.B., Andrianjatovo J.J., Randriamiarana J.M.* Profil épidémiologique des pré-éclampsies et des éclampsies admises à la réanimation des adultes de la maternité de Befelatanana // *Rev Anest Réa Méd Urg.* 2009; 1(3): 22-24.

31. *Huang L., Sauve R., Birkett N., Fergusson D., van Walraven C.* Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review // *CMAJ.* 2008;178:165-72

32. *Jolly M., Sebire N., Harris J., Robinson S., Regan L.* The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older // *Hum Reprod.* 2000; 15:2433-7.

33. *Kanungo J., James A., McMillan D., Lodha A., Faucher D., Lee S.K., et al.* Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates: a social paradox? // *Obstet Gynecol.* 2011; 118:872-7.

34. *Kenny L.C., Lavender T., McNamee R., O'Neill S.M., Mills T., Khashan A.S.* Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort // *PLoS One.* 2013;8:e56583.

35. *Khalil A., Syngelaki A., Maiz N., Zinevich Y., Nicolaides K.H.* Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42:634–43.

36. *Laopaiboon M., Lumbiganon P., Intarut N., Mori R., Ganchimeg T., Vogel J.P., et al.* Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment // *BJOG.* 2014;121 (Suppl 1):49–56

37. *Loghi M., Crialesi R.* La salute riproduttiva della donna. Roma: Istituto Nazionale di Statistica. 2017. 115p.

38. *Londero A.P., Bertozzi S., Fruscalzo A., Driul L., Marchesoni D.* Ultrasonographic assessment of cervix size and its correlation with female characteristics, pregnancy, bmi, and other anthropometric features // *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 283:545-50.

39. *Londero A.P., Rossetti E, Pittini C., Cagnacci A., Driul L.* Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study // *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2019; 19:261 <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2400-x>

40. *Magee L.A., Ornstein M.P., von Dadelszen P.* Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy // *BMJ.* 1999; 318 (7194):1332-6

41. *Malabarey O.T., Balayla J., Klam S.L., Shrim A., Abenham H.A.* Pregnancies in young adolescent mothers: a population-based study on 37 million births // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25:98–102

42. *Mulla Z.D., Nuwayhid B.S., Garcia K.M. et al.* Risk factors for a prolonged length of stay in women hospitalized for preeclampsia in Texas // *Hypertens Pregnancy.* 2010; 29 (1): 54–68.

43. *Muntner P., Bowling C.B., Shimbo D.* Systolic blood pressure goals to reduce cardiovascular disease among older adults. // *Am J Med Sci* 2014;348 (2):129-34

44. *Poon L.C., Shennan A, Hyett J.A., et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention // *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145 (suppl 1): 1–33.

45. *Ramakrishnan A., Lee L.J., Mitchell L.E., Agopian A.J.* Maternal hypertension during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and meta-analysis // *Pediatr Cardiol* 2015;36 (7):1442-51

46. *Shan D., Qiu P.Y., Wu Y.X., Chen Q., Li A.L., Ramadoss S., et al.* Pregnancy outcomes in women of advanced maternal age: a retrospective cohort study from China // *Sci Rep.* 2018; 8:12239

47. *Sibai B.M.* Chronic hypertension in pregnancy. // *Obstet Gynecol.* 2002; 100 (2):369-77.

48. *Sibai B.M.* Treatment of hypertension in pregnant women. // *N Engl J Med* 1996; 335 (4):257-65

49. Sibai B.M., Caritas S.N., Hauth J.C., MacPherson C., VanDorsten J.P., Klebanoff M., et al. Preterm delivery in women with preeclampsia or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network // *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 (6):1520-4.

50. Sobotka T. Post-transitional fertility: childbearing postponement and the shift to low and unstable fertility levels. Vienna: Vienna Institute of Demography Working Papers 01/2017. 2017.

51. Wang Y., Tanbo T., Abyholm T., Henriksen T. The impact of advanced maternal age and parity on obstetric and perinatal outcomes in singleton gestations // *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284:31-7.

52. Waters E.G., Wager H.P. Pregnancy and labour experiences of elderly primigravidae // *J Mich State Med Soc*. 1950; 49:435-9.

53. Winer N., Tsasaris V. État des connaissances: prise en charge thérapeutique de la pré-éclampsie // *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2008; 37 (1): 5-15

References:

1. Ajlamazjan J. K., Mozgovaja E. V. *Gestoz: teoriya i praktika* [Gestosis: theory and practice]. Moscow: MED press-inform, Publ., 2008. 272 p. [in Russian]

2. Vertkin A.L., Tkacheva O.N., Murashko L.E. i dr. Arterialnaya gipertonija beremennykh: diagnostika, taktika vedeniya i podkhody k lecheniyu [Arterial hypertension in pregnant women: diagnosis, management tactics and treatment approaches] *Lechashhii vrach* [Attending physician]. 2006, 3, pp. 25-8. [in Russian].

3. Kurochka M. P. Analiz faktorov riska preeklampsii i eklampsii v sluchayakh materinskikh smertej [Analysis of preeclampsia and eclampsia risk factors in cases of maternal death]. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research]. 2013. Vol. 9, № 2. pp. 230-234 [in Russian]

4. Makacarija A.D., Bidadze V.O., Akinshina S.V. *Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta v akusherstve* [Syndrome of a systemic inflammatory response in obstetrics]. Moscow: MIA Publ., 2006. 448 p. [in Russian]

5. Manukhin I.B., Markova E.V., Markova L.I., Stryuk R.I. Kombinirovannaya nizkodozovaya antigipertenzivnaya terapiya u beremennykh s arterialnoj gipertoniej i gestozom [Combined low-dose antihypertensive therapy in pregnant women with arterial hypertension and gestosis]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2012, 1, pp.32-38 [in Russian]

6. Neceevskaja M. A. *Kliniko-immunologicheskie kriterii prognozirovaniya gestoza (avtoref. dis. kand. med. nauk)*. [Clinical and immunological criteria for predicting of gestosis. Diss of Cand of med scien]. Moscow, 2000. 34 p. [in Russian]

7. Pestrikova T.Ju., Bloshhinskaja I. A., Jurasova E. A., Vitko N. Ju. Patogeneticheskie aspekty gestoza u beremennykh s vospalitel'noj patologiej genitalij [Pathogenetic aspects of gestosis in pregnant women with inflammatory pathology of the genitals]. *Problemy beremennosti* [Pregnancy problems] 2001. № 3. P. 57-58. [in Russian]

8. Repina M.A. *Preeklampsiya i materinskaya smertnost* [Preeclampsia and maternal mortality]. SPb.: MAPO, Publ.2005. 208 p. [in Russian]

9. Sidorova I. S. *Gestoz* [Gestosis] Moscow: Medicina Publ., 2003. 416 p. [in Russian]

10. Suhij G.T., Murashko L.E. *Preeklampsya* [Preeclampsia] M.: GEOTAR-Media, 2010. 576 p. [in Russian]

11. Abalos E., Duley L., Steyn D.W. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (2):CD002252.

12. Al-Maawali A., Walfisch A., Koren G. Taking angiotensin-converting enzyme inhibitors during pregnancy: is it safe? *Can Fam Physician*. 2012;58(1):49-51

13. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-31. Available at: [https://www.acog.org/~media/Task%20Force%20and%20Work%20Group%20Reports/public/Hypertension in Pregnancy.pdf](https://www.acog.org/~media/Task%20Force%20and%20Work%20Group%20Reports/public/Hypertension%20in%20Pregnancy.pdf) (accessed: 15.08.2018)

14. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Preeclampsia and high blood pressure during pregnancy* [Internet]. Available at: <https://www.acog.org/Patients/FAQs/Preeclampsia-and-High-Blood-Pressure-During-Pregnancy> [cited 2017.10.17]

15. Ananth C.V., Keyes K.M., Wapner R.J. Preeclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *Br Med J. BMJ*. 2013 Nov 7; 347: f6564. PubMed | Google Scholar

16. Astolfi P., Zonta L.A. Delayed maternity and risk at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002;16:67-72.

17. Backes C.H., Markham K., Moorehead P., Cordero L., Nankervis C.A., Giannone P.J. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy*. 2011;2011:214365

18. Baragoua S., Goeh-Akueb E., Piob M., Afassinoub Y.M., Attaa B. Hypertension and pregnancy in Lome (sub-Saharan Africa): Epidemiology, diagnosis and risk factors. *Ann Cardiol Angeiol*. 2014; 63(3): 145-150. PubMed | Google Scholar

19. Bartsch E., Medcalf K.E., Park A.L., Ray J.G. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *Br Med J*. 2016 Apr 19; 353: i1753. PubMed | Google Scholar

20. Battin M., Sadler L., Australia, Network NZN. Neonatal intensive care utilization and neonatal outcome of infants born to women aged 40 years and over in New Zealand. *Acta Paediatr*. 2010; 99:219-24

21. Brown C.M., Garovic V.D. Drug treatment of hypertension in pregnancy. *Drugs*. 2014; 74 (3):283-96.

22. Carolan M. Maternal age ≥ 45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. // *Midwifery*. 2013; 29:479-89.

23. Chen X.K., Wen S.W., Fleming N., Demissie K., Rhoads G.G., Walker M. Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2007; 36:368-73.

24. Clivaz Mariotti L., Saudan P., Landau Cahana R., Pechere-Bertschi A. Hypertension in pregnancy. *Rev. Med. Suisse*. 2007; 3(124): P. 2015-2016

25. Curiel-Balsera E., Prieto-Palomino M.A., Mu'noz-Bono J, Ruiz de Elvira MJ, Galeas JL, Quesada García G. Analysis of maternal morbidity and mortality among patients admitted to obstetric intensive care with severe preeclampsia, eclampsia or HELLP syndrome. *Med Intensiva*. 2011; 35(8): 478483. PubMed |Google Scholar
26. Dietl A., Cupisti S., Beckmann M.W., Schwab M, Zollner U. Pregnancy and obstetrical outcomes in women over 40 years of age. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75:827–32.
27. Gibbs C.M., Wendt A., Peters S. The impact of early age at first childbirth on maternal and infant health. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012; 26 (Suppl 1):259-84.
28. Goffinet F. Epidemiology. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010; 29(3): 7-12. [PubMed.]
29. Hamilton B.E., Martin J.A., Osterman M.J., Curtin S.C., Matthews T.J. Births: final data for 2014. *Natl Vital Stat Rep*. 2015; 64:1–64
30. Harioly N., Rasolonjatovo T.Y., Randriambolona A.M., Ranoaritiana D.B., Andrianjatovo J.J., Randriamiarana J.M. Profil épidémiologique des pré-éclampsies et des éclampsies admises à la réanimation des adultes de la maternité de Befelatanana. *Rev Anest Réa Méd Urg*. 2009; 1(3): 22-24.
31. Huang L., Sauve R., Birkett N., Fergusson D., van Walraven C. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ*. 2008;178:165-72
32. Jolly M., Sebire N., Harris J., Robinson S., Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod*. 2000; 15:2433-7.
33. Kanungo J., James A., McMillan D., Lodha A., Faucher D., Lee S.K., et al. Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates: a social paradox? *Obstet Gynecol*. 2011; 118:872-7.
34. Kenny L.C., Lavender T., McNamee R., O'Neill S.M., Mills T., Khashan A.S. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One*. 2013;8:e56583.
35. Khalil A., Syngelaki A., Maiz N., Zinevich Y., Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 42:634–43.
36. Laopaiboon M., Lumbiganon P., Intarut N., Mori R., Ganchimeg T., Vogel J.P., et al. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG*. 2014;121 (Suppl 1):49–56
37. Loghi M., Cialesi R. *La salute riproduttiva della donna*. Roma: Istituto Nazionale di Statistica. 2017. 115p.
38. Londero A.P., Bertozzi S., Fruscalzo A., Driul L., Marchesoni D. Ultrasonographic assessment of cervix size and its correlation with female characteristics, pregnancy, bmi, and other anthropometric features. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 283:545-50.
39. Londero A.P., Rossetti E, Pittini C., Cagnacci A., Driul L. Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019; 19:261 <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2400-x>
40. Magee L.A., Ornstein M.P., von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ*. 1999; 318 (7194):1332-6
41. Malabarey O.T., Balayla J., Klam S.L., Shrim A., Abenhaim H.A. Pregnancies in young adolescent mothers: a population-based study on 37 million births. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25:98–102
42. Mulla Z. D., Nuwayhid B. S., Garcia K. M. et al. Risk factors for a prolonged length of stay in women hospitalized for preeclampsia in Texas. *Hypertens Pregnancy*. 2010; 29 (1): 54–68.
43. Muntner P., Bowling C.B., Shimbo D. Systolic blood pressure goals to reduce cardiovascular disease among older adults. *Am J Med Sci*. 2014;348 (2):129-34
44. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019; 145 (suppl 1): 1–33.
45. Ramakrishnan A, Lee L.J., Mitchell L.E., Agopian A.J. Maternal hypertension during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Cardiol*. 2015;36 (7):1442-51
46. Shan D., Qiu P.Y., Wu Y.X., Chen Q., Li A.L., Ramadoss S., et al. Pregnancy outcomes in women of advanced maternal age: a retrospective cohort study from China. *Sci Rep*. 2018; 8:12239
47. Sibai B.M. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002; 100 (2):369-77.
48. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med*. 1996; 335 (4):257-65
49. Sibai B.M., Caritas S.N., Hauth J.C., MacPherson C., VanDorsten J.P., Klebanoff M., et al. Preterm delivery in women with preeclampsia or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183 (6):1520-4.
50. Sobotka T. *Post-transitional fertility: childbearing postponement and the shift to low and unstable fertility levels*. Vienna: Vienna Institute of Demography Working Papers 01. 2017.
51. Wang Y., Tanbo T., Abyholm T., Henriksen T. The impact of advanced maternal age and parity on obstetric and perinatal outcomes in singleton gestations. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284:31–7.
52. Waters E.G., Wager H.P. Pregnancy and labour experiences of elderly primigravidas. *J Mich State Med Soc*. 1950; 49:435–9.
53. Winer N., Tsasaris V. État des connaissances: prise en charge thérapeutique de la pré-éclampsie. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2008; 37 (1): 5-15

Контактная информация:

Шалгумбаева Гультяр Металловна – PhD, ассистент кафедры семейной медицины НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 072400, г. Семей, ул. Утепбаева 3-30.

Телефон: +77055302561

E-mail: gul6868@mail.ru

Получена: 13 января 2020 / Принята: 16 марта 2020 / Опубликовано online: 30 апреля 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.014

УДК 616.36-008.51-072-053.31(574-25)

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА С ЗАТЯЖНОЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХОЙ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ГОРОДЕ АЛМАТЫ

Жаннат В. Ракишева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5345>

Ержан Б. Сералин²

¹ Казахский медицинский университет непрерывного образования,
г. Алматы, Республика Казахстан;

² Детская городская клиническая инфекционная больница,
г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Распространенность и этиологические факторы затяжной неонатальной желтухи зависят от многих причин: социально-экономическое положение страны, национальная и половая принадлежность, отягощенный семейный анамнез, экология итд. Затяжная неонатальная желтуха мультифакторное пограничное состояние с неблагоприятным прогнозом при отягощенном анамнезе, дети с данным заболеванием нуждаются в динамическом наблюдении педиатра и узких специалистов.

Цель: Изучить клинический портрет пациента с затяжной желтухой неонатального периода на примере Детской Городской Клинической Инфекционной Больницы г. Алматы (ДГКИБ).

Материалы и методы исследования: Представлен результат когортного ретроспективного анализа 405 историй болезни детей первого года жизни, находившихся на стационарном лечении в Детской Городской Клинической Инфекционной Больнице с января по декабрь 2018 года с диагнозом «Неонатальная желтуха». Критериями включения были: доношенность, проживание в городе Алматы, возраст ребенка старше 14 дней жизни и уровень общего билирубина сыворотки > 85 мкмоль/л. Критериями исключения были: недоношенность, возраст до 14 дней жизни, сельский житель и уровень общего билирубина < 85 мкмоль/л. Были изучены данные анамнеза: пол, национальность, возраст на момент госпитализации, течение беременности и родов, семейный анамнез, уровень общего билирубина сыворотки (ОБС) на момент госпитализации, фракции общего билирубина сыворотки, биохимические маркеры синдрома цитолиза, результаты нейросонографии и ультразвукового исследования органов брюшной полости, заключение невролога. Количественные данные обрабатывались методом вариационной статистики с последующим установлением критериев отношения правдоподобия и критерия Манна-Уитни, результаты считались статистически значимыми при $p=0,045$ $p<0,05$ соответственно.

Результаты: Дети с затяжной неонатальной желтухой, родившиеся кесаревым сечением, чаще имеют патологические изменения органов брюшной полости по данным ультразвукового исследования (критерий отношения правдоподобия ($p=0,017$)). Средние значения уровня общего билирубина сыворотки (ОБС) $215,1\pm 71,5$ мкмоль/л, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП) $0,4\pm 0,9$ мкат/л, аланинаминотрансферазы (АлАТ) $0,7\pm 2,6$ мкат/л, аспартатаминотрансферазы (АсАТ) $0,6\pm 0,5$ мкат/л вызывают патологические изменения органов брюшной полости по данным ультразвукового исследования (критерий Манна-Уитни $p<0,05$). Дети с затяжной неонатальной желтухой с диапазоном среднего значения общего билирубина сыворотки крови (ОБС) $205,7\pm 82,0$ мкмоль/л чаще имеют патологические изменения головного мозга по данным нейросонографии (критерий Манна-Уитни $p<0,05$).

Выводы: Клинический портрет ребенка с затяжной неонатальной желтухой, жителя г. Алматы, выглядит следующим образом: доношенный мальчик казахской национальности, достигший $28,7\pm 10,2$ дней жизни, с дебютом заболевания с рождения, с ОБС $177,2\pm 59,5$ мкмоль/л, преимущественно за счет непрямого билирубина, с уровнем АлАТ $0,3\pm 0,9$ мкат/л, АсАт $0,5\pm 0,3$ мкат/л, и тимоловой пробой $1,7\pm 1,1$; чаще от 1 беременности и 1 родов (39% и 42% соответственно), с отягощенным антенатальным и интранатальным анамнезами (60,1% и 21,2% соответственно). Из факторов риска, приводящих к развитию патологических изменений в гепатобилиарной системе и головном мозге, можно отнести перенесенную внутриутробную гипоксию и проведение кесарево сечения. Недоступность дорогостоящих лабораторных и генетических исследований в общебольничной сети не позволяют верифицировать этиологию затяжных желтух. Дети с затяжной неонатальной желтухой требуют пристального внимания, как на уровне стационарной помощи, так и после выписки, особенно наблюдения невролога для ранней профилактики неблагоприятных исходов поражения центральной нервной системы.

Ключевые слова: затяжная неонатальная желтуха, гипербилирубинемия, нейросонография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, доношенные.

Abstract

CLINICAL PROFILE OF PATIENT WITH PROLONGED NEONATAL JAUNDICE RESIDING IN ALMATY**Zhannat V. Rakisheva**¹, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5345>**Erzhan B. Seralin**²¹ Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Republic of Kazakhstan;² Children's City Clinical Infectious Diseases Hospital, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Introduction. The prevalence and etiological factors of protracted neonatal jaundice depend on many reasons: the socio-economic situation of the country, national and gender, a burdened family history, ecology, etc. Prolonged neonatal jaundice is a multifactorial borderline disease with an unfavorable prognosis with a burdened history, children with this state need dynamic monitoring by a pediatrician and narrow specialists.

Purpose: To study the clinical portrait of a patient with chronic jaundice of the neonatal period using the example of the Children's City Clinical Infectious Diseases Hospital in Almaty city (CCCIDH).

Materials and research methods: The result of a cohort retrospective analysis of 405 case records of infants who were hospitalized in the Children's City Clinical Infectious Hospital from January to December 2018 with a diagnosis "Neonatal jaundice" is presented. The inclusion criteria were: full-term, residence in Almaty city, the age of the child over 14 days of life and the level of total serum bilirubin > 85 $\mu\text{mol/l}$. The exclusion criteria were used prematurity, the age up to 14 days of life, rural residency and the level of total serum bilirubin <85 $\mu\text{mol/l}$. Medical history data were studied: gender, nationality, age at the time of hospitalization, pregnancy and childbirth, family history, level of total serum bilirubin (TSB) at the time of hospitalization, fractions of total serum bilirubin, biochemical markers of cytotoxicity syndrome, results of neurosonography and ultrasonic scanning of abdominal cavity organs, conclusion of a neurologist. Quantitative data were processed by the method of variation statistics followed by establishment of criteria for the likelihood ratio and the Mann-Whitney criterion. The results were considered statistically significant at $p = 0.045$ $p < 0.05$, respectively.

Results: Children with prolonged neonatal jaundice who was born by caesarean section often have abnormal abdominal cavity organs according to ultrasound data (likelihood ratio criterion ($p = 0.017$)). Average values of total serum bilirubin (TSB) 215.1 ± 71.5 $\mu\text{mol/l}$, gamma-glutamyltransferase (GGT) 0.4 ± 0.9 $\mu\text{kat/l}$, alanine aminotransferase (AAT) 0.7 ± 2.6 $\mu\text{kat/l}$, aspartate aminotransferase (AcAT) 0.6 ± 0.5 $\mu\text{kat/l}$ cause pathological changes of abdominal cavity organs according to ultrasonic scanning (Mann-Whitney test, $p < 0.05$). Children with prolonged neonatal jaundice with a range of mean total serum bilirubin (TSB) of 205.7 ± 82.0 $\mu\text{mol/l}$ often have pathological changes in the brain according to neurosonography (Mann-Whitney test, $p < 0.05$).

Conclusions: The clinical profile of a child with prolonged neonatal jaundice, a resident of Almaty city, is as follows: a full-term boy of Kazakh nationality who has reached 28.7 ± 10.2 days of life, with a debut of the disease from birth, with TSB of 177.2 ± 59.5 $\mu\text{mol/l}$, mainly due to indirect bilirubin, with a level of AIAT 0.3 ± 0.9 $\mu\text{kat/l}$, AcAt 0.5 ± 0.3 $\mu\text{kat/l}$, and a thymol breakdown of 1.7 ± 1.1 ; more often from 1 pregnancy and 1 birth (39% and 42%, respectively), with burdened antenatal and intrapartum anamnesis (60.1% and 21.2%, respectively). Of the risk factors leading to the development of pathological changes in the hepatobiliary system and the brain, we can attribute transferred intrauterine hypoxia and cesarean section. The inaccessibility of expensive laboratory and genetic studies in a hospital-wide network does not allow the etiology of chronic jaundice to be verified. Children with chronic neonatal jaundice require close attention both at the level of inpatient care and after discharge, especially the observation of a neurologist for early prevention of adverse outcomes of a central nervous system lesion.

Keywords: *prolonged neonatal jaundice, hyperbilirubinemia, neurosonography, abdominal ultrasound, full-term.*

Түйіндеме

АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНДА ТҰРАТЫН СОЗЫЛМАЛЫ НЕОНАТАЛДЫ САРҒАЮЫ БАР НАУҚАСТЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ПОРТРЕТІ**Жаннат В. Ракишева**¹, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5345>**Ержан Б. Сералин**²¹ Қазақ үздіксіз білім беру медициналық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.² Қалалық балалар клиникалық жұқпалы аурулар ауруханасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Созылмалы неонаталды сарғаюдың таралуы мен этиологиялық факторлары көптеген себептерге: елдің әлеуметтік-экономикалық жағдайына, ұлттық және жыныстық қатыстылығына, ауырлатылған отбасылық анамнезге, экологияға және т.т. байланысты. Созылмалы неонаталды сарғаю ауырлатылған анамнезде болжамы қолайсыз көпфакторлы шекті ауру, мұндай күйдегі балалар бала дәрігері мен тар мамандардың ұдайы бақылауында болуды қажет етеді

Мақсаты: Алматы қ. қалалық балалар клиникалық жұқпалы аурулар ауруханасының (ҚБЖЖАА) мысалында неонаталдық кезеңдегі созылмалы сарғыштығы бар емделушілердің клиникалық портретін зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері: 2018 жылдың қаңтары мен желтоқсаны аралығында Қалалық балалар клиникалық жұқпалы аурулар ауруханасында «Неонаталды сарғаю» диагнозымен болған өмірінің бірінші жылындағы балалардың 405 науқаснаманың топтық ретроспективтік талдауының нәтижесі ұсынылған. Енгізу критерийлері: шала туу, Алматы қаласында тұру, баланың жасы 14 күннен асқан және сарысудың жалпы билирубинінің деңгейі 85 мкмоль/л жоғары. Есептен шығару критериялар: шала туу болды, баланың жасы 14 күнге толмаған, ауыл тұрғыны және сарысудың жалпы билирубинінің деңгейі 85 мкмоль/л төмен. Анамнездің мәліметтері зерттелді: жынысы, ұлты, ауруханаға жатқызылған сәттегі жасы, жүктілік пен босанудың өтуі, отбасы анамнезі, ауруханаға жатқызылған сәттегі сарысудың жалпы билирубинінің деңгейі (СЖБ), сарысудың жалпы билирубинінің фракциялары, цитолитиз синдромының биохимиялық маркерлері, нейросонография мен іш қуысының ультрадыбыстық зерттеуінің нәтижелері неврологтың қорытындылары. Зерттеу әдісі қала балаларының неонаталды сарғыштығын зерттеуді қамтитын эпидемиологиялық болып таңдалды. Сандық деректер әрі қарай шындыққа ұқсас мәнге қатысты критерийлерді және Манн-Уитни критерийін белгілей отырып, вариациялық статистика әдісімен өңделді, нәтижелері тиісінше $p=0,045$ $p<0,05$ болғанда статистикалық маңызды болып есептелді.

Нәтижелері: Кесарь тілігімен туған, созылмалы неонаталды сарғыштығы бар балаларда көбіне ультрадыбыстық зерттеу деректері бойынша іш қуысы органдарының патологиялық өзгерістері болады (шындыққа ұқсас мәнге қатысты критерий ($p=0,017$)). Сарысудың жалпы билирубині (СЖБ) деңгейінің орташа мәндері $215,1 \pm 71,5$ мкмоль/л, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТП) деңгейінің орташа мәндері $0,4 \pm 0,9$ мкат/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) деңгейінің орташа мәндері $0,7 \pm 2,6$ мкат/л, аспартатаминотрансфераза (АсАТ) деңгейінің орташа мәндері $0,6 \pm 0,5$ мкат/л ультрадыбыстық зерттеу деректері бойынша іш қуысы органдарының патологиялық өзгерістерін туғызады (Манн-Уитни критерийі $p<0,05$). Қан сарысуы жалпы билирубинінің (СЖБ) $205,7 \pm 82,0$ мкмоль/л орташа мәнінің диапазонымен созылмалы неонаталды сарғыштығы бар балаларда көбіне нейросонография деректері бойынша бас миының патологиялық өзгерістері болады (Манн-Уитни критерийі $p<0,05$).

Қорытындылар: Алматы қ. тұрғыны, созылмалы неонаталды сарғыштығы бар баланың клиникалық портреті былайша көрінеді: мерзіміне жетіп туған ұлты қазақ, $28,7 \pm 10,2$ күнге жеткен бала, туғаннан ауру дебюті бар, СЖБ $177,2 \pm 59,5$ мкмоль/л, негізінен тікелей емес билирубин есебінен, АлАТ деңгейі $0,3 \pm 0,9$ мкат/л, АсАТ $0,5 \pm 0,3$ мкат/л, және тимолды ойығы $1,7 \pm 1,1$; көбінесе 1 жүктіліктен және 1 босанудан (тиісінше 39% және 42%), ауырлатылған антенаталды және интранаталды анамнездермен (тиісінше 60,1% және 21,2%). Гепатобилиарлық жүйедегі және бас миындағы патологиялық өзгерістердің дамуына әкеп соқтырған тәуекелдер факторларынан жұқтырылған құрсақ ішіндегі гипоксияны және жүргізілген кесарь тілігін жатқызуға болады. Жалпы аурухана жүйесінде бағасы қымбат зертханалық және генетикалық зерттеулердің қолжетімсіздігі созылмалы сарғыштықтың этиологиясын анықтауға мүмкіндік бермейді. Созылмалы неонаталды сарғыштығы бар балалар стационарлық көмек деңгейінде де, ауруханадан шығарылғаннан кейіннен де, әсіресе, орталық жүйке жүйесінің зақымдануының қолайсыз салдарларының ертеден алдын алу үшін неврологтың тұрақты бақылауын қажет етеді.

Негізгі сөздер: созылмалы неонаталды сарғаю, гипербилирубинемия, нейросонография, іш қуысы органдарының ультрадыбыстық зерттеуі, жете туған.

Библиографическая ссылка:

Ракишева Ж.В., Сералин Е.Б. Клинический портрет пациента с затяжной неонатальной желтухой, проживающего в городе Алматы // Наука и Здравоохранение. 2020. 2 (Т.22). С. 118-127. doi:10.34689/SH.2020.22.2.014

Rakisheva Zh.V., Seralin E.B. Clinical profile of patient with prolonged neonatal jaundice residing in Almaty // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 2, pp. 118-127. doi:10.34689/SH.2020.22.2.014

Ракишева Ж.В., Сералин Е.Б. Алматы қаласында тұратын созылмалы неонаталды сарғаюы бар науқастың клиникалық портреті // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 118-127. doi:10.34689/SH.2020.22.2.014

Введение

Затяжная неонатальная желтуха является патологическим состоянием и характеризуется длительностью свыше 14 дня жизни и уровнем общего билирубина сыворотки выше 85 мкмоль/л [6].

Распространенность тяжелой гипербилирубинемии 31,6 случаев на 100 000 живорожденных, а билирубиновой энцефалопатии и керниктерус соответственно 1,0–3,7 и 0,4–2,7 на 100 000 живорожденных по данным Chiara Greco с соавторами [14].

Распространенность затяжной неонатальной желтухи по данным Солнцева В.В. у детей, проживающих в Нижнем Новгороде, выросла с 10,7 в 2007 году до 14,1 в 2010 году на 1000 детей первого года жизни. В структуре гипербилирубинемий на конъюгационную желтуху приходилось 52,7%, имевших в 20 % случаев затяжной характер [9].

В Казахстане распространенность неонатальной желтухи за последние 10 лет изучалась двумя авторами в городах: Актобе и Алматы; к сожалению, в целом по Казахстану данные отсутствуют. По данным

Тулегеновой Г.А. неонатальная желтуха за 2010г. в г. Актобе занимала 32% в структуре общей заболеваемости [10]. Божбанбаева Н.С. с соавторами установили увеличение пролонгированных желтух на 31% с 2012 по 2014гг. в ДГКИБ г. Алматы [2].

Существует целая группа факторов риска развития затяжной неонатальной желтухи, причем с разными уровнями доказательности. Уровень А только у одного фактора - полицитемия. 6 факторов с уровнем доказательности В: принадлежность к азиатской или средиземноморской популяции, несовместимость по АВО - или резус фактору матери и плода, дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, врожденные и перинатальные инфекции, патологическая убыль массы тела; кефалогематома, экхимозы, крупные гемангиомы; желтуха, развившаяся в первые сутки жизни [3].

Неонатальная желтуха имеет популяционные особенности, так например, *Reza Tavakolizadeh* с соавторами среди материнских факторов риска развития в иранской популяции указали: роды при первой беременности, многоплодную беременность, интервал между беременностями менее трех лет, длительность родов [18]. Для детей в Северной Эфиопии в исследовании *Eyasu A. Lake* с соавторами, факторами риска являются мужской пол, время и длительность родов, 0 (I) группа крови матери, сепсис и несовместимость по группе крови [15]. Исследование, проведенное *Shao-Wen Cheng* с соавторами в популяции Тайваня, показывает преобладание дефицита глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (24.0%), несовместимость по АВО (21.8%), и грудное вскармливание (38.5%) как основные причины тяжелой неонатальной желтухи [19]. Полиморфизм гена уридин-дифосфат-глюкурозилтрансферазы 1А1 у доношенных детей с избытком веса свыше 10% находящихся на грудном вскармливании является фактором риска развития неонатальной желтухи у египтян по данным исследования *Amal E. Mohammed* с соавторами [12].

Затяжная неонатальная желтуха может быть связана с инфекцией мочевыводящих путей новорожденных, причем в 50% случаев по данным *Nickavar Azar* с соавторами это было бессимптомное течение при патологических изменениях в моче, в связи с чем авторы рекомендуют проводить рутинный посев мочи у желтушных новорожденных с лейкоцитозом, сниженным гемоглобином, повышенным креатинином сыворотки [17].

Гипербилирубинемия при затяжной желтухе подразделяют на прямую (холестатическую), составляющую свыше 10% от общего билирубина сыворотки, и непрямую, неконъюгированную с уровнем общего билирубина сыворотки выше 204 мкмоль/л. Для доношенных детей уровень билирубина выше 342 мкмоль/л является токсическим для центральной нервной системы. Для неонатальных гипербилирубинемий характерно преобладание прямой фракции [3,4]. При затяжной неонатальной желтухе обязательно определение фракций билирубина сыворотки, так как преобладание прямого билирубина связано с неонатальным холестазом, в большинстве случаев вызванным билиарной атрезией, в данном случае *Thomas Götz* с соавторами рекомендуют

быструю верификацию диагноза для решения вопроса о необходимости хирургического лечения [16].

В патогенезе развития патологической желтухи лежит четыре механизма: гемолиз и последующая гипербилирубинемия, нарушение конъюгации билирубина в гепатоцитах, нарушение экскреции билирубина в кишечник, сочетание нарушения конъюгации и экскреции. Таким образом, различают четыре вида желтух: гемолитическую, конъюгационную, механическую и печеночную. *Шакирова Э.М.* с соавторами показывают, что 61,5% детей с пролонгированной неонатальной желтухой имеют нарушения конъюгации и у 38,5% желтуха была смешанного характера, внутри которой авторы выделяют конъюгационно-гемолитическую, конъюгационно-холестатическую, конъюгационно-паренхиматозную. Анамнез данных детей был отягощен наличием хронической гипоксии плода, постгипоксической ишемии, морфофункциональной незрелости, задержки внутриутробного развития [11].

Многие авторы связывают затяжную неонатальную желтуху с грудным вскармливанием. *Шакирова Э.М.* с соавторами предполагают влияние загрязнения окружающей среды на состав грудного молока и рассматривают затяжную желтуху как мультифакториальное состояние в рамках промышленного синдрома плода [11]. Володин Н.Н. с соавторами относят к желтухе, связанной с составом грудного молока: транзитную семейную гипербилирубинемия новорожденных (синдром Люцея Дрискола), конъюгационную желтуху при гипотиреозе. Особой группой авторы обозначили наследственные формы конъюгационных желтух: синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра 1 и 2 типа. Кроме того желтуха может быть вторичной при других патологических заболеваниях [3]. Насчитывается более 50 заболеваний с синдромом желтухи [4].

Таким образом, затяжная неонатальная желтуха это пограничное состояние при отягощенном анамнезе, создающее неблагоприятные условия для растущего организма новорожденного. К сожалению, современный уровень развития практического здравоохранения не позволяет верифицировать этиологию данного заболевания. Учитывая токсическое влияние прямого билирубина на центральную нервную систему, такие дети нуждаются в динамическом наблюдении невролога.

Цель исследования: Изучить клинический портрет пациента с затяжной желтухой неонатального периода на примере Детской Городской Клинической Инфекционной Больницы г. Алматы (ДГКИБ).

Задачи исследования: провести ретроспективный анализ историй болезни доношенных детей с затяжным течением неонатальной желтухи, находившихся на стационарном лечении в отделении вышеуказанного стационара с января по декабрь 2018г.; оценить лабораторно-инструментальные данные историй болезни доношенных детей с затяжным течением неонатальной желтухи.

Материалы и методы исследования.

Исследование когортное ретроспективное проведено в рамках стажировки магистранта при

выполнении научно-исследовательской работы, одобренной на заседании Локального Этического Комитета №8 Казахского медицинского университета непрерывного образования от 5 декабря 2019 г. Распространенность затяжной неонатальной желтухи среди детей г. Алматы возможно подсчитать при наличии данных по числу госпитализаций с данной нозологией в Городской Перинатальный Центр. Статистическая обработка исследований проводилась с использованием статистических программ IBM SPSS Statistics (версия 19). Количественные данные обрабатывались методом вариационной статистики с последующим установлением критериев отношения правдоподобия и критерия Манна-Уитни, результаты считались статистически значимыми при $p=0,045$ $p<0,05$ соответственно.

Авторами проведен анализ историй болезни детей (медицинская карта стационарного больного ф.003/у, утверждена приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан «2» декабря 2009 года № 809), находившихся на стационарном лечении в 9-м отделении ДГКИБ г. Алматы, специализирующемся на заболеваниях детей до 3-х месяцев, с января по

декабрь 2018 года. Всего за указанный год поступило 1558 детей, из них с диагнозом «Неонатальная желтуха» 580, из которых из анализа исключены 33 ребенка, не достигшие 14 дней на момент госпитализации, и 15, имевших общий билирубин сыворотки (ОБС) ниже 85 мкмоль/л; так как согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения неонатальной желтухи критериями патологической затяжной желтухи являются длительность заболевания свыше 14 дней жизни и уровень ОБС выше 85 мкмоль/л[6].

Критерии включения: доношенность, проживание в городе Алматы, возраст ребенка старше 14 дней жизни и уровень общего билирубина сыворотки > 85 мкмоль/л.

Критерии исключения: недоношенность, возраст до 14 дней жизни, сельский житель, уровень общего билирубина до 85 мкмоль/л; таковых детей было 97 (18,23%).

Таким образом, за 2018 год 435 (81,77%) доношенных детей находились на стационарном лечении в ДГКИБ г. Алматы с диагнозом «Неонатальная желтуха». Структура случаев затяжной неонатальной желтухи доношенных по МКБ 10 указана в таблице 1.

Таблица 1.

Структура случаев затяжной неонатальной желтухи доношенных по МКБ 10.
(The structure of cases prolonged neonatal jaundice in full-term by ICD 10).

| МКБ 10 | абс. количество | % |
|--|-----------------|-------|
| P59.9 Неонатальная желтуха неуточненная (Физиологическая желтуха выраженная) | 383 | 87,64 |
| P58.9 Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом, неуточненная | 37 | 8,47 |
| P59.8 Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными причинами | 8 | 1,83 |
| P59.2 Неонатальная желтуха вследствие других и неуточненных повреждений клеток печени | 5 | 1,14 |
| P58.2 Неонатальная желтуха, обусловленная инфекцией | 1 | 0,23 |
| P58.8 Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными формами чрезмерного гемолиза | 1 | 0,23 |
| Всего: | 435 | 100% |

Пик обращаемости был отмечен в апреле и ноябре 2018 года и составил 50 и 46 случаев соответственно. Вероятно, снижение обращаемости в летние месяцы связано с высокой инсоляцией и быстрым разрешением затяжной желтухи.

24 доношенных с затяжной неонатальной желтухой проживали в Алматинской области и 6 были иногородними. Остальные 405 детей были жителями г. Алматы, среди которых 94 (23,21%) проживали в Алатауском районе, 65 (16%) в Ауэзовском, 46 (11,4%) в Алмалинском, 45 (11,1%) в Бостандыкском, 43 (10,6%) в Турксибском, 3 (10,1%) в Медеуском, 37 (9,1%) в Наурызбайском, 34 (8,4%) в Жетысуском. Наибольшее количество детей с затяжной неонатальной желтухой было из Алатауского и Ауэзовского районов, где в 2018 году родилось 6232 и 5404 детей соответственно – это самые высокие показатели рождаемости по г. Алматы, кроме того в эти районы больше всего прибыло людей в исследуемом году 20417 и 17828 соответственно [7].

Анализировались данные анамнеза: пол, национальность, возраст на момент госпитализации, течение беременности и родов, семейный анамнез,

уровень общего билирубина сыворотки (ОБС) на момент госпитализации, фракции общего билирубина сыворотки, биохимические маркеры синдрома цитолиза, результаты нейросонографии и ультразвукового исследования органов брюшной полости, заключение невролога. Все дети находились на грудном вскармливании.

Результаты.

Из указанных 405 городских детей с затяжной неонатальной желтухой мальчики составили 274 (66,7%); преобладали лица казахской национальности 335 (82,73%), русских 20 (4,95%), уйгуров 17 (4,2%), 21 человек не указали национальность при госпитализации (5,19%), корейцы 7 (1,73%), прочие 5 (1,2%).

По возрасту на момент госпитализации 221 (54,56%) вышли из периода новорожденности. По дебюту неонатальной желтухи 250 (61,73%) указали «с рождения».

Характеристика данных анамнеза и лабораторной диагностики доношенных детей с затяжной неонатальной желтухой г. Алматы представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Характеристика данных анамнеза и лабораторной диагностики доношенных детей с затяжной неонатальной желтухой г. Алматы.

(Description of medical history and laboratory diagnosis of full-term infants with prolonged neonatal jaundice in Almaty city)

| | N | Среднее | Стд. отклонение | Медиана | Минимум | Максимум |
|-----------------------|-------|---------|-----------------|---------|---------|----------|
| Возраст, дни | 405,0 | 28,7 | 10,2 | 30,0 | 12,0 | 72,0 |
| Роды, нед. | 405,0 | 38,8 | 1,1 | 39,0 | 37,0 | 42,0 |
| ВПР, гр. | 405,0 | 3407,0 | 464,4 | 3362,0 | 2235,0 | 5480,0 |
| Рост, см. | 405,0 | 52,2 | 2,2 | 52,0 | 46,0 | 61,0 |
| Уровень ОБС, мкмоль/л | 405,0 | 177,2 | 59,5 | 166,8 | 86,5 | 470,0 |
| Прямой, мкмоль/л | 403,0 | 7,3 | 5,6 | 7,0 | 0,1 | 85,0 |
| ГГТП | 394,0 | 0,1 | 0,5 | 0,0 | 0,0 | 4,0 |
| АлАТ, мкат/л | 405,0 | 0,3 | 0,9 | 0,3 | 0,1 | 19,0 |
| АсАТ, мкат/л | 403,0 | 0,5 | 0,3 | 0,5 | 0,1 | 2,5 |
| Тимоловая проба, ед. | 405,0 | 1,7 | 1,1 | 1,2 | 1,0 | 10,4 |

У 243 (60,1%) был отягощен антенатальный анамнез, у 86 (21,2%) интранатальный, в данном исследовании фактором риска выбрано кесарево

сечение; и у 13 (3,2%) постнатальный анамнез. Паритет беременности и родов представлен в таблице 3.

Таблица 3.

Паритет беременности и родов

(Pregnancy and childbirths parity).

| % | абс. количество, роды | Порядковый номер | абс. количество, беременности | % |
|------|-----------------------|------------------|-------------------------------|------|
| 43,2 | 175 | 1 | 160 | 39,5 |
| 27,4 | 111 | 2 | 94 | 23,2 |
| 20,7 | 84 | 3 | 79 | 19,5 |
| 6,7 | 27 | 4 | 38 | 9,4 |
| 1,7 | 7 | 5 | 20 | 4,9 |
| 0,2 | 1 | 6 | 9 | 2,2 |
| 0 | 0 | 7 | 3 | 0,7 |
| 0 | 0 | 8 | 2 | 0,5 |
| 100% | 405 | | 405 | 100% |

В основу разделения гипербилирубинемии на степени тяжести авторами взято Руководство по Гипербилирубинемии Американской Академии Педиатрии (AAP, 2004), где уровень ОБС от 85 до 257 мкмоль/л определен как зона низкого и среднего рисков, а ОБС выше 257 мкмоль/л как зона высокого риска [13]. Таким образом, в зону низкого и среднего рисков попали 378 детей (93,33%), 27 детей (6,66%) в зону высокого риска, причем у 8 гипербилирубинемия на момент госпитализации была выше 343 мкмоль/л.

Характеристика данных историй болезни детей с гипербилирубинемией высокого риска – 257 и выше мкмоль/л.

Как было указано выше данная группа детей составила 27 человек, из которых мальчиков было 17 (62,9%); преобладали лица казахской национальности 23 (85,18%); 16 (59,2%) отмечали дебют желтухи « с рождения»; не достигли 28 дней жизни на момент госпитализации 25 детей (92,5%); все 27 был выставлен клинический диагноз Р 59.9, т.е. Неонатальная желтуха неуточненная. У 2 детей (7,4%) отмечен факт повторной госпитализации в связи с повышением ОБС. У 8 детей (29,6%) в данной группе ОБС на момент госпитализации был выше 343 мкмоль/л. У всех детей гипербилирубинемия была за счет непрямого билирубина; прямой билирубин по показателям биохимического анализа крови не превышал 10%. По

имевшимся факторам риска затяжной неонатальной желтухи из анамнеза детей было выявлено следующее: у 6 родоразрешение кесаревым сечением, гемолитическая болезнь новорожденного по резус фактору у 1, пиелонефрит во время беременности у 4, у 3 на нейросонограмме признаки внутрижелудочкового кровоизлияния 1-2ст., у 6 гестоз. За 2018 год в данном стационаре зарегистрирован 1 случай билирубиновой интоксикации у доношенного ребенка.

Характеристика данных историй болезни детей с результатами ультразвукового исследования органов брюшной полости.

У 48 детей при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости найдены следующие изменения: диффузные изменения паренхимы печени у 31(64,5%), причем у 9 из них отмечалась гепатоспленомегалия; у 4 (8,3%) застой желчи и у 4 перегиб желчного пузыря (8,3%);причем по уровню ОБС 41 ребенок (85,4%) имели гипербилирубинемиию низкого и среднего риска. У всех детей гипербилирубинемия была за счет непрямой фракции. Уровни аланинтрансаминазы (АлАТ), аспартаттрансаминазы (АсАТ) и тимоловой пробы не превышали возрастной нормы, а также не обнаружено патологических изменений гамма-глутамил-трансферазы (ГГТП). Семейный анамнез по желтушному синдрому у данных детей не известен. У 12

детей (25%), осмотренных неврологом, дано заключение «перинатальное поражение центральной нервной системы», что было подтверждено у 5 результатами нейросонографии в виде внутрижелудочкового кровоизлияния 1-2 ст.

Характеристика данных историй болезни детей с результатами нейросонографии (НСГ).

Изменения при проведении нейросонографии найдены у 45 детей, у 16 были описаны как состояние после внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) 1-2 ст, у 11 это сочеталось с наличием кист сосудистого сплетения, субэпендимальных кист у 5, и у 2 найдены арахноидальные кисты. Дополнительно у 5 пациентов указаны гипоксически-ишемические изменения головного мозга. Согласно данным анамнеза из историй болезни указанных 45 детей – 10 имели родоразрешение путем кесарева сечения, у 7 матери страдали анемией во время беременности, у 12 отмечалась патологическое течение беременности в виде гестоза, угрозы прерывания беременности, либо преэклампсии. У 1 пациента с Гемолитической болезнью новорожденного по резус-фактору наряду с ВЖК были обнаружены признаки перенесенной внутриутробной инфекции в виде кальциатов головного мозга.

Обсуждение

Полученные нами результаты не противоречат имеющимся в литературе данным.

Полученные данные частично совпадают с результатами исследования *Тулегеновой Г.А.* по г. Актобе, в котором мальчиков с затяжной желтухой было 58,5%, доношенных 75,6%. Среди потенцирующих факторов, приводящих к затяжной желтухе *Тулегенова Г.А.* выделяет у 45,91% внутриутробное инфицирование и у 41,5% перинатальное поражение ЦНС, а в анамнезе матерей отмечались обменные нарушения, аллергические заболевания и гестозы беременных; в нашем случае факт инфицирования вынесен в диагноз у 0,23% [10]. По нашим результатам мальчики составили 66,7% среди доношенных с затяжной желтухой, из всех госпитализированных с учетом критериев включения доношенные составили 81,77%; есть существенные расхождения по ОБС при госпитализации – в нашем исследовании детей в группе высокого риска было 6,6% ,в то время как в исследовании *Тулегеновой Г.А.* это 74,19% доношенных, госпитализированных с 5 по 20 день жизни. Возможно, это связано с разным профилем стационаров.

Наличие в 16 (64%) случаях признаков ВЖК 1-2 ст. говорит о перенесенной внутриутробной гипоксии, либо внутриутробной вирусной инфекции. Среди причин, приводящих к развитию ВЖК у доношенных различают антенатальные факторы, особая роль отводится вирусным инфекциям. *Гориков И.Н. с соавторами* расценивают наличие внутрижелудочкового кровоизлияния в сочетании с кистами сосудистого сплетения как внутриутробное инфицирование цитомегаловирусом [5]. Экстрагенитальная патология матери: сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания, патологическое течение беременности - предикторы ВЖК; у доношенных детей ВЖК возникает из сосудистого сплетения, повреждение которого связано с патологией родовой деятельности матери –

стремительные роды, затяжные роды с гипоксией или асфиксией, форсированным извлечением плода и ротацией головки [1]. По данным исследования *Байдарбековой А.К. с соавторами* высокие значения непрямого гипербилирубинемии наряду с асфиксией, родовой травмой, инфекцией способны вызывать как ВЖК так и другую перинатальную патологию [1]. *Ледяйкина с соавторами* на патоморфологическом материале показала наличие признаков антенатальной гипоксии в виде дистонии сосудов с эритроцитарным сладжем, переваскулярного и перипеллюлярного отека, что предшествует субэпендимальному кровоизлиянию. В данном случае даже минимальные манипуляции с поворотами головки плода могут привести к ВЖК. В дальнейшем происходит кистозная дегенерация и вентрикуломегалия [8].

При подсчете цифрового материала с применением критерия отношения правдоподобия ($p=0,045$) была обнаружена статистически значимая связь между постнатальным анамнезом и обнаружением патологии по результатам НСГ. Отягощенный постнатальный анамнез чаще ассоциируется с патологией по результатам НСГ. При проведении НСГ были обнаружены кисты сосудистого сплетения, арахноидальная киста, либо сочетание с перенесенным ВЖК, либо гипоксически-ишемические изменения, повышение тонуса магистральных сосудов, изменения в желудочковой системе в виде расширения и асимметрии (таблица 4).

Таблица 4.

Сравнение данных НСГ с данными анамнеза.

(Comparison of neurosonography with medical history)

| | | НСГ | | | | p |
|-----------------------|-------------|---------------|-------|--------------|-------|-------|
| | | Без патологии | | С патологией | | |
| | | абс. | % | абс. | % | |
| Постнатальный анамнез | Отягощен | 9 | 2,5% | 4 | 8,9% | 0,045 |
| | Не отягощен | 350 | 97,5% | 41 | 91,1% | |

Кроме того при подсчете критерия Манна-Уитни обнаружены статистически значимые различия уровней ОБС, АлАТ, АсАТ. Средние значения уровней ОБС, АлАТ, АсАТ выше при обнаружении патологии при НСГ (таблица 5).

Таким образом, перенесенная внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах, равно как и гипербилирубинемия свыше $205,7 \pm 82$ мкмоль/л влияют на появление патологических изменений на НСГ, что требует последующего наблюдения невролога.

Учитывая отсутствие синдрома цитолиза, положительных результатов иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции на цитомегаловирус, вирусы простого герпеса и токсоплазмоз можно предположить, что вышеуказанные изменения вызваны перенесенной внутриутробной гипоксией и нарушением конъюгации билирубина вследствие чего преобладала не прямая гипербилирубинемия. Но настораживает наличие аномалии развития желчного пузыря и гепатоспленомегалия, что несомненно, требует динамического наблюдения за детьми. Кроме того у 12 детей (25%) отмечается сочетание перинатального поражения ЦНС и гепатобилиарной системы.

Таблица 5.

Сравнение данных НСГ и биохимического анализа крови
(Comparison of neurosonography and biochemical blood analysis).

| НСГ | | Общий билирубин сыворотки, мкмоль/л | АлАт, мкат/л | АсАт, мкат/л |
|---------------|-----------------|-------------------------------------|--------------|--------------|
| Без патологии | N | 360 | 360 | 360 |
| | Среднее | 173,7 | 0,3 | 0,5 |
| | Стд. Отклонение | 55,2 | 0,2 | 0,2 |
| | Медиана | 163,5 | 0,3 | 0,5 |
| | Минимум | 86,5 | 0,1 | 0,1 |
| | Максимум | 394 | 1,3 | 2,5 |
| С патологией | N | 45 | 45 | 45 |
| | Среднее | 205,7 | 0,7 | 0,6 |
| | Стд. Отклонение | 82 | 2,8 | 0,4 |
| | Медиана | 192,6 | 0,3 | 0,5 |
| | Минимум | 86,9 | 0,1 | 0,2 |
| | Максимум | 470 | 19 | 2,5 |
| p | | 0,001 | 0,003 | 0,02 |

Была обнаружена статистически значимая связь между отягощенным интранатальным анамнезом и обнаружением патологии по результатам УЗИ органов брюшной полости. Отягощенный интранатальный анамнез чаще ассоциируется с патологией по результатам УЗИ органов брюшной полости. Применен критерий отношения правдоподобия ($p=0,017$) – (таблица 6.)

Таблица 6.

Сравнение данных УЗИ органов брюшной полости и анамнеза (Comparison of abdominal ultrasound and medical history).

| | | УЗИ органов брюшной полости | | | | p |
|--|-----|-----------------------------|-------|--------------|-------|-------|
| | | Без патологии | | С патологией | | |
| | | абс. | % | абс. | % | |
| Интранатальный анамнез, кесарево сечение | да | 68 | 19,3% | 18 | 34,6% | 0,017 |
| | нет | 285 | 80,7% | 34 | 65,4% | |

В заключении УЗИ органов брюшной полости детей были найдены следующие изменения: диффузные реактивные изменения печени и поджелудочной железы, перегиб и утолщение стенки желчного пузыря, застой желчи, гепатомегалия, спленомегалия. Изменения в гепатобилиарной системе новорожденного и последующая гипербилирубинемия возможно вызваны полицитемией, возникшей при проведении кесарева сечения.

При подсчете критерия Манна-Уитни ($p<0,05$) обнаружены статистически значимые различия уровней ОБС, ГГТП, АлАТ, АсАТ, тимоловой пробы. Средние значения уровней ОБС, ГГТП, АлАТ, АсАТ выше при обнаружении патологии на УЗИ БП, тимоловая проба наоборот ниже (таблица 7), что показывает необходимость динамического наблюдения за детьми с неонатальной желтухой и оценкой работы гепатобилиарной системы в течение первого года жизни.

Таблица 7.

Сравнение данных УЗИ органов брюшной полости и биохимического анализа крови.
(Comparison of abdominal ultrasound and biochemical blood analysis)

| УЗИ органов брюшной полости | | Общий билирубин сыворотки, мкмоль/л | ГГТП, мкат/л | АлАт, мкат/л | АсАт, мкат/л | тимоловая проба, ед |
|-----------------------------|-----------------|-------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|
| Без патологии | N | 353 | 344 | 353 | 353 | 353 |
| | Среднее | 171,6 | 0,1 | 0,3 | 0,5 | 1,7 |
| | Стд. отклонение | 55,5 | 0,4 | 0,2 | 0,2 | 1,1 |
| | Медиана | 161 | 0 | 0,3 | 0,5 | 1,2 |
| | Минимум | 86,9 | 0 | 0,1 | 0,1 | 1 |
| | Максимум | 394 | 4 | 1,3 | 2,5 | 10,4 |
| С патологией | N | 52 | 50 | 52 | 52 | 52 |
| | Среднее | 215,1 | 0,4 | 0,7 | 0,6 | 1,4 |
| | Стд. отклонение | 71,5 | 0,9 | 2,6 | 0,5 | 0,5 |
| | Медиана | 212,9 | 0 | 0,3 | 0,5 | 1,2 |
| | Минимум | 86,5 | 0 | 0,1 | 0,2 | 1 |
| | Максимум | 470 | 3,6 | 19 | 2,5 | 4 |
| P | | 0 | 0 | 0,004 | 0,001 | 0,042 |

Недостатком настоящего исследования является отсутствие оценки длительности затяжной желтухи, что связано с объективной причиной: пролонгированная неонатальная желтуха может длиться до 2-3 месяцев

жизни доношенного ребенка, а срок госпитализации, как правило, не превышает 7-10 дней.

Выводы. Клинический портрет доношенного ребенка с затяжной неонатальной желтухой, жителя г.

Алматы, выглядит следующим образом: доношенный мальчик казахской национальности, достигший 28,7±10,2 дней жизни, с дебютом заболевания с рождения, с ОБС 177,2±59,5 мкмоль/л, преимущественно за счет непрямого билирубина, с уровнем АлАТ 0,3 ±0,9 мккат/л, АсАт 0,5± 0,3 мккат/л и тимоловой пробой 1,7 ±1,1; чаще от 1 беременности и 1 родов (39% и 42% соответственно), с отягощенным антенатальным и интранатальным анамнезами (60,1% и 21,2% соответственно). Из факторов риска, приводящих к развитию патологических изменений в гепатобилиарной системе и головном мозге, можно отнести перенесенную внутриутробную гипоксию и проведение кесарево сечения.

Недоступность дорогостоящих лабораторных и генетических исследований в общебольничной сети не позволяют верифицировать этиологию затяжных желтух. Дети с затяжной неонатальной желтухой требуют пристального внимания, как на уровне стационарной помощи, так и после выписки, особенно наблюдения невролога для ранней профилактики неблагоприятных исходов поражения центральной нервной системы.

Вклад авторов:

Ракишева Ж.В. - поиск, анализ литературных источников, написание основных разделов статьи, формулирование выводов.

Сералин Е.Б. - общее руководство работой, правка финальной версии статьи.

Конфликт интересов. Авторы статьи не имеют конфликта интересов. Руководство клиники ознакомлено с результатами исследования и не возражает о дальнейшем предоставлении данных в открытой печати.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Литература:

1. Байдарбекова А.К., Булекбаева Ш.А., Глухов Б.М. Этиопатогенетические характеристики внутрижелудочковых кровоизлияний в структуре перинатальных поражений мозга: обзор литературы и результаты собственных исследований // Русский Журнал Детской неврологии. 2017. Том 12, № 2. С. 21-33. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20
2. Божбанбаева Н.С. с соавт. К проблеме пролонгированных неонатальных желтух // Батыс Казакстан медицина журналы. 2015. №2(46). С.32-35.
3. Володин Н.Н. с соавт. Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямым гипербилирубинемией (клинические рекомендации) // Журнал «Неонатология: новости, мнения, обучение». 2017. № 2. С. 113-126. doi: 10.24411/2308-2402-2017-00035.
4. Волянюк Е.В. Алгоритм диагностики и лечения пролонгированной желтухи у детей первых месяцев жизни // Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9, вып. 2. С.42-46. doi: 10.20969/VSKM.2016.9(2).42-46
5. Гориков И.Н. с соавт. Эхоструктурная и патоморфологическая характеристика ликворных путей головного мозга у доношенных новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019.

Вып. 71. С. 94-99. doi: 10.12737/article_5c89a9e47a4580.34275288

6. Клинический Протокол Диагностики и Лечения РК «Неонатальная Желтуха». 2014. С.2 <https://diseases.medelement.com>

7. Краткий статистический бюллетень // Социально-экономическое развитие города Алматы». 2018. №11. С.73-88. <http://stat.gov.kz/region/268020/social>

8. Ледяйкина Л.В., Балькова Л.А., Герасименко А.В., Науменко Е.И. Клинические проявления и патоморфо-логическая картина внутрижелудочковых кровоизлияний гипоксического генеза у новорожденных // Вопросы современной педиатрии. 2009; Т.8. №2. С.124-125

9. Солнцев В.В. Оптимизация тактики ведения новорожденных детей с затяжной конъюгационной гипербилирубинемией: автореф.дис.канд.мед.наук. Нижний Новгород,2011.26 с.

10. Тулегенова Г.А. Некоторые аспекты катамнеза новорожденных, перенесших гипербилирубинемия // Батыс Казакстан медицина журналы.2012. №4(36). С.26-29.

11. Шакирова М.Э. с соавт. Структура отсроченных пролонгированных желтух новорожденных и тактика их лечения // Практическая медицина. 2012. №7 (62) С.97-100

12. Amal E. Mohammed et al. Case-controlled study on indirect hyperbilirubinemia in exclusively breast fed neonates and mutations of the bilirubin Uridine Diphosphate-Glucuronyl transferase gene 1A1 // Annals of Medicine and Surgery 13 (2017) P.6-12 <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2016.11.046>

13. American Academy of Paediatrics. Clinical practical Guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation // Pediatrics. Vol. No.1. July 2004. P.297-316 www.aappublications.org/new

14. Chiara Greco et al. Neonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries: Lessons and Future Directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat // Neonatology 2016;110: P.172–180

15. Eyasu A. Lake et al. Magnitude of Neonatal Jaundice and Its Associated Factor in Neonatal Intensive Care Units of Mekelle City Public Hospitals, Northern Ethiopia // Volume 2019, Article ID 1054943, P.1-9 <https://doi.org/10.1155/2019/1054943>

16. Götze T., Blessing H., Grillhösl C., Gerner P. and Hoerning A. Neonatal cholestasis – differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment // Front. Pediatr. 3:43.2015.P.1-10. DOI: 10.3389/fped.2015.00043

17. Nickavar A., Khosravi N., Doaei M. Early prediction of urinary tract infection in neonates with hyperbilirubinemia // J Renal Inj Prev. 2015; 4(3): P.92-95. DOI: 10.12861/jrip.2015.18

18. Reza Tavakolizadeh et al. Maternal risk factors for neonatal jaundice: a hospital-based cross-sectional study in Tehran // Eur J Transl Myol 28 (3): 2018. P.257-264

19. Shao-Wen Cheng et al. Etiological Analyses of Marked Neonatal Hyperbilirubinemia in A Single Institution in Taiwan // Chang Gung Med J. 2012.Vol. 35 No.2. P.148-154

References:

1. Baidarbekova A.K., Bulekbaeva Sh.A, Glukhov B.M. Etiopatogeneticheskie kharakteristiki vnutrizheludochkovykh krovoizliyanii v strukture perinatal'nykh porazhenii mozga: obzor literatury i rezul'taty sobstvennykh issledovaniy [Ethiopathogenic characteristics of the intraventricular hemorrhages in the structure of perinatal brain injuries: a literature review and the results of own research]. *Russkii Zhurnal Detskoi nevrologii* [Russian Journal of Pediatric Neurology]. 2017. Vol.12; P.21-33. [In Russian] doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20
2. Bozhbanbaeva et al. K probleme prolongirovannykh neonatal'nykh zheltukh [On the problem of prolonged neonatal jaundice]. *Batys Kazakstan meditsina zhurnaly* [Medical journal of West Kazakhstan]. 2015. № 2(46) P.32-35. [In Russian]
3. Volodin N.N. et al. Taktika vedeniya donoshennykh i nedonoshennykh novorozhdennykh s nepryamoj giperbilirubinemiei (klinicheskie rekomendatsii) [Management of full-term and premature infants with indirect hyperbilirubinemia (clinical guidelines)]. *Zhurnal «Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie»* [Journal «Neonatology: news, opinions, training»]. 2017. № 2. С. 113-126. DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00035 [In Russian]
4. Volyanyuk E.V. Algoritm diagnostiki i lecheniya prolongirovannoi zheltukhi u detei pervykh mesyatshev zhizni [Diagnostic and treatment prolonged jaundice in young infants]. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2016; 9 (2) P.42-46. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).42-46 [In Russian]
5. Gorikov I.N. et al. Ekhostrukturnaya i patomorfologicheskaya kharakteristika likvornykh putei golovno go mozga u donoshennykh novorozhdennykh s vrozhdennoi tsitomegalovirusnoi infektsiei [Echostructure and pathomorphological characteristics of the cerebrospinal fluid space of the brain in newborns with congenital cytomegalovirus infection]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* [Bulletin of Physiology and Respiratory Pathology]. 2019; 71: P.94-99 [In Russian] DOI: 10.12737/article_5c89a9e47a4580.34275288
6. *Klinicheskii Protokol diagnostiki i lecheniya RK «Neonatal'naya zheltukha»* [Clinical protocol diagnosis and treatment Republic Kazakhstan «Neonatal jaundice»]. 2014. P.2 [In Russian] <https://diseases.medelement.com>.
7. *Kratkii statisticheskii byulleten'* [Brief Statistical Bulletin]. *Sotsial'no-ekonomicheskoe razvitie goroda Almaty* [Socio-economic development of Almaty]. 2018. №11. P.73-88. [In Russian] <http://stat.gov.kz/region/268020/social>
8. Ledyaikina L.V., Balykova L.A., Gerasimenko A.V., Naumenko. E.I. Klinicheskie proyavleniya i patomorfologicheskaya kartina vnutrizheludochkovykh krovoizliyanii gipoksicheskogo geneza u novorozhdennykh [Clinical Signs and pathomorphological picture of hypoxic intraventricular hemorrhage in newborns]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Questions of modern pediatrics] 2009; Vol.8(2) P.124-125 [In Russian]
9. Solntsev V.V. *Optimizatsiya taktiki vedeniya novorozhdennykh detei s zatyazhnoi kon'yugatsionnoi giperbilirubinemiei*: avtoref. dis. kand. med. nauk. [Management optimization of newborns with prolonged hyperbilirubinemia Cand Diss.] Nizhnii Novgorod, 2011. 26 p.
10. Tulegenova G.A. Nekotorye aspekty katamneza novorozhdennykh perenesshih giperbilirubinemiyu [Some aspects of catamnesis of newborns undergone hyperbilirubinemia]. *Batys Kazakstan meditsina zhurnaly* [Medical journal of West Kazakhstan]. 2012. № 4(36) P.26-29 [In Russian]
11. Shakirova E.M. et al. Struktura otsrochennykh prolongirovannykh zheltukh novorozhdennykh i taktika ikh lecheniya [Structure of postponed prolonged jaundice in infants and tactics of treatment]. *Prakticheskaya meditsina*. [Practical Medicine]. 2012. №7 (62) P.97-100. [In Russian]
12. Amal E. Mohammed et al. Case-controlled study on indirect hyperbilirubinemia in exclusively breast fed neonates and mutations of the bilirubin Uridine Diphosphate-Glucuronyl transferase gene 1A1 // *Annals of Medicine and Surgery* 13 (2017) P.6-12 <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2016.11.046>
13. American Academy of Paediatrics. Clinical practical Guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. Vol. No.1. July 2004. P.297-316 www.aappublications.org/new
14. Chiara Greco et al. Neonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries: Lessons and Future Directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat. *Neonatology*. 2016;110: P.172–180
15. Eyasu A. Lake et al. Magnitude of Neonatal Jaundice and Its Associated Factor in Neonatal Intensive Care Units of Mekelle City Public Hospitals, Northern Ethiopia. *Volume* 2019, Article ID 1054943, P.1-9 <https://doi.org/10.1155/2019/1054943>
16. Götz T., Blessing H., Grillhösl C., Gerner P. and Hoerning A. Neonatal cholestasis – differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment // *Front. Pediatr.* 3:43.2015.P.1-10. DOI: 10.3389/fped.2015.00043
17. Nickavar A., Khosravi N., Doaei M. Early prediction of urinary tract infection in neonates with hyperbilirubinemia. *J Renal Inj Prev.* 2015; 4(3): P.92-95. DOI: 10.12861/jrip.2015.18
18. Reza Tavakolizadeh et al. Maternal risk factors for neonatal jaundice: a hospital-based cross-sectional study in Tehran // *Eur J Transl Myol* 28 (3): 2018. P.257-264
19. Shao-Wen Cheng et al. Etiological Analyses of Marked Neonatal Hyperbilirubinemia in A Single Institution in Taiwan // *Chang Gung Med J.* 2012.Vol. 35 No.2. P.148-154

Контактная информация:

Ракишева Жаннат – магистрант 2 года обучения, Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 050067, г. Алматы, ул. Мынбаева д.44 кв.30.

E-mail: zhannat.rakisheva@mail.ru

Телефон: + 7 7715034456

Получена: 7 декабря 2019 / Принята: 28 января 2020 / Опубликовано online: 30 апреля 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.015

UDC 614.254.6

DOCTORS CONTINUING PRACTICE AT RETIREMENT AGE IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN: RISK ASSESSMENT MODEL FOR FUTURE PHYSICIAN SHORTAGE

Saltanat S. Kyrykbayeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-6151-6025>

Yuliya M. Semenova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Maya V. Goremykina¹, <https://orcid.org/0000-0003-1686-528X>

Marzhan A. Dauletyarova², <https://orcid.org/0000-0001-8178-4051>

Assel A. Nauryzbayeva³, <https://orcid.org/0000-0002-8328-0380>

¹ NCJSC «Semey Medical University», Semey city, Republic of Kazakhstan;

² NCJSC «Astana Medical University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

³ RSE «Hospital of the Medical Center of the Office of the President of the Republic of Kazakhstan»
Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Background. Currently, the retirement age in the Republic of Kazakhstan is 58 for women (will be 63 in 2027) and 63 for men. Globally, many doctors continue to work after reaching the retirement age that is also a matter of concern for Kazakhstan.

Aim: The aim of this study is an analysis of the age structure of medical doctors (MDs) working in the government healthcare sector of Kazakhstan & to propose a model for assessing the age-related imbalance of the physician workforce and the risk of staff shortage in the medium and long term.

Materials and methods. We analyzed the national and the regional age structure of MDs for 2017 by dividing them into three age groups: <30 years, 31-55 years, and >55 years. The data were obtained from the Ministry of Health.

Results. Overall, in 2017 there were 54,405 practicing MDs in the country. Of them, 677 MDs (1.2%) retired in 2017, which constitutes 80% of the irrevocable outflow. According to estimates, the number of doctors who are supposed to retire in the period from 2018 to 2025 is 5,500 people (10%). The largest proportion of MDs of retirement age practice in the Kostanay region: 25% (426 out of 1,723), while the lowest proportion works in the South Kazakhstan region: 5% (364 out of 7,922). At the same time, there were 2,146 MDs aged 65 and older and 211 doctors over 75 years of age, the majority of whom (28%) worked in Almaty city. Officially, by the end of 2017 the national shortage of MDs composed 3,011 people and to consider the number of doctors who continue to work after retirement, this number is at least two times higher.

Conclusion. The proposed assessment model allows us to assess the situation at the level of individual regions and specialties. The most favorable is the progressive type of workforce replenishment that exists in the South Kazakhstan, Mangystau and Kyzylorda regions. Particular attention should be paid to regions with a regressive type of replenishment and a high proportion of doctors continuing their practice at retirement age: in the Kostanay region – 25% and in the Atyrau region - 19%.

Keywords: *healthcare human resources, imbalances in the health workforce, aging physician workforce, risk assessment.*

Резюме

РАБОТАЮЩИЕ ВРАЧИ ПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН: МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ РИСКА БУДУЩЕГО ДЕФИЦИТА ВРАЧЕБНЫХ КАДРОВЫХ РЕСУРСОВ

Салтанат С. Кырыкбаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6151-6025>

Юлия М. Семенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Майя В. Горемыкина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1686-528X>

Маржан А. Даулетьярова², <https://orcid.org/0000-0001-8178-4051>

Асель А. Наурызбаева³, <https://orcid.org/0000-0002-8328-0380>

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

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

³ РГП «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Актуальность. В настоящее время пенсионный возраст в Республике Казахстан составляет 58 лет для женщин (в 2027 году - 63 года) и для мужчин - 63 года. Во всем мире многие врачи продолжают работать после достижения пенсионного возраста, что также вызывает озабоченность и в здравоохранении Казахстана.

Цель. Целью данного исследования является анализ возрастной структуры врачей, работающих в государственном секторе здравоохранения Казахстана и предложение модели для оценки возрастного дисбаланса врачебных кадров и риска возникновения дефицита врачебного персонала в среднесрочной и долгосрочной перспективе.

Материалы и методы. Мы проанализировали национальную и региональную возрастную структуру врачей в 2017 году, разделив их на три возрастные группы: <30 лет, 31-55 лет и > 55 лет. Статистические данные были получены из Министерства здравоохранения.

Результаты. В целом, в 2017 году в стране было 54 405 практикующих врачей. Из них 677 врачей (1,2%) вышли на пенсию в 2017 году, что составляет 80% от безвозвратного оттока. Согласно оценкам, количество врачей, которые должны выйти на пенсию в период с 2018 по 2025 год, составляет 5500 человек (10%). Наибольшая доля продолжающих работать врачей пенсионного возраста практиковало в Костанайской области: 25% (426 из 1723), а самая низкая доля работала в Южно-Казахстанской области: 5% (364 из 7 922). В то же время в системе здравоохранения РК после выхода на пенсию продолжали работать 2146 врачей в возрасте старше 65 лет и 211 врачей старше 75 лет, большинство из которых (28%) работали в городе Алматы. Официально к концу 2017 года национальный дефицит врачебных кадров составил 3 011 человек, но учитывая то количество врачей, которые продолжают работать после выхода на пенсию, этот показатель как минимум в два раза выше.

Выводы. Предложенная модель оценки позволяет оценить ситуацию на уровне отдельных регионов и специальностей. Наиболее благоприятным является прогрессивный тип воспроизводства, имеющийся в Южно-Казахстанской, Мангыстауской и Кызылординской областях. Особое внимание необходимо уделить регионам с регрессивным типом воспроизводства и высокой долей работающих врачей пенсионного возраста: в Костанайской области – 25%, в Атырауской области – 19%.

Ключевые слова: кадровые ресурсы здравоохранения, дисбаланс кадровых ресурсов здравоохранения, стареющие врачебные кадры, оценка рисков.

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ЗЕЙНЕТКЕРЛІК ЖАСТАҒЫ ЖҰМЫС ІСТЕЙТІН ДӘРІГЕРЛЕР: ДӘРІГЕРЛІК КАДРЛЫҚ РЕСУРСТАРДЫҢ БОЛАШАҚТАҒЫ ТАПШЫЛЫҒЫНЫҢ ҚАУІПТІЛІГІН БАҒАЛАУ МОДЕЛІ

Салтанат С. Кырыкбаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6151-6025>

Юлия М. Семенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Майя В. Горемыкина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1686-528X>

Маржан А. Даулетьярова², <https://orcid.org/0000-0001-8178-4051>

Асель А. Наурызбаева³, <https://orcid.org/0000-0002-8328-0380>

¹ КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² КеАҚ «Астана медициналық университеті», Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

³ «Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының Ауруханасы» РМК, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі: Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасында зейнетақы жасы, әйелдер үшін 58 жас және (2027 жылы - 63 ж), сондай-ақ ерлер үшін - 63 жас болып табылады. Бүкіл әлемде көптеген дәрігерлер зейнеткерлік жасқа жеткеннен кейін жұмыс істеуді жалғастыруда, бұл сондай-ақ Қазақстанның денсаулық сақтау саласында да аландаушылық туғызуда.

Мақсаты. Бұл зерттеудің мақсаты Қазақстанның мемлекеттік денсаулық сақтау секторында жұмыс істейтін дәрігерлердің жас құрылымын талдау, сонымен қатар орта мерзімді және ұзақ мерзімді болжамда дәрігер қызметкерлерінің жетіспеушілігінің туындау қауіпін және дәрігерлік кадрлардың жас тепе-теңсіздігін бағалау үшін үлгі (моделін) ұсыну болып табылады.

Әдістер мен материалдар. Біз 2017 жылы дәрігерлердің ұлттық және өңірлік жас құрылымын талдап, оларды үш жас тобына бөлдік: <30 жас, 31-55 жас және> 55 жас. Статистикалық мәліметтер Денсаулық сақтау министрлігінен алынды.

Нәтижелер. Жалпы, 2017 жылы елде 54 405 тәжірибелі дәрігер болған. Оның 677-і (1,2%) 2017 жылы зейнеткерлікке шықты, бұл қайтарусыз кетудің 80% құрайды. Бағалауларға сәйкес, 2018 жылдан 2025 жылға дейінгі кезеңде зейнетке шығуға тиісті дәрігерлер саны 5500 адамды (10%) құрайды. Жұмыс істеуді жалғастырушы зейнеткерлік жастағы дәрігерлердің ең үлкен үлесі Қостанай облысында: 25% (1723-дің 426-ы), ал ең төмен үлесі Оңтүстік Қазақстан облысында жұмыс істеді: 5% (7 922-дің 364-і). Сонымен қатар, ҚР Денсаулық сақтау жүйесінде

зейнетке шыққаннан кейін 65 жастан асқан 2146 дәрігер және 75 жастан асқан 211 дәрігер жұмыс істеді, олардың көпшілігі (28%) Алматы қаласында жұмыс істеді. Ресми түрде 2017 жылдың соңына қарай дәрігерлік кадрлардың ұлттық тапшылығы 3 011 адамды құрады, бірақ зейнеткерлікке шыққаннан кейін жұмыс істейтін дәрігерлердің санын ескере отырып, бұл көрсеткіш кем дегенде екі есе жоғары.

Тұжырымдар. Ұсынылған бағалау моделі, жағдайды жекелеген өңірлер мен мамандықтар деңгейінде бағалауға мүмкіндік береді. Оңтүстік Қазақстан, Маңғыстау және Қызылорда облысында бар ұдайы өндірудің прогрессивті түрі неғұрлым қолайлы болып табылады. Ұдайы өндірудің регрессивті түрі және зейнеткерлік жастағы жұмыс істейтін дәрігерлердің үлесі жоғары өңірлерге ерекше назар аудару қажет: Қостанай облысында – 25%, Атырау облысында – 19%.

Түйін сөздер: денсаулық сақтаудың кадрлық ресурстары, денсаулық сақтаудың кадрлық ресурстарының теңгерімсіздігі, қарт дәрігерлік кадрлар, қауіптерді бағалау.

Библиографическая ссылка:

Кырыкбаева С.С., Семенова Ю.М., Горемыкина М.В., Даулетьярова М.А., Наурызбаева А.А. Работающие врачи пенсионного возраста в Республике Казахстан: модель оценки риска будущего дефицита врачебных кадровых ресурсов // Наука и Здравоохранение. 2020. 2(Т.22). С. 128-134. DOI 10.34689/SH.2020.22.2.015

Kyrykbayeva S.S., Semenova Yu.M., Goremykina M.V., Dauletyarova M.A., Nauryzbayeva A.A. Doctors continuing practice at retirement age in the Republic of Kazakhstan: risk assessment model for future physician shortage // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 2, pp. 128-134. DOI 10.34689/SH.2020.22.2.015

Кырыкбаева С.С., Семенова Ю.М., Горемыкина М.В., Даулетьярова М.А., Наурызбаева А.А. Қазақстан республикасында зейнеткерлік жастағы жұмыс істейтін дәрігерлер: дәрігерлік кадрлық ресурстардың болашақтағы тапшылығының қауіптілігін бағалау моделі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 128-134. DOI 10.34689/SH.2020.22.2.015

Introduction

Healthcare human resource planning is a complex analytical process that takes into account the effect of certain factors, both from the health system and the community of health service users. Deficit, imbalance and misallocation of healthcare human resources persist in many countries [1,2,7,11,13,14]. Training more doctors is seen as one of the ways to overcome shortage of healthcare staff in the future that may be caused by an aging workforce. WHO's contribution to the development of a global strategy for human resource planning for the period of 2016–2030 reflects a growing recognition of the importance of this issue [4,12]. Researchers have identified several key causes of the shortage, including aging medical staff, natural attrition, outflow for various reasons, and a lack of young professionals [9].

More doctors in the world continue to work after they reach retirement age [3,8,10]. If retirement is unplanned – early due to illness or late due to the lack of younger staff – this might cause a risk to the labor market in healthcare as well as to patient safety [5,6].

Studies suggest that the average age of doctors awaiting retirement is 60 years old while the actual retirement age is closer to 69-70 years old [10]. This is on average 6 years later than the retirement age of the population as a whole.

The standard retirement age for women in the Republic of Kazakhstan increased from 55 in 2016 to 59 years old in 2019. Currently, Kazakhstani men retire at 63, while for women a gradual increase in the retirement age up to 63 is expected till 2027. Therefore, quantitative data may not be considered in a gender perspective and apply generally to the population of doctors. The concept of “pre-retirement age” is not used in the labor legislation of the Republic of

Kazakhstan. However, according to the data on personnel services, it is accepted to consider it as 55 years old.

When describing the imbalance of human resources for health, both abroad and in the Republic of Kazakhstan, geographical, gender imbalances as well as imbalances in specialties and health care sectors are mainly evaluated. To date, we have not found suitable tools for assessing the age-related imbalance of physician workforce that could help healthcare managers adequately assess the risks of impending natural attrition and minimize the possible consequences of staff shortage in a timely manner.

The purpose of our study is to propose a model for assessing the age-related imbalance of physician workforce and the risk of staff deficit in the mid and long term for the formation of staff policies in the regions.

Materials and methods

Study design: one-stage (transverse), analytical study.

For the calculations, we used the aggregated data from 2018 on the qualitative and quantitative composition of practicing doctors of the regions of the Republic of Kazakhstan obtained from the automated information system “Personnel” (“Medinform”). From 2000 to 2018, Medinform Limited Liability Partnership carried out the development, implementation and maintenance of software products for medical organizations and public health authorities of the Republic of Kazakhstan, as well as the preparation and publication of analytical collections on the state of public health and healthcare in the country. The data used are not the intellectual property of Medinform LLP. They are statistical data on the health care activity of the Republic of Kazakhstan and are used in the work of interested bodies of authority in the field of healthcare.

This study did not require the approval of the topic at a meeting of the Ethics Committee since it does not address

personal interests and does not contain personalized information.

Statistical methods included the assessment of the structure through the calculation of extensive indicators, as well as the changes of indicators over the years. To assess the situation, we conducted an analysis of the age structure of physician workforce, determined the age limits of "professional life" and proposed a method for quantitative and qualitative assessment of it.

For the subsequent qualitative assessment, we suggested to adopt the approach of assessment model of Types of population reproduction in demography which includes regressive, stationary and progressive types of population reproduction, comparing the "extreme" cohorts – up to 15 years and 50 years and older. In this approach, if the share of the minimum age group (up to 15 years) prevails over the share of the maximum age group (50 years and older), it is assessed as the progressive type of reproduction. The prevalence of the proportion of persons of the maximum age group over the proportion of persons of the minimum age group is estimated as a regressive type of reproduction. Equal shares of these two age groups are regarded as a stationary type of reproduction. Furthermore, for risk assessment, we used the traditional risk assessment scale with gradation: low risk, medium risk, and high risk.

In this study, at the stage of a quantitative risk assessment, 3 cohorts of physician workforce were identified, according to the periods of their "professional life":

First period – professional "youth" – first 5-6 years at work (staff joining the work and professional community

after graduation). Into the first cohort – group of professional debut, we included physicians up to 30 years old with 10 years of practical experience. This group characterizes the ability of the system to replenish the physician workforce.

Second period – professional "maturity" – period of stable medical practice for 25-30 years. The second age group includes doctors from 31 to 54 years old which makes up 40-60% of medical staff in various regions. The group was defined by us as more stable in terms of the dynamics of the number of people. We did not include this group in the comparative analysis as it was neutral in terms of inflow of staff and natural attrition.

Third period – professional "fading" and attrition of personnel (natural attrition). To the third age group we included doctors of pre-retirement and retirement age – 55 years and older, which was accordingly defined by us as a group with the highest risk of natural attrition from the professional community.

When the proportion of doctors of Group 1 was higher than that of Group 3, we defined this type of replenishing the workforce as the progressive type, which was assessed as the one with the lowest risk of natural attrition.

The equal number of doctors in these two groups was regarded by us as a stationary type of workforce replenishment, which is considered to be the group with average risk or the group with potential risk.

The prevalence of the share of the third subgroup over the first was considered as a regressive type which is established by us as the group with the highest risk (Table 1)

Table 1.

Assessment of the type of structure and level of risk.

| Type of workforce replenishment | Group 1, up to 30 years old, % | Group 2, from 31 to 55 years old, % | Group 3, 55 years old and above, % | Risk level |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------|
| Progressive | > 25% | ≈ 50% | < 25% | Low |
| Stationary | ≈ 25% | ≈ 50 | ≈ 25% | Average |
| Regressive | < 25% | ≈ 50 | > 25% | High |

For the analysis, the difference was calculated between the proportion of doctors under 30 and the proportion of doctors over 50 years old. A negative difference or the absence of a difference in the above age groups (regressive and stationary types of replenishing the workforce) characterizes a delay in meeting the shortage of staff, which can be assessed as a risk of staff shortage in the future.

Results

According to statistics, 54,405 doctors worked in the healthcare system (public sector) in the Republic of Kazakhstan at the beginning of 2018, of which 39919 (73%) were female doctors and 14516 (27%) were male doctors. Data for the regions of the Republic of Kazakhstan are presented in Table 2.

Table 2.

The number and gender composition of doctors in the healthcare system of the Republic of Kazakhstan in 2017.

| Region | Total number of doctors | | Female doctors | | Male doctors | | Working retirees | |
|------------------------|-------------------------|-------|----------------|-------|--------------|-------|------------------|-----|
| | Abs | % | Abs | % | Abs | % | Abs | % |
| Republic organizations | 5851 | 10,8% | 4152 | 71,0% | 1699 | 29,0% | 526 | 9% |
| Akmola region | 1921 | 3,5% | 1377 | 71,7% | 544 | 28,3% | 315 | 16% |
| Aktobe region | 2507 | 4,6% | 1908 | 76,1% | 599 | 23,9% | 309 | 12% |
| Almaty region | 4129 | 7,6% | 3070 | 74,4% | 1059 | 25,6% | 542 | 13% |
| Atyrau region | 1331 | 2,4% | 1014 | 76,2% | 317 | 23,8% | 251 | 19% |
| West Kazakhstan | 1602 | 2,9% | 1211 | 75,6% | 391 | 24,4% | 266 | 17% |
| Jambyl region | 2521 | 4,6% | 1756 | 69,7% | 765 | 30,3% | 304 | 12% |
| Karaganda region | 3852 | 7,1% | 2926 | 76,0% | 926 | 24,0% | 717 | 19% |
| Kostanay region | 1723 | 3,2% | 1211 | 70,3% | 512 | 29,7% | 426 | 25% |

Продолжение Таблицы 2.

| Region | Total number of doctors | | Female doctors | | Male doctors | | Working retirees | |
|------------------|-------------------------|-------------|----------------|--------------|--------------|--------------|------------------|------------|
| | Abs | % | Abs | % | Abs | % | Abs | % |
| Kyzylorda Region | 2373 | 4,4% | 1739 | 73,3% | 634 | 26,7% | 228 | 10% |
| Mangistau region | 1671 | 3,1% | 1318 | 78,9% | 353 | 21,1% | 168 | 10% |
| South Kazakhstan | 7922 | 14,6% | 5372 | 67,8% | 2550 | 32,2% | 364 | 5% |
| Pavlodar region | 2253 | 4,1% | 1642 | 72,9% | 611 | 27,1% | 364 | 16% |
| North Kazakhstan | 1437 | 2,6% | 1007 | 70,1% | 430 | 29,9% | 230 | 16% |
| East Kazakhstan | 3682 | 6,8% | 2801 | 76,1% | 881 | 23,9% | 575 | 16% |
| Astana city | 3645 | 6,7% | 2921 | 80,1% | 754 | 20,7% | 279 | 8% |
| Almaty city | 5985 | 11,0% | 4494 | 75,1% | 1491 | 24,9% | 695 | 12% |
| TOTAL: | 54405 | 100% | 39919 | 73,4% | 14516 | 26,7% | 6559 | 12% |

Irrevocable outflow of staff includes retirement, disability, death, and migration. The retirement makes up 80% of irrevocable outflow. Analysis of dynamics for the period of 2013-2017 showed that on average about 1.2% (\approx 550 doctors) of the total number of doctors retire annually,

which is shown in Table 3. The dynamics of this indicator has an uptrend. For example, the number of those leaving due to retirement in 2017 was 677 which is almost 20% more than in 2016 (568 doctors). Over 5 years, the overall growth of irrevocable outflow increased by 25%.

Table 3.

Retirement of doctors in 2013 – 2017.

| Region | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Republic organizations | 55 | 28 | 16 | 67 | 69 |
| Akmola region | 26 | 22 | 26 | 31 | 26 |
| Aktobe region | 33 | 43 | 22 | 20 | 27 |
| Almaty region | 36 | 12 | 47 | 33 | 41 |
| Atyrau region | 18 | 15 | 8 | 6 | 30 |
| West Kazakhstan | 16 | 23 | 21 | 15 | 12 |
| Jambyl region | 35 | 30 | 33 | 30 | 42 |
| Karaganda region | 59 | 42 | 68 | 70 | 62 |
| Kostanay region | 41 | 41 | 32 | 27 | 35 |
| Kyzylorda Region | 17 | 27 | 23 | 31 | 43 |
| Mangistau region | 5 | 4 | 2 | 6 | 18 |
| South Kazakhstan | 55 | 42 | 56 | 55 | 60 |
| Pavlodar region | 14 | 28 | 21 | 32 | 26 |
| North Kazakhstan | 18 | 21 | 13 | 21 | 26 |
| East Kazakhstan | 47 | 59 | 56 | 78 | 76 |
| Astana city | 19 | 18 | 21 | 14 | 25 |
| Almaty city | 40 | 40 | 28 | 32 | 59 |
| TOTAL | 534 | 495 | 493 | 568 | 677 |

At the same time, about 6550 doctors continue their practice after retirement in the healthcare system of the Republic of Kazakhstan – this is 5400 female doctors and about 1150 male doctors, which is 12% of the total number of working doctors and is 10 times the amount of those retiring annually. According to preliminary estimate, the number of doctors of pre-retirement age who must retire until 2023-2025 is also high, reaching 5500 (10%).

The highest percentage of doctors of retirement age works in the Kostanay region – 25% (426 out of 1723) – i.e. every fourth doctor continues to work after retirement. Also, a high indicator of 19%, is registered in the Atyrau region (251 out of 1331) and in the Karaganda region (717 out of 3852 doctors). The smallest proportion of doctors of retirement age works in the South Kazakhstan region – 5% (364 out of 7,922).

Moreover, among the doctors practicing at retirement age, 2146 doctors are over 65 years old (every third doctor in this cohort). Also, as of the beginning of 2018, 211 doctors over 75 work in the Republic of Kazakhstan: 28%

(60) of them work in Almaty, 32 doctors (15%) in the Karaganda region and 20 doctors (9%) in the East Kazakhstan area. The lowest number of this indicator is noted in the North Kazakhstan and Aktobe regions.

Among doctors who are over 75 years old and continue to practice, the proportion of male doctors is 0.6% of the gender group of employees, which is two times higher than the proportion of female doctors (0.34%) in the gender group of the same age.

We further assessed the structure of physician workforce in regions. A qualitative assessment using our model showed that 8 out of 16 regions (50%) have a regressive and stationary types of filling staff shortage. Regions with a progressive type are: Astana – 32% of doctors under 30 years old and 13% of doctors over 55 years old, South Kazakhstan region (27% and 10%), Mangistau region (30% and 15%), and Almaty city (31% and 16%), respectively.

The stationary type was detected in the Karaganda region, where 25% of doctors are under 30 years old and

25% of doctors are over 55 years old and Pavlodar region (25% and 24% under 30 and over 55, respectively). A regressive type was detected in the Kostanay region with 24% of doctors being in the age group of under 30 years old and 35% of doctors – over 55 years old (Table 4).

A quantitative assessment showed that in the Kostanai and Atyrau regions, there is an extreme imbalance, which indicates that the rates of filling the staff shortage are behind potential natural attrition.

Discussion

Doctors continuing to work after retirement age partially solve the problem of physician shortage. Considering the shortage of up to 3010 doctors in Kazakhstan as of the beginning of 2018, according to official statistics, which is 5% of working doctors, it is necessary to take into account the

hidden deficit (12%), temporarily compensated by doctors of retirement age, and the number of doctors entering pre-retirement age who are able to retire (10%). This shortage risk is likely provided that all doctors of retirement age leave their work and retire on time, which could exacerbate the real situation.

This issue has a high level of uncertainty regarding intentions of voluntary retirement and state of health of aging physicians, which also increases the likelihood of deficit risks occurring. In total, statistics show that more than 20% of doctors are potential candidates for irrevocable outflow in the medium and long term. Therefore, working after retirement age should be classified as a risk and considered as a risk associated with a hidden deficit of personnel and therefore, of medical practice.

Table 4.

Age cohorts of doctors, quantitative assessment KRI.

| Region | Group 1, up to 30 years old | % | Group 2, from 31 to 55 years old | % | Group 3, 55 years old and above | % | Difference between Groups 1 and 3 |
|------------------|-----------------------------|-----|----------------------------------|-----|---------------------------------|-----|-----------------------------------|
| Akmola region | 471 | 25% | 1009 | 53% | 441 | 23% | 2% |
| Aktobe region | 583 | 23% | 1407 | 56% | 517 | 21% | 3% |
| Almaty region | 1135 | 27% | 2159 | 52% | 835 | 20% | 7% |
| Atyrau region | 318 | 24% | 656 | 49% | 357 | 27% | - 3% |
| West Kazakhstan | 508 | 32% | 691 | 43% | 403 | 25% | 7% |
| Jambyl region | 649 | 26% | 1381 | 55% | 491 | 19% | 6% |
| Karaganda region | 982 | 25% | 1888 | 49% | 982 | 25% | 0% |
| Kostanay region | 405 | 24% | 714 | 41% | 604 | 35% | - 12% |
| Kyzylorda Region | 694 | 29% | 1300 | 55% | 379 | 16% | 13% |
| Mangistau region | 506 | 30% | 907 | 54% | 258 | 15% | 15% |
| South Kazakhstan | 2127 | 27% | 4989 | 63% | 806 | 10% | 17% |
| Pavlodar region | 573 | 25% | 1131 | 50% | 549 | 24% | 1% |
| North Kazakhstan | 389 | 27% | 709 | 49% | 339 | 24% | 3% |
| East Kazakhstan | 993 | 27% | 1835 | 50% | 854 | 23% | 4% |
| Astana city | 1149 | 32% | 2040 | 56% | 456 | 13% | 19% |
| Almaty city | 1875 | 31% | 3160 | 53% | 950 | 16% | 15% |
| TOTAL: | 14674 | 27% | 29570 | 54% | 10161 | 19% | 8% |

The process opposite to the natural attrition is the training or replenishment of physician workforce, which takes from 7 to 15 years. More physicians joining the system should not only compensate for the natural attrition but also cover the needs of the growing population of the Republic of Kazakhstan in the main types of medical care. The delay in the succession may carry significant shortage risks in the future and should be evaluated using objective estimates of aggregated data and their analysis.

It should be noted that during the study in foreign management practice, we found no evidence for the development of assessment tools and analogues of the model for assessing the age imbalance of doctors. It is also important to note that the advantages of the proposed model are the simplicity of a quantitative assessment that can easily be used by local managers and the availability of data in the accounting systems of staff of medical organizations, in human resources departments of the regional healthcare department, and departments of the Ministry of Health that provide personnel planning for the medium and long term. Another advantage of the model is assessment of the current state of the system and the objectivity of the assessment. The model can be automated with the implementation of reports and visualization in the

human resources accounting system. This model can also be used to assess “aging” in certain specialties, which would allow to plan training in a residency ahead of risk. Another advantage is the possibility of embedding this risk in the global model for planning human resources for health. The elements of the assessment of this model have already been partially used in the planning and distribution of grants for undertaking residency in universities and scientific institutions of the Republic of Kazakhstan for certain specialties for the 2019-20 academic year, which was first carried out taking into account the risk assessment of the future deficit.

The limitations of the model in our opinion may be that the model does not take into account factors that influence the decision of doctors to continue working after retirement (the level of economic development of the region, higher life expectancy of population as a whole with the possibility of continuing professional realization, extensive experience and high level of professionalism in the elderly, etc). It is possible that the model will require correction in age gradation, taking into account the late age of joining the profession in medicine (an average of 28-30 years), and professional “youth” can be postponed considering their long training. We believe that this limitation can be adjusted empirically and is purely technical

in nature. We are also aware that the model requires approbation in dynamics and empirically its consistency and usefulness can only be verified by using the tool in practice. The authors plan further work on improving the model considering practical approbation and exploring ways to minimize the limitations of the study.

Conclusion

More than 10% of doctors in Kazakhstan are specialists of retirement age. This imposes certain risks on the entire healthcare system and requires careful consideration by politicians. The proposed assessment model allows a quantitative and qualitative assessment of the situation and risk at the level of each region and speciality. The replenishment of physician workforce in the regions of the Republic of Kazakhstan can be divided into three types. The most favorable is the progressive type of replenishment which exists in the South Kazakhstan, Mangystau and Kyzylorda regions. Special attention should be paid to regions with a regressive type of workforce replenishment and a high proportion of doctors practicing at retirement age: in the Kostanay region – 25% and in Atyrau region – 19%, where it is important to take preventive measures from now on to minimize future risks of staff shortages. Careful planning of the professional workforce is required since there is an uneven distribution of aging medical workers between the regions of the country.

The authors claim no conflict of interest.

Contribution of the authors:

Semenova Yu.M. and Goremykina M.V. - conceived the research project, participated in the writing of the manuscript, and approved the final version of the manuscript.

Kyrykbayeva S.S. - collected information and analyzed data.

Kyrykbayeva S.S., Dauletyarova M.A., Nauryzbayeva A.A. - participated in the development of the model and coordination of the project.

Funding for this work is not provided and has not been undertaken by any of the parties.

The work was performed as part of a dissertation.

This article has not been submitted for publication in other journals and is not under consideration by other publishers.

References:

1. Barber P., López-Valcárcel B.G. Forecasting the need for medical specialists in Spain: application of a system dynamics model // *Human Resources for Health*, 2010. 8(1), 24. <https://doi.org/10.1186/1478-4491-8-24> (accessed 28.10.2019)
2. Chankova S., Muchiri S., Kombe G. Health workforce attrition in the public sector in Kenya: a look at the reasons // *Human Resources for Health*, 2009. 7(1), 58. <https://doi.org/10.1186/1478-4491-7-58> (accessed 24.10.2019)
3. Fletcher S.L., Schofield D.J. The impact of generational change and retirement on psychiatry to 2025 // *BMC Health Services Research*, 2007. 7(1), 141. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-7-141> (accessed 24.10.2019)

4. Global strategy on human resources for health: Workforce 2030. 2016. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250368/9789241511131-eng.pdf> (accessed 16.10.2019)

5. Lobo-Prabhu S.M., Molinari V.A., Hamilton J.D., Lomax J.W. The Aging Physician With Cognitive Impairment: Approaches to Oversight, Prevention, and Remediation // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2009. 17(6), pp.445–454. <https://doi.org/10.1097/JGP.0B013E31819E2D7E> (accessed 16.10.2019)

6. Orkin F.K., McGinnis S.L., Forte G.J., Peterson M.D., Schubert A., Katz J.D., Garfield J.M. United States Anesthesiologists over 50 // *Anesthesiology*, 2012. 117(5), 953–963. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182700c72> (accessed 18.10.2019)

7. Pagaiya N., Phanthunane P., Bamrung A., Noree T., Kongweerakul K. Forecasting imbalances of human resources for health in the Thailand health service system: application of a health demand method. *Human Resources for Health*, 2019. 17(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12960-018-0336-2> (accessed 01.11.2019)

8. Peisah C., Gautam M., Goldstein M.Z. Medical masters: A pilot study of adaptive ageing in physicians. *Australasian Journal on Ageing*, 2009. 28(3), 134–138. <https://doi.org/10.1111/j.1741-6612.2009.00369.x> (accessed 01.11.2019)

9. Roberfroid D., Leonard C., Stordeur S. Physician supply forecast: better than peering in a crystal ball? // *Human Resources for Health*, 2009. 7(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1478-4491-7-10> (accessed 18.10.2019)

10. Silver M.P., Hamilton A.D., Biswas A., Warrick N.I. A systematic review of physician retirement planning // *Human Resources for Health*, 2016. 14(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s12960-016-0166-z> (accessed 23.10.2019)

11. Silver M.P., Hamilton A.D., Biswas A., Warrick N.I. A systematic review of physician retirement planning // *Human Resources for Health*, 2016. 14(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s12960-016-0166-z> (accessed 02.11.2019)

12. WHO | Global health workforce shortage to reach 12.9 million in coming decades. WHO. 2014. Retrieved from <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/health-workforce-shortage/en/> (accessed 24.10.2019)

13. Young P., Smith C., Pettigrew L., Seo H.N., Blane D. International work and leadership in UK general practice // *Leadership in Health Services*, 2014. 27(2), 87–103. <https://doi.org/10.1108/LHS-01-2013-0003> (accessed 18.10.2019)

14. Zum P., Dal Poz M.R., Stilwell B., Adams O. Imbalance in the health workforce // *Human Resources for Health*, 2004. 2(1), 13. <https://doi.org/10.1186/1478-4491-2-13> (accessed 02.11.2019)

Контактная информация:

Кырыкбайева Saltanat Sayatovna - MD, Chief Specialist of the Research Department, Semey, Kazakhstan.

Mailing address: Republic of Kazakhstan, Semey city, Abaya st., 103.

E-mail: kyrykbayeva.s@gmail.com

Телефон: +7-775-537-97-57

Мазмұны

Әдебиеттерге шолу

Пивина Л.М., Батенова Г.Б., Байбусинова Ж.Т., Манарбеков Е.М., Дюсупов А.А., Уразалина Ж.М., Уйсенбаева Ш.О.
 Әлемдегі және Қазақстан Республикасындағы жедел медициналық көмек көрсету және парамедиктерді дайындау жүйесінің ағымдағы жағдайын талдау. Әдеби шолу
Нұрахметова А.С., Хайбуллин Т.Н., Киспаева Т.Т.
 Қозғалыс бұзылыстары бар инсульт алған пациенттерді оңалтудағы заманауи технологиялар. Әдебиетке шолу
Мұхамбетжан А.Ж., Уразаева С.Т., Уразаев О.Н., Тусупкалиева К.Ш., Бегалин Т.Б., Аманшиева А.А., Ташимова Ж.К., Кумар Г.Б., Нурмухамедова Ш.М.
 Өкпе обыры дамуының эпидемиологиясы және қауіп факторлары туралы қазіргі заманғы түсінік. Әдеби шолу
Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е., Дедова О.Ю., Мендыбай С.Т., Скворцова А.В.
 Аллергенге тән иммунотерапия тиімділігінің иммунологиялық аспектілері. Әдебиетке шолу

Біртума зерттеулер

Кушугулова А.Р., Форсланд С., Кожакметов С.С., Каиров У.Е., Молкенов А.Б., Сергазы Ш.Д., Садуахасова С.А., Уразбаева Г.С., Бейсембаева С.Ш., Карабаева Р.Ж., Бакенова Р.А., Нургожин Т.С., Бенберин В.В., Жумадиллов Ж.Ш., Пир Б.
 Орта Азия тұрғындарының денсаулық көрсеткіштеріне пробиотикалық дәрілік заттардың клиникалық әсері
Erdem A.B., Çavuş U.Y., Ceylan A., Kaya U., Fatih B., Kavalcı C.
 Цереброваскулярлық аурулар кезіндегі лейкоциттер көрсеткішінің болжамдық мәні
Радзисhevская Е.Б., Радзисhevская Я.К., Куksин М., Савченко А.С., Бойко А.Н.
 Радиодтерерапия фонында қалқанша безінің дифференциалды обырымен науқастардағы қайталама анемиясының дамуы
Пономарёв В.В., Римашевский В.Б., Кузьменко С.Г., Живолупов С.А.
 Жастардағы ми инсультының диагностикасындағы заманауи нейровизуализациялық технологиялар
Ығиева Д.Г., Пивина Л.М., Батенова Г.Б., Токбулатова М.О.
 ST сегментінің жоғарылауынсыз жедел коронарлық синдроммен егде жастағы науқастарда нейтрофилдердің лимфоциттерге қатынасы көрсеткішінің болжамдық мәні
Дюсупов А.А., Казымов Е.М., Буланов Б.С., Иманбаев М.Н., Сальменбаев Е.А., Дюсупова А.А., Дюсупова Б.Б., Абылхайров К.Т.
 Варикозға байланысты ашық хирургиядан кейінгі компрессионды терапия
Орынбасарова Б.А., Шалгумбаева Г.М., Даутов Д.Х., Петрова Ю.В., Юрковская О.А., Жазыкбаева Л.К.
 Жүрек лақтырылысы сақталған жүрек созылмалы жеткіліксіздігі бар науқастардың өмір сүру сапасын бағалау
Бейсенаева А.Р., Мулдаева Г.М., Абеуова Б.А., Бейсенаева А.Р., Арыстан Л.И., Хайдарғалиева Л.С.
 Фертильді жастағы әйелдерде зәр шығару жүйесі инфекцияларының амбулаториялық кезінде даму ерекшеліктері
Нургазина А.С., Слэмханова Н.С., Шалгумбаева Г.М.
 Шығыс Қазақстан облысы, Семей қаласындағы жүктілерде преэклампсияның пайда болу факторларын анықтау
Ракишева Ж.В., Сералин Е.Б.
 Алматы қаласында тұратын созылмалы неонаталды сарғаюы бар науқастың клиникалық портреті
Қырыкбаева С.С., Семенова Ю.М., Горемыкина М.В., Даулетьярова М.А., Наурызбаева А.А.
 Қазақстан республикасында зейнеткерлік жастағы жұмыс істейтін дәрігерлер: дәрігерлік кадрлық ресурстардың болашақтағы тапшылығының қауіптілігін бағалау моделі

Table Of Contents

Reviews

5-15 Pivina L.M., Batenova G.B., Baibusinova Zh.T., Manarbekov Ye.M., Dyussupov A.A., Urazalina Zh.M., Uysenbaeva Sh.O.
 Analysis of the current situation of the emergency medical emergency and paramedic training system in the world and in the Republic of Kazakhstan. Literature review
Nurakhmetova A.S., Khaibullin T.N., Kispayeva T.T.
 Modern technologies in rehabilitation of patients who have moved a stroke with motor violations. Literature review
Mukhambetzhana A.Zh., Urazayeva S.T., Urazayev O.N., Tussupkaliyeva K.Sh., Begalin T.B., Amanshiyeva A.A., Tashimova Zh.K., Kumar G.B., Nurmukhamedova Sh.M.
 Current understanding of the epidemiology and risk factors for lung cancer. Literature review
Izmailovich M.R., Gazalieva M.A., Glushkova N.E., Dedova O.Yu., Mendybay S.T., Skvortsova A.V.
 Immunological aspects of the effectiveness of allergen-specific immunotherapy. Literature review

Original articles

49-60 Kushugulova A.R., Forslund S.K., Kozhakhmetov S.S., Kairov U.E., Molkenov A.B., Sergazy Sh.S., Saduakhasova S.A., Urazbayeva G.S., Beysembayeva S.Ch., Karabaeva R.Zh., Bakenova R.A., Nurgozhin T.S., Benberin V.V., Zhumadilov Zh.Sh., Peer B.
 The clinical effect of probiotic-containing product on health indicators among a population of Central Asia
Erdem A.B., Çavuş U.Y., Ceylan A., Kaya U., Fatih B., Kavalcı C.
 The prognostic value of leukocyte count in cerebrovascular diseases
Radzishhevskaya Ye.B., Radzishhevskaya Ya.K., Kuksin M., Savchenko A.S., Boyko A.N.
 Development of secondary anaemia in patients with differentiated thyroid cancer treated with radiotherapy
 61-65
 66-71 Ponomarev V.V., Rimashevskii V.B., Kuzmenko S.G., Zhivolupov S.A.
 Modern neurovisualization technologies in diagnosis of brain strokes in persons of young age
Igieva D.G., Pivina L.M., Batenova G.B., Tokbulatova M.O.
 Prognostic value of the ratio of neutrophils to lymphocytes in elderly patients with acute coronary syndrome without ST elevation
 72-78
 79-85 Dyussupov A.A., Kazymov Ye.M., Bulanov B.S., Imanbaev M.N., Salmenbayev Ye.A., Dyussupova A.A., Dyussupova B.B., Abylkhairov K.T.
 Compression therapy after open surgery of varicose veins of the lower extremities
Orynbasarova B.A., Shalgumbayeva G.M., Dautov D.H., Petrova Ju.V., Yurkovskaya O.A., Zhazykbaeva L.K.
 Assessment of the quality life of patients with chronic heart failure with normal ejection fraction
 85-92
 93-99 Beisenayeva A.R., Muldaeva G.M., Aбеuova B.A., Beisenayeva A.R., Arystan L.I., Haidargalievа L.S.
 Features of the course of urinary tract infections in women of childbearing age on an outpatient basis
Nurgazina A.S., Slyamkhanova N.S., Shalgumbayeva G.M.
 Risk factors of preeclampsia in women of Semey city, East-Kazakhstan region
 100-108
 109-117 Rakisheva Zh.V., Seralin E.B.
 Clinical profile of patient with prolonged neonatal jaundice residing in Almaty
Kyrykbayeva S.S., Semenova Yu.M., Goremykina M.V., Dauletjarova M.A., Nauryzbayeva A.A.
 Doctors continuing practice at retirement age in the Republic of Kazakhstan: risk assessment model for future physician shortage
 118-127
 128-134

НАО «Медицинский университет Семей»
Министерство здравоохранения Республики Казахстан
Редакционно-издательский отдел.
071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.
Подписано в печать 30.04.2020 г.
Формат 60x90/8. Печать цифровая.
Усл. п. л. 17,0.
Тираж 500 экз.