

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare
PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**Ғылым және
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение**



5, 2022

Volume 24

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

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

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

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

Подписной индекс 74611
в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Перепечатка текстов без разрешения
журнала запрещена.

При цитировании материалов
ссылка на журнал обязательна.

Отпечатано в типографии

Медицинского университета Семей

Подписано в печать: 31.10.2022г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 30,5

Тираж 500 экз., зак.172

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

5 (Том 24), 2022

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

Главный редактор:

А.А. Дюсупов

доктор медицинских наук, профессор

Зам. главного редактора:

Н.Б. Омаров

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

Редакционный совет:

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

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

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

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Казахстан)

Брузати Лука Дживанни Карло (Удин, Италия)

Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Турция)

Даутов Т.Б. (Нур-Султан, Казахстан)

Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)

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

Кавальчи Чемиль (Анкара, Турция)

Карпенко А.А. (Новосибирск, Российская Федерация)

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

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Российская Федерация)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Япония)

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

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)

Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Соединенные Штаты Америки)

Хоши М. (Хиросима, Япония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

Редакционная коллегия: Аймагамбетов М.Ж., Ахметова А.К.,
Дюсупов Алм.А., Еспенбетова М.Ж., Жанаспаев М.А., Казымов М.С.,
Каражанова Л.К., Нуртазина А.У., Пак Л.А., Танышева Г.А., Токанова
Ш.Е., Хайбуллин Т.Н., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М.

The Ministry of Healthcare
of the Republic of Kazakhstan

Publisher: NCJSC
«Semey Medical University»
Established in 1999

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

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

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

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

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

e-mail: selnura@mail.ru

Address of editor office and publisher:

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

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,
N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

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

Printed by printing office of Semey medical university

Signed in press on 31 October, 2022

Format 60x90/8, 30,5 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 172

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2022, (Volume 24) 5

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

Chief editor:

A.A. Dyussupov

Doctor of medical science, Professor

Deputy Editor in Chief:

N.B. Omarov

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

Editorial board:

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

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

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

Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)

Brusati Luca G. (Udine, Italy)

Vijai Kumar Chattu (Toronto, Canada)

Grijbovski A.M. (Arkhangelsk, Russian Federation)

Gurel Fazil Serdar (Ankara, Turkey)

Jerzy Krupinski Bielecki (Barselona, Spain)

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

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

Karpenko A.A. (Novosibirsk, Russian Federation)

Kavalci Cemil (Ankara, Turkey)

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

Lesovoy V.N. (Kharkiv, Ukraine)

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

Mutig K. (Sharite, Germany)

Noso Y. (Shimane, Japan)

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

Stepanenko V.F. (Obninsk, Russian Federation)

Tapbergenov S.O. (Semey, Kazakhstan)

Trincheri Elisabetta Flora Olga (Millan, Italy)

Hosseini Hengameh (Scranton, United States of America)

Hoshi M. (Hiroshima, Japan)

Sheinin Anton (Tel-Aviv, Israel)

Editorial staff:

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

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

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

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

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

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

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

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

Каталогтағы жазылу индексі
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін
Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>
e-mail: selnura@mail.ru

Баспаның және баспагердің мекен-жайы:

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

Баспа редакторы:

Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді қайта басуға тиым салынады.

Материалдарды дәйектеу кезінде журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 31.10.2022.
Формат 60x90/8. Баспа сандық.
Шартты-баспа парағы 30,5
Таралуы 500 дана. Зак.172

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

5(Том 24), 2022

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

Бас редактор:

А.А. Дүсіпов

медицина ғылымдарының докторы, профессор

Бас редактордың орынбасары:

Н.Б. Омаров,

PhD, Басқарма Төрағасының ғылым

және стратегиялық даму жөніндегі орынбасары

Редакциялық кеңес:

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

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

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

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Қазақстан)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Түркия)

Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)

Даутов Т.Б. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)

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

Кавальчи Чемиль (Анкара, Түркия)

Карпенко А.А. (Новосибирск, Ресей Федерациясы)

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

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Ресей Федерациясы)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Жапония)

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

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Ресей Федерациясы)

Тапбергенов С.О. (Семей, Қазақстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Америка Құрама Штаттары)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

Редакциялық алқа:

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

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

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

Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М.

Содержание

COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

- Madiyeva M.R., Mansurova J.A., Kaskabayeva A.Sh., Kurmangaliyeva A.N., Kuanysheva A.G., Duisenbekuly E., Raissov D.T.**
The relationship between increased weight and the radiological degree of lung damage in Covid-19 pneumonia
- Batenova G.B., Dedov E.I., Nikitin I.G., Ettinger O.A., Ygiyeva D.G., Zhussupov S.M., Messova A.M., Zhumanbayeva Zh.M., Shakhanova A.T., Dosbayeva A.M., Pivin M.R., Zhumagaliyev A.G., Pivina L.M.**
Association between COVID-19, stent thrombosis, and restenosis
- Мусабекова Ж.А., Мукажанова А.К., Ахметова С.С., Аймухамбетов Е.Н., Жаксылыкова А.Ж., Ибрагимова Р.Н., Кабдрахманова А.Ж., Жунусова М.К.**
Взаимосвязь заболеваемости COVID-19 и неблагоприятных метеорологических условий
- Prilutskaya M., Kussainov A., Altybaeva G., Tukinova G.**
COVID-19 vaccination among people with drug addictions: a cross-sectional study
- Кадырова И.А., Султанбекова А.А., Барханская В.И., Колесниченко С.И., Колесникова Е.А., Лавриненко А.В., Коршуков И.В., Беков Е.К., Егоров С.В., Бабенко Д.Б.**
Применение MALDI-MS масс-спектрометрии для детекции SARS-CoV-2 в назофарингиальных мазках. Систематический обзор
- Zhumanbayeva Zh.M., Krykpaeva A.S., Serikbayev A.S., Dosbayeva A.M., Amrenova K.Sh., Sharapiyeva A.M., Kudaibergenov R.N., Juszkiwicz K., Zhussupov S.M.**
Post-COVID syndrome. Review
- Кайралинов Д.М., Токешева А.М., Жумагалиева А.Н., Мусайнова А.К., Ибраева Ж.Б., Нуралина З.К.**
Клинико-диагностические особенности COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов, находившихся на лечении в условиях инфекционного стационара г. Семей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Inoue K., Kawano N., Arpassova M., Seksenbayev N., Kameo S., Toleuov E., Akkuzinova K., Karimova Zh., Moldagaliyev T., Ospanova N., Shabdarbayeva D., Chaizhunusova N., Dyussupov A., Fujita Ya., Hoshi M.**
Study of suicide trends and some kind of factor in several Japan's prefectures: for the future study in the Republic of Kazakhstan
- Кусаинова А.А., Касым Л.Т., Ахметова А.К., Хисметова З.А., Беляева Т.М.**
Неблагоприятное течение витилиго: тактика ведения пациентов из групп риска
- Нуртазина А.У., Апсаликов Б.А., Масабаева М.Р., Кошпесова Г.К., Коростова Е.В., Кулибмет М.Б., Фахрадиев И.Р., Омаров Н.Б., Дюсупов Алт.А.**
Формирование дислипидемии у лиц, проживающих в Павлодарской области: поперечное исследование
- Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Мадиева М.Р., Жамбылова Д., Кажмуратова К., Жумашева Э., Каирбекова Д., Бакибаева Д., Камаданова Д.**
Оценка частоты гиперинсулинемии у представителей казахской национальности
- Bakytzhanuly A., Nuralinov O.M., Smagulova A.K., Krykpaeva A.S., Abdрахманов A.S.**
Catheter ablation of atypical atrial flutter in patients after cardiac surgery
- Баубеков А.А., Меирбеков Е.М., Егембердиев Т.Ж., Исраилова В.К., Омаров Н.Б.**
Определение прогностической значимости оксидативного стресса и состояния антиоксидантной системы при ишемическом инсульте
- Kairatova G.K., Kuanyshkaliyeva A.S., Rakhmetova V.S., Kaskabayeva A.Sh., Khismetova Z.A., Smailova D.S.**
Epidemiology of stroke in the Republic of Kazakhstan

Table Of Contents

COVID-19 - TOPICAL SUBJECT

- 6-11 Мадиева М.Р., Мансурова Д.А., Каскабаева А.Ш., Курмангалиева А.Н., Куанышева А.Г., Дүйсенбекұлы Е., Раисов Д.Т.**
Взаимосвязи между повышенным весом и рентгенологической степенью поражения легких при Covid-19 пневмонии
- 12-19 Батенова Г.Б., Дедов Е.И., Никитин И.Г., Эттингер О.А., Ыггиева Д.Г., Жусупов С.М., Месова А.М., Жуманбаева Ж.М., Шаханова А.Т., Досбаева А.М., Пивин М.Р., Жумагалиев А.Г., Пивина Л.М.**
Взаимосвязь между COVID-19, тромбозом стента и рестенозом
- 20-27 Mussabekova Zh.A., Mukazhanova A.K., Akhmetova S.S., Aimukhambetov E.N., Zhaksylykova A.Zh., Ibragimova R.N., Kabdrakhmanova A.Zh., Zhunusova M.K.**
Relationship of COVID-19 incidence and adverse meteorological conditions
- 28-35 Прилуцкая М.В., Кусаинов А.А., Алтыбаева Г.К., Тукинова Г.Я.**
Вакцинация против коронавирусной инфекции среди людей с химическими зависимостями: поперечное исследование
- 36-44 Kadyrova I.A., Sultanbekova A.A., Barkhanskaya V.I., Kolesnichenko S.I., Kolesnikova E.A., Lavrynenko A.V., Korshukov I.V., Bekov Ye.K., Yegorov S.V., Babenko D.B.**
Application of MALDI-MS mass spectrometry for the detection of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal swabs. Systematic review
- 45-51 Жуманбаева Ж.М., Крыкпаева А.С., Серикбаев А.С., Досбаева А.М., Амренова К.Ш., Шарапиева А.М., Кудайбергенов Р.Н., Juszkiwicz K., Жусупов С.М.**
Постковидный синдром. Обзор литературы
- 52-59 Kairalinov D.M., Tokesheva A.M., Zhumagaliyeva A.N., Musainova A.K., Ibrayeva Zh.B., Nuralina Z.K.**
Clinical and diagnostic features of the course of COVID-19-associated pneumonia in patients treated in an infectious hospital in Semey

ORIGINAL ARTICLES

- 60-67 Иноуэ К., Кауано Н., Албасова М., Сексенбаев Н., Кэмео С., Толеуов Е., Аккузинова К., Каримова Ж., Молдагалиев Т., Оспанова Н., Шабдарбаева Д., Чайжунусова Н., Дюсупов А., Фуджита Я., Хоши М.**
Изучение суицидальных тенденций и других факторов в префектурах Японии: перспективы применения метода исследования в Республике Казахстан
- 68-76 Kussainova A.A., Kassym L.T., Akhmetova A.K., Khismetova Z.A., Belyaeva T.M.**
Adverse course of vitiligo: management tactics of patients from risk groups
- 77-81 Nurtazina A.U., Apsalikov B.A., Massabyeva M.R., Koshpesova G.K., Korostova E.V., Kulimbet M.B., Fakhradiyev I.R., Omarov N.B., Dyussupov Alt.A.**
Dyslipidemia among adult populations in Pavlodar region: a cross-cross study
- 82-88 Shakhanova A.T., Zhumadilova Z.K., Kaskabaeva A.Sh., Madiyeva M.R., Zhambylova D., Kazhmuratova K., Zhumasheva E., Kairbekova D., Bakibaeva D., Kamadova D.**
Evaluation of the frequency of hyperinsulinemia in representatives of the Kazakh nationality
- 89-96 Бакытжанұлы А., Нуралинов О., Смагулова А., Крыкпаева А.С., Абдрахманов А.**
Катетерная абляция атипичного трепетания предсердий у пациентов после кардиохирургических операций
- 97-104 Baubekov A.A., Meirbekov Ye.M., Egemberdiev T.J., Israilova V.K., Omarov N.B.**
Determination of the prognostic significance of oxidative stress and the state of the antioxidant system in ischemic stroke
- 105-112 Кайратова Г.К., Куанышкалиева А.С., Рахметова В.С., Каскабаева А.Ш., Хисметова З.А., Смаилова Д.С.**
Эпидемиология инсульта в Республике Казахстан

Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Булегенов Т.А., Ахметов А.Ж., Әуенов М.Ә., Абдрахманов С.Т., Масалов А.Е., Тайбуров Р.К., Жусупов С.М., Масалова Ж.А., Жамалдинов Р.Ф., Носо Йо.

Организация хирургического лечения больных с желчнокаменной болезнью

Dosmatova K.R., Dosberdiyeva G.T., Altynbekov K.D., Kurakbayev K.K., Tokarevitch I.V., Rysbayeva Zh.I., Glushkova N.E.

Analysis of the needs for orthodontic treatment of children from socially vulnerable groups of Almaty and Almaty region

Yerdessov N.Zh., Zhamantayev O.K., Zhakenova S.R., Shintayeva N.U., Nukeshtayeva K.E., Bolatova Zh.Ye.
Project-Oriented Training at the School of Public Health and Biomedicine

Талғатқызы А., Хайбуллин Т.Н., Ожмухаметова Э.К., Казымов М.С.

Лабиринт Толмена для разработки экспериментальной модели патологии головного мозга у мышей при изучении полимерных мукоадгезивных лекарственных форм

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Klimov L.V., Shurupova M.A., Aizenshtein A.D., Trofimova A.K., Shamalov N.A., Ivanova G.E.

Virtual reality efficiency in motor and cognitive rehabilitation in patients after cerebral stroke: a review

Muratova F., Mussabekova Zh., Kazymov M., Rakhimbayeva S.Zh., Sturov V.

Primary hemostasis disorders in hematomesenchymal dysplasia syndrome. Review

Нусупова Р.Р., Пак Л.А., Мулдахметов М.С., Ибраимов Б.А.
Генетические варианты медуллобластомы у детей и подходы к ее лечению. Обзор литературы

Раймбеков Р.Б., Дюсупова А.А., Юрковская О.А., Фаизова Р.И., Терехова Т.И., Глушкова Н.Е.

Оценка качества жизни пациентов с опухолями головы и шеи с использованием опросников на фоне специализированного лечения

Абильмажинов М.Т., Жанаспайев Т.М., Жанаспайева Г.А.
Эволюция метода репозиции внутрисуставного компрессионного перелома пяточной кости

Lemishenko M.N., Khismetova Z.A., Asarbekova Zh.R., Yermekpayev K.Zh.

Features of the pathology development of human demodicosis. Review

Жамакурова А.Н., Смаилова Д.С., Ауезова А.М., Кауышева А.А., Жолдасбекова А.С., Глушкова Н.Е., Кулжанов М.К.

Распространенность и факторы риска хронических респираторных заболеваний: обзор литературы

Messova A.M., Pivina L.M., Ygiyeva D.G., Abilov G.N., Dyussupov A.A., Batenova G.B., Bayanbaev A.S., Akhmetova A.E., Serikbaev A.S., Ygiyev G.Z.

Comparison of emergency medical services in different countries. Literature review

Алтынбекова Г.И., Прилуцкая М.В., Садвакасова Г.А.

Анализ ситуации потребления новых психоактивных веществ в Республике Казахстан

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Messova A., Pivina L., Sanbayev M., Beshimbayeva Zh., Burkutov E., Jamedinova U., Zhussupov S.M.

COVID-19-associated IgA vasculitis: a Case Report

Касаева Л.Т., Сақыбаева С.А., Юлдашева Ш.М., Насырова К.Б., Дуйсенов А.Ж., Эшметов Г.И., Муздыбаева Г.А.

Коинфекция (туберкулез/ВИЧ-инфекция) и беременность. Клинический случай

Seipenova A.N., Abenova N.A., Zhumabayeva A.S.

Clinical case of multisystem inflammatory syndrome in a child

113-125 Aimagambetov M.Zh., Omarov N.B., Bulegenov T.A., Akhmetov A.Zh., Auenov M.A., Abdrakhmanov S.T., Masalov A.E., Tayburov R.K., Zhussupov S.M., Masalova Zh.A., Zhamaldinov R.F. Noso Yo.

Organization of surgical treatment of patients with gall stone disease

126-133 Досматова К.Р., Досбердиева Г.Т., Алтынбеков К.Д., Куракбаев К.К., Токаревич И.В., Рысбаева Ж.И., Глушкова Н.Е.

Анализ потребности в ортодонтическом лечении детей из социально незащищённых групп г. Алматы и Алматинской области

134-140 Ердесов Н.Ж., Жамантаев О.К., Жакенова С.Р., Шинтаева Н.У., Нукештаева К.Е., Болатова Ж.Е.

Проект-ориентированное обучение в школе общественного здоровья и биомедицины

141-148 Talgatkyzy A., Khaybullin T.N., Ozhmukhametova E.K., Kazymov M.S.

Tolmen's labyrinth for the development of an experimental model of brain pathology in mice in the study of polymer mucoadhesive dosage forms

REVIEWS

149-156 Климов Л.В., Шурупова М.А., Айзенштейн А.Д., Трофимова А.К., Шамалов Н.А., Иванова Г.Е.

Обзор показателей эффективности виртуальной реальности в двигательной и когнитивной реабилитации больных после церебрального инсульта

157-165 Муратова Ф.К., Мусабекова Ж.А., Казымов М.С., Рахимбаева С.Ж., Стуров В.Г.

Нарушения первичного звена гемостаза при синдроме гематомезенхимальной дисплазии. Обзор литературы

166-178 Nusupova R.R., Pak L.A., Muldakhmetov M.S., Ibraimov B.A.
Genetic variants of medulloblastoma in children and approaches to its treatment. Literature review

179-187 Raimbekov R.B., Dyusupova A.A., Yurkovskaya O.A., Faizova R.I., Terekhova T.I., Glushkova N.E.

Assessment of quality of life in patients with head and neck tumors using questionnaires against the background of specialized treatment

188-195 Abilmazhinov M.T., Zhanaspayev T.M., Zhanaspayeva G.A.
Evolution of the method of reduction of intra-articular compression fracture of the calcaneus

196-202 Лемишенко М.Н., Хисметова З.А., Асарбаева Ж.Р., Еремекпаев К.Ж.

Особенности развития патологии демодекоза человека. Обзор литературы

203-211 Zhamakurova A.N., Smailova D.S., Auyezova A.M., Kauysheva A.A., Zholdasbekova A.S., Glushkova N.E., Kulzhanov M.K.

Prevalence and risk factors of chronic respiratory diseases: a literary review

212-219 Месова А.М., Пивина Л.М., Ыגיעева Д.Г., Абилов Г.Н., Дюсупов А.А., Батенова Г.Б., Баянбаев А.С., Ахметова А.Е., Серикбаев А.С., Ыגיעев Г.Ж.

Сравнительный анализ службы экстренной медицинской помощи в зарубежных странах и Республике Казахстан. Обзор литературы

220-225 Altynbekova G.I., Prilutskay M.V., Sadvakassova G.A.

Analysis of the situation of consumption of new psychoactive substances in the Republic of Kazakhstan

CLINICAL CASE

226-229 Месова А., Пивина Л., Санбаев М., Бешимбаева Ж., Буркутов Е., Джамединова У., Жусупов С.М.,

Ковид-19 ассоциированный IgA васкулит: клинический случай

230-236 Kasayeva L.T., Sakybayeva S.A., Yuldasheva Sh.M., Nasyrova K.B., Duisenov A.Zh., Eshmetov G.I., Muzdybayeva G.A.

Co-Infection (tuberculosis/HIVinfection) and pregnancy. A clinical case

237-241 Сейпеннова А.Н., Абеннова Н.А., Жумабаева А.С.

Клинический случай мультисистемного воспалительного синдрома у ребенка

Received: 01 August 2022 / Accepted: 16 September 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.001

UDC 616-079.1-24-002-056.52:578.834.1

THE RELATIONSHIP BETWEEN INCREASED WEIGHT AND THE RADIOLOGICAL DEGREE OF LUNG DAMAGE IN COVID-19 PNEUMONIA

Madina R. Madiyeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Jamilya A. Mansurova², <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

Alida Sh. Kaskabayeva³, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Arailym N. Kurmangalieva¹, <https://orcid.org/0000-0002-0620-9476>

Anargul G. Kuanysheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-6194-1029>

Edige Duisenbekuly¹, <https://orcid.org/0000-0003-1134-3714>

Daniyar T. Raissov¹, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

¹NCJSC «Semey Medical University», Department of Radiology, Semey city, Republic of Kazakhstan;

²NCJSC «Semey Medical University», Department of Therapy, Semey city, Republic of Kazakhstan;

³NCJSC «Semey Medical University», Department of Internal Diseases and Rheumatology, Semey city, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. The SARS-CoV-2 virus has caused a pandemic that has swept the whole world, since the end of 2019. Obese people around the world are at high risk of severe complications from Covid-19 due to the increased risk of chronic diseases caused by obesity.

The aim: to study the relationship between body weight (BMI) and outcomes of Covid-19 pneumonia depending on the radiological stage of lung damage.

Methods. 303 case histories of patients were retrospectively studied who received inpatient treatment in the infectious diseases department of the Semey Emergency Medical Service Hospital for Covid-19 at the peak of incidence from June 15, 2020 to July 15, 2020. A statistical analysis was carried out in the relationship between clinical and radiological indicators.

Results. There were 68 people with an increased BMI from the 290 patients with positive PCR test and who received inpatient treatment, women are 21.6%, men are 25.2%. The average age in the general group was 59.5±15.2. The end point as an unfavorable complication was a fatal outcome (FO). A positive correlation was determined between the degree of pulmonary lesion on CT-3 and CT-4 and FO ($\varphi = 0.009$). The severity of Covid-19 pneumonia was based on an assessment of the degree of lung damage according to Chest X-ray and Chest CT. Patients with FO had a percentage of pulmonary lesion greater than 50%. It was found that the prevalence of the pathological process in the lungs is influenced by several unfavorable factors, including BMI.

Conclusions. Increased body weight did not affect mortality from pneumonia, and one of the predictors of the severity of pneumonia and death was the degree of pathological changes in the lungs, which is diagnosed by X-ray methods.

Keywords: Covid-19 pneumonia, BMI, CT of lung, Chest X-ray.

Резюме

ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОВЫШЕННЫМ ВЕСОМ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ СТЕПЕНЬЮ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ COVID-19 ПНЕВМОНИИ

Мадина Р. Мадиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Джамия А. Мансурова², <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

Алида Ш. Каскабаева³, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Арайлым Н. Курмангалиева¹, <https://orcid.org/0000-0002-0620-9476>

Анаркуль Г. Куанышева¹, <https://orcid.org/0000-0002-6194-1029>

Едіге Дүйсенбекұлы¹, <https://orcid.org/0000-0003-1134-3714>

Данияр Т. Раисов¹, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

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

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

³ НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра внутренних болезней и ревматологии, г. Семей, Республика Казахстан.

Введение. С конца 2019 года вирус SARS-CoV-2 стал причиной пандемии, охвативший весь мир. Люди с ожирением, во всем мире, подвергаются высокому риску тяжелых осложнений Covid-19 в силу повышенного риска хронических заболеваний, вызываемых ожирением.

Цель: изучить связь между массой тела (ИМТ) и исходами Covid-19 пневмонии в зависимости от рентгенологической стадии повреждения легких.

Методы. Были ретроспективно изучены 303 истории болезни пациентов, получавших стационарное лечение в инфекционном отделении Больницы скорой медицинской службы г. Семей, по поводу Covid-19 в пик заболеваемости с 15.06.2020 по 15.07.2020г. Проведен статистический анализ связей клинических и рентгенологических показателей.

Результаты. Из 290 пациентов с положительным ПЦР тестом и получивших стационарное лечение, с повышенным ИМТ было 68 человек, женщин – 21,6%, мужчин – 25,2%. Средний возраст в общей группе составил $59,5 \pm 15,2$. Конечной точкой – неблагоприятным осложнением явился летальный исход (ЛИ). Определялась положительная корреляция между степенью легочного поражения на КТ-3 и КТ-4 и ЛИ ($\varphi=0,009$). Тяжесть течения Covid-19 пневмонии основывалась на оценке степени поражения легких по данным рентгенограммы и КТ грудной клетки. Пациенты с ЛИ имели процент легочного поражения больше 50%. Было обнаружено, что на распространенность патологического процесса в легких влияют несколько неблагоприятных факторов, и в том числе ИМТ.

Выводы. Повышенная масса тела не влияла на смертность от пневмонии, а одним из предикторов тяжести пневмонии и летального исхода являлась степень патологических изменений в легких, которая диагностируется рентгенологическими методами.

Ключевые слова: Covid-19 пневмония, ИМТ, КТ легких, рентген органов грудной клетки.

Түйіндеме

ЖОҒАРЫ САЛМАҚ ПЕН COVID-19 ПНЕВМОНИЯСЫМЕН ӨКПЕНІҢ ЗАҚЫМДАНУЫНЫҢ РЕНТГЕНОЛОГИЯЛЫҚ ДӘРЕЖЕСІ АРАСЫНДАҒЫ БАЙЛАНЫС

Мадина Р. Мадиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Джамия А. Мансурова², <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

Алида Ш. Каскабаева³, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Арайлым Н. Курмангалиева¹, <https://orcid.org/0000-0002-0620-9476>

Анаркуль Г. Куанышева¹, <https://orcid.org/0000-0002-6194-1029>

Едіге Дүйсенбекұлы¹, <https://orcid.org/0000-0003-1134-3714>

Данияр Т. Раисов¹, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Радиология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² «Семей медицина университеті» КеАҚ, Терапия кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Ішкі аурулар және ревматология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

Кіріспе. 2019 жылдың аяғынан бастап SARS-CoV-2 вирусы бүкіл әлемді дүр сілкіндірген пандемияға себеп болды. Бүкіл әлем бойынша семіздікке шалдыққан адамдар артық салмақтан туындаған созылмалы аурулардың қаупінің жоғарылауына байланысты Covid-19 вирусының ауыр асқынуларының жоғары қаупіне ие болды.

Мақсаты: өкпенің зақымдануының рентгенологиялық сатысына байланысты дене салмағы индексі (ДСИ) мен Covid-19 пневмониясының нәтижелері арасындағы байланысты зерттеу.

Әдістері. 15.06.2020 жылдан бастап 15.07.2020 жылға дейін Covid-19 ауруының шарықтау кезінде Семей қаласының Жедел медициналық қызмет ауруханасының инфекциялық бөлімінде стационарлық ем қабылдаған пациенттердің 303 ауру тарихы ретроспективті түрде зерттелді. Клиникалық және рентгенологиялық көрсеткіштердің байланыстарына статистикалық талдау жүргізілді.

Нәтижелері. Оң ПТР тесті бар және стационарлық ем алған 290 науқастың ішінен 68 адамда жоғары ДСИ көрсеткіші байқалған, әйелдер - 21,6%, ерлер - 25,2%. Жалпы топтағы орташа жас $59,5 \pm 15,2$ құрады. Соңғы нүктесі - қолайсыз асқыну өліммен аяқталуы (ӨА). КТ-3 және КТ-4 және ӨА-да ($\varphi=0,009$) өкпе зақымдану дәрежесі арасындағы оң корреляция анықталды. Covid-19 пневмониясының ауырлығы кеуде қуысының рентгенографиясы мен КТ-ға сәйкес өкпенің зақымдану дәрежесін бағалауға негізделген. ӨА болған науқастарда өкпе зақымдануының пайызы 50% - дан асқан. Өкпедегі патологиялық процестің таралуына бірнеше қолайсыз факторлар әсер ететіні анықталды, соның ішінде - ДСИ.

Қорытынды. Дене салмағының жоғарылауы пневмониядан болатын өлімге әсер етпеген, бірақ пневмония мен өлімнің ауырлығын болжайтын факторлардың бірі рентгенологиялық әдістермен диагноз қойылған өкпедегі патологиялық өзгерістердің дәрежесі болды.

Түйін сөздер: Covid-19 пневмония, ДСИ, өкпенің КТ-сы, кеуде қуысының рентгені.

Bibliographic citation:

Мадиева М.Р., Мансурова Ж.А., Каскабаева А.Ш., Курмангалиева А.Н., Куанышева А.Г., Дүйсенбекұлы Е., Раисов Д.Т. The relationship between increased weight and the radiological degree of lung damage in Covid-19 pneumonia // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 6-11. doi 10.34689/SH.2022.24.5.001

Мадиева М.Р., Мансурова Ж.А., Каскабаева А.Ш., Курмангалиева А.Н., Куанышева А.Г., Дүйсенбекұлы Е., Раисов Д.Т. Взаимосвязи между повышенным весом и рентгенологической степенью поражения легких при Covid-19 пневмонии // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 5 (Т.24). С. 6-11. doi 10.34689/SH.2022.24.5.001

Мадиева М.Р., Мансурова Ж.А., Каскабаева А.Ш., Курмангалиева А.Н., Куанышева А.Г., Дүйсенбекұлы Е., Раисов Д.Т. Жоғары салмақ пен Covid-19 пневмониясымен өкпенің зақымдануының рентгенологиялық дәрежесі арасындағы байланыс // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 5 (Т.24). Б. 6-11. doi 10.34689/SH.2022.24.5.001

Introduction

Pneumonia is one of the most common infectious diseases, which affects the respiratory parts of the lungs with obligatory interalveolar exudation and infiltration of the parenchyma in response to the invasion of microorganisms [11]. It is known that pneumonia is a clinical and radiological definition.

The end of 2019 was the beginning of a worldwide pandemic caused by SARS-CoV-2, a new coronavirus infection that originated in Wuhan, China. This infection resulted in the infection of a huge number of patients. On March 13, 2020, patients with Covid-19 were first identified in Kazakhstan, after which the infection quickly spread throughout the country. Since the beginning of the pandemic until today, the Covid-19 virus has been present in the world in the form of modified strains. After mass vaccination of the world's population in 2021, the disease has receded, but new cases of the epidemic are now known.

The prevalence of obesity has increased dramatically over the past two decades [4]. The diagnosis of obesity is often based on body mass index (BMI), which is calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m^2). The ideal BMI is between 18.5 and 24.9. Overweight is defined as a BMI of 25 to 29.9, and in the obesity classification, BMI is 30.0 or more [6]. Older age and comorbidities have been reported as risk factors for death, while current global experience seems to indicate increasingly severe cases among younger age groups [7]. In the first cases analyzed for risk factors for severe disease, the prevalence of diabetes was 20% and that of hypertension was 30%. In this regard, further study of this disease, its complications, and risk factors is necessary. People with obesity are at high risk for severe complications of Covid-19 worldwide due to the increased risk of chronic diseases caused by obesity [8, 16]. According to Kazakhstani researchers, decompensated diabetes mellitus accompanied some of the deaths of patients with Covid-19 [1]. A search of the literature showed inconsistent results with regard to the causes of mortality in Covid-19. At the same time, we found clear results on the severity of the course of Covid-19 pneumonia in patients with increased BMI [12].

Aim: to examine the correlation between BMI and outcomes of Covid-19 pneumonia depending on the radiological stage of pulmonary injury.

Following the objective of our study, we conducted a retrospective analysis of archival data on patients who were hospitalized during the "first wave" of morbidity in the city of Semey.

Methods. We retrospectively studied case histories of patients who received inpatient treatment in the infectious disease department of the Semey Emergency Medical Service Hospital with a diagnosis of Covid-19 during the peak of morbidity from June 15, 2020 to July 15, 2020. Such data as sex, age, anthropometric data, results of lung X-ray examinations and disease outcomes were taken from the case histories. The total number of case histories was 303, including 290 patients with a positive PCR test, 13 patients had a negative PCR test, so they were excluded from the study. BMI was calculated for all patients. An increased BMI was considered to be $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$. According to the protocol of diagnostics and treatment of Covid-19 infection in Kazakhstan [2], the degree of lung saturation (SpO_2) was determined as: mild - ($\text{SpO}_2 0$) $\geq 95\%$, moderate - ($\text{SpO}_2 1$) = 94-92% and severe - ($\text{SpO}_2 2$) $\leq 92\%$ and a maximum of 28 days. The end point, an unfavorable complication, was a fatal outcome (FO). The degree of pulmonary parenchyma damage according to CT data, was defined as: CT-1 (< 25% volume), CT-2 (25-50%), CT-3 (50-75%), and CT-4 (>75%). The study design was approved by the local ethical committee of the "Semey Medical University" NCJSC (protocol № 2 from 20.10.2020).

The collected data were analyzed using SPSS.20. The relationship between BMI and the degree of pulmonary parenchyma damage on radiological data (computed tomography and plain radiography) was studied.

Inclusion criteria. The study included patients the status of Covid-19 and the CT of lung were known.

Exclusion criteria. Patients with PCR-negative status on CoVID-19 and pregnant women were excluded from the study.

Results.

Of the 290 patients who received inpatient treatment, there were 68 patients with elevated BMI, of whom 21.6% were women and 25.2% were men. The average age in was 59.5 ± 15.2 . General clinical characteristics of the patients according to their gender are presented in Table 1.

Following the aim of our study, we divided patients according to outcomes: who survived and with fatal outcome (FO). Thus, 258 patients were discharged with improvement, and recovery and 32 with FO. Female patients - 167, of them 20 (12%) were fatal cases, 147 patients were discharged with recovery. Male patients - 123, including 12(10%) fatal cases, and 111 were discharged with recovery.

Table 1.

General clinical characteristics of patients by gender.

Variable	Total (n=290; 100%)	Men (n=123; 41.8%)	Women (n=167; 58.2%)	p
Age, years	60±15.3 20-98	62±13.2 25-84	58±16.4 20-98	0.017*
PCR+, n(%)	178(60.5)	73(59.3)	105(61.4)	0.722 ^a
BMI ≥ 30 kg/m ²	68(23.1)	31(25.2)	37(21.6)	0.474 ^a
Pregnancy, n(%)	22(7.5)	0	22(12.9)	<0.001 ^c
SP, mm Hg.	126(10) 80-200	130(10) 80-170	120(20) 80-200	0.073**
DP, mm Hg.	79(0) 40-110	80(10) 40-110	80(10) 60-110	0.057**
HR, beats per 1 minute	86(13) 50-150	88(15) 50-150	85(12) 67-150	0.061**
BR per 1 minute	22(4) 16-35	22(4) 16-32	21(5) 16-35	0.256**
Temperature, C ⁰	37.3(0.8) 36-39.5	37.3(0.8) 36-39.2	37.4(0.8) 36-39.5	0.333**
SpO ₂ 0, n(%)	109(37.1)	39(31.7)	70(40.9)	0.106 ^a
SpO ₂ 1, n(%)	46(15.6)	21(17.1)	25(14.6)	0.568 ^a
SpO ₂ 2, n(%)	139(47.3)	63(51.2)	76(44.4)	0.251 ^a
Radiographic findings				
CT 0	42(14.3)	16(13)	26(15.2)	0.595 ^a
CT 1	62(21.1)	19(15.4)	43(25.1)	0.044 ^a
CT 2	85(28.9)	38(30.9)	47(27.5)	0.525 ^a
CT 3	82(27.9)	42(34.1)	40(23.4)	0.043 ^a
CT 4	23(7.8)	8(6.5)	15(8.8)	0.621 ^c

* Student's t-test; ** Mann-Whitney parametric criterion, a - χ^2 Pearson criterion; b – Fisher's criterion; c – continuity correction; BMI - body mass index; CT - computed tomography; SP and DP - systolic and diastolic arterial pressure; HR - heart rate; PCR - polymerase chain reaction; BR – breathing rate; SpO₂ – lung oxygen saturation.

Table 2.

General clinical characteristics of patients according to fatal outcome.

Variable	Patients without fatal outcomes (n=258; 89%)	Patients with fatal outcomes (n=32; 11%)	p
Age, years	59±15.2 20-93	59±15.2 20-93	0.238*
PCR+, n(%)	111(90.2)	12(9.8)	0.551 ^a
BMI ≥ 30 kg/m ²	27.5(6.2) 19.5-132.7	27.2(6.7) 19.9-46.1	0.557**
Pregnancy, n(%)	76(29.5)	9(28.1)	0.999 ^c
SP, mm Hg.	126±15 80-200	119±15.5 90-140	0.079*
DP, mm Hg.	80(0) (40-110)	80(10) (60-90)	0.089**
HR, beats per 1 minute	88.2±12.4 50-150	96.6±19.8 80-150	0.123**
BR, per 1 minute	21(4) 16-35	24(4) 18-30	0.015**
Temperature, C ⁰	37.3(0.8) 36-39.5	37.1(0.9) 36.4-39.0	0.489**
SpO ₂ 0, n(%)	107(38.4)	2(13.3)	0.093 ^c
SpO ₂ 1, n(%)	45(16.1)	1(6.7)	0.287 ^b
SpO ₂ 2, n(%)	127(45.5)	12(80)	0.019 ^c
Radiographic findings			
CT0, n(%)	42(15.1)	0	0.093 ^b
CT1, n(%)	61(21.9)	1(6.7)	0.137 ^b
CT2, n(%)	83(29.7)	2(13.3)	0.140 ^b
CT3, n(%)	75(26.9)	7(46.7)	0.009 ^b
CT4, n(%)	18(6.5)	5(33.3)	0.003 ^b

a – χ^2 Pearson criterion; b – Fisher's criterion; c – continuity correction, ** non-parametric criterion, *parametric criterion. BMI - body mass index; CT - computed tomography; SP and DP - systolic and diastolic arterial pressure; HR - heart rate; PCR - polymerase chain reaction; BR – breathing rate; SpO₂ – lung oxygen saturation.

Analysis of outcomes showed a weak statistical correlation between sex and FO ($\chi^2 = 0.37$, $p = 0.539$), i.e., mortality was independent of gender. There was a positive correlation between the degree of pulmonary parenchyma damage on CT-3 and CT-4 and FO ($\varphi = 0.009$ and 0.003).

Analysis of correlation between FO and age showed "zero" significance, which implies that mortality from pneumonia was possible in all age groups. Elevated BMI in patients had no effect on mortality, showed no correlation and statistical significance. In this regard, we determined the average BMI values in the group of patients without and with fatal outcome (Table 3).

Table 3.

Average BMI in groups with and without FO.

Outcome	Average BMI, kg/m ²	95% CI BMI	p
without FO	28.8	27.7-29.8	0.52
with FO	27.9	25.9-29.8	0.94

According to the table, the average BMI value in both groups with different outcomes did not exceed 30 kg/m² and was statistically insignificant.

In the adjusted analysis, the severity of patients with Covid-19 pneumonias was based on the assessment of the degree of pulmonary parenchyma damage according to Chest X-ray and CT of lung. Since elevated BMI had no effect on FO, we performed correlation analysis of the connection between BMI (average values) and radiological signs of pneumonia (Table 4). We found the greatest correlation between changes on Chest X-ray, but this was statistically insignificant. Correlation between CT of lung and BMI was weak, but had statistical significance.

Table 4.

Correlation between radiological signs of Covid-19 pneumonia and BMI.

Patients with radiological signs (n=247)	BMI kg/m ² (n=247)	p
Computed tomography of lungs	0,121	0,04
Chest X-ray	0,051	0,386

Discussion.

Pneumonia is the most common infectious disease, but there is uncertainty about the correlation between obesity and the risk of pneumonia or pneumonia-related mortality. For example, Baik et al.[5] suggested that obesity is directly related to the development of community-acquired pneumonia (CAP). However, Phung et al. [13] did not find that obesity was significantly associated with the risk of pneumonia. Takata et al. [15] indicated that the risk of mortality did not differ between obese and normal-weight patients with pneumonia. Other studies have reported that obese patients with pneumonia had lower mortality compared to patients with normal weight [11].

According to the 2020-2022 studies, obesity has a significant impact on clinical outcomes in patients with Covid-19, high rates of ICU (intensive care unit) hospitalization and mortality. Many studies suggest that obesity/overweight is a risk factor for worse prognosis and high mortality [10,14].

One indicator of the quality of medical care is favorable outcome or recovery. In the present study, we found no

effect of BMI on mortality outcomes from Covid-19 pneumonia (Table 3). Of the total sample (289 individuals), the mortality rate was 11%, including 6 patients with a BMI ≥ 30 kg/m², i.e., mortality rates from Covid-19 pneumonia were independent of the patient's increased weight ($p = 0.94$).

It is known that among the elderly, regardless of their BMI, blood pressure and blood lipid concentrations, there is a decline in immune function, leading to increased susceptibility to infection and causing more severe complications compared to younger people, which reflects deterioration of both acquired and innate immune function [8]. Patients with normal and elevated BMI who were admitted to the Semey infectious diseases hospital were of all age groups (60 ± 15.3), with no significant differences by gender, i.e., older age was not the cause of mortality.

Computed tomography and Chest X-ray is one of the most effective diagnostic methods for rapid Covid-19 pneumonia. Chest X-ray were performed on all patients as part of triage and for hospitalization. Routine Chest X-ray alone cannot be used for Covid-19 triage because mild or early disease may not be reflected radiologically, and radiographic findings may lag behind the clinical signs [9]. Regardless of the Chest X-ray findings, a CT of lungs was recommended in all patients. Assessment of the degree of pulmonary injury on CT was based on the international recommendations of the Radiological Society, according to which the percentage of pathological changes in the lungs is considered as <5%, 25%, 50%, >75%, which corresponds to CT-1, CT-2, CT-3, and CT-4 [3]. In our study among patients with FO, the percentage of pulmonary injury corresponded to CT-3 and CT-4. According to some studies, CT differ in ICU patients, non-ICU patients, and recovered patients, which means that CT scan results can be used as an indicator to assess the severity of Covid-19-induced pneumonia [8].

The results of our study allowed us to draw the following conclusions: increased body weight had no effect on pneumonia mortality, and one of the predictors of pneumonia severity and fatal outcome was the degree of pulmonary parenchyma damage which is diagnosed by radiological methods.

Study limitations.

The limitations of our retrospective study were the following: single-center, short time period, and small sample size for analysis.

Authors' Contributions: All authors were equally involved in the research and writing of this article.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding: There is no financial support and sponsorship.

Publication Information: The results of this study have not been previously published in other journals and are not pending review by other publishers.

Литература:

- Интернет-ресурс. В 3.5 раза выросло количество больных с сахарным диабетом в Казахстане за 15 лет. https://forbes.kz/news/2021/11/02/newsid_262369 (Дата обращения: 01.06.2022)
- Клинический протокол диагностики и лечения коронавирусной инфекции COVID-19. 10-я редакция с

изменениями от 15.07.2020 г. <http://surl.li/dkfkf> (Дата обращения: 01.06.2022)

3. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. Acr.org. Web site. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Published March 11, 2020.

4. Baskin M.L., Ard J., Franklin F., Allison D.B. Prevalence of obesity in the United States // *Obes Rev*. 2005. 6:5–7. doi: 10.1111/j.1467-789X.2005.00165.x.

5. Baik I., Curhan G.C., Rimm E.B., Bendich A., Willett W.C., Fawzi W.W. A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women // *Arch Intern Med*. 2000. 160:3082–3088. doi: 10.1001/archinte.160.20.3082.

6. Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J.R., Flint A.J., Hannan L., MacInnis R.J., Moore S.C., Tobias G.S., Anton-Culver H., Freeman L.B. et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults // *N Engl J Med*. 2010;363:2211–2219. doi:10.1056/NEJMoa1000367.

7. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J. Hu Yi et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet* 2020. 395:497-506. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

8. Hu X., Pan X., Zhou W., Gu X., Shen F., Yang B., Hu Z. Clinical epidemiological analyses of overweight/obesity and abnormal liver function contributing to prolonged hospitalization in patients infected with COVID-19 // *International Journal of Obesity*. 2020. 44, 1784–1789. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0634-3>

9. Kim H.W., Capaccione K.M., Li G., Luk L., Wideman R.S., Rahman O., et al. The role of initial chest X-ray in triaging patients with suspected COVID-19 during the pandemic // *Emerg Radiol*. 2020. 27:1–5.

10. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss // *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53:1925–1932. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.068.

11. Nie W., Zhang Y., Jee S.H., Jung K.J., Li B., Xiu Q. Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis // *BMC Medicine*. 2014. 12:61. doi:10.1186/1741-7015-12-61.

12. Petrakis D., Margina D., Tsarouhas K., Tekos F., Stan M., Nikitovic D., Kouretas D., Spandidos D., Tsatsakis A. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review) // *Mol Med Rep*. 2020 Jul. 22(1):9-19. doi:10.3892/mmr.2020.11127.

13. Phung D., Wang Z. Risk of pneumonia in relation to body mass index in Australian Aboriginal people // *Epidemiol Infect*. 2013. 141:2497-2502. doi:10.1017/S0950268813000605

14. Rajiva R., Faujdar D., Bobdey S., Pardal M. Overweight: A risk factor for COVID-19-A medical conundrum or a reality? // *J Family Med Prim Care*. 2021 Nov. 10(11):4096-4101. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_889_21.

15. Takata Y., Ansai T., Soh I., Akifusa S., Sonoki K., Fujisawa K., Awano S., Kagiyama S., Hamasaki T., Nakamichi I., Yoshida A., Takehara T. Association between body mass index and mortality in an 80-year-old population // *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:913–917. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01170.

16. Zhou Y., Chi J., Lv W., Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) // *Diabetes Metab Res Rev*. 2021. 37:e3377.

References: [1-2]

1. Internet resurs. V 3.5 raza vyroslo kolichestvo bolnykh s sakharnym diabetom v Kazakhstane za 15 let [In 15 years, the number of patients with diabetes in Kazakhstan has increased by 3.5 times]. https://forbes.kz/news/2021/11/02/newsid_262369 (accessed: 06/01/2022)

2. Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniya koronavirusnoi infektsii COVID-19. 10-ya redaktsiya s izmeneniyami ot 15.07.2020 g. [Clinical protocol for diagnosis and treatment of coronavirus infection COVID-19. 10th revision, amended 07/15/2020.] <http://surl.li/dkfkf> (accessed: 06/01/2022).

Corresponding Author:

Madiyeva Madina – PhD, MD, ass. Professor, Head of the Department of Radiology, NCJSC «Semey Medical University», Semey city, Republic of Kazakhstan.

Mailing Address: 071412, Republic of Kazakhstan, Semey city, Karmenova st. 61-3.

E-mail: m.madiyeva@mail.ru; madina.madiyeva@nao-mus.kz

Phone: 87085244745

Received: 01 August 2022 / Accepted: 08 September 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.002

UDC 616-005.6 - 005.8.- 578.834.1

ASSOCIATION BETWEEN COVID-19, STENT THROMBOSIS, AND RESTENOSIS

Gulnara B. Batenova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

Evgeny I. Dedov¹, <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>

Igor G. Nikitin¹, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Olga A. Ettinger¹, <https://orcid.org/0000-0002-1237-3731>

Diana G. Ygiyeva², <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

Sabit M. Zhussupov³, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

Assylzhan M. Messova², <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

Zhanar M. Zhumanbayeva⁴, <https://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

Aizhan T. Shakhanova⁴, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

Altynay M. Dosbayeva⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0554-2680>

Maksim R. Pivin², <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>

Adilzhan G. Zhumagaliyev², <https://orcid.org/0000-0002-2364-375X>

Lyudmila M. Pivina², <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

¹ Department of Hospital Therapy No2, MF, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

² Department of Emergency Medicine, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

³ Pavlodar branch of NCJSC «Semey Medical University», Pavlodar city, Republic of Kazakhstan;

⁴ NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

Abstract

Introduction. COVID-19 is not just a respiratory infection, but a systemic disease that harms the entire body, including the heart and blood vessels. The cause of occlusion, in most cases, is not atherosclerosis, but fibrosis or thrombosis in the area of coronary artery stenting. Early detection of restenosis and its prevention are important tasks for the healthcare system which causes great interest in this issue.

The aim is to study the problems of restenosis and thrombosis of the coronary arteries after coronavirus infection according to the literature data.

Materials and methods. For the search and analysis of scientific data, we used databases and web resources: MEDLINE, Pubmed, Google Scholar, Cyberleninka, and eLIBRARY. For the literature review, we used sources published from 2019 to 2022. Scientific articles were used that correspond to the topic and the basic context of the study.

Results. COVID-19 contributed to a change in the course of myocardial infarction in patients with previous myocardial revascularization. The frequency of stent thrombosis has a positive correlation with the severity of the coronavirus infection. Previous myocardial revascularization procedures significantly increase the risk of death in patients with coronavirus infection.

Conclusion. SARS-CoV-2 infection activates inflammatory mechanisms that potentially create a prothrombotic environment and increase the risk of local microthromboembolism and all types of stent thrombosis. Patients after percutaneous coronary intervention with active COVID-19 infection and symptoms of the acute coronary syndrome are more likely to have stent thrombosis.

Keywords: Coronary stent thrombosis, Myocardial revascularization, COVID-19.

Резюме

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ COVID-19, ТРОМБОЗОМ СТЕНТА И РЕСТЕНОЗОМ.

Гульнара Б. Батенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

Евгений И. Дедов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>

Игорь Г. Никитин¹, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Ольга А. Эттингер¹, <https://orcid.org/0000-0002-1237-3731>

Диана Г. Ыгиева², <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

Сабит М. Жусупов³, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

Асылжан М. Месова², <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

Жанар М. Жуманбаева⁴, <https://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

Айжан Т. Шаханова⁴, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

Алтынай М. Досбаева⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0554-2680>

Максим Р. Пивин², <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>

Адилжан Г. Жумагалиев², <https://orcid.org/0000-0002-2364-375X>

Людмила М. Пивина², <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

¹ Кафедра госпитальной терапии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация;

² Кафедра неотложной медицины, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

³ Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан;

⁴ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Введение. COVID-19 — это не просто респираторная инфекция, а системное заболевание, поражающее весь организм, включая сердце и сосуды. Причиной окклюзии в большинстве случаев является не атеросклероз, а фиброз или тромбоз в области стентирования коронарных артерий. Раннее выявление рестеноза и его профилактика являются важной задачей практического здравоохранения, что вызывает большой интерес к данному вопросу.

Цель: изучить проблемы рестеноза и тромбоза коронарных артерий после коронавирусной инфекции по данным литературы.

Материалы и методы. Для поиска и анализа научных данных использовались базы данных и веб-ресурсы: MEDLINE, Pubmed, Google Scholar, Cyberleninka и eLIBRARY. Для обзора литературы использовались источники, опубликованные с 2019 по 2022 год. Использовались научные статьи, соответствующие теме и основному контексту исследования.

Результаты. COVID-19 способствовал изменению течения инфаркта миокарда у пациентов с предшествующей реваскуляризацией миокарда. Частота тромбоза стента имеет положительную корреляцию с тяжестью течения коронавирусной инфекции. Ранее проведенные процедуры реваскуляризации миокарда значительно повышают риск летального исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Заключение. Инфекция SARS-CoV-2 активирует воспалительные механизмы, которые потенциально создают протромботическую среду и повышают риск локальной микротромбоэмболии и всех типов тромбоза стента. У пациентов после чрескожного коронарного вмешательства с активной инфекцией COVID-19 и симптомами острого коронарного синдрома чаще развивается тромбоз стента.

Ключевые слова: Тромбоз коронарного стента, Реваскуляризация миокарда, COVID-19.

Түйіндеме

COVID-19, СТЕНТ ТРОБОЗЫ ЖӘНЕ РЕСТЕНОЗ АРАСЫНДАҒЫ БАЙЛАНЫС

Гульнара Б. Батенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

Евгений И. Дедов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>

Игорь Г. Никитин¹, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Ольга А. Эттингер¹, <https://orcid.org/0000-0002-1237-3731>

Диана Г. Ығиева², <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

Сабит М. Жусупов³, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

Асылжан М. Месова², <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

Жанар М. Жуманбаева⁴, <https://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

Айжан Т. Шаханова⁴, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

Алтынай М. Досбаева⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0554-2680>

Максим Р. Пивин², <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>

Адилжан Г. Жумагалиев², <https://orcid.org/0000-0002-2364-375X>

Людмила М. Пивина², <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

¹ №2 госпитальдық терапия кафедрасы, Ресей ұлттық ғылыми-зерттеу медицина университеті Н.И. Пирогов атындағы, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы;

² Шұғыл медицина кафедрасы, «Семей Медицина Университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ «Семей Медицина университеті» КеАҚ Павлодар филиалы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ «Семей Медицина Университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. COVID-19 - бұл жай ғана респираторлық инфекция емес, бүкіл денеге, соның ішінде жүрек пен қан тамырларына әсер ететін жүйелі ауру. Көп жағдайда окклюзияның себебі атеросклероз емес, коронарлық артерияларды стентациялау аймағындағы фиброз немесе тромбоз болып табылады. Рестенозды ерте анықтау және оның алдын алу денсаулық сақтау тәжірибесінің маңызды міндеті болып табылады, бұл мәселеге үлкен қызығушылық тудырады және осы мәселе бойынша әдебиеттерді шолу үшін негіз болады.

Зерттеу мақсаты әдебиеттерге сәйкес коронавирустық инфекциядан кейінгі коронарлық артериялардың рестенозы мен тромбозы мәселелерін зерттеу.

Материалдар мен әдістер. Ғылыми деректерді іздеу және талдау үшін мәліметтер базасы мен веб-ресурстар пайдаланылды: MEDLINE, Pubmed, Google Scholar, Cyberleninka және eLIBRARY. Әдебиетті шолу үшін 2019-2022 жылдар аралығында жарияланған дереккөздер пайдаланылды. Тақырыпқа және зерттеудің негізгі контексіне сәйкес келетін ғылыми мақалалар пайдаланылды.

Нәтижелері. COVID-19 бұрын миокард ревазуляризациясы бар науқастарда миокард инфарктісі ағымының өзгеруіне ықпал етті. Стент тромбозының жиілігі коронавирустық инфекцияның ауырлығымен оң корреляцияға ие. Бұрынғы миокардты ревазуляризациялау процедуралары коронавирустық инфекциясы бар науқастарда өлім қаупін айтарлықтай арттырады.

Қорытынды. SARS-CoV-2 инфекциясы протромботикалық ортаны тудыратын және жергілікті микротромбоэмболияның және стент тромбозының барлық түрлерінің қаупін арттыратын қабыну механизмдерін белсендіреді. Белсенді COVID-19 инфекциясы және жедел коронарлы синдром белгілері бар тері арқылы коронарлық араласудан кейінгі науқастарда стент тромбозының даму ықтималдығы жоғары.

Түйінді сөздер: Коронарлық стент тромбозы, миокардтың ревазуляризациясы, COVID-19.

Bibliographic citation:

Batenova G.B., Dedov E.I., Nikitin I.G., Ettinger O.A., Ygiyeva D.G., Zhussupov S.M., Messova A.M., Zhumanbayeva Zh.M., Shakhanova A.T., Dosbayeva A.M., Pivin M.R., Zhumagaliyev A.G., Pivina L.M. Association between COVID-19, stent thrombosis, and restenosis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 12-19. doi 10.34689/SH.2022.24.5.002

Батенова Г.Б., Дедов Е.И., Никитин И.Г., Эттингер О.А., Ыгиева Д.Г., Жусупов С.М., Месова А.М., Жуманбаева Ж.М., Шаханова А.Т., Досбаева А.М., Пивин М.Р., Жумагалиев А.Г., Пивина Л.М. Взаимосвязь между COVID-19, тромбозом стента и рестенозом // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 5 (Т.24). С. 12-19. doi 10.34689/SH.2022.24.5.002

Батенова Г.Б., Дедов Е.И., Никитин И.Г., Эттингер О.А., Ыгиева Д.Г., Жусупов С.М., Месова А.М., Жуманбаева Ж.М., Шаханова А.Т., Досбаева А.М., Пивин М.Р., Жумагалиев А.Г., Пивина Л.М. COVID-19, стент тромбозы және рестеноз арасындағы байланыс // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 5 (Т.24). Б. 12-19. doi 10.34689/SH.2022.24.5.002

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) still occupies a leading position in the list of causes of death worldwide [10, 33]. Nearly 12 million people die each year from coronary heart disease (CHD) and stroke. According to the forecasts of the World Health Organization (WHO), over the next 10 years, this figure will increase to 23.6 million people.

To date, the leading position among invasive techniques for the treatment of CHD is occupied by percutaneous coronary interventions (PCI). Despite the modernization of PCI technology, the incidence of restenosis and thrombosis in the area of coronary artery stenting remains very high [35]. The cause of occlusion, in most cases, is not atherosclerosis, but fibrosis or thrombosis in the area of coronary artery stenting. Early detection of restenosis and its prevention are important tasks for practical health care, which causes great interest in this issue and serves as the basis for a literature review on this issue [23].

COVID-19 is not just a respiratory infection, but a systemic disease that harms the entire body, including the

heart and blood vessels. According to statistics, cardiovascular complications occur in more than 70% of people who have had COVID-19. Even six months after recovery, doctors diagnose serious cardiovascular consequences in patients: acute coronary syndrome, arrhythmias, increased blood pressure, thrombosis, and other serious complications. Today, the impact of a previous COVID-19 infection on long-term consequences in people with cardiovascular pathology remains not fully understood. The issue of the course of diseases of the cardiovascular system and the choice of therapy after suffering from COVID-19 is also acute.

In a tense epidemiological situation, patients who have undergone myocardial revascularization are the least protected, as they are at risk of restenosis and thrombosis of the stand. In addition to clinical factors, COVID-19 affects various aspects of the quality of life of such patients; therefore, it is important to study the quality of life and the influence of various factors on the physical and emotional state of patients with coronary artery disease who underwent ACS in the long-term period after myocardial

revascularization against the backdrop of the COVID-19 pandemic.

Aim: to study the problems of restenosis and thrombosis of the coronary arteries after coronavirus infection according to the literature.

Search strategy

For the search and analysis of scientific data, we used databases and web resources: MEDLINE, Pubmed, Google Scholar, Cyberleninka, and eLIBRARY. For the literature review, we used sources published from 2019 to 2022. Scientific articles were used that correspond to the topic and the basic context of the study. During the selection of literature for writing an article, preference was given to publications in peer-reviewed publications. During the primary analysis, a general array of articles was selected, which was filtered for compliance with keywords and context. As a result of the primary selection, 124 literary sources were identified, of which 28 publications were the basis of the analytical material for this article. *Inclusion criteria:* reports of randomized and cohort studies, systematic reviews and meta-analyses, diagnostic and treatment protocols, and articles in English and Russian. *Exclusion criteria:* personal communications, newspaper publications, abstracts, and articles with fuzzy conclusions.

Results and discussion.

Myocardial revascularization is the restoration of the coronary arteries using a surgical operation. Such operations include percutaneous coronary intervention (stenting and angioplasty). As a result of improvements in the technology of percutaneous coronary interventions, mortality from coronary artery disease has decreased. At the same time, the widespread use of PCI has led to the formation of the problem of repeated adverse cardiovascular events, regardless of the quality of the intervention [13]. The main causes of recurrent myocardial ischemia after PCI are restenosis, stent thrombosis, incomplete revascularization, and progressive atherosclerosis of the coronary arteries [2; 47].

Predictors of thrombosis and restenosis of the stent.

Approximately 5 million percutaneous coronary interventions are performed worldwide every year. Complications associated with stenting are relatively rare but represent a serious problem for the patient's life. One of the formidable complications is thrombosis and restenosis of the stent. Mortality, in this case, is 5-45%, and the recurrence rate is 15-20% within 5 years [48].

Stent thrombosis is a rare, severe complication of coronary interventions with high mortality. Stent thrombosis is considered to be the presence of acute myocardial ischemia after stent implantation in the presence of angiographic signs of occlusive and non-occlusive thrombosis [32, 39]. Factors leading to thrombosis of the stand are individual for each patient. These include endothelial structure, hypersensitivity, inflammatory reactions, blood rheology, platelet reactivity, coagulation factors, physical and mechanical properties of the stent, and the influence of these various factors on blood flow hydrodynamics. The conducted studies show that the elimination of risk factors leads to a significant reduction in the incidence of stent thrombosis both in the early and late periods after stent implantation. Most stent thromboses

develop within the first 30 days after PCI. The expected incidence of early stent thrombosis is ~1%, late stent thrombosis is 0.2% - 0.6%. Most alarming is the fact that acute stent thrombosis has a mortality rate of 20% to 45% and an incidence of myocardial infarction (MI) of 50% to 70%. In addition, about 20% of patients with stent thrombosis will have a second episode within 2 years [42]. The incidence of early and late stent thrombosis in non-drug-eluting and drug-eluting stents are similar, but the incidence of very late stent thrombosis is more common in first-generation drug-eluting stents [17].

Restenosis is a narrowing in the stented area with difficulty in coronary blood flow during control coronary angiography [38]. After stent implantation, restenosis develops mainly during the first three months [1]. Restenosis occurs due to intimal hyperplasia in the stent, which leads to myocardial ischemia. With the introduction of coronary drug-eluting stents, the likelihood of restenosis and, consequently, re-interventions has decreased significantly [27]. The prevalence of restenosis after stent implantation of bare metal coronary stents is approximately 20-35%, on the contrary, the use of drug-eluting stents has led to a further decrease in the occurrence of restenosis to 5%-10% [41].

Studies based on the obtained angiographic data show that neointimal hyperplasia after implantation of bare metal coronary stents (Bare Metal Stent - BMS) reaches its maximum 6 months after implantation of the stent. After stenting a drug-eluting stent (DES), the dynamics of restenosis development look somewhat different. In a significant series of observations based on the evaluation of angiographic results, the researchers found that the process of endothelialization of the drug-eluting stent continues in the long-term follow-up period from 6-8 months to 2 years and is manifested by the presence of areas of the metal structure of the stent that is not covered by endothelium [9]. As a rule, in the zone of implantation of the coronary stent, the endothelial layer is exposed, hemorrhage under the intima, rupture of the intima, and barotrauma of the inner membrane of the elastic layer [4, 45].

At the same time, in some patients, the severity of damage to the arterial wall during stent implantation differs, which is due to the morphological features of the structure of the vessel wall. The most pronounced damage is observed in the case of significant atherosclerotic changes in the coronary arteries with fibrosis and calcium inclusions. As a result, inflammation develops in the area of damage to the arterial wall, installed by the coronary stent. Further, in the places of microdamage of the artery, cells migrate - inflammation mediators - neutrophils, monocytes and at the same time the accumulation of a large number of platelets, and in a later phase - macrophages and lymphocytes [3, 14]. The accumulation of activated leukocytes in the stent implantation zone causes the secretion of inflammatory cytokines: interleukins, which, in turn, induce the migration of smooth muscle cells from the media to the intima, as well as their accumulation and proliferation [20,44, 49].

The pathogenesis of COVID-19-associated cardiovascular complications.

With coronavirus infection, the pathophysiological mechanisms of damage to the cardiovascular system are

chronic inflammation, autoimmune reactions, dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system, vascular damage, and hypercoagulability with thrombus formation in the vessels [28, 31]. Consider several reasons for the development of heart complications after COVID-19:

- Damage to the heart and blood vessels directly by the SARS-CoV-2 virus.
- Damage to the heart and blood vessels against the background of a general inflammatory response.
- Failure of the cardiovascular system due to respiratory failure, and lack of potassium and magnesium.
- Negative effects on the cardiovascular system of drugs used to treat coronavirus [37, 46].

Mechanisms of damage to the immune system in COVID-19: induction of the production of interferon, interleukin 2 and 7, stimulation of granulocyte activity, and production of tumor necrosis factor [7], which leads to uncontrolled intravascular hyperinflammation with impaired angiogenesis and hypercoagulability. COVID-19 may be a trigger for the development of secondary diseases associated with immunosuppression and the presence of the virus, as well as autoimmune reactions. Immune patterns associated with disease progression and severity in patients with COVID-19 have been described.

Dysregulation of the immune response also affects the physiological functions of the vascular endothelium (development of endothelium) and underlies many complications of COVID-19, mainly of a thromboembolic nature. Accordingly, the persistence of endothelial inflammatory mechanisms may contribute to chronic symptoms. The pathogenesis of damage to the cardiovascular system in coronavirus infection is associated with the expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors in the cells of the cardiovascular system, especially in the vascular endothelium. ACE2 is vital for the cardiovascular and immune systems to maintain homeostasis. It is assumed that the mechanisms of development of cardiovascular complications are associated with the consequences of the interaction of viral S-protein with ACE2, with a decrease in ACE2 activity and resulting damage to the immune and cardiovascular systems. ACE2 plays a key role in the regulation of angiotensin II (All) and bradykinin metabolism. A decrease in ACE2 activity is associated with the development of a cytokine and bradykinin storm. Suppression of the effects of ACE2 leads to an increase in the level of All with the development of systemic vasoconstriction, inflammation, and fibrosis. The significance of the renin-angiotensin-aldosterone system and kinin-kallikrein system dysregulation in the development of cardiovascular complications of coronavirus infection is beyond doubt. In the pathogenesis of coronavirus infection, vascular damage and hypercoagulability play an important role [24, 25].

Myocardial injury with COVID-19 in patients with previous revascularization.

Studies show that patients with previous myocardial revascularization who have had a coronavirus infection have a higher risk of developing severe complications. So Polish scientists in their study concluded that stent thrombosis is more common in patients with multiple concomitant diseases and in patients with complex atherosclerotic lesions, diabetes mellitus, chronic kidney disease, diffuse and bifurcation

lesions of small arteries, requiring more than one stent. During SARS-CoV-2 infection, a cytokine storm occurs 5-10 days after symptom onset, resulting in endothelial damage, platelet activation, and a coagulation cascade. The presence of a stent in a coronary artery should be considered as a local stasis factor that completes the Virchow triad.

According to the results of the study by *Giustino G et al.*, which included 305 patients with prior revascularization who underwent coronavirus infection, myocardial damage was observed in 190 patients (62.3%). Compared with patients without myocardial injury, patients with myocardial injury had more electrocardiographic abnormalities, higher inflammatory biomarkers, and an increased prevalence of major echocardiographic abnormalities, which included left ventricular wall motion abnormalities, global left ventricular dysfunction, grade II or III left ventricular diastolic dysfunction, and pericardial effusions [22].

In a study by scientists from Italy, which included more than 1000 hospitalized patients with confirmed COVID-19 infection: 54.8% of patients had arterial hypertension as one of the risk factors for cardiovascular pathologies, 44.6% of patients had a history of coronary heart disease, 2.3% were with prior surgical myocardial revascularization. Subsequently, patients with a history of myocardial revascularization were excluded from the analysis, as their in-hospital mortality was higher than in patients without coronary stents (41.0% vs. 19.3%, $p < 0.001$). Based on this, it can be concluded that among hospitalized patients with confirmed coronavirus infection, in-hospital mortality was higher in patients with previous myocardial revascularization than in patients without previous revascularization. [21].

Turkish scientists in 2020 in their study of 50 patients found that there were no significant differences between survivors and non-survivors in terms of coronary artery bypass surgery, percutaneous coronary intervention, and coronary stenting history. They concluded that prothrombotic coagulopathy mediated by endothelial interaction with SARS-CoV-2 may also play a role in poor prognosis in COVID-19 [6].

The systematic review of cases reported worldwide by *Wojciech Jan Skorupski et al.* (Poland) included all published cases of COVID-19 stent thrombosis from the start of the coronavirus pandemic until the end of 2021. The review included 17 patients. All types of stent thrombosis were presented in patients: acute (4 patients; 23.5%), subacute (4 patients; 23.5%), late (1 patient; 5.9%) with a clear predominance of the very late type (8 patients or 47.1%). By the nature of the localization of thrombosis of the stent: in more than half of the patients in the left anterior descending artery (ADA), 5 (29.4%) in the right coronary artery (RCA), 3 (17.6%) in the left circumflex artery. In one case, there was a rare case of double coronary stent thrombosis in LAD and RCA. Mortality in this analysis was 35.3%. Based on their results, they concluded that COVID-19 triggers several inflammatory mechanisms, which in turn create a prothrombotic environment, leading to an increased risk of local microthromboembolism and stent thrombosis [43].

Dario Pellegrini et al. in their study found a significant increase in mortality in patients with COVID-19 undergoing myocardial revascularization compared to patients without COVID. Patients with ST-elevation myocardial infarction

after COVID-19 often had severe respiratory failure and concomitant myocardial dysfunction, which were also the most common causes of death. In these patients, urgent myocardial revascularization did not result in the same improvement in survival as in patients without COVID-19. In this study, among hospitalized patients with prior myocardial revascularization with COVID-19, the reported time of death was on average 2 weeks after symptom onset. Evidence confirms that coagulopathy caused by COVID-19 is increasing and microthrombi have already been found in the heart, lungs, and other organs [5, 30]. The higher incidence of persistent thrombosis that they observed during PCI may be further evidence for such a hypercoagulable state [40].

At the moment, the exact causes leading to acute myocardial injury are not fully understood, but there are suggestions that they are associated with the interaction between coronavirus infection and the cardiovascular system, either directly or indirectly.

Treatment approaches in the cases of stent thrombosis and restenosis associated with COVID-19.

The optimal methods of hospital treatment of acute coronary syndrome include percutaneous coronary intervention and thrombolysis. There is evidence that STEMI with concomitant COVID-19 is associated with high rates of multiple coronary and stent thrombosis, as well as the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors [16], but these results are mainly from small observational studies with small sample sizes. Such findings require a special diagnostic approach and modification of antithrombotic therapy for these patients. Primary PCI is currently the treatment of choice for STEMI, but a balance must be struck between the risk of exposure and the patient benefit of thrombolysis. Early after myocardial infarction, delaying even one hour may reduce the effectiveness of primary PCI compared to thrombolysis [8], so in some Asian countries, such as China and Iran, thrombolytic therapy is recommended instead of primary PCI for the treatment of STEMI if COVID-19 has been confirmed. Previous studies recommend pre-discharge coronary angiography after the patient has stabilized from COVID-19 [36].

In patients with COVID-19, anticoagulant therapy requires changes in dosing regimen due to the high risk of thrombosis complicates the dosing of anticoagulants in hospitalized patients with COVID-19 [11]. Therefore, even when using primary PCI, anticoagulants are given in addition to antithrombotic therapy [26, 15], such as unfractionated heparin and intravenous enoxaparin [26]. The optimal dosing regimen of anticoagulants in such patients must be selected individually depending on the severity of inflammation and the state of hypercoagulability. Patients with STEMI should receive anticoagulant therapy for at least 48 hours after intravenous thrombolysis [15]. The introduction of post-procedural anticoagulant therapy and prolongation of anticoagulant therapy is necessary to balance COVID-19-related systemic hypercoagulability after primary PCI and intravenous thrombolysis in patients with COVID-19. Notably, these therapeutic approaches may increase the risk of heparin-induced thrombocytopenia [18]. In a previous prospective study, summarized reports on thrombosis and bleeding rates were based on early data from the COVID-19 outbreak and reported on the pros and

cons of antithrombotic treatment in patients after PCI [50]. In the early stage of COVID-19, platelet inhibition by dual antiplatelet therapy (DAPT) can suppress a state of platelet hyperactivation, likely by inhibiting in situ platelet activation in the pulmonary vasculature [34, 29]. Antiplatelet drugs used at this stage act on intravascular fibrin and thrombus formation, thereby preventing secondary fibrinolysis and depletion of blood clotting factors. Notably, observational studies report that taking aspirin before hospitalization is associated with lower mortality in patients with community-acquired pneumonia (100 mg) [19] and ARDS (75–300 mg) [12].

Conclusion.

Stent thrombosis or restenosis is a life-threatening event, often associated with massive myocardial infarction and death. SARS-CoV-2 infection activates inflammatory mechanisms that potentially create a prothrombotic environment and increase the risk of local microthromboembolism and all types of stent thrombosis. Patients after percutaneous coronary intervention with active COVID-19 infection and symptoms of the acute coronary syndrome are more likely to have stent thrombosis. Further research is needed to determine the optimal antithrombotic therapy for coronary heart disease in COVID-19 survivors. Damage to the cardiovascular system is carried out through various mechanisms that can cause the manifestation of cardiovascular pathology in the long-term period after a coronavirus infection.

Authors' Contributions: All authors were equally involved in the research and writing of this article.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding: There is no financial support and sponsorship.

Publication Information: The results of this study have not been previously published in other journals and are not pending review by other publishers.

References:

1. Алимов Д.А., Жалалов Б.З., Ганиев У.Ш. Рестеноз стента с точки зрения эндотелиальной дисфункции // Вестник экстренной медицины. 2017. №3. С. 109-112.
2. Бакулева Т.А., Липченко А.А., Бакулев А.В. АМВ. Клинико- функциональные особенности пациентов с прогрессированием коронарного атеросклероза и клиникой возвратной ишемии миокарда, перенесших ранее чрескожное коронарное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома // Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии. 2011. № 24. С. 16–17.
3. Козлов С.Г., Габбасов З.А., Бязрова С.В. Избыточное образование конечных продуктов гликирования как возможная причина повышенного риска возникновения рестеноза после стентирования коронарных артерий у больных сахарным диабетом // Атеросклероз и дислипидемии. 2015. №3. С. 5-13.
4. Самко А.Н., Меркулов Е.В., Власов В.М., Филатов Д.Н. Рестеноз: причины и механизмы развития при различных видах эндоваскулярного лечения // Атеросклероз и дислипидемии. 2014. №1. С. 5-8.

5. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. // *N Engl J Med* Vol. 383. P. 120–128.
6. Aladağ N., Atabey R.D. The role of concomitant cardiovascular diseases and cardiac biomarkers for predicting mortality in critical COVID-19 patients // *Acta Cardiol*. Vol. 76. N2. P. 132-139.
7. Andrew G. Harrison, Tao Lin, Penghua Wang. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis // *Trends in Immunology*. 2020. Vol. 41. N12. P. 1100–1115.
8. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., Wilcox R., Danays T., Lambert Y., et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368. P. 1379–87.
9. Baldi E., Sechi G.M., Mare C., Canevari F., Brancaglione A., Primi R., et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383. P. 496–8.
10. Batenova G., Dedov E., Pivin M., Nikitin I., Ettinger O., Small Y., Ygyieva D., Pivina L. Coronary Heart Disease and Coronavirus Disease 2019: Pathogenesis, Epidemiology, Association with Myocardial Revascularization // *Open Access Maced J Med Sci* Vol. 10. P. 319-325.
11. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review // *J Am Coll Cardiol*. 2020. Vol. 75. P. 2950–73.
12. Boyle A.J., Di Gangi S., Hamid U.I., Mottram L.J., McNamee L., White G., et al. Aspirin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with reduced intensive care unit mortality: a prospective analysis // *Crit Care*. 2015. Vol. 19. P. 109.
13. Bubnova M.G., Aronov D.M. Myocardial revascularization for stable coronary heart disease: indications, rehabilitation, and drug therapy according to the current recommendations // *Cardiosomatika*. 2011. № 2. P. 35–42.
14. Canfield J., Totary-Jain H. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions // *Journal of personalized medicine*. 2018. Vol. 8. N4.
15. Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. 2019
16. Choudry F.A., Hamshere S.M., Rathod K.S., Akhtar M.M., Archbold R.A., Guttmann O.P. et al. High thrombus burden in patients with COVID19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol*. 2020. Vol. 76. P. 1168–76.
17. Claessen B.E., Henriques J.P.S., Jaffer F.A., Mehran R., Piek J.J., Dangas G.D. Stent Thrombosis: a clinical perspective // *JACC Cardiovasc Interv*. Vol. 7. N10. P. 1081–1092.
18. Daviet F., Guervilly C., Baldesi O., Bernard-Guervilly F., Pilarczyk E., Genin A. et al. Heparin-induced thrombocytopenia in severe COVID-19 // *Circulation*. 2020. Vol. 142. P. 1875–7.
19. Falcone M., Russo A., Cangemi R., Farcomeni A., Calvieri C., Barillà F., et al. Lower mortality rate in elderly patients with community-onset pneumonia on treatment with aspirin // *J Am Heart Assoc*. 2015. Vol. 4. e001595.
20. Farsky P.S., Hirata M.H., Arnoni R.T. et al. Persistent Inflammatory Activity in Blood Cells and Artery Tissue from Patients with Previous Bare Metal Stent // *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018. Vol. 111. N2. P. 134-141.
21. Giannini F., Toselli M., Palmisano A., Cereda A., Vignale D. et al. Coronary and total thoracic calcium scores predict mortality and provides pathophysiologic insights in COVID-19 patients // *J Cardiovasc Comput Tomogr*. Vol. 15. N5. P. 421-430.
22. Giustino G., Croft L.B., Stefanini G.G., Bragato R., et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19 // *J Am Coll Cardiol*. Vol. 76. N18. P. 2043-2055.
23. Gori T., Polimeni A., Indolfi C., Räber L., Adriaenssens T., Münzel T. Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical practice // *Nat Rev Cardiol*. 2019. Vol. 16. N4. P. 243-56.
24. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C., Schenck E.J., Chen R. et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382. P. 2372–4.
25. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. 2020. Vol. 181. P. 271–80.
26. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39. P. 119–77.
27. Indolfi C., Pavia M., Angelillo I.F. Drug-eluting stents versus bare metal stents in percutaneous coronary interventions (a meta-analysis) // *Am J Cardiol*. Vol. 95. N10. P. 1146–1152.
28. Lang Z.W., Zhang L.J., Zhang S.J., Meng X., Li J.Q., Song C.Z., et al. A clinicopathological study of three cases of severe acute respiratory syndrome (SARS) // *Pathology*. 2003. Vol. 35. P. 526–31.
29. Lefrançois E., Ortiz-Muñoz G., Cadrillier A., Mallavia B., Liu F., Sayah D.M., et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors // *Nature*. 2017. Vol. 544. P. 105–9.
30. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. // *Lancet Haematol* 2020; 6: e438–e440.
31. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor // *Science*. 2005. Vol. 309. P. 1864–8.
32. Liu Q., Wang R.S., Qu G.Q., Wang Y.Y., Liu P., Zhu Y.Z., et al. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2020. Vol. 36. P. 21–3.
33. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel

coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet*. 2020. Vol. 395. P.565–74.

34. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A., Portier I., Rowley J.W., Stubben C.J., et al. Platelet gene expression and function in COVID-19 patients // *Blood*. 2020. Vol. 136. P. 1317–29.

35. Matsushita K., Hess S., Marchandot B., Sato C., Truong D.P., Kim N.T., et al. Clinical features of patients with acute coronary syndrome during the COVID-19 pandemic // *J Thromb Thrombolysis* Vol. 52. N1. P. 95-104.

36. Nijjer S.S., Petraco R., Sen S. Optimal management of acute coronary syndromes in the era of COVID-19 // *Heart*. 2020. Vol. 106. 1609–16.

37. Nishiga M., Wang D.W., Han Y., Lewis D.B., Wu J.C. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives// *Nat Rev Cardiol*. 2020. Vol. 17. P. 543–58.

38. Omeh D.J., Shlofmitz E. Restenosis. StatPearls Publishing. FL. 2020. 20 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545139>.

39. Ong A.T., Hoyer A., Aoki J., van Mieghem C.A., Rodriguez Granillo G.A., Sonnenschein K. et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation // *J Am Coll Cardiol*. Vol. 45. N6. P. 947–953.

40. Pellegrini D., Fiocca L., Pescetelli I., Canova P., Vassileva A., Faggi L., Senni M., Guagliumi G. Effect of Respiratory Impairment on the Outcomes of Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) // *Circ J*. Vol. 85. N10. P. 1701-1707.

41. Pleva L., Kukla P., Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review // *J Geriatr Cardiol*. Vol. 15. N2. P. 173–184.

42. Reejhsinghani R., Lotfi A.S. Prevention of stent thrombosis: challenges and solutions // *Vasc Health Risk Manag*. 2015. N11. P. 93–106.

43. Skorupski W.J., Grygier M., Lesiak M., Kałużna-Oleksy M. Coronary Stent Thrombosis in COVID-19 Patients: A Systematic Review of Cases Reported Worldwide // *Viruses*. Vol. 14 N2. P. 260.

44. Sun J., Yu H., Liu H. et al. Correlation of preoperative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents // *Journal of clinical laboratory analysis*. 2020. Vol. 34. N3.

45. Tahir H., Bona-Casas C., Hoekstra A.G. Modelling the effect of a functional endothelium on the development of in-stent restenosis // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. N6. e66138.

46. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With

(2019). Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. P. 1061–9.

47. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur Heart J*. Vol. 35. N 37. P. 2541–2619.

48. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/.

49. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med*. 2020. Vol. 8. P. 420–2.

50. Zhou X., Li Y., Yang Q. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with COVID-19: implications from clinical features to pathologic findings // *Circulation*. 2020. Vol. 141. P. 1736–8.

References [1-4]:

1. Alimov D.A., Zhalalov B.Z., Ganiev U.Sh. Restenoz stenta s tochki zreniya endotelial'noi disfunktsii [Stent restenosis in terms of endothelial dysfunction]. *Vestnik ekstrennoi meditsiny* [Bulletin of emergency medicine]. 2017. №3. pp. 109-112. [in Russian]

2. Bakuleva T.A., Lipchenko A.A., Bakulev A.V. Kliniko-funktsional'nye osobennosti patsientov s progressirovaniem koronarnogo ateroskleroza i klinikai vozvratnoi ishemii miokarda, perenesshikh ranee chreskoznoe koronarnoe vmeshatel'stvo po povodu ostrogo koronarnogo sindroma [Clinical and functional features of patients with progression of coronary atherosclerosis and a clinical picture of recurrent myocardial ischemia who had previously undergone percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome]. *Mezhdunarodnyi Zhurnal intervensionnoi kardiologii* [International Journal of Interventional Cardioangiology]. 2011. № 24. pp. 16–17. [in Russian]

3. Kozlov S.G., Gabbasov Z.A., Bjazrova S.V. Izbytochnoe obrazovanie konechnykh produktov glikirovaniya kak vozmozhnaya prichina povyshennogo riska vozniknoveniya restenoza posle stentirovaniya koronarnykh arterii u bol'nykh sakharnym diabetom [Excess formation of advanced glycation end products as a possible cause of increased risk of restenosis after coronary artery stenting in patients with diabetes mellitus]. *Ateroskleroz i dislipidemii* [Atherosclerosis and dyslipidemia]. 2015. №3. pp. 5-13.

4. Samko A.N., Merkulov E.V., Vlasov V.M., Filatov D.N. Restenoz: prichiny i mekhanizmy razvitiya pri razlichnykh vidakh endovaskulyarnogo lecheniya [Restenosis: causes and mechanisms of development in various types of endovascular treatment]. *Ateroskleroz i dislipidemi* [Atherosclerosis and dyslipidemia]. 2014. №1. pp. 5-8. [in Russian]

Corresponding author:

Gulnara Batenova, Department of Emergency Medicine, Semey Medical University, Semey, Kazakhstan 071400;

Mailing Address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, Abaya str 103,

E-mail: gulnara_batenova@mail.ru

Phone: +7 707 203 06 02

Получена: 09 июня 2022 / Принята: 16 сентября 2022 / Опубликовано online: 31 октября 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.003

УДК 578.834.1

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ COVID-19 И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ

**Жанна А. Мусабекова¹, Айжан К. Мукажанова¹, Сажид С. Ахметова¹,
Ерзат Н. Аймухамбетов¹, Айнур Ж. Жаксылыкова¹, Райда Н. Ибрагимова¹,
Асель Ж. Кабдрахманова¹, Меруерт К. Жунусова¹**

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

Резюме

Введение: Ученые многих стран занимаются изучением новой коронавирусной инфекции, клинические протокола диагностики и лечения продолжают постоянно обновляться. До настоящего времени все имеющиеся данные по коронавирусной инфекции являются ограниченными и требуют дальнейшего изучения. Немало научных работ посвящено влиянию неблагоприятных метеорологических условий на заболеваемость COVID-19. Поэтому, изучение взаимосвязи метеорологических условий и COVID-19 должно продолжиться, прежде всего, для разработки профилактических мероприятий.

Цель исследования: Изучить влияние неблагоприятных метеорологических условий на заболеваемость COVID-19.

Методы: Проведено ретроспективное исследование, включающее анализ заболеваемости COVID-19 по Восточно-Казахстанской области за период с 01.04.2020 года по 28.02.2021 года, а также заболеваемости COVID-19 по Восточно-Казахстанской области, в сопоставлении с данными по датам с неблагоприятными метеорологическими условиями в городе Усть-Каменогорск. Результаты обработаны методами описательной статистики.

Результаты: Нами изучена заболеваемость COVID-19 по Восточно-Казахстанской области за период с апреля 2020 года по февраль 2021 года, в том числе в дни с неблагоприятными метеорологическими условиями. Всего проанализировано 14756 случаев КВИ, из них в 9146 случаях КВИ вирус идентифицирован и в 5610 случаях КВИ вирус не идентифицирован. По месту проживания среди пациентов с КВИ большую часть составили городские жители (70,2%), что вероятнее всего указывает на прямое влияние НМУ на заболеваемость КВИ, так как именно в городе Усть-Каменогорск сосредоточены крупные заводы и комбинаты. Заболеваемость вирусом идентифицированной КВИ в неблагоприятные по метеоусловиям дни была ниже, чем в благоприятные дни, однако прослеживается корреляция в соотношении от 1:1,4 до 1:2,16. Заболеваемость вирусом не идентифицированной КВИ в неблагоприятные по метеоусловиям дни была ниже, чем в благоприятные дни, однако прослеживается корреляция в соотношении от 1:1,2 до 1:1,56.

Выводы: Таким образом, анализ заболеваемости КВИ с ноября 2020 года по январь 2021 года показал, что вирус идентифицированные КВИ были зарегистрированы в 1,5-2 раза больше, чем вирус не идентифицированные. Преобладание по месту проживания среди пациентов с КВИ городских жителей (70,2%) указывает на прямое влияние НМУ на заболеваемость КВИ, так как именно в городе Усть-Каменогорск сосредоточены крупные заводы и комбинаты. Выявление корреляционной взаимосвязи заболеваемости КВИ и влияния неблагоприятных метеорологических условий не исключает возможности использования данных для моделирования профилактических мероприятий при коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: *коронавирусная инфекция, неблагоприятные метеорологические условия, влияние, заболеваемость, пациенты.*

Abstract

RELATIONSHIP OF COVID-19 INCIDENCE AND ADVERSE METEOROLOGICAL CONDITIONS

**Zhanna A. Mussabekova¹, Aizhan K. Mukazhanova¹, Sazhida S. Akhmetova¹,
Erzat N. Aimukhambetov¹, Ainur Zh. Zhaksylykova¹, Raida N. Ibragimova¹,
Assel Zh. Kabdrakhmanova¹, Meruyert K. Zhunussova¹**

¹NJSC «Semey Medical University», Ust-Kamenogorsk, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Scientists in many countries are studying a new coronavirus infection, clinical protocols for diagnosis and treatment continue to be constantly updated. To date, all available data on coronavirus infection is limited and requires further study. A lot of scientific works are devoted to the influence of adverse meteorological conditions on the incidence of COVID-19. Therefore, the study of the relationship of meteorological conditions and COVID-19 should continue, first of all, to develop preventive measures.

Aim of research: To study the impact of adverse meteorological conditions on the incidence of COVID-19.

Methods: A retrospective study was conducted, including an analysis of the incidence of COVID-19 in the East Kazakhstan region for the period from 01.04.2020 to 28.02.2021, as well as the incidence of COVID-19 in the East Kazakhstan region, in comparison with data on dates with unfavorable meteorological conditions in the city of Ust-Kamenogorsk. The results were processed by descriptive statistics methods.

Results: We studied the incidence of COVID-19 in the East Kazakhstan region for the period from April 2020 to February 2021, including days with adverse meteorological conditions. A total of 14756 cases of COVID-19 were analyzed, of which in 9146 cases of COVID-19 the virus was identified and in 5610 cases of COVID-19 the virus was not identified. According to the place of residence among patients with COVID-19, the majority were urban residents (70,2%), which most likely indicates a direct impact of adverse meteorological conditions on the incidence of COVID-19, since it is in the city of Ust-Kamenogorsk that all large factories and combines. The incidence of the virus identified COVID-19 on adverse weather days was lower than on favorable days, but there is a correlation in the ratio from 1:1,4 to 1:2,16. The incidence of the virus of unidentified COVID-19 on adverse weather days was lower than on favorable days; however, there is a correlation in the ratio from 1:1,2 to 1:1,56.

Conclusions: Thus, the analysis of the incidence of coronavirus infection from November 2020 to January 2021 showed that the virus identified by coronavirus infection was registered 1,5-2 times more than the virus not identified. The predominance of urban residents among patients with coronavirus infection by place of residence (70,2%) indicates a direct impact of adverse meteorological conditions on the incidence of coronavirus infection, since all large factories and combines are concentrated in the city of Ust-Kamenogorsk. The identification of a correlation between the incidence of coronavirus infection and the impact of adverse meteorological conditions does not exclude the possibility of using data to model preventive measures for coronavirus infection.

Key words: coronavirus infection, adverse meteorological conditions, impact, incidence, patients.

Түйіндеме

COVID-19 АУРУШАҢДЫҒЫ МЕН ҚОЛАЙСЫЗ МЕТЕОРОЛОГИЯЛЫҚ ЖАҒДАЙЛАРДЫҢ БАЙЛАНЫСЫ

**Жанна А. Мұсабекова¹, Айжан Қ. Мұқажанова¹, Сажид С. Ахметова¹,
Ерзат Н. Аймұхамбетов¹, Айнұр Ж. Жақсылықова¹, Раида Н. Ибрагимова¹,
Әсел Ж. Қабдрахманова¹, Меруерт Қ. Жүнісова¹**

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Өскемен қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Көптеген елдердің ғалымдары жаңа коронавирустық инфекцияны зерттеумен айналысуда, диагностика және емдеу хаттамалары үнемі жаңару үстінде. Коронавирустың қатысты қазір қолда бар барлық мәліметтер шектеулі және ары қарай зерттеуді қажет етеді. Ғылыми жұмыстардың бір бөлігі COVID-19 аурушаңдығына қолайсыз метеорологиялық жағдайлардың әсерін зерттеуге арналған. Сондықтан, ең алдымен профилактикалық іс шараларды ұйымдастыру үшін COVID-19 аурушаңдығына қолайсыз метеорологиялық жағдайлардың байланысын зерттеу жалғасуы керек.

Зерттеу мақсаты: COVID-19 аурушаңдығына қолайсыз метеорологиялық жағдайлардың әсерін зерттеу.

Әдістері: Шығыс Қазақстан облысында 01.04.2020 жылдан 28.02.2021 жылға дейінгі COVID-19 аурушаңдығының анализін, сонымен қатар Шығыс Қазақстан облысы бойынша COVID-19 аурушаңдығы мен Өскемен қаласы бойынша қолайсыз метеорологиялық жағдайлар тіркелген күндер мәліметтерін сәйкестендіріп қарастыратын ретроспективті зерттеу жүргізілді. Нәтижелер сипаттаушы статистика әдістерімен өңделді.

Нәтижелері: Біз Шығыс Қазақстан облысы бойынша 2020 жылдың сәуірінен 2021 жылдың ақпанына дейінгі кезеңде, оның ішінде қолайсыз метеорологиялық жағдайлар тіркелген күндерде COVID-19 аурушаңдығын зерттедік. Барлығы 14756 КВИ жағдайы талданды, оның ішінде КВИ-дің 9146 жағдайында вирус анықталған және КВИ-дің 5610 жағдайында вирус анықталмады. Тұрғылықты жері бойынша КВИ бар пациенттердің басым бөлігін қала тұрғындары құрады (70,2%), бұл өз кезегінде ҚМЖның КВИ сырқаттанушылығына тікелей әсерін көрсетеді, өйткені Өскемен қаласында ірі зауыттар мен комбинаттар шоғырланған. Метеорологиялық қолайсыз күндерінде вирус анықталған КВИ аурушаңдығы метеорологиялық қолайлы күндерге қарағанда төмен болды, бірақ корреляция 1:1,4-тен 1:2,16-ға дейінгі қатынаста байқалады. Метеорологиялық қолайсыз күндерінде вирус анықталмаған КВИ аурушаңдығы метеорологиялық қолайлы күндерге қарағанда төмен болды, бірақ корреляция 1:1,2-ден 1:1,56-ға дейінгі қатынаста байқалады.

Тұжырымдар: КВИ аурушаңдығының 2020 жылдың қарашасынан 2021 жылдың қаңтарына дейінгі кезең анализінде вирус анықталмаған КВИ қарағанда вирус анықталған КВИ 1,5-2 есеге артық. Тұрғылықты жері бойынша КВИ пациенттерінің (70,2%) басым бөлігі қала тұрғындары болуы, КВИ аурушаңдығына тікелей МҚЖ әсерін көрсетеді, себебі дәл Өскемен қаласында ірі зауыттар мен комбинаттар шоғырланған.

Корреляциялық жағдайдың КВИ мен байланысын анықтау және қолайсыз метеорологиялық жағдайлардың коронавирустың алдын алу мақсатында модельдеу осы мәліметтерді қолдану жағдайын жоққа шығармайды.

Түйінді сөздер: коронавирустық инфекция, қолайсыз метеорологиялық жағдайлар, әсері, аурушаңдық, пациенттер.

Библиографическая ссылка:

Мусабекова Ж.А., Мукажанова А.К., Ахметова С.С., Аймухамбетов Е.Н., Жаксылықова А.Ж., Ибрагимова Р.Н., Кабдрахманова А.Ж., Жунусова М.К. Взаимосвязь заболеваемости COVID-19 и неблагоприятных метеорологических условий // Наука и Здравоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 20-27. doi 10.34689/SH.2022.24.5.003

Mussabekova Zh.A., Mukazhanova A.K., Akhmetova S.S., Aimukhambetov E.N., Zhaksylykova A.Zh., Ibragimova R.N., Kabdrakhmanova A.Zh., Zhunussova M.K. Relationship of COVID-19 incidence and adverse meteorological conditions // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp.20-27. doi 10.34689/SH.2022.24.5.003

Мусабекова Ж.А., Муқажанова А.Қ., Ахметова С.С., Аймухамбетов Е.Н., Жақсылықова А.Ж., Ибрагимова Р.Н., Қабдрахманова Ә.Ж., Жүнісова М.Қ. COVID-19 аурушандығы мен қолайсыз метеорологиялық жағдайлардың байланысы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5 (Т.24). Б. 20-27. doi 10.34689/SH.2022.24.5.003

Введение

С того момента, как произошла вспышка коронавирусной инфекции (КВИ) в городе Ухань, Китай, прошло уже почти 2 года. Пандемия COVID-19 бросила вызов всему миру. Впервые коронавирус человека был выявлен в 1965 году и на сегодняшний день он не сохранился. В начале XXI века определен у животных. Тогда он не был отнесен к особо опасным инфекциям [1]. Ученые многих стран занимаются изучением новой коронавирусной инфекции, пересмотрена таксономия коронавируса, выпущены методические рекомендации, опубликованы научные статьи. Клинические протокола диагностики и лечения продолжают постоянно обновляться. Проводятся исследования самого вируса, путей передачи, клинической картины и особенностей течения заболевания, методов лечения и профилактики, включая вакцинацию. Однако до настоящего времени, все имеющиеся данные по коронавирусной инфекции являются ограниченными и требуют дальнейшего изучения. Тем временем, коронавирус продолжает мутировать. Немало научных работ посвящено влиянию неблагоприятных метеорологических условий (НМУ) на заболеваемость COVID-19 [5, 10, 14]. Большинство ученых предполагали конец пандемии с наступлением потепления летом, но их ожидания не оправдались. Не исключается и факт влияния грубого вмешательства человечества в окружающую среду и распространения COVID-19. Как известно, изучение метеорологических условий может позволить выстраивать прогностические модели пиков распространения вирусных инфекций, в том числе и коронавирусной. Поэтому, изучение взаимосвязи метеорологических условий и COVID-19 должно продолжиться, прежде всего, для разработки профилактических мероприятий.

Цель исследования: изучение влияния неблагоприятных метеорологических условий на заболеваемость COVID-19.

Материалы исследования: Дизайн исследования - ретроспективный. Нами проведен анализ статистических данных заболеваемости COVID-19 по Восточно-Казахстанской области по данным ВКО Филиала РГП на ПХВ «РЦЭЗ» МЗ РК за период с 01.04.2020 года по 28.02.2021 года. Параллельно изучена заболеваемость COVID-19 по Восточно-Казахстанской области, в сопоставлении с данными по датам с неблагоприятными метеорологическими условиями от Филиала РГП на ПХВ «Казгидромет» по ВКО, предоставившим информацию о днях, в которые

наблюдались неблагоприятные метеорологические условия в городе Усть-Каменогорск за период с ноября 2020 года по январь 2021 года.

Результаты

С марта 2020 года в мире объявлена пандемия COVID-19 и с этого времени наблюдалась не одна волна заболевания. Нами изучена заболеваемость COVID-19 по Восточно-Казахстанской области за период с апреля 2020 года по февраль 2021 года, в том числе в дни с неблагоприятными метеорологическими условиями. Всего проанализировано 14756 случаев КВИ, из них в 9146 случаях КВИ вирус идентифицирован и в 5610 случаях КВИ вирус не идентифицирован. Пациенты мужского пола составили 6271 случаев, женского пола - 8485. Проанализированы также такие показатели, как место жительства (город или село), возраст, проведенные койко-дни, исход заболевания.

В ходе исследования был проведен анализ статистической значимости по заболеваемости коронавирусной инфекцией вирус идентифицированной и вирус не идентифицированной у пациентов в зависимости от места проживания, периода (месяца) заболевания, проведенных койко-дней, исхода пребывания в стационаре с помощью критерия Хи-квадрат (таблица №1). Было выявлено, что имеется статистическая значимость между заболеваемостью коронавирусной инфекцией вирус идентифицированной и вирус не идентифицированной и всеми вышперечисленными переменными ($p < 0,001$). Больше всего заболеваний коронавирусной инфекцией вирус идентифицированной и вирус не идентифицированной, как видно из таблицы №1, отмечалось в июле-августе 2020 года (17,4%, 9,5%, 11,4%, 11,9%), то есть в относительно теплое время года. По месту проживания среди пациентов с КВИ большую часть составили городские жители (70,2%).

Показатель по проведенным койко-дням у большего процента пациентов с коронавирусной инфекцией как вирус идентифицированной, так и вирус не идентифицированной, составил в среднем от 2 до 14 дней (21,7% и 20,1%, 32,3% и 15,2%).

По исходу пребывания в стационаре пациенты с КВИ распределились следующим образом: в 14026 случаях (95%) пациенты с коронавирусной инфекцией как вирус идентифицированной, так и вирус не идентифицированной выписаны из стационара, летальный исход отмечен в 435 случаях (3%), в 295 случаях (2%) - самовольный уход из стационара.

Таблица 1.

Характеристика заболеваемости коронавирусной инфекцией.

(Characteristics of the incidence of coronavirus infection).

Переменные		Диагноз заключительный				X ² , p
		Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вирус идентифицирован)		Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вирус не идентифицирован) для провизорных стационаров		
		п	%	п	%	
Место проживания	город	6809	46,1	3551	24,1	206,684 p<0,001
	село	2337	15,8	2059	14	
Период (месяц) заболевания	апрель 2020	10	0,07	0	0	679,814 p<0,001
	май 2020	61	0,4	0	0	
	июнь 2020	365	2,5	0	0	
	июль 2020	2564	17,4	1400	9,5	
	август 2020	1684	11,4	1757	11,9	
	сентябрь 2020	518	3,5	521	3,5	
	октябрь 2020	966	6,5	530	3,6	
	ноябрь 2020	1356	9,2	601	4,1	
	декабрь 2020	826	5,6	472	3,2	
	январь 2021	537	3,6	223	1,5	
Проведено койко-дней	0-1 дней	208	1,4	162	1,1	552,848 p<0,001
	2-7 дней	3195	21,7	2963	20,1	
	8-14 дней	4773	32,3	2249	15,2	
	15-30 дней	918	6,2	224	1,5	
	31-61 день	52	0,4	12	0,1	
Исход пребывания	выписан	8591	58,2	5435	36,8	64,423 p<0,001
	умер	333	2,3	102	0,7	
	самовольный уход	222	1,5	73	0,5	

В ходе исследования был проведен анализ статистической значимости даты поступления в стационар пациентов с коронавирусной инфекцией вирус идентифицированной и вирус не идентифицированной и исхода заболевания с помощью критерия Хи-квадрат. Было выявлено, что имеется статистически значимая связь между вышеуказанными параметрами (p<0,001).

Проведен анализ статистической значимости по заболеваемости коронавирусной инфекцией вирус идентифицированной и вирус не идентифицированной у

пациентов в зависимости от возраста с помощью критерия Хи-квадрат (таблица №2). Выявлена статистически значимая связь между возрастом и заболеваемостью коронавирусной инфекцией, как вирус идентифицированной (p<0,001), так и вирус не идентифицированной (p<0,001).

Из таблицы 2 видно, что больший процент заболевших коронавирусной инфекцией, как вирус идентифицированной и вирус не идентифицированной, составили пациенты в возрасте от 51 до 70 лет.

Таблица 2.

Зависимость заболеваемости коронавирусной инфекцией от возраста пациентов.

(The dependence of the incidence of coronavirus infection on the age of patients).

Возраст	Диагноз заключительный Код МКБ-10					
	U07.1		U07.2		Всего	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
0-5 лет	131	0,9	56	0,4	187	1,3
6-10 лет	41	0,3	17	0,1	58	0,4
11-20 лет	136	0,9	73	0,5	209	1,4
21-30 лет	504	3,4	247	1,7	751	5,1
31-40 лет	883	6	490	3,3	1373	9,3
41-50 лет	1199	8,1	772	5,2	1971	13,4
51-60 лет	2213	15	1456	9,9	3669	24,9
61-70 лет	2302	15,6	1464	9,9	3766	25,5
71-80 лет	1239	8,4	719	4,9	1958	13,3
81-99 лет	498	3,4	316	2,1	814	5,5
<i>Итого</i>	9146	62	5610	38	14756	100

Таблица 3.

Зависимость исхода коронавирусной инфекции от возраста пациентов.

(Dependence of the outcome of coronavirus infection on the age of patients).

Возраст	Исход заболевания					
	Выписан		Умер		Самовольный уход	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
0-5 лет	177	1,2	0	0,0	10	0,1
6-10 лет	57	0,4	0	0,0	1	0,0
11-20 лет	201	1,4	1	0,0	7	0,0
21-30 лет	696	4,7	2	0,0	53	0,4
31-40 лет	1300	8,8	15	0,1	58	0,4
41-50 лет	1923	13	23	0,2	25	0,2
51-60 лет	3554	24,1	77	0,5	38	0,3
61-70 лет	3578	24,2	141	1,0	47	0,3
71-80 лет	1808	12,3	114	0,8	36	0,2
81-99 лет	732	5,0	62	0,4	20	0,1
Итого	14026	95,1	435	2,9	295	2,0

В ходе исследования был проведен анализ статистической значимости по исходу заболевания коронавирусной инфекцией вирус идентифицированной и вирус не идентифицированной у пациентов в зависимости от возраста с помощью критерия Хи-квадрат (таблица №3). Было выявлено, что имеется статистическая значимость между возрастом и такими переменными, как исход заболевания коронавирусной

инфекцией вирус идентифицированной ($p < 0,001$) и вирус не идентифицированной ($p < 0,001$). Как видно из таблицы 3, число пациентов, выписанных из стационара, преобладало в возрастной группе от 51 до 70 лет, летальные исходы были преимущественно у пациентов в возрасте от 61 до 80 лет, самовольный уход из стационара - больше всего случаев зарегистрировано в возрасте от 21 до 40 лет.

Таблица 4.

Взаимосвязь даты госпитализации и возраста пациентов с коронавирусной инфекцией.

(The relationship between the date of hospitalization and the age of patients with coronavirus infection).

Возраст, лет	Дата госпитализации											Итого
	апрель 2020	май 2020	июнь 2020	июль 2020	август 2020	сентябрь 2020	октябрь 2020	ноябрь 2020	декабрь 2020	январь 21	февраль 2021	
0-5	1	3	23	25	39	41	13	17	10	10	5	187
6-10	0	6	7	4	17	10	5	3	3	2	1	58
11-20	2	2	25	36	56	28	27	19	9	3	2	209
21-30	0	5	63	235	201	53	72	63	29	22	8	751
31-40	3	11	62	463	331	72	125	128	87	73	18	1373
41-50	0	18	56	621	453	124	199	241	135	80	44	1971
51-60	1	9	69	1183	839	231	341	452	308	157	79	3669
61-70	1	3	38	860	843	244	418	610	404	227	118	3766
71-80	0	4	19	406	448	154	197	305	223	141	61	1958
81-99	2	0	3	131	214	82	99	119	90	45	29	814
Итого	10	61	365	3964	3441	1039	1496	1957	1298	760	365	14756

По дате поступления больше всего зарегистрировано случаев заболевания КВИ в июле-августе 2020 года (3964 и 3441 случаев соответственно). Выявлено, что в июле-августе 2020 года по числу заболевших КВИ преобладала возрастная категория от 51 до 60 лет (1183 и 839 случаев), несколько меньше в возрасте от 61 до 70 лет (860 и 843 случая). В ходе исследования был проведен анализ статистической значимости времени поступления пациентов с коронавирусной инфекцией вирус

идентифицированной и вирус не идентифицированной и их возраста с помощью критерия Хи-квадрат (таблица №4). Было выявлено, что имеется статистическая значимость между возрастом и временем поступления пациентов с коронавирусной инфекцией вирус идентифицированной ($p < 0,001$) и вирус не идентифицированной ($p < 0,001$). Из таблицы 4 видно, что больше всего заболевших КВИ было в возрасте от 51 до 60 лет (3669 случаев) и от 61 до 70 лет (3766 случаев).

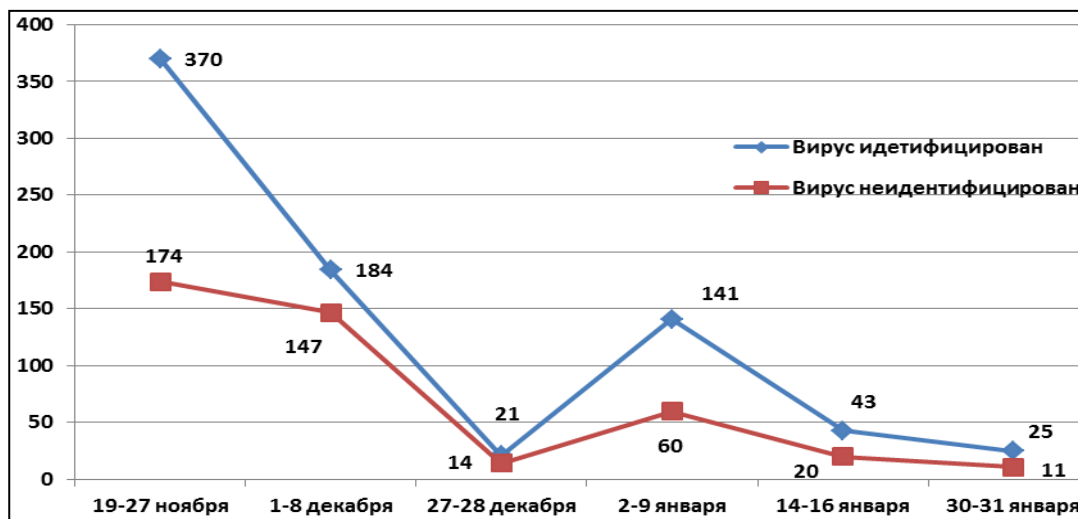


Рисунок 1. Распространенность случаев заболеваемости коронавирусной инфекцией в дни с неблагоприятными метеоусловиями.

(Figure 1. The prevalence of cases of coronavirus infection on days with adverse weather conditions).

На рисунках 1 и 2 показано, что вирус идентифицированные КВИ в ноябре месяце в неблагоприятные по метеоусловиям дни наблюдались в 370 случаях, а в благоприятные дни в 692 случаях, соотношение их составило 1:1,87. В декабре месяце в 205 и 443 случаях соответственно, соотношение их составило 1:2,16. В январе месяце в 209 и 294 случаях соответственно, соотношение их составило 1:1,4.

Вирус не идентифицированные КВИ в ноябре месяце в неблагоприятные по метеоусловиям дни наблюдались в 174 случаях, а в благоприятные дни в 271 случаях, соотношение их составило 1:1,56. В декабре месяце в 161 и 247 случаях соответственно, соотношение их составило 1: 1,53. В январе месяце в 91 и 110 случаях соответственно, соотношение их составило 1:1,2.

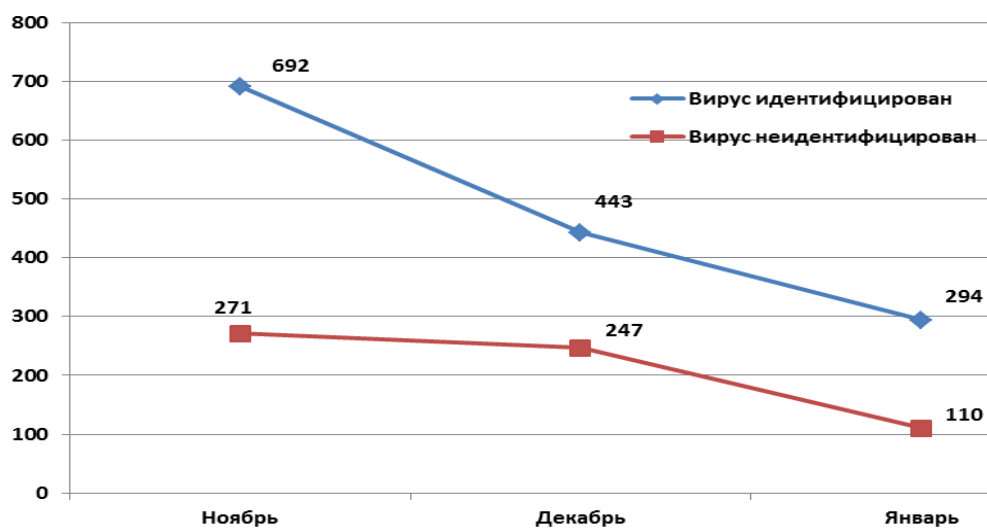


Рисунок 2. Распространенность случаев заболеваемости коронавирусной инфекцией в дни с благоприятными метеоусловиями.

(Figure 2. The prevalence of cases of coronavirus infection on days with favorable weather conditions).

Заболеваемость вирус идентифицированной КВИ в неблагоприятные по метеоусловиям дни была ниже, чем в благоприятные дни, однако прослеживается корреляция в соотношении от 1:1,4 до 1:2,16. Заболеваемость вирус не идентифицированной КВИ в неблагоприятные по метеоусловиям дни была ниже, чем в благоприятные дни, однако прослеживается корреляция в соотношении от 1:1,2 до 1:1,56. В целом, с ноября 2020 года по январь 2021 года вирус идентифицированных КВИ зарегистрировано в 1,5-2 раза больше, чем вирус не идентифицированных.

Полученные данные не исключают возможности использования их для моделирования профилактических мероприятий при коронавирусной инфекции.

Обсуждение результатов

Преобладание среди пациентов с КВИ городских жителей (70,2%) вероятнее всего указывает на прямое влияние НМУ на заболеваемость КВИ, так как в городе Усть-Каменогорск сосредоточены такие крупные заводы и комбинаты, как АО Усть-Каменогорский титано-магнийевый комбинат, ТОО Казцинк, АО «Ульбинский металлургический завод». В сельской местности воздух

гораздо чище, ввиду отдаленности от города и отсутствия влияния НМУ. Уровень загрязнения атмосферного воздуха определяется синоптической ситуацией региона (температура воздуха, влажность, осадки, ветер). Выбросы крупных промышленных предприятий, выхлопные газы и преимущественно безветренная погода еще более усугубляют степень загрязнения атмосферного воздуха НМУ. Работами зарубежных исследователей, направленных на изучение неблагоприятных метеорологических условий, приводятся следующие результаты. Исследования ученых из Китая указывают, что местные погодные условия с низкой температурой, умеренным дневным диапазоном температур и низкой влажностью, вероятно, способствуют передаче COVID-19 [7]. По литературным данным, такие параметры, как температура и влажность воздуха, соответственно время года и географическое расположение, отнесены к движущим факторам передачи коронавирусной инфекции. Авторы утверждают, что «летом повышение относительной влажности и снижение максимальной температуры способствуют передаче COVID-19 в засушливых районах, внутри городов, тогда как в этот момент снижение относительной влажности способствует распространению COVID-19 в прибрежных городах» [16]. Рядом ученых также изучена взаимосвязь метеорологических факторов и заболеваемости COVID-19 в 190 странах, выявлено, что на заболеваемость КВИ сильнее влияет температура воздуха, чем влажность и скорость ветра. Ими доказана обратная связь между заболеваемостью коронавирусной инфекцией и температурой воздуха, относительной влажностью, а также слабая обратная связь со скоростью ветра. По мнению авторов, заболеваемость КВИ может уменьшаться летом и увеличиваться зимой [4]. Ряд ученых исследовали корреляцию между заболеваемостью COVID-19 и метеорологическими факторами и пришли к заключению, что полученные данные являются полезным дополнением и помогут системе здравоохранения в странах «Один пояс, один путь», Центрам по контролю заболеваемости и Всемирной организации здравоохранения в разработке стратегий борьбы с COVID-19 [8].

При изучении нами возрастной категории заболевших КВИ выявлено, что больше всего заболевших КВИ было в возрасте от 51 до 60 лет (3669 случаев) и от 61 до 70 лет (3766 случаев). По данным ВОЗ, на 2021 год общая продолжительность жизни в Казахстане составляет 71,1 лет. Поэтому, после 70 лет произошло меньше случаев заболеваемости не из-за того что они реже болеют, а потому что численность людей старше 70 лет уже намного меньше. Причина высокой заболеваемости в возрасте от 61 до 70 лет в том, что они имеют много хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, онкологические заболевания и другие. С возрастом происходит снижение физиологических резервов, реактивности и резистентности организма, что также оказывает влияние на более частое развитие у лиц старше 60 лет инфекционных заболеваний, особенно в регионах с неблагоприятными метеорологическими условиями.

В Сингапуре были проведены исследования по заболеваемости SARS-CoV-2 и выявлено, что риск инфицирования COVID-19 возрастал с увеличением возраста [13].

Во Франции также проведены исследования возрастов пациентов с COVID-19. Полученные результаты показали, что средний возраст госпитализированных в инфекционное отделение составил 59,2 лет ($p < 0,001$) и распространение британского варианта на юго-востоке Франции затрагивало более молодых и здоровых людей [9].

Изучение авторами тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) показало, что у детей в отличие от взрослых наблюдаются более легкие симптомы и дети с легкой или бессимптомной формой заболевания играют большую роль в передаче заболевания [2, 11].

В Англии в стационарах детям до 16 лет было проведено 35200 тестов, из них 1408 (4,0%) вышли положительными на SARS-CoV-2, у взрослых же было 19,1-34,9%. В учреждениях первичной медико-санитарной помощи положительный результат на SARS-CoV-2 был у 2,8% детей и у 9,3–45,5% взрослых.

Результаты исследований ученых из Индии также доказывают роль детей в заражении и передаче SARS-CoV-2 [15, 12].

Установлено, что лица пожилого возраста восприимчивы к COVID-19 в большей степени, чем дети со зрелым ангиотензинпревращающим ферментом 2, низкой концентрацией иммунных мишеней и сопутствующими заболеваниями [12].

По результатам проведенного нами анализа видно, что заболеваемость вирусом идентифицированной КВИ в неблагоприятные по метеоусловиям дни была ниже, чем в благоприятные дни, однако прослеживается корреляция в соотношении от 1:1,4 до 1:2,16. Поэтому не исключается возможность использования влияния неблагоприятных по метеоусловиям дней на заболеваемость вирусом идентифицированной КВИ для моделирования профилактических мероприятий при коронавирусной инфекции.

Понимание последствий связи с погодными условиями и сезонными изменениями для мониторинга и контроля предстоящих вспышек заболевания имеет важное профилактическое значение [6].

Результаты ученых из Испании и Китая показывают, что теплый и влажный климат снижает заболеваемость COVID-19. Но, необходимо осторожно интерпретировать прогнозы риска COVID-19, относительно климатических условий [3, 4].

Вывод: Таким образом, анализ заболеваемости КВИ с ноября 2020 года по январь 2021 года показал, что вирус идентифицированные КВИ были зарегистрированы в 1,5-2 раза больше, чем вирус не идентифицированные. Преобладание по месту проживания среди пациентов с КВИ городских жителей (70,2%) указывает на прямое влияние НМУ на заболеваемость КВИ, так как именно в городе Усть-Каменогорск сосредоточены крупные заводы и комбинаты. Выявление корреляционной взаимосвязи заболеваемости КВИ и влияния неблагоприятных

метеорологических условий не исключает возможности использования данных для моделирования профилактических мероприятий при коронавирусной инфекции.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи, прочитали и одобрили окончательную версию рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Конфликт интересов - не заявлен.

Финансирование – При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

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

Литература:

1. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae)//Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10. №2. С. 221-246.

2. Amir T., Khojaste R.J., Seyed M.G., et al. Age-Specific Differences in the Severity of COVID-19 Between Children and Adults: Reality and Reasons // Adv Exp Med Biol. 2021;1327:63-78. doi: 10.1007/978-3-030-71697-4_5. PMID: 34279829.

3. Aurelio T., Tomàs M. et al. Meteorological factors and incidence of COVID-19 during the first wave of the pandemic in Catalonia (Spain): A multi-county study // One Health. 2021 Jun;12:100239. doi: 10.1016/j.onehlt.2021.100239. PMID: PMC8007195 PMID: 33816746.

4. Cui G., Yacong B., Changqing L., et al. Meteorological factors and COVID-19 incidence in 190 countries: An observational study // Sci Total Environ. 2021 Feb 25;757:143783. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.143783. PMID: 33257056. PMID: PMC7682932.

5. Gagan D.S., Sanchita B., Anshita Y., et al. Meteorological factors, COVID-19 cases, and deaths in top 10 most affected countries: an econometric investigation.//PMID: 33547610 PMID: PMC7864620 DOI: 10.1007 / s11356-021-12668-5.

6. Hannah M., Wenbiao H. Weather Variability and COVID-19 Transmission: A Review of Recent Research // Int. J. Environ. Res. Public Health 2021. 18(2). 396; doi.org/10.3390/ijerph18020396. PMID: 33419216.

7. Jiangtao L., Ji Zh., Jinxi Y., et al. Impact of meteorological factors on the COVID-19 transmission: A multi-city study in China // Sci Total Environ. 2020 15 Jul; 726: 138513. DOI: 10.1016 / j.scitotenv.2020.138513. Epub 2020 9 anp. PMID: 32304942.

8. Jie Y., Yu W., Wenzhan J., et al. Non-linear correlation between daily new cases of COVID-19 and

meteorological factors in 127 countries // Environ Res. 2021 Feb;193:110521. doi: 10.1016/j.envres.2020.110521. PMID: 33279492 PMID: PMC7713195.

9. Johan C., Julie C., Elisa D., et al. COVID-19 patients age, comorbidity profiles and clinical presentation related to the SARS-CoV-2 UK-variant spread in the Southeast of France // Sci Rep. 2021 Sep 16;11(1):18456. doi: 10.1038/s41598-021-95067-7. PMID: 34531412 PMID: PMC8446095.

10. Ka Ch.Ch., Jinjun R., Steven Y.F., et al. Limited role for meteorological factors on the variability in COVID-19 incidence: A retrospective study of 102 Chinese cities // PLoS Negl Trop Dis. 2021 Feb 24;15(2):e0009056. doi: 10.1371/journal.pntd.0009056. eCollection 2021 Feb. PMID: 33626051 PMID: PMC7904227.

11. Maja Popovic , Chiara Moccia , Elena Isaevskaya., et al. COVID-19-like symptoms and their association with the SARS-CoV-2 epidemic in children and adults in the Italian age group // Epidemiol Prev. 2021. 45(6). 486-495. doi.org/10.19191/EP21.6.093. PMID: 34545726.

12. Nidi Ch., Shringika S., Utkarsh J. Optimizing testing regimens for detecting COVID-19 in children and the elderly // Rev Mol Diagn. 2021 October; 21 (10): 999-1016. doi: 10.1080/14737159.2021.1962708. PMID: 34324823 PMID: PMC8425447.

13. Rachael P., Minah P., Alex R.C., Vernon J.L. Age-related risk of household transmission of COVID-19 in Singapore // Influenza Other Respir Viruses. 2021 Mar;15(2):206-208. doi: 10.1111/irv.12809. PMID: 32990399 PMID: PMC7646651.

14. Samuel A.S. Impact of meteorological factors on COVID-19 pandemic: Evidence from top 20 countries with confirmed cases // doi: 10.1016/j.envres.2020.110101. PMID: 32835681 PMID: PMC7442571.

15. Shamez N.L., Zahin A.Ch., Hannah G.D., et al. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England // Arch Dis Child. 2020 Dec; 105(12):1180-1185. doi: 10.1136/archdischild-2020-320042. PMID: 32796006 PMID: PMC7431771.

16. Yang X.D., Li H.L., Cao Y.E. Influence of Meteorological Factors on the COVID-19 Transmission with Season and Geographic Location // Int J Environ Res Public Health. 2021 Jan 9;18(2):484. doi: 10.3390/ijerph18020484. PMID: 33435301.

References: [1]

1. Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., i dr. Istoriya izucheniya i sovremennaya klassifikatsiya koronavirusov (Nidovirales: Coronaviridae) [History of study and modern classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae)]. *Infektsiya i immunitet*. [Infection and immunity]. 2020. T. 10. №2. P. 221-246. [in Russian]

Контактная информация:

Мусабекова Жанна Асемкановна – к.м.н., заведующая кафедрой общей врачебной практики НАО «Медицинский университет Семей» г. Семей, Республика Казахстан.

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

E-mail: janna.asemkanovna@mail.ru

Телефон: + 77789197169

Received: 18 May 2022 / Accepted: 08 September 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.004

UDC 578.834.1:351.774.7

COVID-19 VACCINATION AMONG PEOPLE WITH DRUG ADDICTIONS: A CROSS-SECTIONAL STUDY

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

Almas Kussainov², <https://orcid.org/0000-0003-1003-1735>

Gulzhan Altybaeva³, <https://orcid.org/0000-0001-9258-4928>

Gulfayruz Tukinova¹,

¹ Pavlodar Branch of NCJSC «Semey Medical University», Pavlodar c., Republic of Kazakhstan;

² Astana Medical University, Nur-Sultan c., Republic of Kazakhstan;

³ NCJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan.

Abstract

Background: The challenges of the coronavirus infection (COVID-19) pandemic dictate the need to ensure equal access to treatment and prevention services. This has become especially relevant in the context of widespread campaigns for vaccination of the population. Meanwhile, significant issues arise in the coverage of immunoprophylaxis for vulnerable social groups and in particular those who use psychoactive substances (PS). The uptake of and attitudes to COVID-19 vaccines in people with drug addictions remain uncertain.

The aim of the study is to assess the coverage of COVID-19 vaccination and its determinants among people with drug addictions.

Materials and methods: a cross-sectional study was conducted among 427 individuals with drug addictions by means of paper and electronic questionnaires. Socio-demographic characteristics, history of COVID-19, attitudes towards the pandemic, sources of information on preventive and therapeutic measures were recorded. Comparisons were made between two groups of respondents with different COVID-19 vaccination status. Descriptive statistical procedures included the calculation of the median and interquartile range, as well as proportions. The comparison was made using the Mann-Whitney test, contingency tables and the chi-square test. With logistic regression, the quantitative values of the abovementioned characteristics (odds ratio – OR- with 95% confidence interval) were determined for the probability of receiving COVID-19 vaccines.

Results: The proportion of those who reported receiving at least one dose of the vaccine was 61.4%. Persons who did not receive COVID-19 vaccines (n=165) were more likely to have lower level of education ($\chi^2=17.17$; $p=0.004$) and problems with employment ($\chi^2=6.45$; $p=0.01$), as well as to report lower monthly income ($\chi^2=22.48$; $p<0.001$). They less often indicated severe consequences and mortal cases due to COVID-19 among family members ($\chi^2_{\text{complications}}=12.93$; $p=0.002$; $\chi^2_{\text{mortal}}=10.31$; $p=0.006$). Only a fifth of all the respondents adequately assessed the high risks of contracting COVID-19 when using PS. Regression analysis revealed the following factors that increase the likelihood of receiving COVID-19 vaccines: annual GP visits (at least once a year) – OR = 2.06 (1.27; 3.35), receiving information about vaccines from physicians – OR = 2, 23 (1.24; 4.03), trust in medical specialists – OR=1.9 (1.15; 3.16).

Conclusions: insufficient access to reliable information about COVID-19 treatment and prevention among people with drug addictions, as well as their underestimation of the risks of the infection, dictates the need for educational interventions among this population group.

Key words: COVID-19, vaccination, drug addiction, attitude.

Резюме

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ЛЮДЕЙ С ХИМИЧЕСКИМИ ЗАВИСИМОСТЯМИ: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

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

Алмас А. Кусаинов², <https://orcid.org/0000-0003-1003-1735>

Гульжан К. Алтыбаева³, <https://orcid.org/0000-0001-9258-4928>

Гульфайруз Я. Тукинова¹,

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

² НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Актуальность. Вызовы пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) диктуют необходимость обеспечения равного доступа к лечебно-профилактическим услугам. Это стало особенно актуальным в условиях широких кампаний по вакцинации населения. Между тем значительные вопросы возникают при охвате иммунопрофилактикой уязвимых социальных групп и, в частности, тех, кто употребляет психоактивные вещества (ПАВ). Остаются

неопределенными масштабы вакцинации, отношение зависимых людей к вакцинам против COVID-19.

Цель исследования: оценка охвата вакцинацией против COVID-19 и ее детерминант среди лиц, страдающих химическими зависимостями.

Материалы и методы: проведено поперечное исследование среди 427 зависимых людей путем бумажного и электронного анкетирования. Регистрировались социально-демографические характеристики, история заболевания COVID-19, отношение к пандемии, источники информации о профилактических и лечебных мероприятиях. Проводились сравнения между двумя группами респондентов с различным статусом вакцинации против COVID-19. Описательные характеристики включали расчет медианы и межквартильного размаха, а также долей. Сравнение произведено с помощью критерия Манна-Уитни, таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат. С помощью логистической регрессии определено количественное значение вышеуказанных характеристик (отношение шансов – ОШ с 95% доверительным интервалом) для вероятности получения вакцины от COVID-19.

Результаты: Доля зависимых, которые указали на получение хотя бы одной дозы вакцины, составила 61,4%. Лица, которые не получили вакцину ($n=165$) от COVID-19, чаще имели более низкий уровень образования ($\chi^2=17,17$; $p=0,004$), проблемы с занятостью ($\chi^2=6,45$; $p=0,01$), сообщали о более низком месячном доходе ($\chi^2=22,48$; $p<0,001$). Они реже указывали на тяжелые последствия COVID-19 и смертельные исходы инфекции среди членов семьи ($\chi^2_{\text{осложнения}}=12,93$; $p=0,002$, $\chi^2_{\text{летальные}}=10,31$; $p=0,006$). Лишь пятая часть всех опрошенных адекватно оценивала высокие риски заражения COVID-19 при употреблении ПАВ. Регрессионный анализ выявил следующие факторы, повышающие вероятность получения вакцины от COVID-19: хотя бы однократное в году посещение участкового врача – ОШ = 2,06 (1,27; 3,35), получение информации о вакцинах от медиков – ОШ=2,23 (1,24; 4,03), доверие медицинским специалистам – ОШ=1,9 (1,15; 3,16).

Выводы: недостаточный доступ к достоверной информации о методах лечения и профилактики COVID-19 среди зависимых людей, а также недооценка рисков заражения диктует необходимость образовательных мероприятий среди данной группы населения.

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, химическая зависимость, отношение.

Түйіндеме

ХИМИЯЛЫҚ ТӘУЕЛДІЛІГІ БАР АДАМДАР АРАСЫНДА КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯҒА ҚАРСЫ ВАКЦИНАЦИЯ: ЖАППАЙ (КӨЛДЕНЕҢ) ЗЕРТТЕУ

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

Алмас А. Кусаинов², <https://orcid.org/0000-0003-1003-1735>

Гульжан К. Алтыбаева³, <https://orcid.org/0000-0001-9258-4928>

Гульфайруз Я. Тукинова¹,

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ ПФ, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы;

² «Астана медицина университеті» КеАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

³ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Коронавирустық инфекцияның (COVID-19) пандемияға ұласуы емдік алдын-алу шараларының бәріне бір деңгейде қолжетімді болуы керек екенін тағы бір ескертті. Бұл әсіресе халықты вакцинациялау бойынша кең ауқымды іс шараларда өзекті болды. Бұл ретте халықтық осал әлеуметтік топтарын, әсіресе психоактивті заттарды пайдаланатындарды иммундық алдын алу кезінде айтарлықтай сұрақтар туындатты. Вакцинацияның ауқымы, тәуелді адамдардың COVID-19-ға қарсы вакцинацияға көзқарасы белгісіз болып қалууда.

Зерттеудің мақсаты: химиялық тәуелділіктен зардап шегетін адамдар арасында коронавируспен оның детерминантарына қарсы вакцинациямен қамтуды бағалау

Материалдар және әдістер: қағаз жүзінде және электронды түрдегі сауалнамалар арқылы тәуелділіктен зардап шегетін 427 адам арасында сауалнама жүргізілді. Әлеуметтік сипаттамалар, COVID-19 ауруының тарихы, пандемияға көзқарастары, профилактикалық және емдік іс шаралар туралы ақпарат көздері тіркелді. COVID-19-ға қарсы вакцинация статусы әртүрлі респонденттердің екі тобы арасында салыстырулар жүргізілді. Міндетті сипаттамаларға медиана мен кварталаралық ауқымды және үлемтерді есептеу кіреді. Салыстырулар Манн-Уитни критерийлерімен, қарсыласу кестемімен және хи-квадрат критериялары көмегімен жүргізілді. Логистикалық регрессияны қолдана отырып, COVID-19-ға қарсы вакцинаны алу ықтималдығы үшін жоғарыда айтылған сипаттамалардың сандық мәндері анықталды (мүмкіндік қатынасы – МҚ 95% сенімділік аралығында).

Нәтижесі: Вакцинаның кем дегенде бір дозасын алғысы келетін тәуелділердің үлесі 61,4%ді құрады. COVID-19-ға қарсы вакцинаны алмаған тұлғалар ($n=165$) көп жағдайда білім деңгейі төмен ($\chi^2=17,17$; $p=0,004$), жұмысқа орналасу бойынша қиыншылықтары бар ($\chi^2=6,45$; $p=0,01$), айлық есеп көрсеткіші төмен екенін айтты ($\chi^2=22,48$; $p<0,001$). Олар COVID-19-дың ауыр салдарын және отбасы мүшелері арасындағы инфекция салдарынан болған өлім көрсеткіші туралы ($\chi^2_{\text{асқынулар}}=12,93$; $p=0,002$, $\chi^2_{\text{өлімге әкелетін}}=10,31$; $p=0,006$) сирек айтты. Барлық респонденттердің бестен бір бөлігі ғана психоактивті заттарды пайдаланған кезде COVID-19-ты жұқтырудың жоғары қаупін адекватты түрде бағалады.

Регрессиялық талдау COVID-19-ға қарсы вакцина алу ықтималдығын арттыратын келесі факторларды анықтады: жылына кемінде бір рет учаскелік дәрігерге бару – $M\bar{X} = 2,06$ (1,27; 3,35), дәрігерлерден вакциналар туралы ақпарат алу – $M\bar{X} = 2,23$ (1,24; 4,03), медицина мамандарына сенім – $M\bar{X} = 1,9$ (1,15; 3,16).

Қорытынды: тәуелді адамдар арасында COVID-19 емдеу және алдын алу әдістері туралы сенімді ақпаратқа қол жетімділіктің жеткіліксіздігі, сондай-ақ жұқтыру қаупін жете бағаламау халықтың осы тобы арасында ағарту іс-шараларының қажеттілігін туындатады.

Түйінді сөздер: COVID-19, вакцинация, химиялық тәуелділік, қатынас.

Bibliographic citation:

Prilutskaya M., Kussainov A., Altybaeva G., Tuginova G. COVID-19 vaccination among people with drug addictions: a cross-sectional study // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 28-35. doi 10.34689/SH.2022.24.5.004

Прилуцкая М.В., Кусаинов А.А., Алтыбаева Г.К., Тукинова Г.Я. Вакцинация против коронавирусной инфекции среди людей с химическими зависимостями: поперечное исследование // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 5 (Т.24). С. 28-35. doi 10.34689/SH.2022.24.5.004

Прилуцкая М.В., Кусаинов А.А., Алтыбаева Г.К., Тукинова Г.Я. Химиялық тәуелділігі бар адамдар арасында коронавирустық инфекцияға қарсы вакцинация: жаппай (келденең) зерттеу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 5 (Т.24). Б. 28-35. doi 10.34689/SH.2022.24.5.004

Introduction

The last three years saw unprecedented challenges for the global public health. The coronavirus infection (COVID-19) pandemic, officially announced by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020, determined the extent of socio-economic predicaments for the entire world community [13]. In response to that, the development of a range of COVID-19 vaccines has been a significant public health achievement, helping to slow the spread and curtail persistence of pandemic outbreaks.

Meanwhile, the issues of organization and coverage of vaccination remain extremely relevant. Among other challenges, public health practice reflects the lack of equal access to this service among different population groups [27]. In addition, significant threats are presented in the form of widespread circulation of inaccurate and unreliable information [17], going beyond the scientific evidence-based scope and indiscriminately calling for the rejection of vaccinations. The general alertness in social networks, the appearance of screaming anti-social advertising is aimed at creating a negative image of vaccines. Attitudes towards vaccines against COVID-19 largely repeat the patterns of immunization against other infectious diseases. According to world data, the issues of insufficient adherence to vaccination have not lost their relevance over the past three decades, regardless of the degree of epidemic threats [24]. Hesitance and distrust in vaccines and vaccination is observed in various countries with very different living standards. Doubtless, social status and financial well-being significantly affect the readiness and willingness to receive vaccines against infections [8]. However, in this case, the availability of these medical services are of utmost pertinence, which points to the aforementioned problems of vaccination associated with access inequality and social barriers.

Primary research data accumulated in relation to socially vulnerable population groups indicate their low coverage with vaccination programs and campaigns. A vivid example of this is the situation with people suffering from chemical addictions, whose life expectancy is reduced on average by more than 15 years [25]. Meanwhile, this group

of patients needs to get active anti-epidemic services where immunization plays a key role. A number of studies among socially disadvantaged groups in the COVID-19 era proved the vulnerability of people with substance addictions highlighting the need for access to the full range of treatment, diagnostic and preventive measures. Namely, according to a quantitative assessment, people with substance addictions are 9 times more vulnerable to COVID-19 compared to non-addicted counterparts. Outcomes of COVID-19 in people with addiction also have a high percentage of complications and are associated with large economic losses [29]. Self- and society stigmatization also create specific barriers that reduce the likelihood of willingness to receive a combination of COVID-19 prevention and treatment services [16]. Vaccination, as a key measure to reduce the burden of the COVID-19 pandemic among substance using people, has been actively included in policy plans to work with this category of the population over the past years [10].

A detailed assessment of the coverage and accessibility of COVID-19 preventive programs has just begun, focusing on high-income countries such as the United States, European Union states [18, 28]. However, it is worth considering that the willingness to receive vaccines also depends on the context of national health systems. It is sometimes difficult to extrapolate international scientific findings to the context of Eastern European and Central Asian countries, where specific system has developed in the supply and demand of medical and rehabilitation services for people with drug addictions [7, 9, 20, 23, 31]. At the time of writing this publication, the authors could not find data on coverage of and attitudes towards vaccination among people with drug addictions in Central Asia in general and Kazakhstan in particular. Given the above, **the aim of the study** was to assess the coverage of COVID-19 vaccination and its determinants among individuals with drug addictions.

Materials and Methods

The study object was the attitudes and barriers to COVID-19 vaccination in people with chemical addictions. *The study subjects* were people with drug addictions

(patients of the Pavlodar branch of the Republican Scientific and Practical Center for Mental Health, regional mental health centers, clients of harm reduction forums and chats). A cross-sectional observational study was carried out by surveying people with drug addictions. *Inclusion criteria were the following:* diagnosis of drug addiction, adult age, informed consent to participate. *Exclusion criteria* encompassed refusal to participate in the study (at any stage), minor age, language barrier and inability to understand the Kazakh and Russian languages, psychotic syndrome, mental retardation, uncompleted answers to a questionnaire (less than 50%).

The questionnaires were filled out both in paper and electronic forms. The paper forms were available for patients at the Pavlodar Branch of the Republican Center. The electronic questionnaires were distributed through forums and group chats of people with drug addictions, non-governmental organizations, and regional mental health centers. The field works were carried out from 26.01.2022 to 24.03.2022.

The questionnaire was developed by integrating the questions tested in the project of the Research Institute "Public Opinion", which studied the attitudes toward COVID-19 vaccines among residents of Central Asian countries (including Kazakhstan) [2]. The second part of the questionnaire related to the basic socio-demographic information about the respondents. The third block of the questionnaire assessed attitudes towards vaccination (in relation to any infections, including those from COVID-19) using the 5C model and its diagnostic scales: confidence, complacency, constraints, calculation, collective responsibility [11]. The analysis of 5C indicators is beyond the scope of the present publication.

Piloting and assessing the content validity of the whole questionnaire was carried out with an expert panel in the field of public health and drug addiction (5 persons), and 15 respondents (7 healthy volunteers and 8 patients with drug addictions) in the focus group format. Based on these procedures, the final version of the questionnaire was compiled.

The calculation of the planned number of respondents was carried out using the online calculator <http://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>, which was provided to determine the sample size based on the desired proportion. The proportion was set to 25%, as determined from a previous study according to Mellis et al. [19]. For the calculation, the following indicators were entered into the calculator: the size of the general population: 12,837 that was the number of patients treated in drug addiction hospitals of the Republic of Kazakhstan in 2020 [5]; prognosis accuracy was defined as 95%; error rate was set at the level of 5%. Given the set parameters, the minimum sample size was 282 respondents.

Statistical analysis included the calculation of the median (Me) and interquartile range (IQR) for quantitative variables, and frequencies (%) - for nominal variables. Comparative analysis was carried out using contingency tables with the calculation of Pearson's chi-square test for frequencies. The Mann-Whitney test was used to compare quantitative variables between two independent groups. The absolute value of statistical criteria was presented with

their significance (p). To assess the factors associated with COVID-19 vaccination, a logistic regression analysis was carried out. The input of variables into the regression model was made by Wald's inclusion method. The calculated odds ratios (ORs) were presented in interval estimates as 95% confidence intervals (95% CI). Statistical processing of the study material was performed using the SPSS software package, v.20.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

The approval of the study protocol was received from the Local Ethical Commission of NJSC "Semey Medical University" No. 5 dated 25.01.2022.

Results

In total, 427 respondents with drug addictions took part in the survey, of which males made up the absolute majority: 285 people (66.7%). The median age of the respondents was 43 years (IQR: 34; 48). Overall, 262 respondents (61.4%) reported receiving COVID-19 vaccines, while 40 people (9.4%) received only one dose of a vaccine. Table 1 below presents the results of a comparative analysis of the main socio-demographic indicators by the parameter of COVID-19 vaccination. In that case, we dichotomized that indicator, considering the respondent report of receiving at least one dose of a COVID-19 vaccine as having been vaccinated.

Among the respondents who did not receive a COVID-19 vaccine, there were more often those who had a lower level of education, belonged to other ethnic groups than Kazakh and Russian, more often had problems with employment and, respectively, had a lower monthly income. In addition, more than half of the unvaccinated respondents did not visit their physicians over the past year - 84 people (50.9%). Among the vaccinated group, that percentage was lower, 105 persons (40.1%) - $\chi^2=4.82$; $p=0.03$. Only in a fifth of the cases, the unvaccinated respondents reported receiving flu vaccines at least once in their lives - 35 people (21.2%). Their counterparts received flu vaccines twice as often - 135 people (51.5%).

The respondents from both groups reported that they experienced COVID-19 infection with equal frequency: 34 unvaccinated respondents (20.6%) versus 49 vaccinated respondents (18.7%) - $\chi^2=0.27$; $p=0.88$. No differences were observed in the frequency of the COVID-19 infection among the respondents' family members: 59 unvaccinated respondents reported about infected relatives (35.8%) versus 107 vaccinated respondents (40.8%) - $\chi^2=1.1$; $p=0.29$.

However, vaccinated respondents were 1.5 times more likely to report complications from COVID-19 among their relatives (60 respondents, 22.9%) and 2.4 times more likely to report deaths among their family members (30 respondents, 11.5%). Among unvaccinated respondents, complications in relatives were reported by 24 respondents (14.5%), deaths from COVID-19 - by 8 persons (4.8%):

$$\chi^2_{\text{complications}} = 12.93; p=0.002, \chi^2_{\text{lethal}} = 10.31; p=0.006.$$

The respondents who were not vaccinated against COVID-19 were more likely to believe that the pandemic did not exist - 43 people (26.1%), or was part of a "special conspiracy and artificially created" - 52 respondents (31.5%). Among the vaccinated respondents, those opinions were shared by 47 (17.9%) and 52 persons (19.8%) respectively - $\chi^2=16.09$; $p<0.001$.

Table 1.

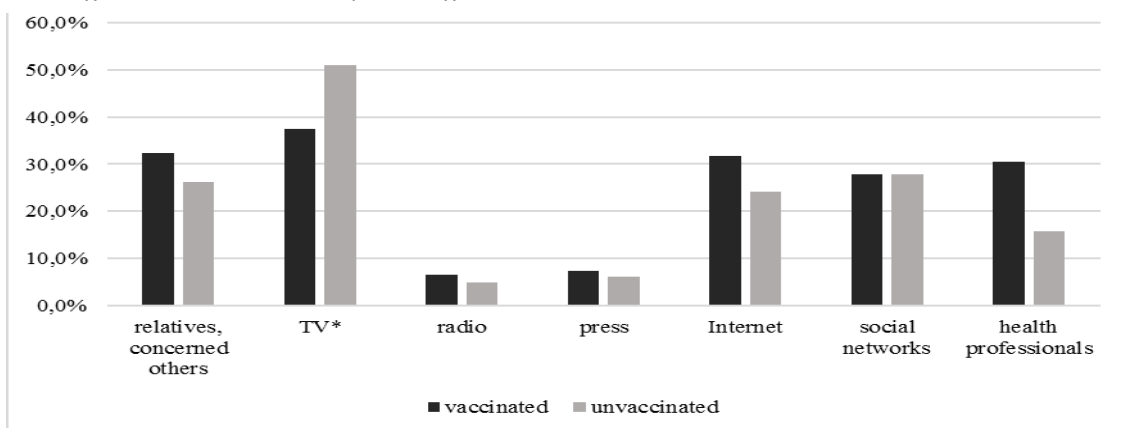
Comparative characteristics of socio-demographic indicators of respondents with different status of COVID-19 vaccination.

Characteristics	COVID-19 vaccination (at least one dose)		Statistical criterion, p
	Yes (n=262)	No (n=165)	
Age, Me (IQR:)	42 (33.8; 49.0)	44 (35.0; 48.0)	U=19278; p=0.10
Male, %	171 (65.3%)	114 (69.1%)	$\chi^2=0.67$; p=0.41
Education			$\chi^2=17.17$; p=0.004
Incomplete secondary (grades 8-9)	33 (12.6%)	29 (17.6%)	
Secondary general (grades 10-11)	47 (17.9%)	31 (18.8%)	
Secondary vocational	109 (41.6%)	81 (49.1%)	
Incomplete higher	9 (3.4%)	9 (5.5%)	
Higher	62 (23.7%)	14 (8.5%)	
Academic degree	2 (0.8%)	1 (0.6%)	
Ethnicity			$\chi^2=14.18$; p<0.001
Kazakh	103 (39.3%)	69 (41.8%)	
Russian	142 (54.2%)	68 (41.2%)	
Other	17 (6.5%)	28 (17.0%)	
Marital status			$\chi^2=2.01$; p=0.57
Single, not married	96 (36.6%)	53 (32.1%)	
Married	89 (34.0%)	53 (32.1%)	
Divorced	66 (25.2%)	50 (30.3%)	
Widow(er)	11 (4.2%)	9 (5.5%)	
Religiosity			$\chi^2=0.63$; p=0.73
No	92 (35.2%)	52 (31.5%)	
Yes	133 (51.0%)	89 (53.9%)	
Not decided	36 (13.8%)	24 (14.5%)	
Employment			$\chi^2=6.45$; p=0.01
Work and (or) study	169 (64.5%)	86 (52.1%)	
No work, neither study	93 (35.5%)	79 (47.9%)	
Monthly income (in tenge)			$\chi^2=22.48$; p<0.001
Less than 10 000	34 (13.1%)	31 (19.0%)	
From 10 000 to 50 000	32 (12.3%)	42 (25.8%)	
From 50 001 to 100 000	73 (28.1%)	44 (27.0%)	
From 100 001 to 200 000	89 (34.2%)	37 (22.7%)	
From 200 001 to 300 000	20 (7.7%)	7 (4.3%)	
More than 300 000	12 (4.6%)	2 (1.2%)	

Among those who already received a COVID-19 vaccine, three-quarters of respondents had information about the types of vaccines, a third engaged in a deliberate search for missing information. Among the unvaccinated respondents, 48.5% had information about vaccines, only 12.1% deliberately expanded their knowledge about vaccination: $\chi^2_{\text{information awareness}} = 36.41$; p<0.001, $\chi^2_{\text{information}}$

$\chi^2_{\text{search}} = 26.93$; p<0.001.

The sources of information about vaccines and vaccination were largely the same among all surveyed people, with the exception of a significantly lower level of information from medical professionals among the unvaccinated group of the respondents (Figure 1).



* - indicators by which a statistically significant difference was identified

Figure 1. Source of information on COVID-19 vaccination.

The respondents who had not been vaccinated against COVID-19 were less likely to trust medical specialists in the prevention and treatment of the infection - 75 unvaccinated respondents (45.5%) versus 172 vaccinated (65.6%) - $\chi^2=16.93$; $p<0.001$. Those who did not receive the COVID-19 vaccine were substantially less likely to trust relatives and friends: 20 unvaccinated (12.1%) versus 54 vaccinated (20.6%) - $\chi^2=5.09$; $p=0.024$. The unvaccinated respondents more often admitted that they did not trust anyone at all - 30 respondents (18.2%) versus 28 vaccinated respondents (10.7%) - $\chi^2=4.85$; $p=0.028$.

Those respondents who did not receive COVID-19 vaccines were less likely to agree with the need for widespread vaccination campaigns among the general population - 51 respondents (30.9%) compared to 166 vaccinated respondents (63.4%) - $\chi^2=52.69$; $p<0.001$. A third of the unvaccinated respondents distrusted all vaccines (regardless of a

preventable infection) - 49 persons (29.7%).

Regardless of COVID-19 vaccination, just a fifth of all respondents - 92 respondents (21.6%) - asserted that psychoactive substance use made them more vulnerable to the infection and its consequences. A third (149 respondents, 35.0%) denied any impact of addiction on the risk of contracting COVID-19. The same number of the respondents found it difficult to determine the impact of drug use on the infection risks - 118 respondents (27.7%). There were no differences between the groups of vaccinated and unvaccinated respondents in that indicator.

In the regression model, the likelihood of COVID-19 vaccination was associated with visits to physicians, getting information from health professionals and trust in that information, as well as with the income of respondents; an inverse association was found to be with distrust of all vaccines (Table 2).

Table 2.

Regression analysis of factors associated with the likelihood of receiving COVID-19 vaccines*.

Factors	OR	Confidence interval		p
		Lower bound	Upper bound	
Monthly income	1.26	1.04	1.52	0.018
Visits to a physician (at least once in the last year)	2.06	1.27	3.35	0.004
Obtaining information about the COVID-19 vaccine from health professionals	2.23	1.24	4.03	0.008
Trust in medical advice on COVID-19 prevention and treatment	1.90	1.15	3.16	0.013
Total distrust of all vaccines	0.26	0.13	0.51	<0.001

*R-square=20.1%

Discussion

The present analysis showed a fairly high coverage of COVID-19 vaccination in the sample of people with drug addictions – 61.4%. At the time of writing this publication (25.03.2022), the vaccination rate among the general population in Kazakhstan was lower - 49.5% [4, 6]. According to a few international studies assessing the coverage of COVID-19 vaccination in similar social groups, contrast findings were discerned. In most previous cases, low enrollment into vaccine programs during pandemic has been established. Namely, according to New Zealand study, the difference in vaccination coverage among addicted people and the general population was 10% as of February 2022 [14]. A survey conducted at the American Forum of Addicted People revealed a quarter of those who did not want to be vaccinated, the same number expressed their uncertainty on this issue [19]. The low percentage of addicted people involved in hepatitis B immunization compared to the general population also testified in favor of the insufficient coverage of vulnerable groups with vaccine prevention programs [30]. The discrepancy between the data of our study and the global tendencies might be due to the specifics of the respondent recruitment for the present survey. We interviewed people who already received certain drug treatment services. In practice, among them, we expected a high proportion of those who were interested in vaccination by cause of external reasons. That specific stratum of drug addicted people had to fulfill the standard hospitalization requirements and receive COVID-19 vaccines to enter inpatient treatment courses. Otherwise, the patients were forced to provide laboratory certificates of COVID-19 seronegativity upon admissions at their own expense.

Along with that, we were able to identify the group of respondents who did not receive the preventive service during the year-long campaign for mass COVID-19 vaccination. Those people had a lower level of education,

had problems with employment and income, did not visit their local doctors, and were less likely to trust health professionals. It is noteworthy that among those whose relatives suffered complications from COVID-19 or died from that infection the vaccination coverage was higher.

The analysis also showed the importance of medical specialists in vaccination enrollment for people with addictions. Our data are in line with international recommendations stating the exceptional role of medical personnel in promoting the ideas of vaccination and establishing trusting contacts with communities and vulnerable population groups [21, 26]. At the same time, our study revealed that professionally accurate information about COVID-19 vaccines was significant only for a quarter of all respondents (24.8%). In comparison, quite a higher proportion of the surveyed persons highlighted the importance of COVID-19 information received from relatives (30.0%) and TV messages (42.6%).

Almost half of the surveyed respondents (44.3%) did not have contacts with their local doctors during the last year, while the integration of primary health care and specific drug treatment/psychiatric services is a priority for public health to overcome stigma and discrimination, as well as to ensure equal access to advanced services [1, 3, 12, 22]. Another important finding was an extremely high percentage of respondents who underestimated their own risks of contracting COVID-19 while using psychoactive substance. However, a growing number of international studies have indicated the elevated vulnerability to severe COVID-19 forms in addicted patients [16]. Our analysis displayed that a third of the respondents found it difficult to qualify their own risks of infection. This emphasizes the need to provide addicted people not only with immunization services, but also with reliable specific information received from qualified specialists (general practitioners and psychiatrists).

Finally, every sixth respondent with addiction revealed a

complete distrust of any type of vaccines, and every eighth respondent admitted a lack of trust in all people who could provide information about COVID-19 treatment and prevention. This observation might indicate psychological reasons and personal barriers in obtaining appropriate medical services. According to the model of Gerretsen and co-authors, such personal characteristics as emotionality, basic trust, locus of control explained the variability in vaccination readiness by 11% [15]. This warrants the use of specific psychological interventions to overcome distrust among the population in general and addicted people in particular [32].

The present study has some limitations. Firstly, non-random sampling reduces the possibility of result extrapolation, which has been already mentioned above. Meanwhile, the obtained data are primary in their kind for our country and make it possible to compensate for the lack of knowledge on COVID-19 vaccination coverage in vulnerable population groups. Secondly, the limited sample size did not allow the calculation of multivariate regression models that present overarching variety of all the possible determinants of vaccine coverage. However, it is worth noting that even the key socio-demographic indicators and associations revealed in the present regression analysis explained 20% of the variation of vaccination involvement. The data obtained from a comparative and regression analyses can serve as a starting point for further in-depth studies yielding insights about barriers to and facilitators for not only immunization, but also other medical services for people with drug addictions.

Conclusion. Despite relatively high COVID-19 vaccination coverage among people with drug addictions, the present study demonstrated the lack of access to accurate and reliable information on COVID-19 treatment and prevention. A high proportion of the respondents underestimated increased risks of the infection in association with drug use that necessitated educational activities in this population group. Several factors such as income, contacts with physicians, and trust in medical professionals could be considered as important modifiable target determinants to increase adherence to vaccination among people with drug addictions. Finally, the primary findings of this study warrant further in-depth study of the socio-demographic, psychological, and clinical determinants of vaccination and help understand attitudes to other medical services in people with drug addictions.

Authors' Contributions: All authors were equally involved in the research and writing of this article.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding: There is no financial support and sponsorship.

Publication Information: The results of this study have not been previously published in other journals and are not pending review by other publishers.

Литература:

1. Брюн Е.А., Мелихов М.Г., Кошкина Е.А., и др. О наркологической ситуации в государствах-членах Организации договора о коллективной безопасности // Наркология. 2021. Т.20, № 1. С. 14–25.

2. Институт Центрально-Азиатского Регионально-го Экономического Сотрудничества. Анализ отношения общества к вакцинации от COVID-19 в отдельных странах. Аналитический отчет. г. Урумчи, 2021. 106 с.

3. Капиева А.А., Молдагалеев Т.М., Нурдыбаев А.К., Негай Н.А. Подростковая суицидальная активность и интернет-технологии: опыт анализа на региональном уровне // Наука и здравоохранение. 2020. 1 (Т.22). С.88-97. doi:10.34689/SH.2020.22.1.010

4. Обзорно-аналитический портал Strategy2050.kz. Казахстанцев на 253 тысячи стало больше - 17.11.2021. <https://strategy2050.kz/ru/news/kazakhstanstsev-na-253-tysyachi-stalo-bolshe/> (дата обращения: 17.03.2022).

5. Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Служба охраны психического здоровья. Статистический сборник, 2019-2020 гг. Алматы, 2021. 1–92 с.

6. Ситуация с коронавирусом официально. https://www.coronavirus2020.kz/ru/skol-ko-kazhstancev-vakcinirovalis-ot-covid-19_a3912368 (дата обращения: 17.03.2022).

7. Aceijas C., Hickman M., Donoghoe M.C., Burrows D., Stuijke R. Access and coverage of needle and syringe programmes (NSP) in Central and Eastern Europe and Central Asia // *Addiction*. 2007. N102(8). P. 1244–1250.

8. Alshurman B.A., Khan A.F., Mac C., Majeed M., Butt Z.A. What demographic, social, and contextual factors influence the intention to use COVID-19 vaccines: a scoping review. // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. N18(17). P. e9342. doi:10.3390/ijerph18179342

9. Altice F.L., Azbel L., Stone J., Brooks-Pollock E., Smyrnov P., Dvoriak S. et al. The perfect storm: incarceration and the high-risk environment perpetuating transmission of HIV, hepatitis C virus, and tuberculosis in Eastern Europe and Central Asia // *Lancet*. 2016. N388(10050). P. 1228–1248.

10. Arcadepani F.B., De Macedo M.A.C.F., Tardelli V.S., Martins S.S., Fidalgo T.M. COVID-19 vaccination among socially vulnerable people who use drugs // *Addiction*. 2021. N116(9). P. 2590–2591.

11. Betsch C., Schmid P., Heinemeier D., Korn L., Holtmann C., Böhm R. Beyond confidence: Development of a measure assessing the 5C psychological antecedents of vaccination // *PLOS ONE*. 2018. N13(12). P. e0208601. doi: 10.1371/journal.pone.0208601.

12. Carey T.S., Crotty K.A., Morrissey J.P., Jonas D.E., Thaker S. et al. Future research needs for evaluating the integration of mental health and substance abuse treatment with primary care // *Journal of Psychiatric Practice*. 2013. N19(5). P. 345–359. doi: 10.1097/01.pra.0000435034.37685.ce.

13. Coronavirus [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1 (дата обращения: 07.03.2022).

14. Every-Palmer S., Koning A., Smith L., Cunningham R. et al. Structural discrimination in the COVID-19 vaccination programme for people with mental health and addiction issues: now is the time to be equally well // *New Zealand Medical Journal*. 2022. N135(1550). P. 133–139.

15. Gerretsen P., Kim J., Caravaggio F., Quilty L., Sanches M., Wells S., Brown E.E., Agic B., Pollock B.G., Graff-Guerrero A. Individual determinants of COVID-19 vaccine hesitancy // *PLOS ONE*. 2021. N16(11). P. e0258462. doi: 10.1371/journal.pone.0258462

16. Iversen J., Peacock A., Price O., Byrne J., Dunlop A., Maher L. COVID-19 vaccination among people who inject drugs: Leaving no one behind // *Drug and Alcohol Review*. 2021. N40(4). P. 517–520.

17. Izekeonova A.K., Bukharbayeva A.E., Zhussupov B.S., Alekshcheva L.Z., Erdenova M.A., Iskakova B.A., Myrkassymova A.K., Izekeonova A.K., Karibayev K.B., Mergenova G.A. Assessing the trust of the population of Kazakhstan in sources of information during the pandemic COVID-19 // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2022, (Vol.24) 2, pp. 15-23. doi 10.34689/SH.2022.24.2.002

18. Masson C.L., McCuistian C., Straus E., Elahi S., et al. COVID-19 vaccine trust among clients in a sample of California residential substance use treatment programs // *Drug and alcohol dependence*. 2021. N225. P. e108812 doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108812.

19. Mellis A.M., Kelly B.C., Potenza M.N., Hulse J.N. Trust in a COVID-19 vaccine among people with substance use disorders // *Drug and Alcohol Dependence*. 2021. N220. P. e108519. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108519.

20. Mravcik V., Zabransky T., Talu A., Jasaitis E., Gafarova N., Musabekova Z., Baymirova L., Makhsutov M., Ganiev F. Mortality of registered drug users in Central Asia // *International Journal of Drug Policy*. 2014. N25(6). P. 1215–1220. doi: 10.1016/j.drugpo.2014.03.007.

21. Musa S., Skrijelj V., Kulo A., Habersaat K.B., Smjecanin M., Primorac E., Becirovic D, Jackson C. Identifying barriers and drivers to vaccination: A qualitative interview study with health workers in the Federation of Bosnia and Herzegovina // *Vaccine*. 2020. N38(8). P. 1906–1914. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.01.025.

22. Padwa H., Teruya C., Tran E., Lovinger K., Antonini V.P., Overholt C., Urada D. The Implementation of Integrated Behavioral Health Protocols In Primary Care Settings in Project Care // *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2016. N62. P. 74–83. doi: 10.1016/j.jsat.2015.10.002.

23. Rosenkranz M., Kerimi N., Takenova M., Impinen A., Mamyrov M., Degkwitz P., Zurhold H., Martens M.S. Assessment of health services for people who use drugs in Central Asia: findings of a quantitative survey in Kazakhstan and Kyrgyzstan // *Harm reduction journal*. 2016. N13(3). <https://doi.org/10.1186/s12954-016-0093-2>

24. Shen S., Dubey V. Addressing vaccine hesitancy: Clinical guidance for primary care physicians working with parents // *Canadian Family Physician*. 2019. N65(3). P. 175.

25. Smyth B., Fan J., Hser Y.I. Life expectancy and productivity loss among narcotics addicts thirty-three years after index treatment // *Journal of addictive diseases*. 2006. N25(4). P. 37–47. doi: 10.1300/J069v25n04_04.

26. Tabacchi G., Tabacchi G., Costantino C., Napoli G., Marchese V. et al The Esculapio Working Group. Determinants of European parents' decision on the vaccination of their children against measles, mumps and rubella: A systematic review and meta-analysis // *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2016. N12(7). P. 1909–1923. doi: 10.1080/21645515.2016.1151990.

27. Tatar M., Shoorekchali J.M., Faraji M.R., Wilson F.A. International COVID-19 vaccine inequality amid the pandemic: Perpetuating a global crisis? // *J Glob Health*. 2021. N11. P. e03086. doi:10.7189/jogh.11.03086

28. Trujols J., Cadafalch J., Alvarado P.J., Duran-Sindreu S. Prioritizing COVID-19 vaccination for people with addictive disorders // *Adicciones*. 2021. N33(3). P. 285. doi: 10.20882/adicciones.1686.

29. Wang Q.Q., Kaelber D.C., Xu R., Volkow N.D. COVID-19 risk and outcomes in patients with substance use disorders: analyses from electronic health records in the United States // *Molecular Psychiatry*. 2020. N26(1). P. 30–39. doi: 10.1038/s41380-020-00880-7.

30. White B., Dore G.J., Lloyd A., Rawlinson W., Maher L. Ongoing susceptibility to hepatitis B virus infection among people who inject drugs in Sydney // *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2012. N36(4). P. 351–356. doi:10.1111/j.1753-6405.2012.00881.x

31. Zabransky T., Mravcik V., Talu A., Jasaitis E. Post-Soviet Central Asia: a summary of the drug situation // *The International journal on drug policy*. 2014. N25(6). P. 1186–1194.

32. Zolezzi M., Paravattil B., El-Gaili T. Using motivational interviewing techniques to inform decision-making for COVID-19 vaccination // *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2021. N43(6). P. 1728-1734. doi: 10.1007/s11096-021-01334-y.

References: [1-6]:

1. Bryun E.A., Melikhov M.G., Koshkina E.A. et al. O narkologicheskoi situatsii v gosudarstvakh-chlenakh Organizatsii dogovora o kollektivnoi bezopasnosti [On the drug situation in the member states of the Collective Security Treaty Organization]. *Narkologiya [Narcology]*. 2021, 20, iss.1., pp. 14–25. [in Russian]

2. Institut Tsentral'no-Aziatskogo Regional'nogo Ekonomicheskogo Sotrudnichestva. Analiz otnosheniya obshchestva k vaktsinatsii ot COVID-19 v otdel'nykh stranakh Analiticheskii otchet. [Institute of Central Asian Regional Economic Cooperation. Analysis of public attitudes towards vaccination against COVID-19 in selected countries Analytical report]. Urumchi, 2021. 106 p. [in Russian]

3. Kaliyeva A.A., Moldagaliev T.M., Nurdybayev A.K., Negay N.A. Teenage suicidal activity and Internet technologies: regional analysis experience. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2020, (Vol.22) 1, pp. 88-97. doi:10.34689/SH.2020.22.1.010 [in Russian]

4. *Obzorno-analiticheskii portal Strategy 2050.kz. Kazakhstantsev na 253 tysyachi stalo bol'she - 17.11.2021.* [Kazakhstanis increased by 253 thousand – 11.17.2021 Review and analytical portal Strategy2050.kz] Available: <https://strategy2050.kz/ru/news/kazakhstantsev-na-253-tysyachi-stalo-bolshe/> (accessed: 17.03.2022). [in Russian]

5. *Respublikanskii nauchno-prakticheskii tsentr psikhicheskogo zdorov'ya [Republican Scientific and Practical Center for Mental Health]. Sluzhba okhrany psikhicheskogo zdorov'ya. Statisticheskii sbornik, 2019-2020 gg. Almaty, [Mental health service. Statistical compendium, 2019-2020 Almaty]. 2021. pp.92 [in Russian]*

6. *Situatsiya s koronavirusom ofitsial'no [Coronavirus situation officially].* https://www.coronavirus2020.kz/ru/skolko-kazhstancev-vakcinirovallis-ot-covid-19_a3912368 (accessed: 17.03.2022). [in Russian]

Corresponding author:

Prilutskaya Mariya, PhD, MD, acting ass. Professor, the Department of Personalized Medicine, Pavlodar Branch of NCJSC «Semey Medical University», Pavlodar city, Republic of Kazakhstan.

Mailing Address: Republic of Kazakhstan, 140002, Pavlodar, Torajgyrov str 72/1,

E-mail: mariyapril2407@gmail.com

Phone: + 7 718 255 28 54, + 7 701 418 65 39

Received: 03 May 2022 / Accepted: 25 September 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.005

UDC 616.9:578.834.1-084-071

ПРИМЕНЕНИЕ MALDI-MS МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ SARS-COV-2 В НАЗОФАРИНГИАЛЬНЫХ МАЗКАХ. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР.

**Ирина А. Кадырова¹, Айдана А. Султанбекова^{1,2},
Валентина И. Барханская¹, Светлана И. Колесниченко¹,
Евгения А. Колесникова¹, Алена В. Лавриненко¹,
Илья В. Коршуков¹, Ернур К. Беков²,
Сергей В. Егоров³, Дмитрий Б. Бабенко¹**

¹ Научно-исследовательский Центр, г. Караганда, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан;

³ Университет МакМастер, г. Гамильтон, Канада.

Резюме

Актуальность. Глобальное распространение COVID-19, которое унесло миллионы жизней, показало серьезные проблемы в различных сферах здравоохранения большинства стран, включая Казахстан. Одной из главных задач в борьбе с пандемией стал выбор метода диагностики COVID-19. Метод ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) был признан золотым стандартом выявления вируса. Однако, проведенные исследования продемонстрировали эффективность применения метода матричной лазерной десорбции / ионизационной масс-спектрометрии (MALDI-MS) и анализа машинного обучения для обнаружения SARS-CoV-2 в назальных мазках.

Цель. Анализ литературы по вопросу использования MALDI-MS масс-спектрометрии для детекции SARS-CoV-2 в назальных мазках человека.

Стратегия поиска. Был сделан анализ полнотекстовых публикаций на английском языке за период 2019-2021 года, в базах данных Medline, Scopus. Запрашивались следующие ключевые слова и их комбинации: SARS-CoV-2 and MALDI and "mass spectrometry" and ms. Было идентифицировано 47 статей, из них 37 включены в исследование для изучения. *Критерии включения:* анализу и обработке подвергались статьи на английском языке за последние 3 года (2019-2021гг), описывающие опыт применения масс-спектрометрии MALDI-TOF MS для детекции SARS-CoV-2 в назальных мазках. *Критерии исключения:* статьи, не описывающие метод MALDI-MS или биоматериал отличный от назального мазка.

Результаты и выводы. Исходя из результатов изученной литературы, использование масс-спектрометрии возможно в качестве альтернативного метода ОТ-ПЦР.

Ключевые слова: COVID-19; масс-спектрометрия; ОТ-ПЦР; SARS-CoV-2; MALDI-TOF; скрининг.

Abstract

APPLICATION OF MALDI-MS MASS SPECTROMETRY FOR THE DETECTION OF SARS-COV-2 IN NASOPHARYNGEAL SWABS. SYSTEMATIC REVIEW

**Irina A. Kadyrova¹, Aidana A. Sultanbekova^{1,2},
Valentina I. Barkhanskaya¹, Svetlana I. Kolesnichenko¹,
Yevgeniya A. Kolesnikova¹, Alyena V. Lavrinenko¹,
Iliya V. Korshukov¹, Yernur K. Bekov²,
Sergei V. Yegorov³, Dmitriy B. Babenko¹**

¹ Research Center, Karaganda, The Republic of Kazakhstan;

² Medical University of Karaganda, Karaganda, The Republic of Kazakhstan;

³ McMaster University, Hamilton, Canada.

Relevance. The global spread of COVID-19, which has claimed millions of lives, has shown serious problems in various areas of healthcare in most countries, including Kazakhstan. One of the main tasks in the fight against the pandemic was to choose an appropriate method for diagnosing COVID-19. Reverse transcription-PCR (RT-PCR) has been recognized as the gold standard for virus detection. However, studies have demonstrated the effectiveness of matrix laser desorption/ionization mass spectrometry (MALDI-MS) and machine learning analysis to detect SARS-CoV-2 in nasal swabs.

Aim. Analysis of the literature on the use of MALDI-MS mass spectrometry for the detection of SARS-CoV-2 in human nasal swabs.

Search strategy. An analysis was made of full-text publications in English for the period 2019-2021, in the Medline, Scopus databases. The following keywords and their combinations were requested: SARS-CoV-2 and MALDI and "mass spectrometry" and ms. Forty-seven articles were identified, of which 37 were included in the study for review. Inclusion criteria: Articles in English for the last 3 years (2019-2021) describing the experience of using MALDI-TOF MS mass spectrometry for the detection of SARS-CoV-2 in nasal swabs were analyzed and processed. Exclusion Criteria: Articles that do not describe the MALDI-MS method or a biomaterial other than a nasal swab.

Results and conclusions. Based on the results of the studied literature, the use of mass spectrometry is possible as an alternative method of RT-PCR.

Key words: COVID-19; mass spectrometry; RT-PCR; SARS-CoV-2; MALDI-TOF; screening.

Түйіндеме

SARS-COV-2-НІ МҰРЫН-ЖҰТҚЫНШАҚ ЖАҒЫНДЫЛАРЫНДА АНЫҚТАУ ҮШІН MALDI-MS МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯСЫН ҚОЛДАНУ. ЖҮЙЕЛІ ШОЛУ.

**Ирина А. Кадырова¹, Айдана А. Султанбекова^{1,2},
Валентина И. Барханская¹, Светлана И. Колесниченко¹,
Евгения А. Колесникова¹, Алена В. Лавриненко¹,
Илья В. Коршуков¹, Ернур К. Беков²,
Сергей В. Егоров³, Дмитрий Б. Бабенко¹**

¹ Ғылыми орталық, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

² Қарағанды медицина университеті, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

³ Макмастер университеті, Гамильтон қ., Канада.

Өзектілігі: Миллиондаған адамның өмірін қиған COVID-19-дың жаһандық таралуы көптеген елдерде, соның ішінде Қазақстанда да денсаулық сақтау жүйесінің әртүрлі салаларында күрделі проблемаларды көрсетті. Пандемияға қарсы күрестің негізгі міндеттерінің бірі COVID-19 диагностикасының әдісін таңдау болды. Кері транскрипция-ПТР (RT-PCR) вирусты анықтаудың алтын стандарты ретінде таңдалды. Дегенмен, жасалған зерттеулер мұрын жағындыларында SARS-CoV-2 анықтау үшін матрицалық лазерлік десорбция/ионизация масс-спектрометриясының (MALDI-MS) және машиналық оқыту талдауының тиімділігін көрсетті.

Мақсат. Адамның мұрын жағындыларында SARS-CoV-2 анықтау үшін MALDI-MS масс-спектрометриясын қолдану бойынша әдебиеттерді талдау.

Іздеу стратегиясы. 2019-2021 жылдар аралығында Medline, Scopus дерекқорларда ағылшын тіліндегі толық мәтінді жарияланымдарға талдау жасалды. Келесі кілт сөздер мен олардың комбинациялары сұралды: SARS-CoV-2 және MALDI және "масс-спектрометрия" және ms. 47 мақала анықталды, оның 37-сі зерттеуге шолу үшін енгізілді. Қосылу критерийлері: мұрын жағындыларында SARS-CoV-2 анықтау үшін MALDI-TOF MS масс-спектрометриясын пайдалану тәжірибесін сипаттайтын соңғы 3 жылдағы (2019-2021) ағылшын тіліндегі мақалалар талданды және өңделді. Алып тастау критерийлері: MALDI-MS әдісін немесе мұрын жағындысынан басқа биоматериалды сипаттамайтын мақалалар.

Нәтижелер мен қорытындылар. Зерттелген әдебиеттердің нәтижелері бойынша RT-ПТР балама әдісі ретінде масс-спектрометрияны қолдану мүмкін.

Түйінді сөздер: COVID-19; масс-спектрометрия; RT-ПТР; SARS-CoV2; MALDI-TOF; скрининг.

Библиографическая ссылка:

Кадырова И.А., Султанбекова А.А., Барханская В.И., Колесниченко С.И., Колесникова Е.А., Лавриненко А.В., Коршуков И.В., Беков Е.К., Егоров С.В., Бабенко Д.Б. Применение MALDI-MS масс-спектрометрии для детекции SARS-CoV-2 в назофарингиальных мазках. Систематический обзор // Наука и Здравоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 36-44. doi 10.34689/SH.2022.24.5.005

Kadyrova I.A., Sultanbekova A.A., Barkhanskaya V.I., Kolesnichenko S.I., Kolesnikova E.A., Lavrynenko A.V., Korshukov I.V., Bekov Ye.K., Yegorov S.V., Babenko D.B. Application of MALDI-MS mass spectrometry for the detection of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal swabs. Systematic review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 36-44. doi 10.34689/SH.2022.24.5.005

Кадырова И.А., Султанбекова А.А., Барханская В.И., Колесниченко С.И., Колесникова Е.А., Лавриненко А.В., Коршуков И.В., Беков Е.К., Егоров С.В., Бабенко Д.Б. SARS-CoV-2-ні мұрын-жұтқыншақ жағындыларында анықтау үшін MALDI-MS масс-спектрометриясын қолдану. Жүйелі шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5 (Т.24). Б. 36-44. doi 10.34689/SH.2022.24.5.005

Введение

Объявленная ВОЗ 11 марта 2020 года пандемия коронавирусной инфекции повлияла на жизни миллионов людей по всему миру, как когда-то это сделали пандемии оспы, холеры, чумы, «испанки». Причиной вспышки «вирусной пневмонии» 31 декабря в городе Ухань, Китай стал ранее неизвестный штамм коронавируса, получивший после изучения название вирус острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2) [32]. Вирус относится к роду *Betacoronavirus*, которые состоят из коронообразной, оболочечной одноцепочечной РНК. Структура вируса имеет нуклеокапсидный белок, который покрывает геномную РНК, образуя спиральный нуклеокапсид (N). Мембранные белки (M) расположены во внутриклеточной мембранной структуре и связываются с внутренними нуклеопротеинами, образуя структуру ядра. Оболочка вируса образована из оболочечного белка (E), мембранного белка и спайк-белка (S), который выступает из оболочки вируса [17, 20]. Эти структуры необходимы при обнаружении вируса при том или ином методе лабораторной диагностики.

На апрель 2022 года по данным Университета Джона Хопкинса в мире более 508 миллионов подтвержденных случаев заболевания коронавирусной инфекцией, из них около 6 миллионов завершились смертельным исходом [18]. В Казахстане за аналогичный период 2022 года согласно официальной статистике, число заболевших КВИ, подтвержденное ПЦР тестом, составляет 1 305 440 и 88 875 заболевших, имеющих отрицательный ПЦР статус. Количество смертельных исходов составило 13 660 случаев [33].

Общество не в первый раз борется с коронавирусной инфекцией. Ранее были вспышки SARS-CoV-1 в 2003 году, MERS-CoV в 2012 году, пандемия SARS-CoV-2 в 2019 году третья. Важным элементом в борьбе с вирусом является его обнаружение, соответственно, лабораторная служба несет колоссальную ответственность.

В начале пандемии были трудности с выбором адекватного метода обнаружения SARS-CoV-2, обладающего высокой специфичностью и чувствительностью, а также экономически выгодного. Молниеносное распространение COVID-19 по всему миру выявило серьезные пробелы в функционировании систем здравоохранения большинства стран. Многие лабораторные службы, в том числе и лаборатории Казахстана, подверглись коллапсу из-за наплыва диагностируемого материала, отсутствия достаточной аппаратной базы и необходимых реагентов.

В 2022 году клиничко-лабораторная диагностика располагает большим спектром диагностических методов для детекции элементов вируса SARS-CoV-2, или же определения косвенных признаков его присутствия в организме [5, 15, 17].

"Золотым стандартом" диагностики коронавирусной инфекции на данный момент является обнаружение вирусной РНК в биоматериале методом ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). ОТ-ПЦР является высокоточным методом, однако, применение этого метода диагностики требует больших финансовых и временных затрат [14].

Особую актуальность приобрели серологические тесты. Определение антител IgG, IgA, IgM к различным структурным элементам вирусной частицы SARS-CoV-2 (нуклеокапсид, RBD, Spike-protein) применяется для диагностики поствакцинального иммунитета, а также стадийности течения иммунной реакции после контакта с инфекционным агентом [12]. Минусами данной диагностической стратегии являются: невозможность установления инфицирования в первые дни заболевания, отсутствие детекции патогена, перекрестная реактивность, приводящая к ложноположительным результатам.

Метод нейтрализации является чувствительным и высокоспецифичным. Данный метод используется для определения антител, которые напрямую участвуют в нейтрализации вируса и предотвращении клеточной инфекции. Вместе с тем, метод нейтрализации весьма сложен в исполнении, трудоемок и требует определенных технических условий для проведения анализа [5].

Метод выделения вирусной культуры для постановки диагноза нецелесообразен, поскольку для проявления очевидных цитопатических эффектов SARS-CoV-2 в клеточных линиях требуется не менее 3 дней [35]. Более того, техническая оснащенность лаборатории должна соответствовать третьему уровню биобезопасности, очевидно, что большинство медицинских учреждений не располагают подобными помещениями.

Представлены методы детекции SARS-CoV-2, основанные на применении сенсоров: двухфункциональный плазмонный биосенсор, сочетающий плазмонный фототермический (PPT) эффект и локализованный поверхностный плазмонный резонанс (LSPR), датчик на основе полевого транзистора (FET) [24]. Однако, вышеперечисленные методы пока не используются широко в диагностических целях.

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки - это обычная неинвазивная технология визуализации с высокой точностью и скоростью. Сообщается, что чувствительность к обнаружению SARS-CoV-2 с помощью компьютерной томографии грудной клетки выше, чем чувствительность полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени. Имеющиеся данные показали, что бессимптомные пациенты с COVID-19 могут показывать парадигматические изменения КТ очень рано и даже до положительного результата с помощью ОТ-ПЦР. Следовательно, есть необходимость проводить КТ, несмотря на отрицательные результаты теста ПЦР. [1, 11, 34, 36].

Даже если существует значительный прогресс в разработке и применении современных методов диагностики, детекция SARS-CoV-2 остается важнейшей проблемой для эпидемиологической службы, клинических врачей, населения, т.к. исход заболевания напрямую зависит от своевременной диагностики и лечения.

Исследователи, заинтересованные в вопросе возможностей MALDI-MS [10, 23, 25, 26, 29, 31], демонстрируют положительные результаты применения

матричной лазерной десорбции / ионизационной масс-спектрометрии (MALDI-MS) и анализа машинного обучения для обнаружения SARS-CoV-2 в назальных мазках. Метод MALDI-TOF базируется на процессе ионизации исследуемого материала посредством воздействия лазерного излучения в присутствии матрицы. Преимуществами предлагаемого метода являются отсутствие предварительной пробоподготовки биоматериала, отсутствие необходимости использования дорогостоящих реагентов, а также доступность оборудования, которое рутинно используется в клиничко-диагностических лабораториях. Соответственно, предлагаемый метод обнаружения SARS-CoV-2 в материале, полученном из назального мазка, станет более доступным и менее времязатратным тестом, чем ОТ-ПЦР.

Таким образом, **целью** данной статьи является анализ литературы по вопросу использования MALDI-MS масс-спектрометрии для детекции SARS-CoV-2 в назальных мазках человека.

Стратегия поиска. Анализ и обработке подвергались статьи на английском языке за последние 3 года (2019-2021гг), описывающие опыт применения масс-спектрометрии для детекции SARS-CoV-2 в назофарингиальных и назальных мазках.

Написание систематического обзорного исследования литературы осуществлялось согласно требованиям Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Поиск проводился в базах данных Medline, Scopus. Запрашивались следующие ключевые слова и их комбинации: SARS-CoV-2 and MALDI and “mass spectrometry” and ms. Было идентифицировано 47 статей, из них 37 включены в исследование. Из полученных результатов поиска 3 статьи явились обзорными: Mass Spectrometry for COVID-19 [27], Mass Spectrometry Techniques in Emerging Pathogens Studies: COVID-19 Perspectives [21], COVID-19, Chikungunya, Dengue and Zika Diseases: An Analytical Platform Based on MALDI-TOF MS, IR Spectroscopy and RT-qPCR for Accurate Diagnosis and Accelerate Epidemics Control [8]. Интересующая методика MALDI-MS описана в большинстве работ, однако, в 2 работах применялась другая методика масс-спектрометрии: десорбционно-ионизационная масс-спектрометрия с самособирающимся монослоем [15], масс-спектрометрия с использованием тяжелых изотопов [7].

Дизайн отбора статей представлен в следующей схеме (Рис. 1).

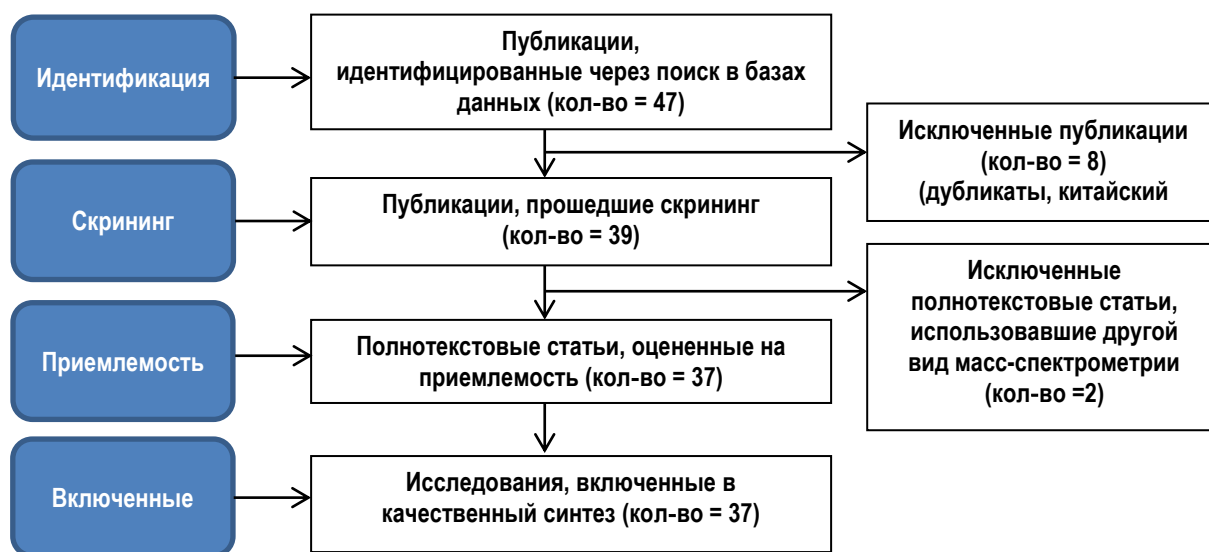


Рисунок 1. Дизайн отбора статей.
(Figure 1. Article selection design).

Результаты и обсуждение

Времяпролетная MALDI-TOF масс-спектрометрия представляет собой уникальный высокоэффективный, точный и вместе с тем низкзатратный метод по сравнению с ОТ-ПЦР. MALDI-TOF масс-спектрометр состоит из трех функциональных частей: лазера, анализатора масс и детектора. Процесс десорбции/ионизации происходит под действием лазера, затем анализатор масс делит ионы по времени их полета в вакууме из соотношения масса/заряд, и наконец, детектор определяет разделение ионов [8, 2]. Матричная лазерная десорбционная ионизация-времяпролетная масс-спектрометрия может обнаруживать следы органических молекул в

концентрациях от фемтомолярного до атомолярного уровня (моль/л) и способна устанавливает липиды и белки, выраженные в анализе инфекционного образца, что аналогично «отпечатку пальца» [28, 8]. Метод широко используется для идентификации бактерий, грибов, насекомых, однако, для определения вирусов метод не так распространён. Хотя очевидные достоинства демонстрируются авторами, в том числе и для идентификации SARS-CoV-2.

В качестве человеческого биоматериала для работы с масс-спектрометрией используются назофарингиальные мазки, кровь, слюна, а также мокрота и бронхолегочные смывы. Больше предпочтение отдается мазкам из носоглотки.

Применение MALDI-TOF MS для детекции SARS-CoV-2 в назофарингиальных мазках.

Образцы носоглоточного мазка наиболее часто применялись для исследования возможностей масс-спектрометрии, как для разработки метода альтернативного ПЦР тесту при выявлении вируса, так и в дополнение ПЦР тесту. Выбор носоглоточного мазка обусловлен тем, что эталонный метод, ПЦР, проводится на мазках, соответственно более точное сравнение возможно при схожем биоматериале. Несколько работ оценивали MALDI-TOF в качестве скринингового метода определения SARS-CoV-2. При

некоторой схожести протокола имеются и отличия. Одна группа авторов выбрала в качестве матрицы синапиновую кислоту [10], другие предпочли α -циано-4-гидроксикоричную [23, 25, 29]. Транспортная среда для образцов также отличается: солевая транспортная среда [25, 29], среда *Cary Blair* [23] и среды *DeltaSwab ViCUM* и *DeltaSwab Virus* [10]. Авторы выделяют следующие алгоритмы машинного обучения как наиболее применимые для определения вируса: k-NN [25], SVM [23, 10], DNN и GBM [29]. Ожидается в разных работах показатели точности, чувствительности и специфичности отличны (таблица 1).

Таблица 1.

Показатели, полученные разными группами исследователей после масс-спектрометрии и машинным обучением с использованием назофарингиальных мазков.

Table 1. Scores obtained by different research groups after mass spectrometry and machine learning using nasopharyngeal swabs.

	M. F. Rocca et. al	F.M. Nachtigall et. al	N.K. Tran et. al	M. Deulofeu et. al
точность	68%	94%	98%	88%
специфичность	72%	93%	96%	97%
чувствительность	62%	95%	100%	65%

Цель работы *M.F. Rocca и соавт.* [25] была похожа на цели других авторов. Основная идея этой работы заключалась в оценке потенциала технологии MALDI-TOF MS для дифференцировки положительных и отрицательных образцов COVID-19. Для этого необходимо создание масс-спектров из назофарингиальных мазков, чтобы найти конкретные дискриминационные пики с помощью алгоритмов машинного обучения. У *M.F. Rocca и соавт.* [25] процесс подготовки вирусной культуры имеет свои особенности. Матрица состояла из α -циано-4-гидроксикоричной кислоты, разведенной в 500 мкл ацетонитрила, 250 мкл 10% трифторуксусной кислоты и 250 мкл воды. На каждую лунку стальной пластины наносили 1 мкл образца в трех экземплярах, затем давали высохнуть в течение нескольких минут при комнатной температуре и покрывали 1 мкл матрицы. После высыхания лунок планшет MALDI помещали в прибор *MicroFlex LT* версии 3.4 (*Bruker Daltonics*, Бремен, Германия). Данные были собраны между 2000-20000 Да. Все собранные спектры были обработаны с помощью программного обеспечения *Flex Analysis v3.4* (*Bruker Daltonics*, Бремен, Германия). В этой работе использовалось 3 подхода для обнаружения характерных пиков. Сначала была создана «внутренняя» база данных, включающая 9 положительных образцов на COVID-19, 8 отрицательных образцов на COVID-19 и 3 положительные образцы для других респираторных вирусов (Основные профили спектра, MSP). Затем анализ проходил в *Flex analysis v3.4 software*, *ClinPro tools software*, где использовался алгоритм машинного обучения KNN. *Flex analysis v3.4 software* выявило потенциальные пики отрицательности, которые не были обнаружены в положительных образцах: 3372 Да, 3442 Да, 3465 Да, 3488 Да, 6347 Да и 10836 Да. Однако, ни один из обнаруженных пиков не может быть молекулярно отнесен к вирусоспецифическим белкам, поскольку они были явно обнаружены в большинстве отрицательных образцов. Этой работой авторы

продемонстрировали возможности MALDI, что дало начало для дальнейших поисков.

В исследовании *M. Deulofeu и соавт.* [10], анализ данных проводился на 237 образцах, общее количество выборки составило 708 образцов, т.к. от 1 человека было получено 3 образца, которые в дальнейшем анализировались как самостоятельные единицы. Образцы были собраны в транспортные среды: *DeltaSwab ViCUM* или *DeltaSwab Virus*. Инактивация образцов проводилась с использованием *Ribospin vRD Buffer VL* (*GeneAll*, Корея), основным компонентом которого является тиоцианат гуанидина в концентрации 60–70%. Далее смешивали 300 мкл буфера с 300 мкл транспортной средой в которой находился образец. Перед проведением анализа на масс-спектрометре образцы сначала разбавляли в 10 мкл воды *Milli-Q*. Затем их смешали в соотношении 1:1 с раствором синапиновой кислоты (20 мг/мл синапиновой кислоты и, ацетонитрил в смеси 60%:40% (v/v)) и водой *Milli-Q* с 0,3% трифторуксусной кислоты. Наконец, 1 мкл смеси наносили на очищенную пластину-мишень из нержавеющей стали трехкратно и давали высохнуть при комнатной температуре. Масс-спектрометрия проводилась на *Autoflex maX with Time-Of-Flight (TOF) analyzer* from *Bruker Daltonics* (*Bruker Daltonics*, Бремен, Германия). Образцы масс-спектров представляли собой сумму 1800 удовлетворительных снимков, сделанных с шагом в 300 снимков. Все масс-спектры были получены с использованием программного обеспечения *FlexControl*, и каждый спектр состоял из более чем 25 000 значений m/z с соответствующими интенсивностями в диапазоне масс от 5 до 20 кДа. Сглаживание масс-спектров по методу *Савицкого-Голея*, вычитание базовой линии по методу *Top-Hat* и повторную калибровку каждого масс-спектра проводили с использованием программного обеспечения *FlexAnalysis 3.4*. Для анализа были использованы алгоритмы машинного *XBOOST* и *SVM*. Наконец, *F1-Score* использовался в качестве показателя эффективности для выбора наиболее подходящей

разработанной модели. В данной работе авторы пришли к заключению, что транспортная среда значительно определяет конечные результаты: точность (DeltaSwab ViCUM = 0.879 ± 0.065 против DeltaSwab Virus = 0.594 ± 0.107), чувствительность (DeltaSwab ViCUM = 0.652 ± 0.176 против DeltaSwab Virus = 0.381 ± 0.206), и специфичность (DeltaSwab ViCUM = 0.969 ± 0.031 против DeltaSwab Virus = 0.688 ± 0.133). Алгоритм машинного обучения SVM приемлем для этой модели. Интересное замечание делают авторы, что ввиду возможных ложных результатов ПЦР теста возникают препятствия для оценки альтернативных методов, т.к. эталон (ПЦР) не гарантирует 100% проверку.

Другая группа авторов во главе с *N.K. Tran* [29] масс-спектрометрические испытания проводили на анализаторе MALDI-TOF-MS Shimadzu 8020 (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD). Выборка составила 226 мазков, которые помещались в солевую транспортную среду. Подготовка образца проводилась следующим образом, назальные мазки извлекали из транспортной среды и помещали непосредственно на пластину-мишень MALDI-TOF-MS. Кончиком зонда слегка постукивали по мишени, чтобы получить каплю ~ 1 мкл в лунке. После посева тампона добавляли 1 мкл смеси α -циано-4-гидроксикоричной кислоты, этанола, ацетонитрила и водного раствора с 3% трифторуксусной кислотой. Посеянные образцы затем инактивировали ультрафиолетовым (УФ) облучением в течение 10 минут. Настройки MALDI-TOF-MS включали диапазон масс от 2000 до 20 000 дальтон. Для каждого профиля было произведено десять лазерных выстрелов с частотой 100 Гц (всего 1000 импульсов на лунку) и метод сглаживания по Гауссу. Вычитание базовой линии и сглаживание после сбора данных выполнялись с использованием программного обеспечения MALDI Solutions. Выделение пиков выполняли с помощью программного обеспечения MALDIQuant. Алгоритм Threshold Apex использовался для выбора пика, где масса пика назначается путем выбора самой высокой точки на пике. Машинное обучение проводилось на базе автоматизированной платформы Machine Intelligence Learning Optimizer (MILO) (MILO ML, LLC, Сакраменто, Калифорния). В случае этого исследования MILO определил две очень многообещающие модели машинного обучения (DNN и GBM). Модель DNN - 487 пиков в диапазоне 1993,91–19 590,89 м/з, вторая модель GBM 166 пиков в диапазоне 2002,72–19 590,89 м/з. Примечательно, в этом исследовании тестировали непосредственно тампон, а не транспортный носитель. А платформа MILO является автоматическим машинным обучением, что в условиях пандемии сохраняет время, т.к. ручное программирование моделей машинного обучения трудоемко и подвержено предвзятости пользователя.

Анализ назофарингеальных мазков проводился также и *F.M. Nachtigall и соавт.* [23], ими было собрано 362 образца из 3 лабораторий с разных стран. Масс-спектрометрический анализ проводили с помощью времяпролетного MALDI (Autoflex, Bruker) с импульсным азотным лазером. Раствор матрицы готовили с α -циано-гидроксикоричной кислотой в концентрации (1:1) 1%

ацетонитриле/0,1% трифторуксусной кислоте. 1 мкл образца мазка из носоглотки наносили на пластину из стали MALDI с последующим добавлением 1 мкл матричного раствора и сушили на воздухе. Перед анализом на масс-спектрометре пластины MALDI окончательно облучали ультрафиолетовой лампой внутри бокса биозащиты в течение не менее 20 минут. Диапазон масс составлял от 3 до 20 кДа. Файлы MALDI-MS с помощью MSconvert из набора ProteoWizard были конвертированы в mzML, а затем предварительно обработаны в R MALDIquant и MALDIquantForeign. Все спектры были обрезаны в диапазоне от 3 до 15,5 кДа. Было применено преобразование квадратного корня и реализовано сглаживание по методу Савицкого-Голея. Базовую коррекцию проводили с помощью алгоритма TopHat, а интенсивность нормализовали с помощью метода калибровки полного ионного тока. Чтобы исправить различия в калибровке между образцами, полученными с помощью Bruker Autoflex, и Shimadzu, и Bruker Microflex, использовали команду MALDIquant warpMassSpectra. Для поиска лучшего алгоритма первоначальная классификация машинного обучения была выполнена с 80 образцами. Для классификации SARS-CoV-2 и контрольных образцов были выбраны шесть различных алгоритмов машинного обучения (NB, SVM-L, SVM-R, KNN, DT и RF). Объединив методы без FS, Ig FS и Cfs с 6 алгоритмами было получено 18 моделей машинного обучения. Для модели была проведена внутренняя и внешняя перекрестная валидация. Следует отметить, что наиболее существенную разницу в интенсивности показал пик с m/z 3358, а пик m/z 7612 был общим для всех образцов с разных лабораторий. После анализа полученных результатов стало понятно, что SVM-R без FS оказался лучшим методом. Надежность модели была проверена на всей выборке и продемонстрировала возможность применения для обнаружения SARS-CoV-2.

Используя носоглоточные мазки, было проведено секвенирование гена коронавируса для оценки возможностей MALDI-TOF MassARRAY в сравнении с методом ПЦР [31, 26]. Обе работы определили, что время, затраченное на определение 2 таргетов (ORF1ab, N) методом ПЦР, меньше, однако, масс-спектрометр может определить 5 мишеней (ORF1ab, ORF1, N1, N2, N3). Достоинством масс-спектрометра является и то, что во время определения вируса возможно определить и мутацию.

Группа ученых также с целью определения мутация представила технологию, названную технология минисеквенирования мПЦР-МС, объединив ПЦР и MALDI-TOF. В качестве биоматериала использовались мокрота, мазок из носоглотки и бронхолегочные смывы [37].

Уровень соответствия ПЦР и MALDI составил более 80%, что приемлемо для диагностического подхода [23]. Время анализа на MALDI масс-спектрометрии составляет 20 минут, в сравнение с ПЦР тестом требует использование легкодоступных химических веществ. MALDI масс-спектрометрия вполне может быть использована наряду с ПЦР диагностикой в качестве скринингового метода. Потенциал MALDI-TOF

MassARRAY показал большую чувствительность в определении вирусной РНК, не теряя других диагностических характеристик. Это дает перспективы использования технологии вместо ПЦР теста [26].

Перспективы применения MALDI-TOF MS для детекции SARS-CoV-2.

Слюна как объект исследования вызывает интерес неинвазивностью забора метода и простотой получения материала [16, 6, 9]. Обнаружить присутствие вируса в слюне возможно не прямым обнаружением белков, а скорее выявления их специфической белковой сигнатуры при моделировании методами машинного обучения после получения информации о характерных пиках образца в MALDI-TOF масс-спектрометрии [9]. Подобный подход применим для быстрой идентификации зараженных пациентов. Вместе с тем, применяя масс-спектрометрию возможно идентифицировать белки, интенсивность которых возрастает у зараженной когорты, а также оценить иммунный ответ хозяина [16, 6].

Перспективы применения MALDI-MS не ограничиваются обнаружением SARS-CoV-2. Согласно исследованиям *Q. Wan и соавт. [30]* на образцах крови можно провести анализ метаболитов с целью выявления бессимптомных больных с предварительной экстракцией сыворотки, для получения результатов необходимо использовать комбинации методов машинного обучения, так называемый «алгоритм голосования». В качестве метаболитов использовались фосфолипиды и аминокислоты, пурины и нуклеозиды, глутаминовая кислота, тирозин, таурин, ксантин и уридин. Такой подход может благотворно сдерживать распространение вируса, т.к. проверять потенциально больных более экономически выгодно используя MALDI-MS [30].

В работе *R.M. Gomila и соавт. [13]* приводится классификация пациентов по степени тяжести течения заболевания, которая дает возможность в условиях стационара быть готовым заблаговременно выбрать оптимальную тактику лечения для определенного пациента. Дополнительно можно прогнозировать риск ухудшения состояния пациентов [19, 13].

Группа ученых провела эксперимент с целью оценки применения масс спектрометра для определения мутаций спайк-белка коронавируса. Для осуществления этих целей вирус был выращен в лабораторных условиях и далее подвергнут изучению. Согласно их результатам, возможно проведение картирования вируса и наглядно представить мутационные пути между белками. Применяя эту стратегию возможно быстрее построить филогенетическое дерево и изучить эволюцию вируса [22].

Заключение

В данной работе мы продемонстрировали потенциал применения MALDI-TOF масс-спектрометрии для детекции SARS-CoV-2 в назофарингиальных мазках. Согласно изученной литературе использование масс-спектрометрии возможно в качестве альтернативного метода ОТ-ПЦР. Однако, для широкого использования метода необходимо обозначить единый протокол работы. Важным

недостатком метода является отсутствие утвержденной базы данных для идентификации вирусов. Некоторые группы ученых создают свои базы для обработки материала [25]. Процесс подготовки композиций культуры также нуждается в стандартизации: выбор матрицы и транспортной среды влияет на эффективность обнаружения [10, 3]. Тем не менее ученые предсказывают широкое использование MALDI-TOF масс-спектрометрии для выявления SARS-CoV-2, после устранения вышеизложенных препятствий и стандартизации рабочего процесса [3].

Таким образом, после проведения анализа данных применения времяпролетной масс-спектрометрии для выявления коронарусной инфекции в назофарингиальных мазках можно сделать вывод, что метод может быть использован для детекции SARS-CoV-2. В условиях пандемии возможно его использование для крупномасштабного тестирования/скрининга населения в развивающихся странах, где ограничены возможности лабораторной службы. Для представленной методологии требуется валидация и создание единого протокола работы для повсеместного внедрения в диагностическую практику.

Данная работа выполнена в рамках научного проекта грантового финансирования Министерства образования и науки РК (AP09259123) «Обнаружение SARS-CoV-2 в назальных мазках с помощью MALDI-MS и методов машинного обучения».

Вклад авторов: Все авторы внесли равный вклад в подготовку и написание статьи.

Конфликт интересов: Авторы со всей ответственностью заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о публикации: Подтверждаем, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании.

Литература:

1. Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W., Tao Q., Sun Z., Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases// Radiology. 2020. №296. P. 32-40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642> (Дата обращения: 01.03.2021)
2. Alizadeh M., Yousefi L., Pakdel F., Ghotaslou R., Rezaee M.A., Khodadadi E., Oskouei M.A., Soroush Barhaghi M.H., Kafil H.S. MALDI-TOF Mass Spectroscopy Applications in Clinical Microbiology // Adv Pharmacol Pharm Sci. 2021. №2021(9928238). P.1-8 doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9928238>. (Дата обращения: 16.05.2021)
3. Buszewski B., Maslak E., Zloch M., Railean-Plugaru V., Kłodzinska E., Pomastowski P. A new approach to identifying pathogens, with particular regard to viruses, based on capillary electrophoresis and other analytical techniques// Trends in Analytical Chemistry. 2021. №139. P.1-13 <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116250> (дата обращения: 01.02.2022)
4. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J., Xing F., Liu J., Yip C.C., Poon R.W. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A

- study of a family cluster// *Lancet*. 2020. №395. 514–523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9) (Дата обращения: 01.03.2021)
5. *Chen Z, Xu W, Ma W, Shi X, Li S, Hao M, Fang Y, Zhang L*. Clinical laboratory evaluation of COVID-19 // *Clinica Chimica Acta*. 2021. №519. P.172–182 <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.04.022> (Дата обращения: 13.12.2021)
6. *Chivte P., LaCasse Z., Seethi V. D. R., Bharti P., Bland J., Kadkol S.S., Gaillard E.R.* MALDI-ToF protein profiling as a potential rapid diagnostic platform for COVID-19 // *Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical Lab*. 2021. №21. P.31–41 <https://doi.org/10.1016/j.jmsacl.2021.09.001> (Дата обращения: 13.12.2021)
7. *Conti B.J., Leicht A.S., Kirchdoerfer R.N., Sussman M.R.* Mass spectrometric based detection of protein nucleotidylation in the RNA polymerase of SARS-CoV-2 // *Communications Chemistry*. 2021. №4. P.1-11 <https://doi.org/10.1038/s42004-021-00476-4> (Дата обращения: 13.12.2021)
8. *Costa J., Ferreira E.C., Santos C.* COVID-19, Chikungunya, Dengue and Zika Diseases: An Analytical Platform Based on MALDI-TOF MS, IR Spectroscopy and RT-qPCR for Accurate Diagnosis and Accelerate Epidemics Control // *Microorganisms*. 2021. №9. P.1-15 <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040708> (Дата обращения: 13.04.2021)
9. *Costa M.M., Martin H., Estellon B., Dupé F., Saby F., Benoit N., Tissot-Dupont H., Million M., Pradines B., Granjeaud S., Almeras L.* Exploratory Study on Application of MALDI-TOF-MS to Detect SARS-CoV-2 Infection in Human Saliva // *J. Clin. Med*. 2022. №11. P. 1-18 <https://doi.org/10.3390/jcm11020295> (Дата обращения: 06.04.2021)
10. *Deulofeu M., García-Cuesta E., Peña-Méndez E. M., Conde J. E., Jiménez-Romero O., Verdú E., Serrando M. T., Salvadó V., Boadas-Vaello P.* Detection of SARS-CoV-2 Infection in Human Nasopharyngeal Samples by Combining MALDI-TOF MS and Artificial Intelligence // *Frontiers in Medicine*. 2021. №8. P. 1-12 <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.661358> (Дата обращения: 19.01.2022)
11. *Feng H., Liu Y., Lv M., Zhong J.* A case report of COVID-19 with false negative RT-PCR test: Necessity of chest CT// *Japanese Journal of Radiology*. 2020. №38. P.409–410 <https://doi.org/10.1007/s11604-020-00967-9> (Дата обращения: 01.03.2021)
12. *Gong F., Wei H., Li Q., Liu L., Li B.* Evaluation and Comparison of Serological Methods for COVID-19 Diagnosis // *Frontiers Molecular Biosciences*. 2021. №8. P. 1-12 doi: 10.3389/fmolb.2021.682405 (Дата обращения: 13.12.2021)
13. *Gomila R.M., Martorell G., Fraile-Ribot P.A., Doménech-Sánchez A., Oliver M. A.A., García-Gasalla M., Albertí S.* Use of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time of-Flight Mass Spectrometry Analysis of Serum Peptidome to Classify and Predict Coronavirus Disease // *Open Forum Infectious Diseases*. 2021. №8. P.1-8 DOI: 10.1093/ofid/ofab222 (Дата обращения: 19.01.2022)
14. *Green K., Winter A., Dickinson R., Graziadio S., Wolff R., Mallett S., Allen A.J., Park E.B.* What tests could potentially be used for the screening, diagnosis and monitoring of COVID-19 and what are their advantages and disadvantages? 2020 [Электронный ресурс]. <https://www.cebm.net/covid-19/what-tests-could-potentially-be-used-for-the-screening-diagnosis-and-monitoring-of-covid-19-and-what-are-theiradvantages-and-disadvantages/>. (Дата обращения 9.02.22)
15. *Gurard-Levin Z.A., Liu C., Jekle A., Jaisinghani R., Ren S., Vandyck K., Jochmans D., Leysen P., Neyts J., Blatt L.M., Beigelman L., Symons J. A., Raboisson P., Scholle M.D., Deval J.* Evaluation of SARS-CoV-2 3C-like protease inhibitors using self-assembled monolayer desorption ionization mass spectrometry// *Antiviral Research*. 2020. №182. P. 1-11 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104924> (Дата обращения: 13.12.2021)
16. *Iles R.K., Zmuidinaite R., Iles J.K., Carnell G., Sampson A., Heeney J.L.* Development of a Clinical MALDI-ToF Mass Spectrometry Assay for SARS-CoV-2: Rational Design and Multi-Disciplinary Team Work // *Diagnostics*. 2020. №10. P. 1-15 doi:10.3390/diagnostics10100746 (Дата обращения: 06.04.2021)
17. *Ji T., Liu Z., Wang G., Guo X., Akbar khan S., Lai C., Chen H., Huang S., Xia S., Chen B., Jia H., Chen Y., Zhou Q.* Detection of COVID-19: A review of the current literature and future perspectives // *Biosensors and Bioelectronics*. 2020. №166. P. 1-18 <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112455> (Дата обращения: 06.04.2021)
18. *John Hopkins university coronavirus resource center* [Электронный ресурс] <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (Дата обращения: 20.04.2022)
19. *Lazari L.C., Ghilardi F.R., Fernandes L.R., Assis D.M., Nicolau J.C., Santiago V.F., Dalçóquio T.F., Angeli C. B, Bertolin A.J., Marinho C.R., Wrenger C., Durigon E.L., Siciliano R.F., Palmisano G.* Prognostic accuracy of MALDI-TOF mass spectrometric analysis of plasma in COVID-19 // *Life science alliance*. 2022. №4. P. 1-12 <https://doi.org/10.26508/lsa.202000946> (Дата обращения: 16.01.2022)
20. *Masters P.S.* Coronavirus genomic RNA packaging // *Virology*. 2019. №537. 198–207. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2019.08.031> (Дата обращения: 09.02.2022)
21. *Mahmud I., Garrett T. J.* Mass Spectrometry Techniques in Emerging Pathogens Studies: COVID-19 Perspectives // *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*. 2020. №31. P. 2013-2024 <https://dx.doi.org/10.1021/jasms.0c00238> (Дата обращения: 19.04.2021)
22. *Mann C., Downard K.M.* Evolution of SARS CoV-2 Coronavirus Surface Protein Investigated with Mass Spectrometry Based Phylogenetics // *Analytical Letters*. 2022. №55. P. 305 – 317 (Дата обращения: 19.01.2022)
23. *Nachtigall F.M., Pereira A., Trofymchuk O.S., Santos L.S.* Detection of SARS-CoV-2 in nasal swabs using MALDI-MS // *Nature Biotechnology*. 2020. №38. P. 1168–

- 1173 <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0644-7> (Дата обращения: 16.04.2021)
24. *Ribeiro da Silva S.J., Alves da Silva C.T., Guarines K.M., Mendes R.P., Pardee K., Kohl A., Pena L.* Clinical and Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2, the Virus Causing COVID-19 // *Infectious Diseases*. 2020. №6. P.2316-2336
<https://dx.doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00274> (Дата обращения: 09.02.2022)
25. *Rocca M.F., Zintgraff J.C., Dattero M.E., Santos L.S., Ledesma M., Vay C., Prieto M., Benedetti E., Avaro M., Russo M., Nachtigall F.M., Baumeister E.* A combined approach of MALDI-TOF mass spectrometry and multivariate analysis as a potential tool for the detection of SARS-CoV-2 virus in nasopharyngeal swabs // *Journal of Virological Methods*. 2020. №286. P. 1-7
<https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2020.113991> (Дата обращения: 16.04.2021)
26. *Rybicka M., Młosz E., Bielawski K. P.* Superiority of MALDI-TOF Mass Spectrometry over Real-Time PCR for SARS-CoV-2 RNA Detection // *Viruses*. 2021. №13. P. 1-11
<https://doi.org/10.3390/v13050730> (Дата обращения: 08.02.2022)
27. *SoRelle J.A., Patel K., Filkins L., Park J.Y.* Mass Spectrometry for COVID-19 // *Clinical chemistry*. 2020. №66. P. 1367–1368 DOI: 10.1093/clinchem/hvaa222 (Дата обращения: 16.03.2021)
28. *Tran A., Monreal I.A., Moskovets E., Aguilar H.C., Jones J.W.* Rapid Detection of Viral Envelope Lipids Using Lithium Adducts and AP-MALDI High-Resolution Mass Spectrometry // *J Am. Soc. Mass. Spectrom.* 2021. № 9. P. 2322-2333. doi: 10.1021/jasms.1c00058. (Дата обращения: 16.05.2021)
29. *Tran N.K., Howard T., Walsh R., Pepper J., Loegering J., Phinney B., Salemi M. R., Rashidi H.H.* Novel application of automated machine learning with MALDI-TOF MS for rapid high-throughput screening of COVID-19: a proof of concept // *Scientific Reports*. 2021. №11. P. 1-10
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-87463-w> (Дата обращения: 07.02.2022)
30. *Wan Q., Chen M., Zhang Z., Yuan Y., Wang H., Hao Y., Nie W., Wu L., Chen S.* Machine Learning of Serum Metabolic Patterns Encodes Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection // *Frontiers in Chemistry*. 2021. №9. P. 1-9 doi 10.3389/fchem.2021.746134 (Дата обращения: 19.01.2022)
31. *Wandernoth P., Kriegsmann K., Groh-Mohanu C., Daeumer M., Gohl P., Harzer O., Kriegsmann M., Kriegsmann J.* Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by Mass Spectrometry // *Viruses*. 2020. №12. P. 1-8 doi:10.3390/v12080849 (Дата обращения: 06.04.2021)
32. WHO Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Электронный ресурс]
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (Дата обращения: 20.04.2022)
33. WHO Kazakhstan COVID - Coronavirus Statistics - Worldometer. [Электронный ресурс]. 2020 г.
<https://covid19.who.int/region/euro/country/kz> (Дата обращения: 20.04.2022)
34. *Xie X., Zhong Z., Zhao W., Zheng, C.; Wang, F.; Liu, J.* Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing // *Radiology*. 2020. №296. P. 41-45.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343> (Дата обращения: 01.03.2021)
35. *Yan L., Yi J., Huang C., Zhang J., Fu S., Li Z., Lyu Q., Xu Y., Wang K., Yang H., Ma Q., Cui X., Qiao L., Sun W., Liao P.* Rapid Detection of COVID-19 Using MALDI-TOF-Based Serum Peptidome Profiling // *Analytical Chemistry*. 2021. №93. P. 4782-4787
<https://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04590> (Дата обращения: 13.04.2021)
36. *Younes N., Al-Sadeq D.W., AL-Jighefee H., Younes S., Al-Jamal O., Daas H. I., Yassine H. M., Nasrallah G.K.* Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 // *Viruses*. 2020. №12(582). P. 1-27. doi:10.3390/v12060582 (Дата обращения: 01.03.2021)
37. *Zhao F., Lu J., Lu B., Qin T., Wang X., Hou X., Meng F., Xu X., Li T., Zhou H., Zhang J., Kan B., Huang Y., Zhang Z., Xiaoa D.* A Novel Strategy for the Detection of SARS-CoV-2 Variants Based on Multiplex PCR-Mass Spectrometry Minisequencing Technology // *Microbiology Spectrum*. 2021. №9. 3. P.1-10
<https://doi.org/10.1128/Spectrum.01267-21> (Дата обращения: 13.12.2021)

Контактная информация:

Султанбекова Айдана Аскарровна - докторант PhD по специальности «Медицина» НАО "Медицинский Университет Караганды", г. Караганда, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 100000, г. Караганда, Проспект Шахтеров 31Б, 96.

E-mail: A.Sultanbekova@qmu.kz.

Телефон: 87715263120

Received: 05 August 2022 / Accepted: 27 September 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.006

UDC 616.98:578.834.1

POST – COVID SYNDROME. REVIEW

**Zhanar M. Zhumanbayeva¹, Altynai M. Dosbayeva¹, Ainur S. Krykpaeva¹,
Askar S. Serikbayev¹, Kuralai Sh. Amrenova¹, Alua M. Sharapiyeva¹,
Rynat N. Kudaibergenov¹, Konrad Juskiewicz², Sabit M. Zhussupov³**

¹ NCJSC “Semey medical university”, Semey, Republic of Kazakhstan;

² Medical University, Lublin, Poland;

³ Pavlodar branch of NCJSC «Semey Medical University», Pavlodar city, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction: Coronaviruses are important pathogens of humans and animals. At the end of 2019, a new coronavirus was identified as the cause of a group of pneumonia cases in Wuhan, a city in the Chinese province of Hubei. It spread rapidly, leading to an epidemic throughout China, followed by a global pandemic.

Objective: to analyze and systematize publications devoted to the study of clinical and laboratory markers of post-COVID syndrome.

Search strategy: literature search was carried out in the electronic databases PubMed, The Cochrane library, Google Scholar and e-library by keywords (COVID-19, markers of post-COVID syndrome, variants of SARS-CoV-2, long-term manifestations of COVID-19, post-COVID complications). Relevant papers reflecting the characteristics of the problem were accepted for description in the review.

Results: Long-term manifestations of COVID-19 include lesions from the respiratory, cardiovascular, renal, endocrine, reproductive, central nervous system, gastrointestinal tract and liver, as well as inflammatory, autoimmune and rheumatological complications, chronic pain, chronic fatigue. Psychiatric/emotional health and well-being suffers, which leads to a deterioration in the quality of life of patients.

Conclusions: It is extremely important to determine which patients are at risk and which will require long-term follow-up. There is a great need for strategies regarding screening processes, resource provision, approved care pathways, and multidisciplinary rehabilitation services.

Keywords: COVID-19, markers of post-COVID syndrome, variants of SARS-CoV-2, long-term manifestations of COVID-19, post-COVID complications.

Резюме

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Жанар М. Жуманбаева¹, Алтынай М. Досбаева¹, Айнур С. Крыкпаева¹,
Аскар С. Серикбаев¹, Куралай Ш. Амренова¹, Алуа М. Шарapieва¹,
Ринат Н. Кудайбергенов¹, Konrad Juskiewicz², Сабит М. Жусупов³**

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

² Медицинский университет, г. Люблин, Польша;

³ Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан.

Введение: Коронавирусы являются важными патогенами человека и животных. В конце 2019 года новый коронавирус был идентифицирован, как причина группы случаев пневмонии в Ухане, городе в китайской провинции Хубэй. Он быстро распространился, что привело к эпидемии по всему Китаю, за которой последовала глобальная пандемия.

Цель: проанализировать и систематизировать публикации, посвященные вопросам изучения клинико-лабораторных маркеров постковидного синдрома.

Стратегия поиска: поиск литературы был осуществлен в электронных базах PubMed, The Cochrane library, Google Scholar и e-library по ключевым словам (COVID-19, маркеры постковидного синдрома, варианты SARS-CoV-2, длительные проявления COVID-19, постковидные осложнения). Релевантные работы, отражающие характеристики проблемы были приняты для описания в обзоре.

Результаты: Длительные проявления COVID-19 включают поражения со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной, эндокринной, репродуктивной, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и печени, а также воспалительные, аутоиммунные и ревматологические осложнения, хроническую боль, хроническую

усталость. Психиатрическое/эмоциональное здоровье и благополучие страдает, что приводит к ухудшению качества жизни пациентов.

Выводы: Крайне важно определить, какие пациенты находятся в группе риска, а какие потребуют длительного наблюдения. Существует большая потребность в стратегиях в отношении процессов скрининга, предоставления ресурсов, утвержденных путей оказания помощи и многопрофильных реабилитационных услуг.

Ключевые слова: COVID-19, маркеры постковидного синдрома, варианты SARS-CoV-2, длительные проявления COVID-19, постковидные осложнения.

Түйіндеме

КОВИДТЕН КЕЙІНГІ СИНДРОМ. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

**Жанар М. Жуманбаева¹, Алтынай М. Досбаева¹, Айнур С. Крыкпаева¹,
Аскар С. Серикбаев¹, Куралай Ш. Амренова¹, Алуа М. Шарапиева¹,
Ринат Н. Кудайбергенов¹, Konrad Juskiewicz², Сабит М. Жусупов³**

¹ КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Медициналық Университет, Люблин қ., Польша;

³ «Семей Медицина университеті» КеАҚ Павлодар филиалы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

Кіріспе: Коронавирус адам мен жануарлар үшін басты қоздырғыш болып табылады. 2019 жылдың соңында коронавирустың жаңа түрі табылып, Қытайдың Хубэй провинциясының Ухань қаласында пневмония жағдайларының себебі ретінде анықталды. Ол тез арада таралып, бүкіл Қытайды эпидемияға, кейін жаһандық пандемияға әкелді.

Мақсаты: постковид синдромының клиникалық және зертханалық маркерлерін зерттеуге арналған басылымдарды талдау және жүйелеу.

Іздеу стратегиясы: әдебиеттерді іздеу PubMed, the Cochrane library, Google Scholar және e-library электронды базаларында түйін сөздер бойынша жүзеге асырылды (COVID-19, ковидтен кейінгі синдром маркерлері, SARS-CoV-2 нұсқалары, COVID-19 ұзақ көріністері, ковидтен кейінгі асқынулар). Шолуда сипаттау үшін мәселенің сипаттамаларын көрсететін релевантты жұмыстар қабылданды.

Нәтижелері: COVID-19 ұзақ мерзімді көріністеріне тыныс алу, жүрек-қан тамырлары, бүйрек, эндокриндік, репродуктивті, орталық жүйке жүйесінің, асқазан-ішек жолдары мен бауырдың зақымдануы, сонымен қатар қабыну, аутоиммунды және ревматологиялық асқынулар, созылмалы ауырсыну, созылмалы шаршау жатады. Психиатриялық / эмоционалды денсаулық пен әл-ауқат зардап шегеді, бұл науқастардың өмір сапасының нашарлауына әкеледі.

Қорытынды: Науқастардың қандай тобына қауіп төніп тұрғанын және қайсысы ұзақ бақылауды қажет ететінін анықтау өте маңызды. Скринингтік үрдістерге, ресурстармен қамтамасыз етуге, бекітілген көмек көрсету жолдарына және көпсалалы оңалту қызметтеріне қатысты стратегияларға үлкен қажеттілік бар.

Түйін сөздер: COVID-19, ковидтен кейінгі синдром маркерлері, SARS-CoV-2 нұсқалары, COVID-19 ұзақ көріністері, ковидтен кейінгі асқынулар.

Библиографическая ссылка:

Zhumanbayeva Zh.M., Krykpaeva A.S., Serikbayev A.S., Dosbayeva A.M., Amrenova K.Sh., Sharapiyeva A.M., Kudaibergenov R.N., Juskiewicz K., Zhussupov S.M. Post-COVID syndrome. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 45-51. doi 10.34689/SH.2022.24.5.006

Жуманбаева Ж.М., Крыкпаева А.С., Серикбаев А.С., Досбаева А.М., Амренова К.Ш., Шарапиева А.М., Кудайбергенов Р.Н., Juskiewicz K., Жусупов С.М. Постковидный синдром. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 5(Т.24). С. 45-51. doi 10.34689/SH.2022.24.5.006

Жуманбаева Ж.М., Крыкпаева А.С., Серикбаев А.С., Досбаева А.М., Амренова К.Ш., Шарапиева А.М., Кудайбергенов Р.Н., Juskiewicz K., Жусупов С.М. Ковидтен кейінгі синдром. Әдебиеттерге шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 5 (Т.24). Б. 45-51. doi10.34689/SH.2022.24.5.006

Introduction

Coronaviruses are important human and animal pathogens. At the end of 2019, a new coronavirus was identified as the cause of pneumonia in Wuhan, a city in Hubei province. It spread rapidly, followed by an epidemic throughout China, resulting in a global pandemic. In August 2020, the World Health Organization (WHO) designated COVID-19, which stands for Coronavirus Disease 2019

[70]. The virus that causes COVID-19 is designated severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); it was previously called 2019-nCoV.

Coronaviruses are enveloped positive-strand RNA viruses. Whole genome sequencing and phylogenetic analysis have shown that the coronavirus that causes COVID-19 is a beta-coronavirus of the same subgenus as severe acute respiratory syndrome (SARS) virus (as well as

several bat coronaviruses). The Coronavirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses has proposed designating the virus as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)[21].

The host receptor for SARS-CoV-2 cell entry is the same as for SARS-CoV, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)[69]. SARS-CoV-2 binds to ACE2 through the receptor-binding domain of the spike protein. Cellular protease TMPRSS2 is also important for entry into SARS-CoV-2 cells [25].

Objective: to analyze and systematize publications on the study of clinical and laboratory markers of post-COVID syndrome.

Search strategy: Literature search was carried out in the electronic databases PubMed, The Cochrane library, Google Scholar and e-library using keywords (COVID-19, markers of post-COVID syndrome, SARS-CoV-2 variants, long-term manifestations of COVID-19, post-COVID complications). The search depth was 12 years; however, more distant indexing dates were taken to characterize the evolution of diagnostics. Relevant papers reflecting the characteristics of the problem were accepted for description in the review.

Sources were selected according to the underlying context of the study. Preference was given to publications in peer-reviewed journals. At the first stage, a general array of articles was selected, from which the most relevant ones were filtered by keywords and context.

Inclusion Criteria: reports on randomized and cohort studies conducted on large populations, full versions of articles, dissertations, diagnostic protocols in Russian and English with open access. The search for information was carried out by keywords.

Exclusion Criteria: articles, abstracts and scientific publications describing individual cases, summaries of reports, personal messages and abstracts. During the search, 76 sources were found.

Research results and discussion

Post-COVID-19 syndrome, Long COVID, post-acute sequelae of COVID-19, PASC, chronic COVID syndrome, CCS, long-haul COVID [9, 71] — consequences of the novel coronavirus infection (COVID-19), in which up to 20% of people who have had a coronavirus infection suffer from long-term symptoms lasting up to 12 weeks and in 2.3% of cases longer [57, 72].

Postcovid syndrome is included in the International Classification of Diseases (ICD-10) [73], category code U09.9 Post-COVID-19 condition, unspecified, also including post-COVID condition [74].

Observational studies conducted among different populations (USA, Europe and Asia) have identified varying proportions of persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection. Early studies have provided evidence of persistent COVID effects reporting short-term outcomes spanning the post-acute phase (4–12 weeks) of COVID-19 [3, 10, 13, 38, 47, 50, 51, 75, 76], larger cohorts with longer follow-up periods (over 12 weeks) illustrating the multisystem manifestations of so-called “long-term” or “chronic” COVID [20, 26, 63].

Eight retrospective and four prospective studies examined the post-acute and long-term effects of COVID in various populations with respect to ethnicity,

inpatient/outpatient settings, disease severity (patients with mild, moderate, and severe COVID-19). Of these nine studies, the focus was on the post-acute phase, with a median follow-up of 32 days after discharge to 83 days (interquartile range 74–88) after hospitalization. Three studies provided data for 12 weeks with a mean follow-up ranging from 97 days (median, IQR 95–102) after discharge to 186 (IQR 175–199) after symptom onset.

The proportion of persistent symptoms varied significantly between studies. The highest proportion of post-acute COVID syndrome, 84.7%, was reported in an Italian study of 143 hospitalized patients, 20% of whom required non-invasive or invasive ventilation [51]. The most common symptoms were fatigue (53.1%), shortness of breath (43.4%), joint pain (27.3%), and chest pain (21.7%). A prospective UK study of 110 consecutive hospitalized patients reported a high proportion of persistent symptoms of 74% [3]. The most common symptoms were shortness of breath, excessive fatigue, and disability. The largest study reporting on post-acute COVID syndrome included 1409 patients admitted for home health care [76]. The most common symptoms included 42% pain, daily or constant, 84% shortness of breath with any exertion, 50% anxiety symptoms, and 47% confusion. Fatigue was the most common symptom reported in various studies, ranging from 30% to 72%, followed by shortness of breath, cough, confusion, memory loss, persistent pain, headache, joint pain (arthralgia), chest pain, anosmia, ageusia, palpitations, anxiety, depression, sleep problems, gastrointestinal symptoms, and hair loss.

In three studies (China and France), chronic or long-term COVID syndrome was reported: sleep problems - 23%, anxiety or depression - up to 29%, acute renal failure - in 13% of patients in the acute phase [26]. Another study including 538 patients (39% of them with critical or severe illness) showed that 49.6% of patients had at least one symptom during follow-up, with 28.3% reporting deterioration in physical condition or fatigue, 39% - difficulty breathing, 21.4% - shortness of breath, 14.1% - chest discomfort, 12.3% - pain, 7.1% - cough, 13% - cardiovascular complications, 23.6% - increased sweating and 18.6% alopecia [20].

Clearly, symptom reporting rates should be considered in terms of selection bias, as most of the studies were retrospective with small sample sizes and included hospitalized patients with varying severity of COVID-19. Future prospective population-based studies are needed to provide a reliable assessment of long-term COVID syndrome in the general population.

The lungs are the organ most likely to be seriously damaged by COVID-19 [1, 49]. Even in patients with mild symptoms, there may be lung involvement on computed tomography and persistent changes in lung function [15, 18, 23, 28, 49, 51, 56, 59, 63, 68]. Impaired lung function (restrictive disorders, reduced diffusing capacity, obstruction of small airways) were detected both early and later (2–12 weeks) after discharge [8, 19, 49, 56, 65, 66]. However, the most severe complication is pulmonary fibrosis (LF), and fibrotic changes are detected as early as 3 weeks after the onset of symptoms, regardless of the severity of the acute disease [28, 41, 42, 55, 60, 67]. LF has also been observed in severe illnesses caused by other coronaviruses (SARS

and Middle East respiratory syndrome) [32, 61]. Potential predictors of LF in COVID-19 include older age, severe disease, elevated D-dimer levels of lung disease, acute respiratory distress syndrome (ARDS), history of pulmonary or cardiovascular disease, prolonged mechanical ventilation, smoking, and chronic alcoholism.

There are several mechanisms that may be involved in acute and long-term injury after COVID-19, including injury associated with hypoxia and mechanical ventilation, tissue destruction due to uncontrolled release of cytokines and activation of the immune system, direct pneumocyte apoptosis due to ACE2 mediated viral invasion, surfactant inactivation, microvascular and thrombotic diseases, and endothelial dysfunction. An isolated decrease in diffusing capacity in a few patients also points to SARS-CoV-2-induced vascular injury; Pulmonary hypertension with or without evidence of thrombosis has been reported. Polymorphisms of ACE2, the entry receptor for SARS-CoV-2, may also predispose to lung injury after COVID-19. Although persistence of the virus in lung tissue is not thought to be the cause, persistence of virus-infected syncytia-forming cells may play a significant role. SARS-CoV-2 induced proinflammatory and profibrotic cytokines [64] are overproduced during acute and subacute COVID-19, while the homeostatic mechanisms of lung repair are deregulated, leading to the development of LF; antiviral interferons impair lung recovery, further increasing disease severity [35].

Accumulating evidence indicates that cardiac complications associated with COVID-19 may occur or persist weeks or months after infection resolves [5]. Among COVID-19 survivors, 5-29% complain of chest pain, shortness of breath, or palpitations after recovery, even 6 months after acute infection [26]. Late cardiac magnetic resonance (MRI) findings suggestive of subacute myocarditis have also been reported in COVID-19 [27, 39, 40, 45, 53]. Although persistence of SARS-CoV-2 in myocardial tissue or myocardial inflammation after recovery may explain these findings, histological data are lacking. After 24–71 days, MRI studies suggest the presence of inflammation or scarring of the myocardium in 15–60% of patients, even in those who had no symptoms or only mild symptoms of acute illness. These results correlated with troponin levels [45] and inflammatory markers such as C-reactive protein, leukocyte count, and procalcitonin, suggesting a role for inflammation in myocardial tissue abnormalities [47].

Late cardiovascular complications have been found in 80% of children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. Considering that other viral infections may exacerbate atherosclerotic events due to increased inflammatory and procoagulant load [46], these observations have led to the hypothesis that endothelial dysfunction may play a key role in the late cardiovascular complications of COVID-19, which is currently.

Despite the relative absence of studies investigating the long-term effects of SARS-CoV-2 on the cardiovascular system, existing evidence suggests an increased incidence of serious adverse cardiovascular events in recovered patients with COVID-19 after a median follow-up of 140 days [30]. In another study, consistent with previous data on

subacute complications, myocardial injury was detected in 30% of patients at 3 months of follow-up after COVID-19 infection. In addition, postural orthostatic tachycardia syndrome has been observed in recovered patients experiencing significant disability even 6–8 months after acute infection [4].

There is cumulative evidence that COVID-19 affects brain function and may exacerbate the course of neurodegenerative and neuroimmune processes or neurological manifestations of systemic and non-specific inflammatory effects [17, 24]. Global CNS dysfunction due to microglia activation, persistent neuroinflammation, neuroimmunity dysregulation, and hippocampal atrophy is well known in critical conditions (eg, sepsis) [12, 29, 58]. Prolonged stay in the intensive care unit, mechanical ventilation, prolonged exposure to sedatives, sepsis, systemic inflammation, pre-existing cognitive dysfunction, neurological injury, and delirium increase the risk of cognitive decline and neurological complications after ARDS [48, 54]. Long-term consequences in patients with early neurological complications such as encephalitis or stroke on the background of acute COVID-19 can lead to serious complications - lifelong disability requiring long-term rehabilitation [17, 22, 43]. In addition, immunomodulatory drugs, such as corticosteroids, used in the acute phase of COVID-19 often have CNS side effects, including cognitive and sleep disturbances, delirium, and psychiatric manifestations, although symptoms disappear after taking the drug [58]. The most common self-reported neurological symptoms following COVID-19 include headache, vertigo, dizziness, anosmia, ageusia, hypogeusia, dysgeusia, insomnia, memory impairment, and decreased ability to concentrate ("brain fog"). Less common late manifestations include ischemic stroke, intracranial hemorrhage, encephalitis, encephalopathy, seizures, peripheral neuropathies, and autoimmune acute demyelinating encephalomyelitis. CNS involvement is not specific to SARS-CoV-2, as several post-acute and prolonged neurological manifestations have been reported during pandemics of influenza and other coronaviruses (SARS, MERS). Direct neuroinvasion, neuronal damage secondary to tissue hypoxia or inflammation, local dysregulation of the cytokine network, and disruption of the integrity of the blood-brain barrier with subsequent transmigration of infected immune cells have been postulated as pathophysiological mechanisms underlying long-term neurological consequences after coronavirus infections [37, 62].

A retrospective cohort study of 236,379 US patients found that the estimated incidence of neurological or psychiatric diagnoses over the next 6 months after COVID-19 was approximately 33%, with 12% of patients newly diagnosed with neurological or psychiatric disorders. The estimated incidence was even higher, approximately 46%, in critically ill patients admitted to the intensive care unit. Interestingly, most diagnostic categories were more common in COVID-19 patients compared to influenza patients (prone to microthrombi and cerebral structural changes in the hippocampus, islets, and partial white matter) [34, 37, 43]. Not surprisingly, older patients are more prone to long-term neurocognitive complications. Parkinsonism-like symptomatology has been reported as a

late onset of influenza, SARS, and recently post-COVID-19 in elderly patients (probably due to a-synuclein accumulation and autoimmune cross-reaction caused by viral infections) [6, 11, 14]. There is concern that COVID-19 may provoke a new wave of neurodegenerative diseases in susceptible patients [43]. Whether COVID-19 predisposes to worsening of pre-existing chronic neurodegenerative brain conditions, or whether chronic consequences of COVID-19 are more common in these patients deserves further investigation [11, 37, 43].

In addition, isolated chronic central nerve dysfunction (SARS-CoV-2 can enter the CNS via the olfactory nerve), such as anosmia, dysgeusia, or ageusia, common early symptoms of acute COVID-19, may persist long after acute infection [12, 31, 33, 34], this is associated with higher bilateral volumes of gray matter in the olfactory cortex [34].

Diabetes mellitus (DM) is a well-known risk factor for severe acute COVID-19. SARS-CoV-2 induces a pro-inflammatory state [16], and cytokine storm is more common in diabetic patients [2], leading to pancreatic damage and hyperglycemia [2], which can be exacerbated by corticosteroids. Long-term follow-up is needed to assess late-onset DM in patients without such a history who develop hyperglycemia during the acute phase of COVID-19. The hidden effects of SARS-CoV-2 in the adrenal, thyroid/parathyroid, and pituitary glands are not well understood. Cases of subacute thyroiditis and the emergence of autoimmune diseases, including Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis, have been reported following COVID-19 [7, 36]. Home isolation during self-isolation can lead to low levels of vitamin D and impair immunity. Several patients have had abnormally low vitamin D levels and elevated parathyroid hormone levels 8 weeks after onset of COVID-19, which may also have a clinically significant impact on bone health [44, 52].

Conclusion.

It is critical to determine which patients are at risk and which will require long-term follow-up for long-term COVID-19. There is a great need for strategies around screening processes, resource provision, approved pathways of care and multidisciplinary rehabilitation services.

Authors' Contributions: All authors were equally involved in the research and writing of this article.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding: There is no financial support and sponsorship.

Publication Information: The results of this study have not been previously published in other journals and are not pending review by other publishers.

References:

1. Alharthy A. [et al.]. Residual Lung Injury in Patients Recovering From COVID-19 Critical Illness // Journal of Ultrasound in Medicine. 2021. № 9 (40). C. 1823–1838.
2. Apicella M. [et al.]. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes // The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2020. № 9 (8). C. 782–792.
3. Arnold D.T. [et al.]. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort // Thorax. 2021. № 4 (76). C. 399–401.

4. Ayoubkhani D. [et al.]. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study // BMJ. 2021. (372).

5. Bandyopadhyay D. [et al.]. COVID-19 Pandemic: Cardiovascular Complications and Future Implications // American Journal of Cardiovascular Drugs. 2020. № 4 (20). C. 311–324.

6. Boika A.V. A Post-COVID-19 Parkinsonism in the Future? // Movement Disorders. 2020. № 7 (35). C. 1094–1094.

7. Brancatella A. [et al.]. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020. № 7 (105). C. 2367–2370.

8. Cares-Marambio K. [et al.]. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis // Chronic Respiratory Disease. 2021. (18). C. 1–12.

9. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020. № 6 (324). C. 603–605.

10. Carvalho-Schneider C. [et al.]. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset // Clinical Microbiology and Infection. 2021. № 2 (27). C. 258–263.

11. Chaná-Cuevas P. [et al.]. The Potential Role of SARS-COV-2 in the Pathogenesis of Parkinson's Disease // Frontiers in Neurology. 2020. (11). C. 1044.

12. Chen X. [et al.]. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19 // Journal of Neurology. 2021. № 2 (268). C. 392–402.

13. Chopra V. [et al.]. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 // <https://doi.org/10.7326/M20-5661>. 2020. № 4 (174). C. 576–578.

14. Cohen M.E. [et al.]. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection // The Lancet Neurology. 2020. № 10 (19). C. 804–805.

15. Cramer G.A.G. [et al.]. Reduced maximal aerobic capacity after COVID-19 in young adult recruits, Switzerland, May 2020 // Eurosurveillance. 2020. № 36 (25). C. 2001542.

16. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease // Nature Reviews Immunology 2011 11:2. 2011. № 2 (11). C. 98–107.

17. Ellul M.A. [et al.]. Neurological associations of COVID-19 // The Lancet Neurology. 2020. № 9 (19). C. 767–783.

18. Fang Y. [et al.]. Pulmonary fibrosis in critical ill patients recovered from COVID-19 pneumonia: Preliminary experience // The American Journal of Emergency Medicine. 2020. № 10 (38). C. 2134–2138.

19. Frija-Masson J. [et al.]. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection // European Respiratory Journal. 2020. № 2 (56).

20. Garrigues E. [et al.]. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19 // Journal of Infection. 2020. № 6 (81). C. e4–e6.

21. Gorbalenya A.E. [et al.]. The species Severe acute

respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 // *Nature microbiology*. 2020. № 4 (5). C. 536–544.

22. *Gutiérrez Amezcua J.M. [et al.]*. COVID-19-Induced Neurovascular Injury: a Case Series with Emphasis on Pathophysiological Mechanisms // *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020. № 11 (2). C. 2109–2125.

23. *Halpin S.J. [et al.]*. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation // *Journal of Medical Virology*. 2021. № 2 (93). C. 1013–1022.

24. *Hascup E.R., Hascup K.N.* Does SARS-CoV-2 infection cause chronic neurological complications? // *GeroScience* 2020 42:4. 2020. № 4 (42). C. 1083–1087.

25. *Hoffmann M. [et al.]*. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // *Cell*. 2020. № 2 (181). C. 271–280.e8.

26. *Huang C. [et al.]*. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *The Lancet*. 2021. № 10270 (397). C. 220–232.

27. *Huang L. [et al.]*. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging // *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020. № 11 (13). C. 2330–2339.

28. *Huang W. [et al.]*. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19 // *Journal of Infection*. 2021. № 2 (82). C. e5–e7.

29. *Iwashyna T.J. [et al.]*. Long-term Cognitive Impairment and Functional Disability Among Survivors of Severe Sepsis // *JAMA*. 2010. № 16 (304). C. 1787–1794.

30. *Johansson M. [et al.]*. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience // *JACC: Case Reports*. 2021. № 4 (3). C. 573–580.

31. *Kosugi E.M. [et al.]*. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19 // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2020. № 4 (86). C. 490–496.

32. *Lau S.K.P. [et al.]*. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: Implications for pathogenesis and treatment // *Journal of General Virology*. 2013. № PART 12 (94). C. 2679–2690.

33. *Leung T.Y.M. [et al.]*. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review // *Emerging Microbes and Infections*. 2020. № 1 (9). C. 2190–2199.

34. *Lu Y. [et al.]*. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study: A brief title: Cerebral Changes in COVID-19 // *EclinicalMedicine*. 2020. (25). C. 100484.

35. *Major J. [et al.]*. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection // *Science*. 2020. № 6504 (369). C. 712–717.

36. *Mateu-Salat M., Urgell E., Chico A.* SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19 // *Journal of Endocrinological Investigation* 2020 43:10. 2020. № 10 (43). C. 1527–1528.

37. *Miners S., Kehoe P.G., Love S.* Cognitive impact of

COVID-19: looking beyond the short term // *Alzheimer's Research & Therapy* 2020 12:1. 2020. № 1 (12). C. 1–16.

38. *Moreno-Pérez O. [et al.]*. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study // *Journal of Infection*. 2021. № 3 (82). C. 378–383.

39. *Ng M.Y. [et al.]*. Patients Recovered From COVID-19 Show Ongoing Subclinical Myocarditis as Revealed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging // *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020. № 11 (13). C. 2476–2478.

40. *Nguyen Y. [et al.]*. Virus detection and semiquantitation in explanted heart tissues of idiopathic dilated cardiomyopathy adult patients by use of PCR coupled with mass spectrometry analysis // *Journal of Clinical Microbiology*. 2013. № 7 (51). C. 2288–2294.

41. *Ojo A.S. [et al.]*. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies // *Pulmonary Medicine*. 2020. (2020).

42. *Pan F. [et al.]*. Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Radiology*. 2020. № 3 (295). C. 715–721.

43. *Paterson R.W. [et al.]*. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings // *Brain*. 2020. № 10 (143). C. 3104–3120.

44. *Pizzini A. [et al.]*. Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19—A Prospective Analysis from the CovILD Registry // *Nutrients* 2020, Vol. 12, Page 2775. 2020. № 9 (12). C. 2775.

45. *Puntmann V.O. [et al.]*. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiology*. 2020. № 11 (5). C. 1265–1273.

46. *Rajpal S. [et al.]*. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection // *JAMA Cardiology*. 2021. № 1 (6). C. 116–118.

47. *Raman B. [et al.]*. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge // *EclinicalMedicine*. 2021. (31). C. 100683.

48. *Rathore F.A., Ilyas A.* Post-Intensive Care Syndrome and COVID-19: Crisis After a Crisis? // *Heart, Lung and Circulation*. 2020. № 12 (29). C. 1893–1894.

49. *Richardson S. [et al.]*. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area // *JAMA*. 2020. № 20 (323). C. 2052–2059.

50. *Rosales-Castillo A., García de los Ríos C., Mediavilla García J.D.* Persistencia de manifestaciones clínicas tras la infección COVID-19: importancia del seguimiento // *Medicina Clínica*. 2021. № 1 (156). C. 35–36.

51. *Saloner B. [et al.]*. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 // *JAMA*. 2020. № 6 (324). C. 603–605.

52. *Salvio G. [et al.]*. Bone Metabolism in SARS-CoV-2 Disease: Possible Osteoimmunology and Gender Implications // *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2020. № 4 (18). C. 51–57.

53. *Sardari A. [et al.]*. Myocarditis detected after COVID-19 recovery // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2021. № 1 (22). C. 131–132.

54. *Sasannejad C., Ely E.W., Lahiri S.* Long-term

cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: A review of clinical impact and pathophysiological mechanisms // *Critical Care*. 2019. № 1 (23). С. 1–12.

55. Schwensen H.F. [et al.]. Fatal pulmonary fibrosis: a post-COVID-19 autopsy case // *Journal of Clinical Pathology*. 2021. № 6 (74). С. 400–402.

56. Shah A.S. [et al.]. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations // *Thorax*. 2021. № 4 (76). С. 402–404.

57. Sudre C.H. [et al.]. Attributes and predictors of long COVID // *Nature medicine*. 2021. № 4 (27). С. 626–631.

58. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020. (87). С. 34–39.

59. Valent A. [et al.]. Three-month quality of life in survivors of ARDS due to COVID-19: A preliminary report from a French academic centre // *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2020. № 6 (39). С. 740–741.

60. Wei J. [et al.]. WITHDRAWN: Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge // *Clinical Imaging*. 2020.

61. Wong C.K. [et al.]. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome // *Clinical and Experimental Immunology*. 2004. № 1 (136). С. 95–103.

62. Wu Y. [et al.]. Nervous system damage after COVID-19 infection: Presence or absence? // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020. (87). С. 55.

63. Xiong Q. [et al.]. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study // *Clinical Microbiology and Infection*. 2021. № 1 (27). С. 89–95.

64. Xu J. [et al.]. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis // *Respiratory Research*. 2020. № 1 (21). С. 1–12.

65. You J. [et al.]. Anormal pulmonary function and

residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge // *Journal of Infection*. 2020. № 2 (81). С. e150–e152.

66. Yu M. [et al.]. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia // *Korean Journal of Radiology*. 2020. № 6 (21). С. 746–755.

67. Zhang C. [et al.]. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19 // *Journal of Medical Virology*. 2021. № 3 (93). С. 1378–1386.

68. Zhao Y. miao [et al.]. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery // *EClinicalMedicine*. 2020. (25). С. 100463.

69. Zhou P. [et al.]. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. 2020. № 7798 (579). С. 270–273.

70. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.

71. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. PMID: 33555768.

72. Post-COVID Syndrome: What Should You Do If You Have Lingering COVID-19 Symptoms? | Houston Methodist On Health. <https://www.houstonmethodist.org/global/why-choose-houston-methodist/blog/2020/nov/post-covid-syndrome-what-should-you-do-if-you-have-lingering-covid-19-symptoms/>

73. World Health Organization. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/>. Accessed March 28, 2020.

74. ICD 10 - 10th revision of the International Classification of Diseases. <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd10.htm>.

Контактная информация:

Жуманбаева Жанар Махмутовна – доктор PhD, заведующая кафедрой сестринского дела НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Богембайулы 32-30,

E-mail: Zhanar.zh_79@mail.ru

тел. +7 775 980 32 08

Получена: 06 июня 2022 / Принята: 26 сентября 2022 / Опубликовано online: 31 октября 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.007

УДК 616.24-002-07:578.834.1 (574.41)

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДИВШИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ В УСЛОВИЯХ ИНФЕКЦИОННОГО СТАЦИОНАРА Г.СЕМЕЙ

Дархан М. Кайралинов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9906-0075>

Айгуль М. Токешева², <https://orcid.org/0000-0003-0651-7943>

Ардак Н. Жумагалиева², <https://orcid.org/0000-0003-2128-6207>

Асем К. Мусайнова², <https://orcid.org/0000-0002-0243-0456>

Жанара Б. Ибраева², <https://orcid.org/0000-0001-7298-7869>

Зарина К. Нуралина², <https://orcid.org/0000-0001-9390-4794>

¹ Поликлиника № 1, г. Семей, г. Семей, Республика Казахстан;

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

Резюме

Введение. На протяжении последних лет объектом пристального изучения многих исследователей является коронавирусная инфекция. Изучаемая инфекция может иметь как бессимптомное или легкое, так и выраженное клиническое течение с развитием внебольничной пневмонии.

Цель: Изучение клинико-диагностических особенностей COVID-19- ассоциированной пневмонии у пациентов, находившихся на лечении в условиях инфекционного стационара г. Семей.

Методы: Проведен ретроспективный анализ данных выписных эпикризов 70 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19-ассоциированной пневмонии. Проанализированы половозрастная структура, клиническая симптоматика, преморбидный фон, данные лабораторно-инструментальных исследований.

Результаты: Исследование показало, что основными клиническими симптомами COVID-19-ассоциированной пневмонии являются слабость, кашель, одышка, повышение температуры тела. Среди сопутствующей соматической патологии отмечены артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологическая патология. При оценке лабораторных показателей на момент госпитализации наблюдались повышение уровня лейкоцитов (62,9%) и СОЭ (52,9%), понижение количества лимфоцитов (37,1%), повышение уровня С-реактивного белка (90%), аланинаминотрансферазы (65,7%), аспартатаминотрансферазы (45,7%). С прогрессированием тяжести пневмонии уровень С-реактивного белка повышался, при этом обнаружены статистически значимые различия в уровне С-реактивного белка в зависимости от тяжести заболевания ($p < 0,001$). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки и средостения, главными диагностическими критериями COVID-19-ассоциированной пневмонии явилось двустороннее полисегментарное поражение легочной ткани в виде участков инфильтративных затемнений по типу «матового стекла», имеющих склонность к консолидации при тяжелой форме заболевания.

Выводы: Клиническая картина при COVID-19-ассоциированной пневмонии характеризуется неспецифичностью клинических проявлений с доминирующим преобладанием респираторных симптомов в виде одышки и кашля, а также гипертермии и слабости. Диагностическую значимость имеет повышение С-реактивного белка, уровень которого возрастает по мере прогрессирования заболевания, и наличие на компьютерных томограммах легких участков инфильтративных затемнений, имеющих склонность к консолидации при тяжелой форме пневмонии.

Ключевые слова: COVID-19-пневмония, кашель, одышка, компьютерная томография, С-реактивный белок.

Abstract

CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF THE COURSE OF COVID-19-ASSOCIATED PNEUMONIA IN PATIENTS TREATED IN AN INFECTIOUS HOSPITAL IN SEMEY

Darkhan M. Kairalinov¹, <https://orcid.org/0000-0002-9906-0075>

Aigul M. Tokesheva², <https://orcid.org/0000-0003-0651-7943>

Ardak N. Zhumagalieva², <https://orcid.org/0000-0003-2128-6207>

Asem K. Musainova², <https://orcid.org/0000-0002-0243-0456>

Zhanara B. Ibrayeva², <https://orcid.org/0000-0001-7298-7869>

Zarina K. Nuralina², <https://orcid.org/0000-0001-9390-4794>

¹ Polyclinic No. 1 of Semey c., Semey c., Republic of Kazakhstan;

² NCJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan.

Introduction. Over the past years, the object of close study of many researchers is coronavirus infection. The infection under study may have both asymptomatic or mild and pronounced clinical course with the development of community-acquired pneumonia.

Objective: Study of clinical and diagnostic features of COVID-19-associated pneumonia in patients treated in the infectious diseases hospital of Semey.

Methods: A retrospective analysis of the data of discharge epicrisises of 70 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19-associated pneumonia was carried out. The sex and age structure, clinical symptoms, premorbid background, laboratory and instrumental data were analyzed.

Results: The study showed that the main clinical symptoms of COVID-19-associated pneumonia are weakness, cough, shortness of breath, fever. Concomitant somatic pathology included hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, oncological pathology. Laboratory assessments at the time of hospitalization showed an increase in white blood cell (62.9%) and ESR (52.9%), a decrease in lymphocyte count (37.1%), an increase in C-reactive protein (90%), alanine aminotransferase (65.7%), and aspartate aminotransferase (45.7%). With the progression of pneumonia severity, the level of C-reactive protein increased, while statistically significant differences in the level of C-reactive protein were found depending on the severity of the disease ($p < 0.001$). According to computed tomography of the chest and mediastinal organs, the main diagnostic criteria for COVID-19-associated pneumonia were bilateral polysegmental damage to the lung tissue in the form of areas of infiltrative darkening of the "ground-glass" type, which have a tendency to consolidate in severe form of the disease.

Conclusions: The clinical picture in COVID-19-associated pneumonia is characterized by non-specific clinical manifestations with a dominant predominance of respiratory symptoms in the form of shortness of breath and cough, as well as hyperthermia and weakness. Diagnostic significance is the increase in C-reactive protein, the level of which increases as the disease progresses, and the presence of infiltrative darkening sites on computer tomograms of the lungs, which have a tendency to consolidate in severe pneumonia.

Key words: COVID-19-pneumonia, cough, shortness of breath, computed tomography, C-reactive protein.

Түйіндеме

СЕМЕЙ ҚАЛАСЫНЫҢ ИНФЕКЦИЯЛЫҚ СТАЦИОНАРЫ ЖАҒДАЙЫНДА ЕМДЕЛІП ЖАТҚАН ПАЦИЕНТТЕРДЕ COVID-19-ПНЕВМОНИЯНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ-ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Дархан М. Кайралинов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9906-0075>

Айгуль М. Токешева², <https://orcid.org/0000-0003-0651-7943>

Ардак Н. Жумагалиева², <https://orcid.org/0000-0003-2128-6207>

Асем К. Мусайнова², <https://orcid.org/0000-0002-0243-0456>

Жанара Б. Ибраева², <https://orcid.org/0000-0001-7298-7869>

Зарина К. Нуралина², <https://orcid.org/0000-0001-9390-4794>

¹ Семей қаласының № 1 емханасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Соңғы жылдары коронавирустық инфекция көптеген зерттеушілердің зерттеу объектісі болып табылады. Зерттелетін инфекция симптомсыз да, жеңіл түрде де болуы мүмкін, сонымен қатар ауруханадан тыс пневмонияның дамуымен айқын клиникалық ағымы да болуы мүмкін.

Мақсаты: Семей қаласының инфекциялық стационары жағдайында емделіп жатқан пациенттерде COVID-19-пневмонияның клиникалық - диагностикалық ерекшеліктерін зерттеу.

Зерттеу әдістері: Covid-19 - пневмония диагнозы расталған 70 пациенттің шығару эпикриздерінің деректеріне ретроспективті талдау жүргізілді. Жыныстық және жас құрылымы, клиникалық симптомдары, преморбидтік фон, зертханалық-аспаптық зерттеулер деректері талданды.

Нәтижелер: Зерттеу көрсеткендей, COVID-19-пневмонияның негізгі клиникалық белгілері әлсіздік, жөтел, енгіту, дене температурасының көтерілуі. Қатар жүретін соматикалық патологиялардың ішінде артериялық гипертензия, жүректің ишемиялық ауруы, қант диабеті, өкпенің созылмалы обструктивті ауруы, онкологиялық патологиялар да бар. Емдеу кезіндегі зертханалық көрсеткіштерді бағалау барысында лейкоциттер деңгейінің жоғарылауы (62,9%) және ЭТЖ (52,9%), лимфоциттер санының төмендеуі (37,1%), С-реактивті ақуыз деңгейінің жоғарылауы (90%), аланинаминотрансфераза (65,7%), аспартатаминотрансфераза (45,7%) байқалды. Пневмония ауырлығы жоғарлаған сайын С-реактивті ақуыз деңгейі жоғарылады, аурудың ауырлығына байланысты С-реактивті ақуыз деңгейінде статистикалық айтарлықтай айырмашылықтар анықталды ($P < 0,001$). Кеуде қуысы мен көкірек мүшелерінің компьютерлік томографиясына сәйкес, COVID-19 - пневмонияның негізгі диагностикалық критерийлері

аурудың ауыр түрі кезінде шоғырлануға бейім "күңгірт шыны" типі бойынша инфильтративті қараю аймақтары түрінде өкпе тінінің екі жақты полисегментарлық зақымдануы болды.

Қорытындылар: COVID-19-пневмонияның клиникалық көрінісі өнтігу және жөтел, сондай-ақ гипертермия мен әлсіздік түріндегі респираторлық симптомдардың басым болуымен спецификалық емес клиникалық көріністермен сипатталады. С-реактивті ақуыздың жоғарылауының диагностикалық маңызы бар, оның деңгейі аурудың өршуіне қарай артады және пневмонияның ауыр түрінде шоғырлануға бейім өкпе аймағының компьютерлік томограммаларында инфильтративті қараю болады.

Түйінді сөздер: COVID-19-пневмония, жөтел, өнтігу, компьютерлік томография, С-реактивті ақуыз.

Библиографическая ссылка:

Кайралинов Д.М., Токешева А.М., Жумагалиева А.Н., Мусайнова А.К., Ибраева Ж.Б., Нуралина З.К. Клинико-диагностические особенности COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов, находившихся на лечении в условиях инфекционного стационара г.Семей // Наука и Здравоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 52-59. doi 10.34689/SH.2022.24.5.007

Kairalinov D.M., Tokesheva A.M., Zhumagalieva A.N., Musainova A.K., Ibrayeva Zh.B., Nuralina Z.K. Clinical and diagnostic features of the course of COVID-19-associated pneumonia in patients treated in an infectious hospital in Semey // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 52-59. doi 10.34689/SH.2022.24.5.007

Кайралинов Д.М., Токешева А.М., Жумагалиева А.Н., Мусайнова А.К., Ибраева Ж.Б., Нуралина З.К. Семей қаласының инфекциялық стационары жағдайында емделіп жатқан пациенттерде COVID-19-пневмонияның клиникалық-диагностикалық ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5 (Т.24). Б. 52-59. doi 10.34689/SH.2022.24.5.007

Введение

На протяжении последних лет объектом пристального изучения многих исследователей является коронавирусная инфекция (КВИ). По официальной статистике, количество заболевших КВИ во всех странах мира составляет более 462 млн человек [3]. Лидирующие позиции занимают США, Индия, Бразилия. Казахстан находится на 48-м месте по количеству зараженных. При этом в тройку лидеров по количеству случаев выявления КВИ входят города Астана, Алматы и Карагандинская область [2]. Изучаемая инфекция может иметь как бессимптомное или легкое, так и выраженное клиническое течение с развитием внебольничной пневмонии, дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, инфекционно-токсического шока. Высокий риск выраженной клинической формы КВИ наблюдается в возрасте старше 60 лет, а также при наличии в анамнезе сопутствующей патологии: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы, сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической болезни почек (ХБП), онкологических заболеваний [5,10,13].

Целью нашего исследования является изучение клинико-диагностических особенностей COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов, находившихся на лечении в условиях инфекционного стационара г. Семей.

Материал и методы исследования. Материалом исследования являются данные выписных эпикризов пациентов с положительным результатом ПЦР РНК SARS CoV-2, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию и проходивших лечение в условиях инфекционного стационара г.Семей. При ретроспективном анализе выписных эпикризов (период с октября 2020г. по март 2021г. включительно) отобраны 70 пациентов, прикрепленных к КГП на ПХВ «Поликлиника № 1 города Семей» УЗ ВКО. Изучалась клиническая симптоматика; наличие сопутствующей патологии; данные лабораторных показателей:

уровень в крови лейкоцитов, лимфоцитов, С-реактивного белка (СРБ), печеночных трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатамино-трансферазы (АСТ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ); заключения компьютерной томографии органов грудной клетки и средостения (КТ ОГК и средостения).

Критериями отбора участников в исследовании явились: положительный результат ПЦР РНК SARS CoV-2 и наличие пневмонии, подтвержденной КТ ОГК, возраст пациентов – 20-84 лет. **Критерии исключения:** возраст менее 20 лет и 85 лет и старше; отрицательный и сомнительный результат ПЦР РНК SARS CoV-2.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0 Для анализа количественных данных использовались непараметрические методы статистики, для анализа качественных данных – χ^2 Пирсона, критерий Фишера. Уровень статистической значимости определялся при $P < 0,05$.

Результаты. Проанализированы данные 70 пациентов с COVID-19- ассоциированной пневмонией. У 12 из них (17,2%) заболевание протекало в легкой форме. Средняя степень тяжести заболевания наблюдалась у 40 пациентов (57,1%). Тяжелое течение пневмонии отмечалось у 18 пациентов (25,7%). Средний возраст пациентов составил 60 лет (54; 65). Статистически значимых различий возраста от половой принадлежности не выявлено ($p=0,544$). На рисунке 1 отражены показатели частоты клинических симптомов у пациентов. Из представленных на рисунке данных следует, что наиболее часто встречающимися симптомами были: слабость (87,1%), кашель (84,3%), одышка (82,8%), повышение температуры тела (75,7%). Реже пациенты отмечали снижение аппетита (30%), боли в грудной клетке (22,8%), головную боль (18,5%). Наиболее редко наблюдались нарушение обоняния и вкуса (10%), боль и першение в горле (8,6%), миалгия и артралгия (8,6%), утомляемость (5,7%), жажда (4,3%), заложенность носа (2,9%).

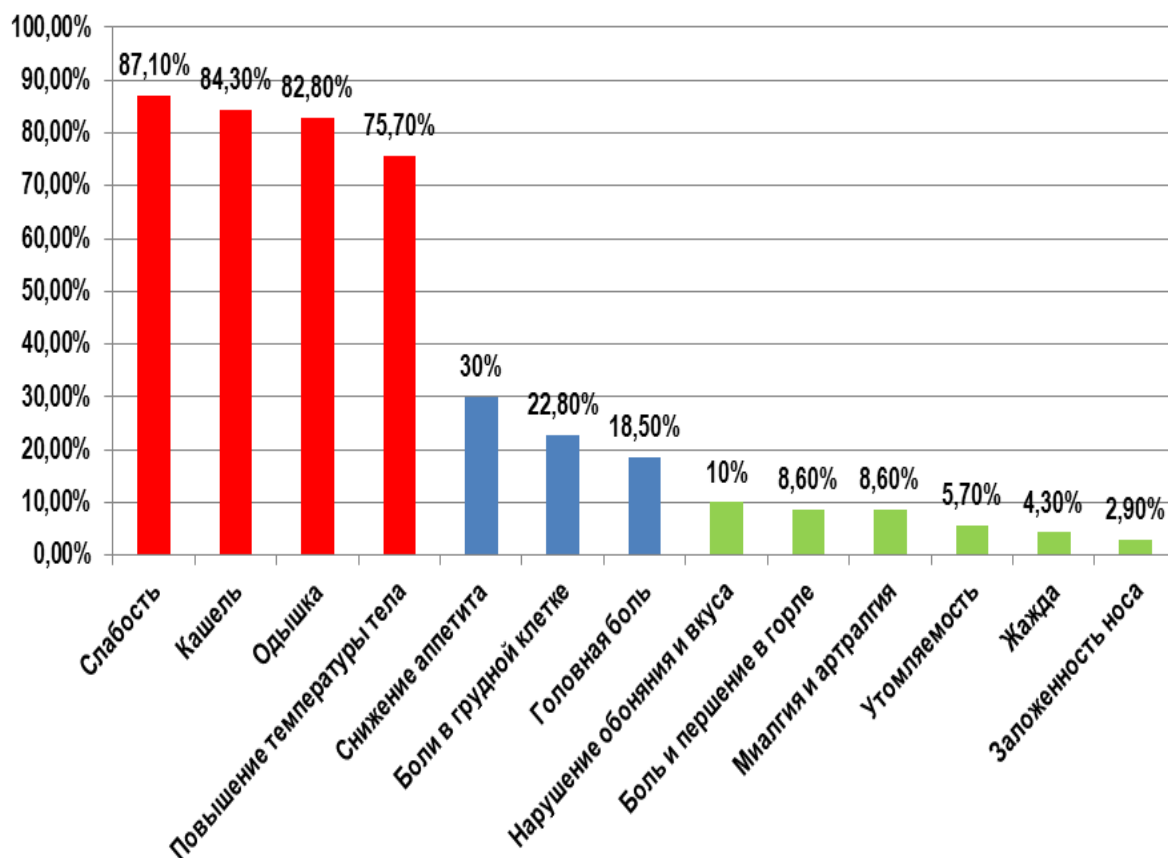


Рисунок 1. Частота клинических симптомов у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.
(Figure 1. Incidence of clinical symptoms in patients with COVID-19-associated pneumonia).

Таблица 1.

Характеристика показателей клинических данных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.
(Table 1. Characteristics of clinical data scores of patients with COVID-19-associated pneumonia).

Признаки	Все пациенты (n=70)	Легкая степень (n=12)	Средняя степень (n=40)	Тяжелая степень (n=18)	P
Возраст, лет	60 (54; 65)	59 (48; 64)	60 (55; 65)	59 (53; 69)	0,914
Пол:	мужской, n (%)	6 (50,0)	17 (42,5)	10 (55,6)	0,639
	женский, n (%)	37 (52,9)	6 (50,0)	23 (57,5)	
Клинические симптомы:					
Слабость, n (%)	61 (87,1)	10 (83,3)	33 (82,5)	18 (100,0)	0,207
Кашель, n (%)	59 (84,3)	8 (66,7)	35 (87,5)	16 (88,9)	0,502
Одышка, n (%)	58 (82,8)	8 (66,7)	34 (85,0)	16 (88,9)	0,246
Повышение температуры тела, n (%)	53 (75,7)	8 (66,7)	33 (82,5)	12 (66,7)	0,311
Снижение аппетита, n (%)	21 (30,0)	4 (33,3)	9 (22,5)	8 (44,4)	0,192
Боли в грудной клетке, n (%)	16 (22,8)	3 (25,0)	8 (20,0)	5 (27,8)	0,793
Головная боль, n (%)	13 (18,5)	3 (25,0)	6 (15,0)	4 (22,2)	0,662
Нарушение обоняния и вкуса, n (%)	7 (10,0)	2 (16,7)	3 (7,5)	2 (11,1)	0,639
Боль и першение в горле, n (%)	6 (8,6)	3 (25,0)	2 (5,0)	1 (5,5)	0,082
Миалгия, артралгия, n (%)	6 (8,6)	1 (8,3)	2 (5,0)	3 (16,7)	0,340
Утомляемость, n (%)	4 (5,7)	1 (8,3)	1 (2,5)	2 (5,5)	0,388
Жажда, n (%)	3 (4,3)	-	2 (5,0)	1 (5,5)	0,720
Заложенность носа, n (%)	2 (2,9)	1 (8,3)	-	1 (5,5)	0,229
Сопутствующие заболевания:					
Артериальная гипертензия, n	44 (62,9)	4 (33,3)	27 (67,5)	13 (72,2)	0,063
ИБС, n (%)	28 (40)	3 (25,0)	19 (47,5)	6 (46,1)	0,302
Сахарный диабет, n (%)	16 (22,9)	2 (16,7)	10 (25,0)	4 (30,8)	0,465
ХОБЛ, n (%)	15 (21,4)	1 (8,3)	9 (22,5)	5 (38,5)	0,432
Онкологические заболевания, n (%)	5 (7,1)	1 (8,3)	2 (5,0)	2 (15,4)	0,694
Бронхиальная астма, n (%)	1 (1,4)	1 (8,3)	-	-	0,086
ХБП, n (%)	1 (1,4)	-	1 (2,5)	-	0,684

В таблице 1 представлена характеристика по половозрастному составу, клинической симптоматике и наличию сопутствующих заболеваний в зависимости от тяжести пневмонии. Средний возраст пациентов с легкой формой заболевания достигал 59 лет (48; 64), со средней степенью тяжести – 60 лет (55; 65), с тяжелой формой – 59 лет (53; 69), $p=0,914$. С одинаковой частотой выявлено заболевание в легкой форме у лиц мужского и женского пола, причем тяжелая форма пневмонии чаще отмечена у мужчин, но статистически значимых различий не выявлено ($p=0,639$). Наиболее часто встречающиеся клинические симптомы (слабость, кашель, одышка, повышение температуры тела) также превалировали при любой форме заболевания, но при тяжелой клинической форме пневмонии частота респираторных симптомов была более высокой. Статистически значимой разницы в частоте указанных симптомов в зависимости от тяжести заболевания не было. Среди сопутствующей патологии у пациентов следует отметить артериальную гипертензию, ИБС, сахарный диабет, ХОБЛ. На диспансерном учете состояли 5 пациентов по поводу онкологического заболевания, по 1 пациенту по поводу бронхиальной астмы и ХБП.

При анализе лабораторных показателей крови на момент госпитализации пациентов содержание лейкоцитов составило $10 \times 10^9/\text{л}$ крови (7; 13),

повышаясь до $12 \times 10^9/\text{л}$ крови (10; 17) при тяжелой форме пневмонии. У 44 пациентов (62,9%) отмечался повышенный уровень лейкоцитов.

Показатель лимфоцитов достиг 18% (11,4; 23,3) с тенденцией к уменьшению с прогрессированием заболевания, составляя при тяжелой форме 14,2% (8; 19,4). У 26 пациентов (37,1%) содержание лимфоцитов было снижено. Значение СОЭ составило 18мм/ч (8; 30). В 52,9% случаев СОЭ превышала нормативного значения. Показатель СРБ достиг 42 мг/л (18; 91), при этом с прогрессированием тяжести пневмонии уровень СРБ заметно увеличивался ($p<0,001$), достигая 116 мг/л (47; 150) при тяжелой форме пневмонии. У 63 пациентов (90%) на момент госпитализации зафиксировано повышение СРБ в крови, что подтверждает наличие активного воспалительного процесса в легких.

Показатель АЛТ составил 45 МЕ/л (27; 72) с тенденцией к увеличению при тяжелой форме до 53 МЕ/л (42; 123). У 46 больных (65,7%) зафиксировано повышение АЛТ в крови. Уровень АСТ в крови составил 30 МЕ/л (21; 44). У 32 пациентов (45,7%) имелось повышение АСТ в крови. Одновременное повышение уровня АЛТ и АСТ в крови отмечено у 30 пациентов (42,8%). В таблице 2 отражены лабораторные показатели крови пациентов на момент госпитализации в зависимости от тяжести заболевания.

Таблица 2.

Данные лабораторных показателей пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

(Table 2. Laboratory data of patients with COVID-19-associated pneumonia).

Показатель	Все пациенты (n=70)	Легкая степень (n=12)	Средняя степень (n=40)	Тяжелая степень (n=18)	P
Лейкоциты, ($\times 10^9/\text{л}$) /диапазон нормы: 4-9/	10 (7; 13)	9 (6; 13)	10 (7; 12)	12 (10; 17)	0,052
Лимфоциты, (%) /диапазон нормы: 15-40/	18 (11,4; 23,3)	21,05 (16,5; 23,5)	19,05 (11,7; 24,25)	14,2 (8,0; 19,4)	0,084
СОЭ, мм/ч /диапазон нормы: 2-15/	18 (8; 30)	21,05 (16,5; 23,5)	19,05 (11,7; 24,25)	14,2 (8,0; 19,4)	0,149
СРБ, мг/л /диапазон нормы: не более 5/	42 (18; 91)	18 (5; 45)	32 (19; 65)	116 (47; 150)	<0,001
АЛТ, МЕ/л /диапазон нормы: не выше 45/	45 (27; 72)	40 (29; 61)	44 (24; 68)	53 (42; 123)	0,187
АСТ, МЕ/л /диапазон нормы: не выше 35/	30 (21; 44)	30 (20; 36)	29 (21; 39)	40 (28; 70)	0,209

По данным заключения КТ ОГК, у пациентов с легкой формой заболевания процент поражения легочной ткани не превышал 25 (КТ1). У пациентов с пневмонией средней степени тяжести процент поражения легочной ткани варьировал в пределах 25-50 (КТ2). Объем поражения легочной ткани при тяжелой форме заболевания находился на уровне 50-75% (КТ3). Среди обследованного контингента пациентов с критическим поражением легочной ткани ($\geq 75\%$ КТ4) не выявлено.

Главными диагностическими критериями COVID-19-ассоциированной пневмонии явились участки инфильтративных затемнений по типу «матового

стекла», имеющих склонность к консолидации по мере прогрессирования заболевания.

Количество таких участков варьировало в зависимости от тяжести заболевания: при КТ1 число очагов инфильтрации не превышало 3-х, при этом их максимальный диаметр не достигал 3-х см. При умеренной КТ2 на томограммах визуализировалось более 3-х очагов уплотнения с диаметром более 3-х см. При КТ3 участки интерстициальной инфильтрации сочетались с очагами консолидации. Следует отметить, что инфильтративные изменения отличались двусторонним полисегментарным поражением легочной ткани. На рисунке 2 представлены томограммы при COVID-19-ассоциированной пневмонии (КТ2 и КТ3).

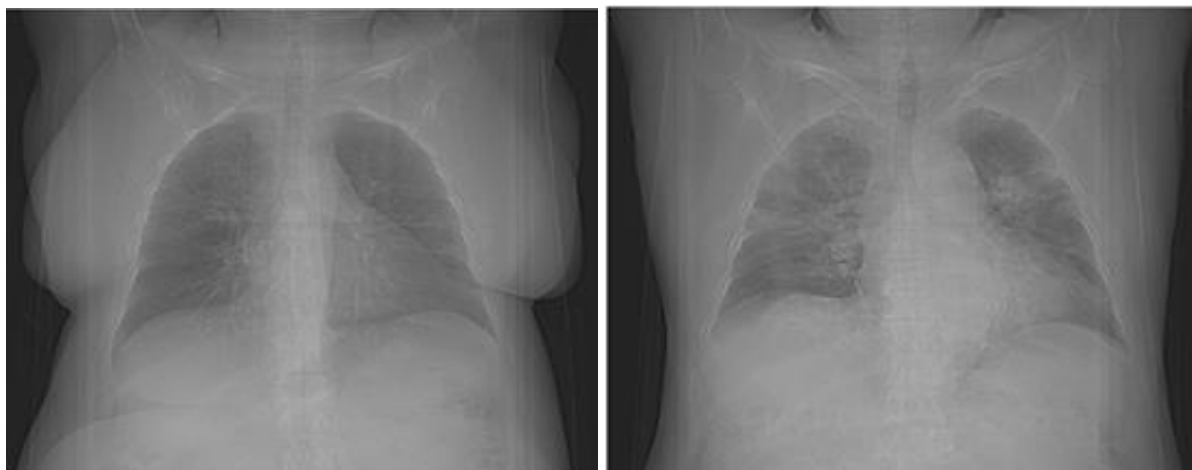


Рисунок 2. Компьютерная томограмма при COVID-19-ассоциированной пневмонии (слева КТ2; справа КТ3)
Figure 2. Computed tomogram for COVID-19-associated pneumonia (left CT2; on the right CT3).

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что средний возраст пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией составил 60 лет (54; 65), что согласуется с проведенными ранее исследованиями [11]. Статистически значимых различий возраста от половой принадлежности не обнаружено ($p=0,544$). Частота выявления COVID-19-пневмонии в легкой форме была одинаковой у лиц мужского и женского пола, к развитию тяжелой формы пневмонии более склонны мужчины, однако статистически значимых различий не выявлено ($p=0,639$).

Анализ клинической картины заболевания определил ряд доминирующих симптомов: слабость (87,1%), кашель (84,28%), одышка (82,8%), повышение температуры тела (75,7%). Указанные клинические признаки превалировали у пациентов вне зависимости от тяжести заболевания, при этом частота респираторных симптомов (кашель, одышка) достигала максимальных значений при тяжелой форме пневмонии. По данным *Dahai Zhao et al.*, *Wang D et al.* у пациентов чаще наблюдались лихорадка (78,95%) и кашель (47,37%) [7,19]. С меньшей частотой пациенты предъявляли жалобы на снижение аппетита (30%), боли в грудной клетке (22,8%), головную боль (18,5%). К менее характерным клиническим проявлениям заболевания отнесены нарушение обоняния и вкуса (10%), боль и першение в горле (8,6%), миалгия и артралгия (8,6%), утомляемость (5,7%), жажда (4,3%), заложенность носа (2,9%). Статистически значимых различий в частоте клинических симптомов в зависимости от тяжести заболевания не найдено. Вышеперечисленные клинические проявления являются неспецифическими, так как встречаются и при других острых респираторных инфекциях.

Общепризнанно, что высокий риск выраженной клинической формы COVID-19-ассоциированной пневмонии имеют лица с отягощенным преморбидным фоном [5,10,13]. Так, анализ сопутствующей соматической патологии выявил наличие артериальной гипертензии у 62,9% пациентов, ИБС у 40% пациентов, сахарный диабет у 22,9% пациентов, ХОБЛ у 21,4%

больных, онкологическая патология у 7,1% больных. Реже в анамнезе больных указывались бронхиальная астма и ХБП. Такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, онкопатология, чаще отмечались у пациентов с тяжелой формой пневмонии.

При анализе лабораторных показателей крови на момент госпитализации признаки лейкоцитоза выявлены в 62,9% случаев, показатель лейкоцитов составил $10 \times 10^9/\text{л}$ крови (7; 13), повышаясь до $12 \times 10^9/\text{л}$ крови (10; 17) при тяжелой форме заболевания. Повышение СОЭ в крови отмечено в 52,9% наблюдений, при этом значение данного показателя составило 18мм/ч (8; 30). В 37,1% случаев содержание лимфоцитов было снижено, что, указывает на возможное истощение лимфоцитов при вирусной инфекции. Показатель лимфоцитов составил 18% (11,4; 23,3) с тенденцией к уменьшению с прогрессированием заболевания, понижаясь при тяжелой форме до 14,2% (8; 19,4). Статистически значимых различий в уровне лейкоцитов, лимфоцитов и СОЭ в зависимости от тяжести пневмонии не выявлено.

Ранее проведенными исследованиями рекомендовано определение концентрации СРБ как одного из лабораторных показателей ранней диагностики пневмонии [14,16,18]. СРБ является высокочувствительным индикатором острого воспаления, уровень которого может повышаться при вирусных и бактериальных инфекциях [6]. Нами выявлен высокий уровень СРБ на момент госпитализации у 90% пациентов. Среднее значение данного показателя достигало 42 мг/л (18; 91). Наши результаты согласуются с данными *B.Basina et al.*, *Giovanni Ponti et al.*, отмечавших повышение уровня СРБ в крови у 95,2% больных с COVID-19 пневмонией [4,9]. Ряд авторов подтверждают, что высокое содержание СРБ указывает на прогрессирование и тяжелое течение COVID-19-ассоциированной пневмонии [12,15]. По нашим данным, уровень СРБ при легком течении составил 18 мг/л (5; 45); при среднетяжелом течении – 32 мг/л (19; 65); при тяжелом течении – 116 мг/л (47; 150), $p < 0,001$. Полученные

результаты указывают на диагностическую значимость изучаемого лабораторного показателя крови при COVID-19-ассоциированной пневмонии.

В предыдущих исследованиях показано повышение уровня печеночных ферментов как показателя функционального нарушения печени [7,17,20]. Уровень АЛТ в крови был повышен у 65,7%, АСТ – у 45,7% пациентов, одновременное повышение АЛТ и АСТ зафиксировано у 42,8% пациентов. Показатель АЛТ соответствовал 45 МЕ/л (27; 72) с тенденцией к увеличению при тяжелой форме до 53 МЕ/л (42; 123). Показатель АСТ составил 30 МЕ/л (21; 44), повышаясь до 40 МЕ/л (28; 70) при тяжелой форме заболевания. Статистически значимых различий в уровне печеночных трансаминаз не выявлено.

При КТ ОГК и средостения доминирующими диагностическими признаками COVID-19-ассоциированной пневмонии являются: инфильтративные затемнения по типу «матового стекла», появление которых объясняется утолщенными межальвеолярными перегородками, отеком интерстициальной легочной ткани, коллапсом альвеол; очаги консолидации в результате накопления жидкости в просвете альвеол; признаки фиброза в виде интерстициальных и бронховаскулярных теней [1,8]. Наше исследование подтвердило двусторонний полисегментарный характер поражения легочной ткани. При поражении <25% объема легких на компьютерной томограмме визуализировалось не более 3-х инфильтративных очагов диаметром до 3-х см. При среднем объеме поражения легких (25-50%) определялись более крупные очаги уплотнения, количество которых превышало 3-х. При значительном поражении легочной ткани (50-75%) имелась тенденция к консолидации инфильтративных очагов.

Данное исследование имеет следующие ограничения: небольшой объем выборки; ретроспективный характер исследования, не позволяющий оценить клиническую картину заболевания в полном объеме из-за отсутствия данных физикального обследования, прежде всего аускультации легких; оценка лабораторных показателей крови только на момент госпитализации. Перспективным является дальнейшее клиническое исследование с достаточным объемом выборки, с оценкой данных физикального обследования и лабораторных показателей крови в динамике в зависимости от тяжести заболевания. Полученные нами данные могут быть использованы на уровне первичной медико-санитарной помощи с целью профилактики осложнений КВИ, последующего наблюдения пациентов и направления их на реабилитационное лечение.

Выводы

Таким образом, клиническая картина при COVID-19-ассоциированной пневмонии характеризуется неспецифичностью клинических проявлений с доминирующим преобладанием респираторных симптомов в виде одышки и кашля, а также гипертермии и слабости. У лиц с отягощенным преморбидным фоном риск развития COVID-19-ассоциированной пневмонии повышен. Диагностическую значимость имеет повышение С-

реактивного белка, уровень которого возрастает по мере прогрессирования заболевания, и наличие на компьютерных томограммах легких участков инфильтративных затемнений, имеющих склонность к консолидации при тяжелой форме пневмонии.

Вклад авторов: Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования и написании статьи.

Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

Конфликт интересов не заявлен.

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

Литература:

1. Клинический Протокол Диагностики и Лечения. Коронавирусная инфекция у взрослых U07.1. 28.01.2022.
2. Ситуация с коронавирусом <https://www.coronavirus2020.kz/> (дата обращения 16.03.2022).
3. Заболевание коронавирусом и умершие в мире. Статистика <https://infotables.ru/meditsina/1197-tablitsa-koronavirusa> (дата обращения 29.03.2022).
4. Basina B., Bielosludtseva K., Pertseva T. et al. C-reactive protein (CRP) at admission: is it really useful in COVID-19 pneumonia? *European Respiratory Journal* 2021, 58, p.654.
5. Carmine Savoia, Massimo Volpe, Reinhold Kreutz. Hypertension, a Moving Target in COVID-19. *Current Views and Perspectives // Circulation Research*. 2021. Volume 128, issue 7, pp.1062-1079.
6. Coster D., Wasserman A., Fisher E. et al. Using the kinetics of C-reactive protein response to improve the differential diagnosis between acute bacterial and viral infections // *Infection*, vol. 48, no. 2, 2020. pp. 241-248.
7. Dahai Zhao, Feifei Yao, Lijie Wang et al. A Comparative Study on the Clinical Features of Coronavirus 2019 (COVID-19) Pneumonia With Other Pneumonias // *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 15, 2020, pp. 756-761.
8. Gianluca Pontone, Stefano Scafuri, Maria Elisabetta Mancini et al. Role of computed tomography in COVID-19 // *European Radiology*. 2021. Volume 15, issue 1. pp. 27-36.
9. Giovanni Ponti, Monia Maccaferri, Cristel Ruini, Aldo Tomasi, Tomris Ozben. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression // *Taylor and Francis Public Health Emergency Collection*. 2020, pp.1-11.
10. Gianluca Pontone, Stefano Scafuri, Maria Elisabetta Mancini et al. Role of computed tomography in COVID-19 // *European Radiology*. 2021. Volume 15, issue 1, pp.27-36.
11. Jun Mi, Weimin Zhong, Chaoqun Huang et al. Gender, age and comorbidities as the main prognostic factors in patients with COVID-19 pneumonia // *American Journal of Translational Research* 2020; 12(10), pp. 6537-6548.
12. Liu F., Li L., Xu M. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in

patients with COVID-19 // Journal of Clinical Virology, vol. 127, Article ID 104370, 2020.

13. *Ma R.C.W., Holt R.I.G.* COVID-19 and diabetes. *Diabetic Medicine*, 2020, Volume 37, Issue 5, pp.723-725.

14. *Mahmoud Sadeghi-Haddad-Zavareh, Masomeh Bayani, Mehran Shokri et al.* C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in COVID-19 Patients. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. Volume 2021, p. 5.

15. *Qin C., Zhou L., Hu Z. et al.* Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clinical Infectious Diseases*, vol. 71, no.15, 2020, pp. 762-768.

16. *Rainer T.H., Chan C.P.Y., Leung M.F. et al.* Diagnostic utility of CRP to neopterin ratio in patients with acute respiratory tract infections // *Journal of Infection*, vol. 58, 2009, pp.123-130.

17. *Rajab Mardani, Abbas Ahmadi Vasmehjani, Fatemeh Zali et al.* Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study // *Archives of Academic Emergency Medicine*, 2020, 8(1), p. 43.

18. *Sproston N.R., Ashworth J.J.* Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*, vol. 9, 2018, pp. 754.

19. *Wang D., Hu B., Hu C. et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel

coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020; 323(11), pp. 1061-1069.

20. *Yanyan Wu, Hongyu Li, Xiaozhong Guo et al.* Incidence, risk factors and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *Hepatology International*, Volume 14, 2020, pp. 621-637.

References: [1-3]

1. Клинический Протокол Диагностики и Лечения. Коронавирусная инфекция у взрослых U07.1. 28.01.2022. [Clinical guideline for diagnostics and treatment. Coronavirus infection in adult]. 28.01.2022. [in Russian]

2. Ситуация с коронавирусом <https://www.coronavirus2020.kz/> (дата обращения 16.03.2022). [The situation with coronavirus] <https://www.coronavirus2020.kz/> (Access date 16.03.2022). [in Russian]

3. Заболевание коронавирусом и умершие в мире. Статистика <https://infotables.ru/meditsina/1197-tablitsa-koronavirusa> (дата обращения 29.03.2022). [Coronavirus disease and world-dead. Statistics] <https://infotables.ru/meditsina/1197-tablitsa-koronavirusa> (Access date 29.03.2022). [in Russian]

Контактная информация:

Кайралинов Дархан Максатович – пульмонолог, терапевт Поликлиники № 1 г. Семей, Республика Казахстан

Почтовый адрес: 071400, Республика Казахстан, г. Семей, пр.Шакарима 13-51.

E-mail: Dar_13-51@mail.ru

Телефон: +7 708 757 60 35

Received: 24 August 2022 / Accepted: 15 September 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.008

UDC 616.5-003.829.85

STUDY OF SUICIDE TRENDS AND SOME KIND OF FACTOR IN SEVERAL JAPAN'S PREFECTURES: FOR THE FUTURE STUDY IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**Ken Inoue^{1*}, Noriyuki Kawano², Madina Apbassova³,
Nursultan Seksenbayev⁴, Satomi Kameo⁵, Elaman Toleuov⁴,
Kamila Akkuzinova⁴, Zhanna Karimova⁴, Timur Moldagaliyev⁴,
Nargul Ospanova⁴, Dariya Shabdarbayeva³, Nailya Chaizhunusova⁶,
Altay Dyussupov⁷, Yasuyuki Fujita⁸, Masaharu Hoshi²**

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

² The Center for Peace, Hiroshima University, Hiroshima, Japan;

³ Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;

⁴ Department of Psychiatry and Narcology, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;

⁵ Department of Nutrition, College of Nutrition, Koshien University, Hyogo, Japan;

⁶ Department of Public Health, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;

⁷ Chairman of the Board-Rector, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;

⁸ Faculty of Medicine, Shimane University, Shimane, Japan.

Abstract

Background: Many countries with high suicide rates may also experience heavy yearly snowfalls. We speculated that Japan's prefectures that have high suicide rates may be in regions with heavy snowfall. Although many suicide-related factors have been studied, few investigations have examined the effects of snow on suicide.

Objective: We investigated regions of Japan along the Sea of Japan (at Japan's west coast) that regularly experience heavy and long-term snowfall. It is also the purpose of applying this perspective to study in the Republic of Kazakhstan.

Materials and Methods: We determined the annual suicide rates in 11 prefectures (Hokkaido, Aomori, Akita, Yamagata, Niigata, Toyama, Ishikawa, Fukui, Tottori, Shimane, and Yamaguchi) along the Sea of Japan with heavy snowfall during the period from 1994 to 2019. We obtained each prefecture's annual maximum depth of snow cover and the annual number of days with snow during the same period. We analyzed the correlations between the suicide rates and these two aspects of snowfall.

Results: The maximum depth of snow cover and the number of days with snow were not significantly correlated with the suicide rate in any of the 11 prefectures. There was no clear link between the effects of the snowfall and suicide. The relationship between multiple factors including snow and suicide merits further research.

Conclusions: Various weather phenomena including snow can cause mental fatigue and poor mental health and could potentially contribute to suicide, and thus aspects of weather and their effects on mental health should be investigated. The public, members of the local community, government agencies, meteorological agencies, medical personnel, and organizations and professionals involved in suicide prevention should work together when necessary to explore suicide prevention. In the future, we are going to perform the study of this side in the Republic of Kazakhstan

Keywords: suicide, snow, climate, effects, Japan, Kazakhstan.

Резюме

ИЗУЧЕНИЕ СУИЦИДАЛЬНЫХ ТЕНДЕНЦИЙ И ДРУГИХ ФАКТОРОВ В ПРЕФЕКТУРАХ ЯПОНИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

**Кен Иноуе^{1*}, Норююки Кауано², Мадина Апбасова³,
Нурсултан Сексенбаев⁴, Сатоми Камео⁵, Еламан Толеуов⁴,
Камила Аккузинова⁴, Жанна Каримова⁴, Тимур Молдагалиев⁴,
Наргуль Оспанова⁴, Дария Шабдарбаева³, Найля Чайжунусова⁶,
Алтай Дюсупов⁷, Ясуюки Фуджита⁸, Масахару Хоши²**

¹ Научно-образовательный факультет, Кластер медицинских наук,

Центр медицинского обслуживания, Университет Кочи, Кочи, Япония;

² Центр мира, Университет Хиросимы, Хиросима, Япония;

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

⁴ Кафедра психиатрии и наркологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

⁵ Кафедра питания, Колледж питания, Университет Кошиен, Хиого, Япония;

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

⁷ Председатель правления - Ректор, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

⁸ Медицинский факультет, Университет Шимане, Шимане, Япония.

Актуальность: во многих странах с высоким уровнем суицидов, отмечаются климатические изменения, особого внимания требуют изменения снежного покрова и количества осадков. Есть предположение, что префектуры Японии с высоким уровнем суицидов могут находиться в регионах с сильными снегопадами. Было изучено множество факторов, связанных с суицидами, однако в немногих исследованиях изучалось влияние изменений снежного покрова и количества осадков на уровень суицидов.

Цель: исследовать районы Японии, вдоль Японского моря (на западном побережье Японии), регулярно подвергающиеся сильным и продолжительным снегопадам. В перспективе проведение исследования в Казахстане.

Материалы и методы: определены ежегодные показатели суицидов в 11 префектурах (Хоккайдо, Аомори, Акита, Ямагата, Ниигата, Тояма, Исикава, Фукуи, Тоттори, Шимане и Ямагути) вдоль Японского моря подвергающиеся снегопадам в период с 1994 по 2019 год. Получены данные годовой максимальной глубины снежного покрова в каждой префектуре и годовое количество дней со снегом за тот же период. Проанализирована корреляция между уровнем суицидов и вышеперечисленными двумя аспектами снегопада.

Результаты: максимальная глубина снежного покрова и количество дней со снегом существенно не коррелировали с уровнем суицидов ни в одной из 11 префектур. Четкой связи между последствиями снегопада и суицидами не было обнаружено. Взаимосвязь между многочисленными факторами, включающими климатические изменения, в частности изменения снежного покрова и количества осадков и уровнем суицидов, требует дальнейшего исследования.

Выводы: различные погодные явления, в частности изменения снежного покрова и количества осадков, могут вызывать умственное переутомление и ухудшение психического здоровья и потенциально могут способствовать суицидам, именно поэтому изменения климатических условий и их влияние на психическое здоровье требует особого внимания. Общественность, правительственные организации, метеорологические агентства, медицинские учреждения, а также организации и специалисты, занимающиеся профилактикой суицидов, должны сотрудничать, для изучения вопросов предотвращения суицидов. В перспективе планируется проведение аналогичного исследования в Казахстане

Ключевые слова: суицид; снег; климат; последствия; Япония; Казахстан.

Түйіндеме

ЖАПОНИЯНЫҢ БІРНЕШЕ ПРЕФЕКТУРАСЫНДАҒЫ СУИЦИД ТЕНДЕНЦИЯЛАРЫН ЖӘНЕ БАСҚА ФАКТОРЛАРДЫ ЗЕРТТЕУ: БОЛАШАҚТА ҚАЗАҚСТАНДА ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕМЕСІН ЖҮРГІЗУ

Кен Иноуе^{1*}, Нориюки Кауано², Мадина Апбасова³, Нурсултан Сексенбаев⁴, Сатоми Камео⁵, Еламан Толеуов⁴, Камила Аккузинова⁴, Жанна Каримова⁴, Тимур Молдагалиев⁴, Наргуль Оспанова⁴, Дария Шабдарбаева³, Найля Чайжунусова⁶, Алтай Дюсупов⁷, Ясуюки Фуджита⁸, Масахару Хоши²

¹ Ғылыми-білім беру факультеті, медициналық ғылымдар кластері, медициналық қызмет көрсету орталығы, Коти университеті, Кочи, Жапония;

² Бейбітшілік орталығы, Хиросима университеті, Хиросима, Жапония;

³ Патологиялық анатомия және Соттық медицина кафедрасы, «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ Психиатрия және наркология кафедрасы, «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы ;

⁵ Тамақтану кафедрасы, тамақтану колледжі, Кошиен университеті, Хиого, Жапония

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

⁷ Басқарма төрағасы - ректор, «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

⁸ Шимане Университеті, Медицина факультеті, Шимане, Жапония.

Өзектілігі: суицид деңгейі жоғары көптеген елдерде жыл сайын ауа райы өзгерістері, әсіресе қатты қар жаууы байқалады. Жапонияның жоғары суицид деңгейі қалың қар жауатын аймақтарда, префектураларында болуы мүмкін деген болжам бар. Суицидке байланысты көптеген факторлар зерттелгенімен, бірнеше зерттеулер жыл

сайын ауа райы өзгерістері, әсіресе қатты қар жаууы салдарынан суицид деңгейінің өзгерістері туралы әсерін тигізді.

Мақсаты: Жапон теңізінің бойындағы үнемі қалың және ұзаққа созылатын қар жауатын аймақтарын зерттеу. Сонымен қатар болашақта Қазақстанда осы әдісті қолдану.

Материалдар мен әдістер: 1994-2019 жылдар аралығында Жапон теңізінің бойындағы 11 префектурада (Хоккайдо, Аомори, Акига, Ямагата, Ниигата, Тояма, Исигава, Фукуи, Тоттори, Симане және Ямагучи) суицидтің жылдық көрсеткіштерін анықтадық. Әр префектурада қар жамылғысының жылдық максималды тереңдігін және сол кезеңдегі жылдық күндер санын алдық. Суицид деңгейі мен жыл сайын ауа райы өзгерістері, әсіресе қатты қар түсу арасындағы корреляциясы талданды.

Нәтижелер: қар жамылғысының максималды тереңдігі мен жылдық күндер саны 11 префектураның ешқайсысында суицид деңгейімен айтарлықтай сәйкес келмеді. Жыл сайын ауа райы өзгерістері, әсіресе қардың түсу салдары мен суицидтің арасында нақты байланыс болған жоқ. Көптеген факторлар, соның ішінде жыл сайын ауа райы өзгерістері, әсіресе қар түсу мен суицид арасындағы байланыс қосымша зерттеуге лайық.

Қорытынды: ауа-райының әртүрлі құбылыстары, соның ішінде қар түсу психикалық шаршауды және психикалық денсаулықтың нашарлауын тудыруы мүмкін және суицидке ықпал етуі мүмкін, сондықтан ауа-райының аспектілері мен олардың психикалық денсаулыққа әсері зерттелуі керек. Суицидтің алдын алу мәселелерін зерттеу үшін қоғам, жергілікті қоғамдастық мүшелері, мемлекеттік органдар, метеорологиялық агенттіктер, медициналық персонал және суицидтің алдын алу ұйымдары мен мамандары қажет болған жағдайда ынтымақтасуы керек. Болашақта Қазақстанда осындай зерттеуді жүргізуді жоспарлап отырмыз.

Түйінді сөздер: суицид; қар; климат; салдары; Жапония; Қазақстан.

Bibliographic citation:

Inoue K., Kawano N., Apbasova M., Seksenbayev N., Kameo S., Toleuov E., Akkuzinova K., Karimova Zh., Moldagaliev T., Ospanova N., Shabdarbayeva D., Chaizhunusova N., Dyussupov A., Fujita Ya., Hoshi M. Study of suicide trends and some kind of factor in several Japan's prefectures: for the future study in the Republic of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 60-67. doi 10.34689/SH.2022.24.5.008

Иноуэ К., Кауано Н., Апбасова М., Сексенбаев Н., Камео С., Толлеуов Е., Аккузинова К., Каримова Ж., Молдагалиев Т., Оспанова Н., Шабдарбаева Д., Чайжунусова Н., Дюсупов А., Фуджита Я., Хоши М. Изучение суицидальных тенденций и других факторов в префектурах Японии: перспективы применения метода исследования в Республике Казахстане // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 5(Т.24). С. 60-67. doi 10.34689/SH.2022.24.5.008

Иноуэ К., Кауано Н., Апбасова М., Сексенбаев Н., Камео С., Толлеуов Е., Аккузинова К., Каримова Ж., Молдагалиев Т., Оспанова Н., Шабдарбаева Д., Чайжунусова Н., Дюсупов А., Фуджита Я., Хоши М. Жапонияның бірнеше префектурасындағы суицид тенденцияларын және басқа факторларды зерттеу: болашақта Қазақстанда зерттеу әдістемесін жүргізу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 5(Т.24). Б. 60-67. doi 10.34689/SH.2022.24.5.008

Introduction

A report by Japan's National Police Agency indicated that the number of suicides nationwide ranged from ~21,000 to ~24,000 during the years 1990–1997 [24], and in 1998, the number of suicides was over 32,000, representing an abrupt increase of >8,000 suicides from 1997. The number of suicides in Japan remained high during the 14-year period from 1998 to 2011; it decreased to ~30,000 in 2012 and has been decreasing since then. In 2019, 2020 and 2021, there were 20,169, 21,081, and 21,007 suicides in Japan. Over the past 15 years, several nationwide Acts and plans providing a foundation for suicide prevention measures have been enacted. The Basic Act on Suicide Prevention was enacted in 2006, and the Outline of Comprehensive Measures to Prevent Suicides was decided in 2007, followed by The Plan to Accelerate Suicide Prevention Measures in 2008 and the Emergency Suicide Prevention Plan to Protect Life in 2010. Revisions or amendments were enacted for The Outline of Comprehensive Measures to Prevent Suicides (2012 and 2017) and The Basic Act on Suicide Prevention (2016).

The importance of suicide prevention measures has been highlighted worldwide for decades. A variety of factors can contribute to suicide, and these factors may be compounded. For example, many studies have described

the relationship between physical illness and suicide. In Brazil, it was indicated that the incidence of deaths due to suicide from 1979 to 2005 was correlated with the incidence of ischemic heart disease and stroke among people aged ≥40 years [27]. Hooley et al. showed that chronic pain can be a risk factor for suicide, especially if the pain causes its sufferer to stop fearing death [13]. In their study of individuals in rural China, Jin et al. observed that physical illness was correlated with suicide in general, and they noted that physical illness was a key risk factor for suicide attempts [17]. In a retrospective cohort study covering a 10-year period, U.S. military veterans with chronic headaches had a higher risk of suicide attempts than those with other chronic pain, and female veterans with chronic headaches had a higher risk than the males with chronic headaches [1]; chronic headaches associated with a traumatic brain injury further increased this risk among males in particular. Based on the above-cited studies [1,13,17,27], it appears that several types of physical illness can be related to suicide, and thus measures designed to help prevent suicide should take physical illness into account.

The relationship between psychiatric disorders and suicide has also been extensively explored. One such study indicated that the major psychiatric conditions associated with suicidality were mood disorders, alcohol and substance

use disorders, borderline personality disorder, and schizophrenia [30]. The authors of that study also indicated that a history of suicide attempts, feelings of hopelessness, impulsivity, and aggression, adverse childhood experiences, severe psychopathology, and somatic disorders were risk factors for suicide among psychiatric patients [30]. According to the results of an investigation of 6,050 patients at a European psychiatric center, the risk of suicide may be higher among individuals with bipolar disorder with psychotic or mixed features as well as among persons with a substance abuse issue and those hospitalized with severe major depressive disorder [4].

A review of the relationship between mood disorders and suicide revealed that the risk of completed suicide was higher among patients with a bipolar disorder compared to those with a mood disorder, and suicidal acts usually occurred during major depressive episodes or mixed illness episodes [15]. Substance use and cluster B personality disorders also clearly increased the risk of suicidal acts during mood episodes [15]. Bachmann found that depression, substance use, and psychosis were relevant risk factors for suicide and that anxiety, personality-, eating- and trauma-related disorders, and organic mental disorders clearly add to unnatural causes of death compared to the general population [3]. The above findings [3,4,15,30] indicate that numerous psychiatric disorders may be related to suicide, showing that psychiatric disorders must also be considered in suicide prevention measures.

Economic and social problems are related to suicide. An analysis by Gunnell et al. demonstrated that unemployed individuals had a 2- to 3-times higher risk of suicide compared to employed people [12]. In Spain, strong evidence that a decrease in economic growth and an increase in unemployment negatively affected suicide rates during the years 2002–2013 was obtained by Rivera et al [28]. A study conducted in Greece reported that the country's financial crisis definitely affected the mental health of the general public and resulted in an increasing incidence of mental disorders and suicides, and that social and financial factors such as poverty, financial difficulties, and unemployment mediated the effects of the financial crisis on mental health [20]. Research in China noted the effects of several economic and social factors on suicide rates [5]. These studies [5,12,20,28] examined the relationship between economic and social problems and suicide from various viewpoints.

Factors other physical illness, psychiatric illness, and economic and social problems that may be related to suicide have been reported [9,10,11,19], and an association between climate indices and suicide has been described [2,6,7]. One of the present study's authors identified a relationship between five climate indices (annual values of the mean air temperature, mean sea level air pressure, mean relative humidity, total sunshine duration, and total precipitation) and suicide rates in Japan [14]. However, our large-scale search found no studies of the relationship between snow levels and suicide in Japan. We speculated that the prefectures in Japan that have high suicide rates may be in regions with heavy winter snowfall [22] and that the restrictions on individuals' daily lives due to heavy snow may be related to suicidality. We thus investigated regions of Japan along the Sea of Japan (at Japan's west coast)

that regularly experience heavy and long-term snowfall. We classified the selected prefectures in these regions as having a high or low suicide rate. Using long-term data (a 26-year period), we compared snow indices and suicide rates to investigate whether a relationship exists between snow data and suicide.

Methods

Data collection

Japan has 47 prefectures, and the country can be divided into seven regions: the Hokkaido region, the Tohoku region, the Kanto region, the Chubu region, the Kinki region, the Chugoku/Shikoku region, and the Kyushu region. Prefectures along the Sea of Japan in the four regions of Hokkaido, Tohoku, Chubu, and Chugoku/Shikoku have heavy snowfall. There are 11 prefectures in these regions: Hokkaido, Aomori, Akita, Yamagata, Niigata, Toyama, Ishikawa, Fukui, Tottori, Shimane, and Yamaguchi.

We examined the annual suicide rate (per 100,000 population) in each of the 11 prefectures and in Japan as a whole during the years from 1994 to 2019 by using data published by Japan's Ministry of Health, Labour, and Welfare [23]. We classified the prefectures as having a low or high suicide rate as follows: If the annual suicide rate in a prefecture exceeded the annual suicide rate in Japan as a whole by ≥ 3 times over the 5-year period 2015–2019, the prefecture was classified as having a high suicide rate [23]. If the annual suicide rate in a prefecture was less than one-third of Japan's annual suicide rate during that period, it was classified as having a low suicide rate.

The data published by the Japan Meteorological Agency [16] were used to obtain the annual maximum depth of snow cover (cm) and the annual number of days with snow (day) in each of the 11 prefectures in 1994–2019. The data were based on observations made at the site of the prefectural government in each prefecture. In specific terms, the site in Hokkaido Prefecture was in the city of Sapporo, and the other sites were in Aomori (Aomori Prefecture), Akita (Akita Prefecture), Yamagata (Yamagata Prefecture), Niigata (Niigata Prefecture), Toyama (Toyama Prefecture), Kanazawa (Ishikawa Prefecture), Fukui (Fukui Prefecture), Tottori (Tottori Prefecture), and Matsue (Shimane Prefecture). In Yamaguchi, there was a change in how the number of days with snow was determined prior to 2010 and from 2011, and the data were not uniform. We thus used the uniform data of the weather observations at another site in Yamaguchi Prefecture, i.e., Shimonoseki, instead. All of the weather data were in numerical form only, without individual information.

Statistical analyses

We used EZR ver. 1.36 [18] to determine the Pearson's correlations between the suicide rate and two snow indices in each prefecture during the study period: the maximum depth of snow cover and the number of days with snow.

Determination of the relationship between snow indices and suicide

In addition to the relationship between snow indices and suicide in Japan, we examined the impact of each of the indices on suicidal acts.

Due to the purpose of applying this perspective to study in the Republic of Kazakhstan

Based on these results, we discussed this perspective to study in the Republic of Kazakhstan.

Results

Annual suicide rate during the 26-year period 1994–2019 in the 11 prefectures and Japan as a whole

Figure 1 depicts the annual suicide rates in the 11 Japanese prefectures and Japan as a whole during the 26-year study period. The annual suicide rate (per 100,000 population) during the period ranged from 16.8 to 28.0 in Hokkaido, from 16.9 to 39.5 in Aomori, from 20.3 to 44.6 in

Akita, from 18.1 to 31.7 in Yamagata, from 18.5 to 34.5 in Niigata, from 15.5 to 32.1 in Toyama, from 12.9 to 25.8 in Ishikawa, from 13.9 to 30.1 in Fukui, from 13.1 to 31.0 in Tottori, from 16.1 to 32.4 in Shimane, and from 15.4 to 29.6 in Yamaguchi. The annual suicide rate in Japan as a whole also ranged from 15.7 to 25.5 during the study period. The suicide rate in only Akita Prefecture was notably higher than the national average.

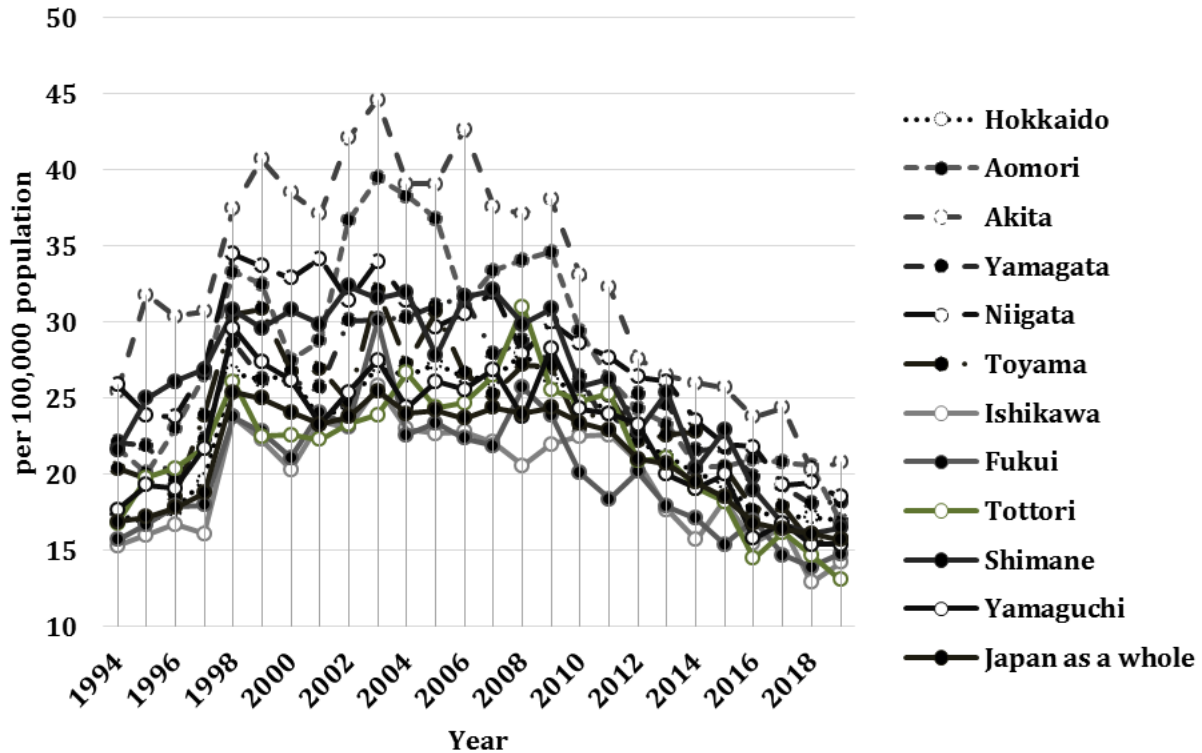


Figure 1. Annual suicide rates in 11 of Japan's 47 prefectures and in Japan as a whole during the 26-year period from 1994 to 2019.

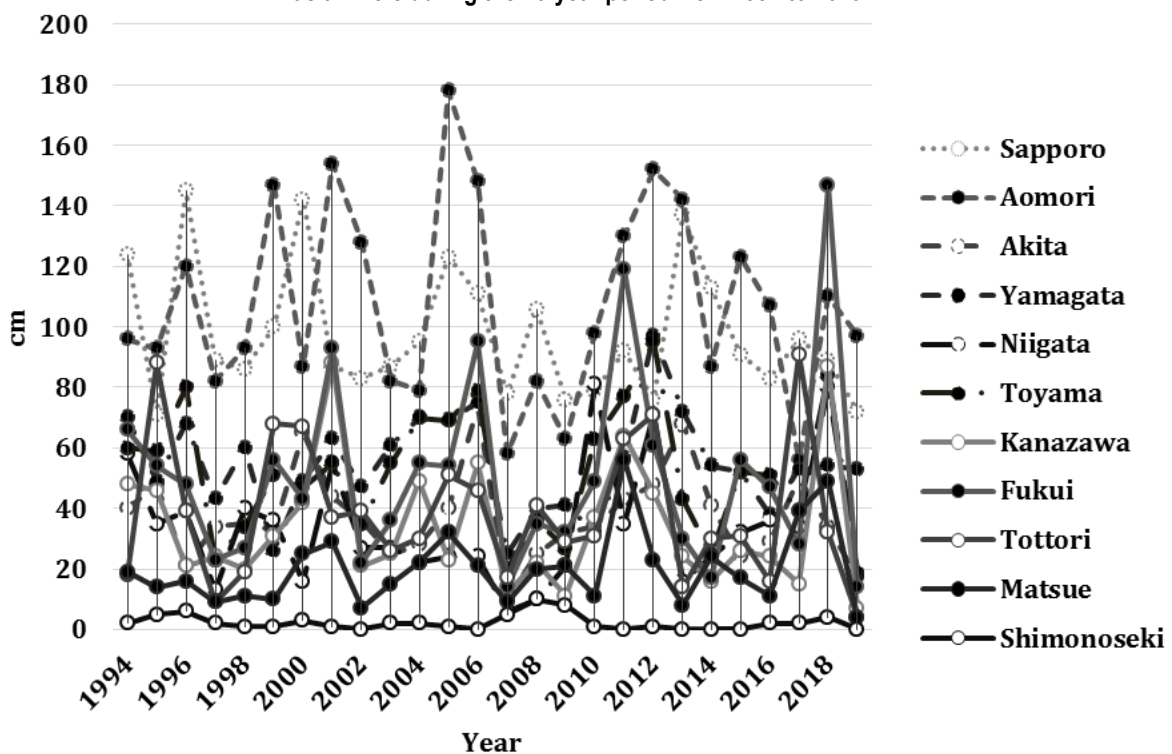


Figure 2. Annual max. depth of snow cover in the 11 prefectures in 1994–2019.

Classification of high and low suicide rates in the prefectures.

Compared to Japan as a whole, seven prefectures were classified as having a high suicide rate (Hokkaido, Aomori, Akita, Yamagata, Niigata, Toyama, and Shimane) and the other four were classified as having a low suicide rate (Ishikawa, Fukui, Tottori, and Yamaguchi).

Annual maximum depth of snow cover during 1994–2019 in the 11 prefectures.

The data of the annual maximum depth of snow cover in the 11 prefectures during the 26-year study period are illustrated in Figure 2. The ranges of annual maximum depth of snow cover (cm) during the period are provided in Table 1. The suicide rate was not significantly correlated with the maximum depth of snow cover in any of the 11

Table 1.

The annual maximum depth of snow cover in the 11 prefectures, and correlations between the suicide rate and the annual maximum depth of snow cover.

Prefecture	Annual max. snow depth, cm	r-value	p-value
Hokkaido	71–145	0.0298	0.885
Aomori	56–178	0.0112	0.957
Akita	10–74	0.0662	0.748
Yamagata	25–97	0.0749	0.716
Niigata	6–81	-0.177	0.386
Toyama	19–95	-0.0724	0.725
Ishikawa	7–88	0.0416	0.840
Fukui	14–147	-0.162	0.428
Tottori	4–91	0.061	0.767
Shimane	4–56	-0.244	0.230
Yamaguchi	0–10	0.0763	0.711

prefectures. Regardless of the prefecture having a high suicide rate (n=7) or low suicide rate (n=4), the same absence of a correlation between the annual maximum snow cover's depth and the suicide rate was observed.

Annual number of days with snow in 1994–2019 in each prefecture

The annual number of days with snow in each prefecture during the study period are depicted in Figure 3, and the prefectural data are presented in Table 2 along with the correlations. The suicide rate was not significantly correlated with the number of days with snow in any of the 11 prefectures. Regardless of the prefecture having a high or low suicide rate, the same absence of a correlation between the number of days with snow and the suicide rate was observed.

Table 2.

The annual number of days with snow in the 11 prefectures, and correlations between the suicide rate and the annual number of days with snow.

Prefecture	Annual no. of days with snow	r-value	p-value
Hokkaido	104–138	-0.0364	0.860
Aomori	89–125	-0.216	0.289
Akita	79–120	-0.00584	0.977
Yamagata	72–111	-0.15	0.463
Niigata	50–92	-0.0119	0.954
Toyama	34–79	-0.243	0.232
Ishikawa	39–76	-0.145	0.480
Fukui	33–71	-0.105	0.609
Tottori	25–64	-0.00698	0.973
Shimane	23–59	-0.0771	0.708
Yamaguchi	7–32	-0.0387	0.851

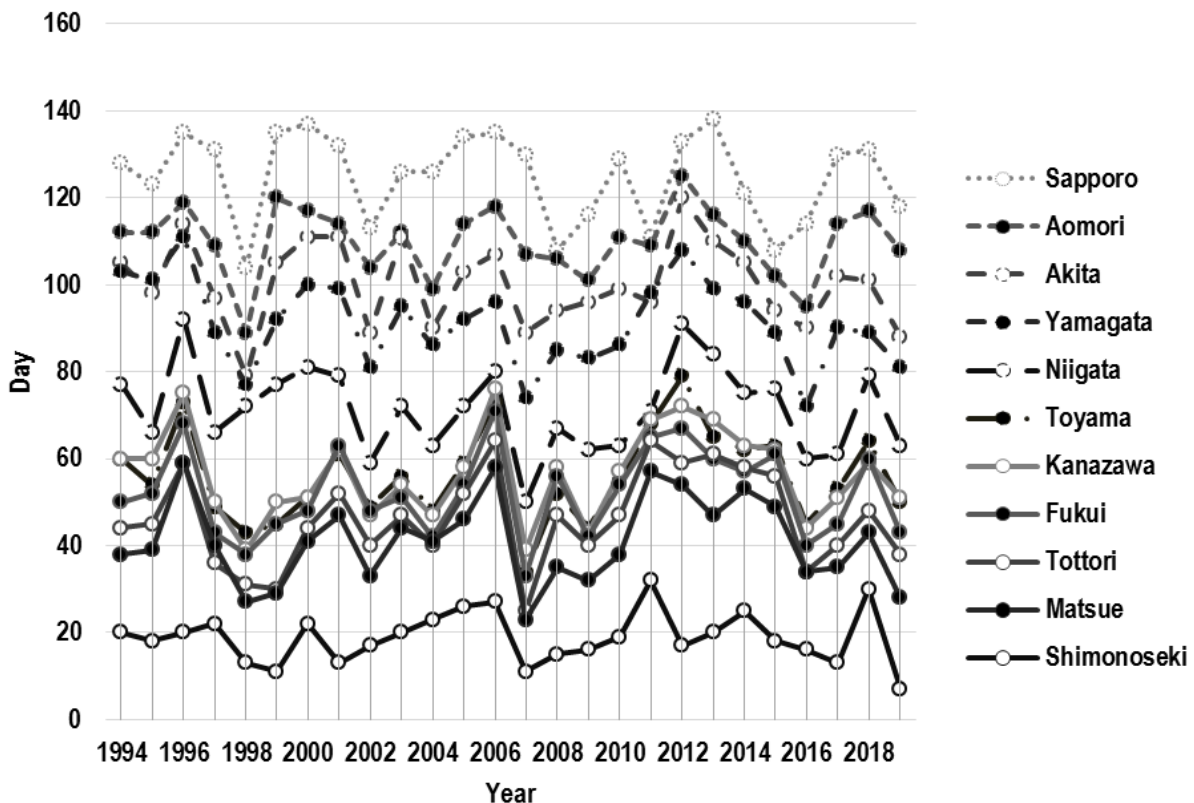


Figure 3. Annual number of days with snow in the 11 prefectures in 1994–2019.

Discussion. We analyzed the data of 11 prefectures along the Sea of Japan with heavy snowfall; of those, seven prefectures (64%) had a high suicide rate and the other four had a low suicide rate. Two snowfall indices (annual values of snow cover depth and number of days with snow) were not found to be correlated with suicide regardless of the prefecture having a high or low suicide rate. A study using the geographic characteristics of municipalities in a prefecture located on the Pacific (east) coast of Japan (Wakayama prefecture) reported that the municipalities with the highest suicide rates were located high above sea level and on steep slopes in the mountains, and that these municipalities had both a declining population and snow cover in the winter [26]. According to a systematic review by Cianconi et al., climate change posed various threats to public health in different geographic regions, affecting many people [8]. Their report also indicated that climate change affected mental health at different times [8]. Moreover, the effects of climate change may be direct or indirect, short-term or long-term. According to the Cianconi et al. report, acute climate-related events can lead to traumatic stress and that long-lasting climate-related events can lead to post-traumatic stress [8]. Sher's study of weather, climate, and suicidality demonstrated that suicidal acts involve numerous factors, including loss and conflict in interpersonal relationships, financial problems, and problems at work, and that suicidal behavior may be affected by long-term weather factors [29].

In other words, the effects of snow alone do not lead to suicide. However, a residence's height above sea level and other topographical features are related to snow indices. When weather (including snow) is compounded by financial problems, problems with interpersonal relationships, and/or problems at work, the effects of weather might be linked to suicide. A long winter's snowfall may also be compounded with other problems, potentially affecting mental health.

For example, heavy flooding in the northern part of New South Wales, Australia was reported to potentially greatly increase mental health risks among the affect population, and socioeconomic risks were likely to be based on the flooding and/or the loss of one's home [21]. A study of the effects of the heavy snowfall in northern Norway included aspects related to suicide as well as social aspects related to the effects of the snow [25].

The Republic of Kazakhstan is also a country with heavy-snowfall, and there are various cities. Therefore, the focus of this study is very helpful.

Study Limitations

There are some study limitations to address regarding our present findings. (1) The direct relationship between snow indices and suicide could not be studied in every municipality in every Japanese prefecture. (2) The study investigated only the correlation between the effects of snow and suicide, and the relationship between suicide and the effects of various other factors was not examined. (3) The use of only numerical data is a limitation when researching the detailed effects of weather on health problems, including mental health. Nevertheless, the potential relationship between the effects of a winter's snowfall and health problems including suicide merits further examination. The relationships between completed suicides/suicide attempts and various snow-related factors

including the effects of snow itself, snow indices, and the reduced sunlight during the winter in many locations also remain to be investigated.

Conclusion. No clear link between the direct effects of snow indices and the rate of suicide in 11 of Japan's prefectures was revealed by our analyses. The links between many factors and suicide must be determined, including the relationship between multiple factors and suicide, in order to design fully effective suicide prevention measures. Weather phenomena including snow are just one factor that can cause mental fatigue and poor mental health and potentially lead to suicide, and thus weather should be studied from the perspective of its effects on physical and mental health.

The public, members of the local community, government agencies, meteorological agencies, medical personnel, and organizations and professionals involved in suicide prevention should work together when necessary to explore suicide prevention, and they should craft specific proposals and build partnerships to prevent suicide that are tailored to their specific locales.

Author Contributions

Ken Inoue: Conceptualization, Methodology, Data collection, Validation, Formal analysis, Writing-original draft, Writing-review and editing, and Funding acquisition.

Noriyuki Kawano: Conceptualization, Writing-review and editing, and Funding acquisition.

Madina Apbassova, Nursultan Seksenbayev: Validation, Writing-review and editing, and Some supports including contribution.

Satomi Kameo: Conceptualization, Writing-review and editing, and Funding acquisition.

Elaman Toleuov, Kamila Akkuzinova, Zhanna Karimova, Timur Moldagaliyev, Nargul Ospanova, Dariya Shabdarbayeva, Nailya Chaizhunusova, Altay Dyussupov: Writing-review and editing.

Yasuyuki Fujita: Conceptualization, Validation, and Writing-review and editing, and Funding acquisition.

Masaharu Hoshi: Conceptualization, Writing-review and editing, and Funding acquisition.

Funding: This work was supported by JSPS KAKENHI Grant-in-Aid for Scientific Research (C) Number 17K09194 awarded to K.I.; JSPS KAKENHI Grant-in-Aid for Scientific Research (B) Number 19H04355 awarded to N.K.; JSPS KAKENHI Grant-in-Aid for Scientific Research (A) Number 19H01149 awarded to M.H.; JSPS KAKENHI Grant-in-Aid for Scientific Research (C) Number 19K11714 awarded to S.K.; and JSPS KAKENHI Grant-in-Aid for Scientific Research (C) Number 21K02383 awarded to K.I. ; and JSPS KAKENHI Grant-in-Aid for Scientific Research (C) Number 22K02494 awarded to Y.F.

Conflict of Interests: None.

References:

1. Androulakis X.M., Guo S., Zhang J., Sico J., Warren P., Giakas A., et al. Suicide Attempts in US Veterans with Chronic Headache Disorders: A 10-Year Retrospective Cohort Study // J Pain Res. 2021; 14: 2629-2639. [https://doi: 10.2147/JPR.S322432](https://doi.org/10.2147/JPR.S322432).
2. Asirdizer M., Kartal E., Etili Y., Tatlisumak E., Gumus O., Hekimoglu Y., et al. The effect of altitude and climate on the suicide rates in Turkey // J Forensic Leg Med. 2018; 54: 91-95. [https://doi: 10.1016/j.jflm.2017.12.012](https://doi.org/10.1016/j.jflm.2017.12.012).
3. Bachmann S. Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective // Int J Environ Res Public Health. 2018; 15(7): 1425. [https://doi: 10.3390/ijerph15071425](https://doi.org/10.3390/ijerph15071425).

4. Baldessarini R.J., Tondo L. Suicidal Risks in 12 DSM-5 Psychiatric Disorders // *J Affect Disord.* 2020; 271: 66-73. [https://doi: 10.1016/j.jad.2020.03.083](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.083).
5. Cai Z., Chen M., Ye P., Yip P.S.F. Socio-economic determinants of suicide rates in transforming China: A spatial-temporal analysis from 1990 to 2015 // *Lancet Reg Health West Pac.* 2021; 19: 100341. [https://doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100341](https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100341).
6. Carleton T.A. Crop-damaging temperatures increase suicide rates in India // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114(33): 8746-8751. [https://doi: 10.1073/pnas.1701354114](https://doi.org/10.1073/pnas.1701354114).
7. Chau P.H., Yip P.S.F., Lau H.Y.E., Ip Y.T., Law F.Y.W., Ho R.T.H., et al. Hot Weather and Suicide Deaths among Older Adults in Hong Kong, 1976-2014: A Retrospective Study // *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(10): 3449. [https://doi: 10.3390/ijerph17103449](https://doi.org/10.3390/ijerph17103449).
8. Cianconi P., Betro S., Janiri L. The impact of climate change on mental health: a systematic descriptive review // *Front Psychiatry.* 2020; 11: 74. [https://doi: 10.3389/fpsy.2020.00074](https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00074).
9. Cuesta I., Monteso-Curto P., Metzler Sawin E., Jiménez-Herrera M., Puig-Llobet M., Seabra P., et al. Risk factors for teen suicide and bullying: An international integrative review // *Int J Nurs Pract.* 2021; 27(3): e12930. [https://doi: 10.1111/ijn.12930](https://doi.org/10.1111/ijn.12930).
10. DeVille D.C., Whalen D., Breslin F.J., Morris A.S., Khalsa S.S., Paulus M.P., et al. Prevalence and family-related factors associated with suicidal ideation, suicide attempts, and self-injury in children aged 9 to 10 years // *JAMA Netw Open.* 2020; 3(2): e1920956. [https://doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20956](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.20956).
11. Etindele Sossa F.A. Neurocognitive game between risk factors, sleep and suicidal behavior // *Sleep Sci.* 2017; 10(1): 41-46. [https://doi: 10.5935/1984-0063.20170007](https://doi.org/10.5935/1984-0063.20170007).
12. Gunnell D., Platt S., Hawton K. The economic crisis and suicide // *BMJ.* 2009; 338: b1891. [https://doi: 10.1136/bmj.b1891](https://doi.org/10.1136/bmj.b1891).
13. Hooley J.M., Franklin J.C., Nock M.K. Chronic pain and suicide: understanding the association // *Curr Pain Headache Rep.* 2014; 18(8): 435. [https://doi: 10.1007/s11916-014-0435-2](https://doi.org/10.1007/s11916-014-0435-2).
14. Inoue K., Nishimura Y., Fujita Y., Ono Y., Fukunaga T. The relationship between suicide and five climate issues in a large-scale and long-term study in Japan // *West Indian Med J.* 2012; 61(5): 532-537. [https://doi: 10.7727/wimj.2010.141](https://doi.org/10.7727/wimj.2010.141).
15. Isometsa E. Suicidal behaviour in mood disorders--who, when, and why? // *Can J Psychiatry.* 2014; 59(3): 120-130. [https://doi: 10.1177/070674371405900303](https://doi.org/10.1177/070674371405900303).
16. Japan Meteorological Agency. Available from: <https://www.data.jma.go.jp/obd/stats/etrn/index.php> [cited 2022 Jan 24].
17. Jin S., Liu Y., Hennessy D.A., Sun L., Zang Y., Si M., et al. Physical Illnesses and Medically Serious Suicide Attempts in Rural China // *Crisis* 2020; 41(1): 15-23. [https://doi: 10.1027/0227-5910/a000597](https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000597).
18. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics // *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48(3): 452-458. [https://doi: 10.1038/bmt.2012.244](https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244).
19. Kim A.M., Jeon S.W., Cho S.J., Shin Y.C., Park J.H. Comparison of the factors for suicidal ideation and suicide attempt: a comprehensive examination of stress, view of life, mental health, and alcohol use // *Asian J Psychiatry.* 2021; 65: 102844. [https://doi: 10.1016/j.ajp.2021.102844](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102844).
20. Konstantakopoulos G., Pikouli K., Ploumpidis D., Bougonikolou E., Kouyanou K., Nystazaki M., et al. The impact of unemployment on mental health examined in a community mental health unit during the recent financial crisis in Greece // *Psychiatriki.* 2019; 30(4): 281-290.
21. Matthews V., Longman J., Berry H.L., Passey M., Bennett-Levy J., Morgan G.G., et al. Differential mental health impact six months after extensive river flooding in rural Australia: A cross-sectional analysis through an equity lens. *Front Public Health.* 2019; 7: 367.
22. Ministry of Health, Labour and Welfare. [Reiwa 3 nenban jisatsutaisakuhakusho]. Nikkei Printing Inc. 2021; 1: 95 [in Japanese].
23. Ministry of Health, Labour and Welfare. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/seikatsuhogo/jisatsu/jinkoudoutai-jisatsusyasu.html [cited 2022 Jan 24].
24. National Police Agency, Japan. Available from: https://www.npa.go.jp/safetylife/seianki/jisatsu/R03/R02_jisatuno_joukyou.pdf [cited 2022 Mar 23].
25. Nissen T., Haggag A. Parasuicidal snow-wandering in Arctic northern Norway // *Acta Psychiatr Scand.* 1988; 77(3): 309-313. [https://doi: 10.1111/j.1600-0447.1988.tb05126.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1988.tb05126.x).
26. Oka M., Kubota T., Tsubaki H., Yamauchi K., Arita M. Relationship between geographical characteristics and suicide rate in Wakayama Prefecture: Its visualization using geographic information system and consideration on the index of regional disparities // *Nihon Kosho Eisei Zasshi.* 2017; 64(1): 36-41 [in Japanese]. [https://doi: 10.11236/jph.64.1_36](https://doi.org/10.11236/jph.64.1_36).
27. Placido A., Sposito A.C. Association between suicide and cardiovascular disease: time series of 27 years // *Int J Cardiol.* 2009; 135(2): 261-262. [https://doi: 10.1016/j.ijcard.2008.03.034](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.03.034).
28. Rivera B., Casal B., Currais L. Crisis, suicide and labour productivity losses in Spain // *Eur J Health Econ.* 2017; 18(1): 83-96. [https://doi: 10.1007/s10198-015-0760-3](https://doi.org/10.1007/s10198-015-0760-3).
29. Sher L. Weather, climate, and suicidality // *Acta Psychiatr Scand.* 2004; 109(4): 319. [https://doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00290.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00290.x).
30. Wasserman D., Carli V., Losue M., Javed A., Herrman H. Suicide prevention in psychiatric patients // *Asia Pac Psychiatry.* 2021; 13(3): e12450. [https://doi: 10.1111/appy.12450](https://doi.org/10.1111/appy.12450).

*Corresponding author:

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

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

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

E-mail: ke-inoue@med.shimane-u.ac.jp

Получена: 04 августа 2022 / Принята: 14 октября 2022 / Опубликовано online: 31 октября 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.009

УДК 616.5-003.829.85

НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ТЕЧЕНИЕ ВИТИЛИГО: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ГРУПП РИСКА

Асия А. Кусаинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

Лаура Т. Касым^{2*}, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Альмира К. Ахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8938-3401>

Зайтуна А. Хисметова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Татьяна М. Беляева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2565-2393>

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

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

Введение. Витилиго – это заболевание, относящееся к группе гипомеланозов, при котором нарушается функционирование меланоцитов и как следствие развивается депигментация кожи, волос и слизистых оболочек. Гены, кодирующие нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH) могут быть возможными факторами развития и прогрессирования заболевания.

Целью данного исследования являлось изучение ассоциации психоэмоциональных нарушений, нейромедиаторов и полиморфизма их генов с площадью депигментации у больных витилиго для выявления групп риска по прогрессирующему течению заболевания и разработки алгоритма.

Материалы и методы. В исследование было включено 93 пациента с диагнозом витилиго. Расчет площади депигментации проводился с помощью онлайн программы Vitiligo Extent Score (VES). Психологический статус участников оценивали по шкале PHQ-SADS. Уровни BDNF и CRH в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Генотипирование полиморфизмов rs11030094 гена BDNF и rs242924 гена рецептора 1 кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH-R1) проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Результаты. Исследование связи полиморфизма rs242924 гена CRH-R1 с прогрессирующим течением заболевания показало, что аллель Т и генотип ТТ в 3–4 раза повышают риск прогрессирующего течения заболевания, в то время как аллель G и генотип GT наоборот свидетельствуют о его резистентности. Помимо этого, пациенты с легкой и умеренной степенью тревожности в 1,6 раза имели больше шансов на прогрессирование витилиго.

Выводы. Таким образом, факторами прогрессирующего течения витилиго могут являться Т аллель и ТТ генотип полиморфизма rs242924 гена CRH-R1 опосредованные тревожностью. Результаты изучения психологического статуса и нейрогенетических особенностей представленной выборки позволили разработать алгоритм тактики ведения пациентов с прогрессирующим течением витилиго.

Ключевые слова: витилиго, BDNF, rs11030094, CRH, rs242924.

Abstract

ADVERSE COURSE OF VITILIGO: MANAGEMENT TACTICS OF PATIENTS FROM RISK GROUPS

Assiya A. Kussainova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

Laura T. Kassym^{2*}, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Almira K. Akhmetova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8938-3401>

Zaituna A. Khismetova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Tatyana M. Belyaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-2565-2393>

¹ NJSC "Semey Medical University", Semey city, Republic of Kazakhstan;

² NJSC "Astana Medical University", Astana city, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Vitiligo is one of the most common hypomelanoses, in which the destruction of functioning melanocytes causes depigmentation of the skin, hair and mucous membranes. The genes encrypting brain-derived neurotropic factor (BDNF) and corticotropin-releasing hormone (CRH) might be the conceivable contributors to the development of vitiligo.

Objective. This study was aimed at investigation of the association between psychoemotional disorders, neurotransmitters and their gene polymorphism with the area of depigmentation in patients with vitiligo in order to identify risk groups for the progressive course of the disease and develop an algorithm.

Materials and methods. The study included 93 patients with vitiligo. The area of depigmentation was calculated using the Vitiligo Extent Score (VES) online program. The psychological status of the participants was assessed using the PHQ-SADS scale. Serum levels of BDNF and CRH were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique. Genotyping for the rs11030094 polymorphism of the BDNF gene and rs242924 of the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRH-R1) gene was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results. Our investigation showed that the T allele and the TT genotype of the CRH-R1 rs242924 gene polymorphism at 3-4 times increase the risk of a progressive course of the vitiligo, while the G allele and the GT genotype, on the contrary, indicate its resistance. In addition, patients with mild and moderate anxiety were in 1.6 times more likely to progress the disease.

Conclusion. Thus, the T allele and TT genotype of the CRH-R1 rs242924 gene polymorphism mediated by anxiety may be factors in the progressive course of vitiligo. The results of the study of the psychological status and neurogenetic features of the presented sample made it possible to develop an algorithm for managing patients with a progressive course of vitiligo.

Keywords: vitiligo, BDNF, rs11030094, CRH, rs242924.

Түйіндеме

ВИТИЛИГОНЫҢ ҚОЛАЙСЫЗ АҒЫМЫ:

ТӘУЕКЕЛ ТОБЫНДАҒЫ НАУҚАСТАРДЫ БАСҚАРУ ТАКТИКАСЫ

Асия А. Кусаинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

Лаура Т. Касым^{2*}, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Альмира К. Ахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8938-3401>

Зайтуна А. Хисметова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Татьяна М. Беляева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2565-2393>

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Витилиго - бұл гипомеланоздар тобына жататын ауру, онда меланоциттердің қызметі бұзылады және нәтижесінде терінің, шаштың және шырышты қабаттардың депигментациясы дамиды. Мидың нейротрофиялық факторын (BDNF) және кортикотропинді босататын гормонды (CRH) кодтайтын гендер аурудың дамуы мен дамуының мүмкін факторлары болуы мүмкін.

Бұл зерттеудің мақсаты аурудың үдемелі ағымы бойынша тәуекел топтарын анықтау және алгоритмді әзірлеу үшін витилиго науқастарында депигментация аймағы бар психозмоционалды бұзылулардың, нейротрансмиттерлердің және олардың гендерінің полиморфизмінің ассоциациясын зерттеу болды.

Материалдар мен әдістер. Зерттеуге витилиго диагнозы қойылған 93 пациент қатысты. Депигментация аймағын есептеу Vitiligo Extent Score (VES) онлайн бағдарламасы арқылы жүргізілді. Қатысушылардың психологиялық мәртебесі PHQ-SADA шкаласы бойынша бағаланды. Қан сарысуындағы BDNF және CRH деңгейлері ферментті иммуносорбенттік талдау арқылы өлшенді. BDNF генінің rs11030094 полиморфизмінің генотипі және кортикотропинді босататын гормонның (CRH-R1) рецепторы 1 генінің rs242924 нақты уақыт режимінде полимеразды тізбекті реакция (ПТР) арқылы жүзеге асырылды.

Нәтижелер. CRH-R1 rs242924 генінің полиморфизмінің аурудың прогрессивті ағымымен байланысын зерттеу T аллелі мен TT генотипі аурудың прогрессивті ағымының қаупін 3-4 есе арттыратынын көрсетті, ал G аллелі мен GT генотипі, керісінше, оның төзімділігін көрсетеді. Сонымен қатар, жеңіл және орташа мазасыздық дәрежесі бар емделушілерде витилигоның өршу ықтималдығы 1,6 есе жоғары болды.

Қорытындылар. Осылайша, витилигоның прогрессивті ағымының факторлары болуы мүмкін T аллель және TT генотипі CRH-R1 генінің полиморфизмі rs242924 мазасыздық арқылы. Ұсынылған үлгінің психологиялық жағдайын және нейрогенетикалық ерекшеліктерін зерттеу нәтижелері витилигоның прогрессивті ағымы бар науқастарды басқару алгоритмін жасауға мүмкіндік берді.

Түйін сөздер: vitiligo, BDNF, rs11030094, CRH, rs242924.

Библиографическая ссылка:

Кусаинова А.А., Касым Л.Т., Ахметова А.К., Хисметова З.А., Беляева Т.М. Неблагоприятное течение витилиго: тактика ведения пациентов из групп риска // Наука и Здравоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 68-76. doi 10.34689/SH.2022.24.5.009

Kussainova A.A., Kassym L.T., Akhmetova A.K., Khismetova. Z.A., Belyaeva T.M. Adverse course of vitiligo: management tactics of patients from risk groups // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 68-76. doi 10.34689/SH.2022.24.5.009

Кусаинова А.А., Касым Л.Т., Ахметова А.К., Хисметова З.А., Беляева Т.М. Витилигоның қолайсыз ағымы: тәуекел тобындағы науқастарды басқару тактикасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5(Т.24). Б. 68-76. doi 10.34689/SH.2022.24.5.009

Введение

Витилиго - приобретенное хронически протекающее заболевание из группы дисхромий, характеризующиеся появлением на коже депигментированных пятен белого цвета, склонных к периферическому росту, слиянию вследствие отсутствия, либо снижения содержания меланина в коже [8]. По данным Всемирной организации здравоохранения число больных витилиго в мире составляет от 0,2 до 8% от численности всего населения [24].

Считается, что в патогенезе витилиго задействованы такие факторы как аутоиммунные, генетические и факторы окружающей среды [4,17]. К факторам окружающей среды, способствующим манифестации заболевания или прогрессирующему течению, относятся солнечные лучи, воздействие химических веществ, травмы кожи, свободные радикалы и перекись водорода. Данные факторы у генетически предрасположенных лиц [2,9,13,14,15] в результате иммунологических нарушений могут активировать цитотоксические клетки, приводящие к гибели клеток кожи.

Известно, что испытываемый человеком психологический стресс является триггером для возникновения витилиго [23], так как психологический стресс приводит к аутоиммунному процессу, играющему ключевую роль в развитии витилиго [6]. Однако, результаты анализа литературных источников по изучению связи психологического стресса с агрессивным течением заболевания весьма противоречивы.

Так, *Silverberg I. и соавторы* в своих исследованиях не выявили связи увеличения площади поражения при витилиго со стрессовыми ситуациями [23]. Авторы предполагают, что стрессовые жизненные события могут действовать как триггеры витилиго у генетически предрасположенных людей, однако течение заболевания и прогноз определяются другими факторами, такими как усиление системного воспаления или другие иммунологические нарушения [5,20,22].

Напротив, результаты исследований *Silpa-Archa N. и соавторы* [21] показали, что депрессия значительно чаще встречалась у пациентов с активным витилиго, чем у пациентов со стабильным заболеванием. Расчет площади поражения при помощи шкалы Vitiigo Extent Score (VES) показал, что пациенты, у которых появлялись новые очаги, в частности, в течение последних трех месяцев были в 4,12 раза больше склонны к депрессии, чем пациенты, у которых не наблюдалось появление новых очагов депигментации (OR: 4,12, 95% CI: 1,20–14,16; p = 0,025).

Также следует отметить, что в анализируемых источниках были использованы разные методы измерения площади депигментации. Хотя, на сегодняшний день, наиболее верифицированным инструментом определения площади поражения при витилиго считается шкала VES.

Немаловажную роль в патогенезе витилиго играют одноточечные мутации (SNP). Согласно данным мета-анализа, проведенного *Prashant S. Giri* [7] и соавторами, А аллель полиморфизма 308 G/A ФНО-α был связан с

восприимчивостью к витилиго в азиатской, ближневосточной и египетской популяциях, а с активностью заболевания у населения Северной Америки и с сегментарным витилиго в Азиатской популяции. Предрасположенность к витилиго также была выявлена с полиморфизмами rs1801131 и rs1801133 гена метилентетрагидрофолатредуктазы [25]. Несмотря на то, что в литературе описывается лишь опосредованная через психологический стресс связь дерматологических заболеваний с кортикотропин-рилизинг гормоном и нейротрофическим фактором головного мозга, *Кусаинова А.А.* [12] и соавторы в своих исследованиях все же выявили ассоциацию полиморфизмов rs242924 гена кортикотропин-рилизинг гормона рецептора 1 (CRH-R1) и rs11030094 гена нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) с витилиго.

Однако, имеются лишь единичные исследования, которые направлены на изучение связи полиморфизмов генов с прогрессирующим течением заболевания. Так, по мнению *Salem R.M.* [18], полиморфизм гена дефензин-бета 1 в положении -20 G/A был связан с более высокими показателями шкалы VASI (индекс тяжести витилиго).

Известно, что кожа человека является источником CRH и экспрессирует CRH и CRH-R1 как на уровне мРНК, так и на уровне белка [19]. В предыдущем нашем исследовании мы выявили, что у больных витилиго показатели CRH в сыворотке крови были статистически значимо выше, чем у контрольной группы. Показатели BDNF в сыворотке крови у больных, в свою очередь, были значимо ниже, чем у здоровых лиц [11]. Хотя, на сегодняшний день нами в литературных источниках не найдены исследования, целью которых являлось определение связи этих нейромедиаторов с прогрессирующим течением заболевания.

Вышеуказанные данные мотивируют на поиск предикторов плохого прогноза заболевания. В связи с этим, целью данного исследования является изучение ассоциации психоэмоциональных нарушений, нейромедиаторов и полиморфизма их генов с площадью депигментации у больных витилиго для выявления групп риска по прогрессирующему течению заболевания и разработки алгоритма.

Материалы и методы

В данное исследование было включено 93 больных витилиго. Набор больных проводился на базе кожно-венерологического диспансера г. Семей.

В зависимости от процента поражения тела, пациенты были поделены на две группы: пациенты, у которых площадь поражения составляла <10 % (n=26) и площадь поражения ≥10 (n=67). Критерием прогрессирующего течения заболевания считался процент поражения (депигментации) тела более 10%. Расчет площади депигментации проводился с помощью онлайн программы Vitiigo Extent Score www.vitiligo-calculator.com.

Критерии включения: больные с установленным диагнозом витилиго, сегментарная и генерализованная формы заболевания, проживание на территории г. Семей.

Критерии исключения: лица, не достигшие 16-летнего возраста, беременные женщины, пациенты с заболеваниями надпочечников, гипопиза и с психическими заболеваниями, пациенты, которые в анамнезе указывают на использование системных стероидов, оральных контрацептивов и психиатрических препаратов в течение 3 месяцев до исследования; генетические заболевания.

Сбор данных

Генотипирование полиморфизмов генов CRH-R1 (rs242924) и BDNF (rs11030094) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Выделение геномной ДНК из крови проводилось при помощи наборов GeneJET Mini kit (Thermo Scientific, Vilnius, Lithuania) в соответствии с инструкцией изготовителя. Концентрации ДНК были измерены при помощи Invitrogen reagent kits (Thermo Fisher Scientific, Eugene, OR, USA). Программа амплификации включала предварительную денатурацию при 60°C в течение 30 секунд, затем при 95°C в течение 10 минут и 40 циклов при 95°C в течение 15 секунд и при 60°C в течение 60 секунд. Исследования проводились на базе лаборатории коллективного пользования КГМУ.

Исследование уровней кортикотропин-рилизинг гормона и нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови у больных витилиго проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для определения уровня нейромедиаторов у больных витилиго производился забор крови в объеме 5 мл в пробирки с ЭДТА натощак. Исследование было проведено на базе Объединенной учебно-научной лаборатории НАО «Медицинский университет Семей».

Психологический статус больных был оценен с помощью анкетирования. Для оценки уровней депрессии и тревожности применялись шкалы PHQ-9 и GAD-7, соответственно. Уровень распространенности соматоформных расстройств оценивался с помощью анкеты PHQ-15. Для совместного исследования депрессивных, тревожных и соматических расстройств (SAD - триада (somatic-anxiety-depression)) применялась анкета PHQ-SADS.

Баллы от 0 до 4 оценивались как отсутствие психоэмоциональных нарушений (депрессии, тревожности и соматоформных расстройств); от 5 до 9 – легкой степени; баллы от 10 до 14 – умеренной степени; от 15 до 19 – средней степени тяжести; от 20 до 27 - тяжелой степени тяжести психоэмоциональные нарушения. В нашем исследовании пациенты с легкой и умеренной степени психоэмоциональными нарушениями были объединены в одну группу.

Статистическая обработка данных

Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов генов CRH-R1 (rs242924) и BDNF (rs11030094) между двумя группами проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона и отношений шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Сравнения проводились в группе больных с площадью поражения тела более 10% (VES >10%) и площадью поражения тела менее 10% (VES <10%). Соотношение частот генотипов и аллельных вариантов генов проверялось на соответствие закону Харди-Вайнберга.

Статистические расчеты проводились на калькуляторе для генетических расчетов по программе Ген Эксперт (http://gen-exp.ru/calculator_or.php).

Для межгрупповых сравнений содержания кортикотропин-рилизинг гормона и нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови у больных витилиго использовался критерий Манна-Уитни. Статистический уровень значимости считался значимым при уровне $p < 0,05$.

Для определения связи тревожности, депрессии и соматоформных нарушений с прогрессированием заболевания применялся χ^2 Пирсона. Статистический уровень значимости считался значимым при уровне $p < 0,05$.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.

Протокол исследования был разработан и утвержден на заседании Этического комитета НАО «Медицинский университет Семей» (протокол №2 от 18.10.2019 года). Все участники исследования были информированы о цели и методах исследования и дали письменное согласие на участие.

Результаты

Результаты наших исследований полиморфизма rs242924 гена CRH-R1 показали, что как у пациентов с площадью поражения тела более 10% (VES >10%), так и у пациентов менее 10% (VES <10%) преобладал аллель Т. Однако, частота встречаемости данного аллеля была выше у пациентов с VES >10%, чем у второй группы (VES <10%) (86,5% и 68,7%, соответственно). Аллель G встречался реже, однако его частота преобладала в группе пациентов с меньшим процентом поражения тела (VES <10%).

По частоте встречаемости генотипов у пациентов с прогрессирующим течением заболевания (VES <10%) преобладал ТТ, в то время как в группе с VES <10% чаще встречался гетерозиготный GT генотип. Реже всех остальных встречался GG генотип в обеих группах. Тем не менее, в группе пациентов с благоприятным течением заболевания (VES <10%) его частота была почти в 2 раза выше, чем в группе пациентов с прогрессирующим течением заболевания.

Исследование связи полиморфизма гена CRH-R1 с прогрессирующим течением заболевания показало, что имеется статистически значимая ассоциация полиморфизма rs242924 гена с площадью депигментации у больных витилиго. Так, аллель Т почти в 3 раза, а генотип ТТ в 4 раза повышает риск прогрессирующего течения заболевания. Напротив, носительство G аллеля и GT генотипа могут быть связаны с защитными механизмами и являться факторами резистентности к прогрессированию заболевания.

Данные по частоте встречаемости и ассоциации полиморфизма rs242924 гена CRH-R1 показаны в таблице 1.

Исследование полиморфизма rs11030094 гена BDNF выявило, что как в группе больных с площадью депигментации менее 10%, так и в группе с площадью депигментации больше 10% чаще встречалась аллель G. Что же касается частоты встречаемости генотипов,

то преобладающим генотипом как у пациентов с прогрессирующим течением заболевания, так и у пациентов с VES <10% был гетерозиготный вариант GA. Несколько реже встречался GG генотип. Однако, его частота в группе больных с площадью депигментации

менее 10 % была выше, чем у пациентов с прогрессирующим течением заболевания. Самое редкое носительство в обеих группах наблюдалось AA генотипа. Все же его частота также преобладала в группе больных с площадью депигментации менее 10%.

Таблица 1.

Связь полиморфизма rs242924 гена CRH-R1 со степенью прогрессирования витилиго.

(Table 1. Association of CRH-R1 gene rs242924 polymorphism with vitiligo progression).

Аллели	VES >10%	VES <10%	p	ОШ (95% ДИ)
G	13,5%	31,3%	0,01	0,34 (0,14-0,82)
T	86,5%	68,7%		2,93 (1,22-7,05)
Генотипы	VES >10%	VES <10%	p	ОШ (95% ДИ)
GG	3,8%	7,5%	0,02	0,50 (0,06-4,46)
GT	19,2%	47,8%		0,26 (0,09-0,77)
TT	76,9%	44,8%		4,11 (1,47-11,53)

VES - Vitiligo Extent Score;
p – статистический уровень значимости;
ОШ – отношение шансов;
ДИ - доверительный интервал 95%

Результаты наших исследований по изучению связи полиморфизма rs11030094 гена BDNF с неблагоприятным течением витилиго показали, что нет

статистически значимых ассоциаций данного полиморфизма с течением заболевания (таблица 2).

Таблица 2.

Связь полиморфизма rs11030094 гена BDNF со степенью прогрессирования витилиго.

(Table 2. Association of BDNF gene rs11030094 polymorphism with vitiligo progression)

Аллели	VES >10%	VES <10%	p	ОШ (95% ДИ)
G	53,8%	55,2%	0,87	0,95 (0,50-1,80)
A	46,2%	44,8%		1,06 (0,56-2,01)
Генотипы	VES >10%	VES <10%	p	ОШ (95% ДИ)
GG	23,1%	32,8%	0,35	0,61 (0,22-1,75)
GA	61,5%	44,8%		1,97 (0,78-4,98)
AA	15,4%	22,4%		0,63 (0,19-2,11)

VES - Vitiligo Extent Score;
p – статистический уровень значимости;
ОШ – отношение шансов;
ДИ - доверительный интервал 95%

Что же касается распространенности психоэмоциональных нарушений среди пациентов, то легкой и умеренной степени соматоформные расстройства чаще регистрировались у больных с площадью депигментации более 10%, чем у пациентов с благоприятным течением заболевания (23,3% и 33,3%, соответственно). Однако, статистически значимой связи соматоформных расстройств с неблагоприятным течением не выявлено.

По результатам нашего исследования, частота встречаемости легкой и умеренной тревожности преобладала в группе пациентов с VES <10, в то время как в группе пациентов с VES ≥10 преобладали пациенты без тревожности. В нашем исследовании мы выявили, что имеется статистически значимая связь прогрессирующего течения витилиго с тревожностью. Пациенты с легкой и умеренной тревожностью имели 1,6 раза больше шансов на прогрессирование заболевания.

Как среди пациентов с легкой и умеренной депрессией, так и среди пациентов без них, преобладали лица с площадью депигментации более 10%. Результаты наших исследований не показали статистически значимой связи депрессии с прогрессирующим течением заболевания. Данные представлены в таблице 3.

Исследование уровня нейромедиаторов в сыворотке крови пациентов выявило, что уровень BDNF у пациентов с площадью депигментации более 10% был ниже, чем у пациентов с VES score ≥10.

В то же время, уровень CRH у пациентов с площадью депигментации более 10% была выше, чем у пациентов с благоприятным течением заболевания (VES <10%).

Однако, статистически значимой связи данных нейромедиаторов с прогрессирующим течением заболевания не выявлено (таблица 4).

Таблица 3.

Связь психоэмоциональных нарушений пациентов со степенью прогрессирования витилиго.

(Table 3. Association of psycho-emotional disorders in patients with the vitiligo progression).

	VES score <10	VES score ≥10	χ ²	p	ОШ (95%ДИ)
PHQ-15					
Нет соматоформных расстройств (n=58)	15 (23,3%)	43 (76,7%)	0,33	0,6	1,11 (0,77-1,62)
Легкой и умеренной степени соматоформных расстройства (n=35)	11 (33,3%)	24 (66,7%)			
GAD-7					
Нет тревожности (n=61)	12 (19,7%)	49 (80,3%)	6,04	0,014	1,6 (1,02-2,46)
Легкая и умеренная тревожность (n=32)	14 (43,8%)	18 (56,2%)			
PHQ-9					
Нет депрессии (n=51)	17 (33,3%)	34 (66,7%)	1,62	0,2	0,78 (0,54-1,12)
Легкая и умеренная депрессия (n=42)	9 (21,4%)	33 (78,6%)			
VES - Vitiligo Extent Score; p – статистический уровень значимости; χ ² – хи квадрат Пирсона; ОШ – отношение шансов; ДИ - доверительный интервал 95%; PHQ-15 – шкала оценки соматоформных расстройств; GAD-7 – шкала оценки тревожности; PHQ-9 – шкала оценки депрессии					

Таблица 4.

Связь сывороточных уровней BDNF и CRH со степенью прогрессирования витилиго.

(Table 4. Association of serum levels of BDNF and CRH with vitiligo progression).

Нейромедиаторы	VES >10% (n=26)			VES <10% (n=67)			p
	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃	
Нейротрофический фактор головного мозга (нг/мл)	2,81	2,17	3,01	2,57	1,73	3,07	0,33
Кортикотропин-рилизинг гормон (нг/мл)	5,77	2,31	8,06	6,56	2,87	8,37	0,37
VES - Vitiligo Extent Score; p – статистический уровень значимости; Me (Q ₁ - Q ₃) – медиана;							

Выводы и обсуждение

Таким образом, аллель Т и генотип ТТ полиморфизма rs242924 гена CRH-R1 могут быть факторами предрасположенности к неблагоприятному течению заболевания, в то время как аллель G и генотип GT полиморфизма rs242924 гена CRH-R1 могут быть факторами резистентности к прогрессирующему течению заболевания. Также фактором, способствующим прогрессированию заболевания, может быть легкая и умеренная тревожность у пациентов с витилиго.

Аналогичную связь полиморфизмов генов с площадью поражения тела выявили Salem M. et al. [18]. Согласно их данным, носительство G аллеля и GG генотипа полиморфизма гена DEFB1 (дефензин-бета 1) (-44 C/G) было связано с высокими баллами по шкале VASI. К тому же, у носителей данного аллеля и генотипа

отмечались более низкий ответ на фототерапию. Напротив, AA генотип этого же гена, только в положении 20G/A, по мнению авторов, играет защитную роль.

Известно, что течение витилиго сопровождается психоэмоциональными нарушениями с преобладанием личностной тревожности, депрессивными расстройствами психогенного происхождения с тревожными, астено-тревожными и тревожно-тоскливыми проявлениями. Аффективные расстройства, формирующиеся у больных витилиго, сопровождаются нейрофизиологическими и нейрохимическими нарушениями, создавая порочный круг, способствующий поддержанию патологического процесса и появлению новых очагов депигментации [2,10,16]. По данным некоторых исследований были выявлены клинически выраженная тревога

преимущественно у пациентов с вульгарной формой заболевания. У данных пациентов площадь поражения преобладала над здоровыми участками кожи (среднее значение VASI составило 21,7%) [1]. Аналогично данным результатам и в нашем исследовании было выявлено, что у пациентов с агрессивным течением заболевания преобладала легкой и умеренной степени тревожность.

Следует отметить, что состояние тревоги связано с патологической инертностью тех или иных функциональных образований в центральной нервной системе, а также с изменением активности нейромедиаторов, играющих важную роль в патогенезе витилиго [3,10]. К сожалению, результаты нашего исследования не выявили статистически значимой связи нейромедиаторов с неблагоприятным течением заболевания. В то же время, по результатам данного исследования все же прослеживается тенденция к повышению уровня кортикотропин-рилизинг гормона у больных с площадью депигментации более 10%. Известно, что длительное воздействие повышенных концентраций кортикотропин-рилизинг гормона приводит к состоянию дисстресса, в том числе состоянию хронической тревоги. В предыдущем нашем исследовании нами было установлено, что на уровень кортикотропин-рилизинг гормона у больных витилиго влияет полиморфизмом rs242924 гена CRH-R1 [12]. Учитывая выявленные ассоциации этого полиморфизма с прогрессирующим течением заболевания, проведение дальнейших исследований с большим объемом выборки, возможно, позволит нам выявить определенные закономерности участия кортикотропин-рилизинг гормона в патогенезе заболевания, опосредованные тревожностью.

К недостаткам нашего исследования можно отнести малый объем выборки. Отсутствие взаимосвязи прогрессирующего течения витилиго с полиморфизмом rs11030094 гена BDNF, возможно, было связано количеством выборки. Также следует отметить, что набор больных проводился только в пределах Восточно-Казахстанской области. В связи с этим, мы не можем экстраполировать наши результаты на всю генеральную совокупность (казахстанскую популяцию). К третьему недостатку нашего исследования можно отнести исследование только двух генов и двух полиморфизмов. Исследование нескольких полиморфизмов одного гена дают возможность более обоснованно объяснить роль гена в патогенезе заболевания и его исходов.

Тем не менее, несмотря на имеющиеся недостатки, нами впервые были исследованы полиморфизмы генов нейромедиаторов BDNF и CRH у больных витилиго. Также нами впервые были предприняты попытки выявить опосредованное влияние кортикотропин-рилизинг гормона на прогрессирование заболевания.

Алгоритм тактики ведения пациентов с витилиго

На основании полученных нами данных, мы разработали алгоритм тактики ведения пациента с

витилиго. Алгоритм направлен на выявление групп риска по прогрессированию заболевания и улучшение качества жизни пациентов за счет оказания своевременной психологической поддержки, что в свою очередь может способствовать благоприятному течению заболевания у пациентов с витилиго.

После постановки диагноза витилиго, клиницисту необходимо будет определить течение заболевания. Для этого мы рекомендуем использовать онлайн-калькулятор VES. После определения процента поражения тела, пациенты необходимо поделить на две группы: пациенты с площадью поражения <10 и ≥ 10 по VES. Данный алгоритм направлен на работу с пациентами, площадь поражения тела, которых составляет менее 10%, так как пациенты с площадью депигментации ≥ 10 уже имеют неблагоприятный исход и профилактические мероприятия в данной группе не эффективны.

Далее пациентов с площадью депигментации <10 анкетировать с помощью опросников PHQ-SADS, исследуем у них полиморфизм rs242924 гена CRH-R1 для выявления групп риска. Согласно полученным в результате нашего исследования данным, к группе риска по прогрессированию заболевания можно отнести пациентов с наличием тревожности и носителей Т аллеля и ТТ генотипа полиморфизма rs242924 гена CRH-R1.

Первым этапом мероприятия у пациентов является проведение анкетирования по шкалам PHQ-SADS для выявления у тревожности. Пациентам, которые набрали от 5 и выше баллов будет рекомендована консультация психолога или психотерапевта в зависимости от набранных баллов. Так, пациентов с легкой и умеренной тревожностью (от 5 до 15 баллов) необходимо направить на консультацию к психологу, психотерапевту. Также можно назначить курс антидепрессантов. Пациентам с баллами от 15 и выше, необходимо регулярное наблюдение у психотерапевта, так как это свидетельствует о тяжелых психоэмоциональных нарушениях.

Тактика ведения пациентов с витилиго с учетом показателей ментального функционирования и нейрогенетических маркеров представлена на рисунке 1.

Алгоритм ведения пациентов из группы риска по данным генотипирования включает в себя отбор пациентов с Т аллелем и ТТ генотипом полиморфизма rs242924 гена CRH-R1. Данным пациентам, в случае медленного ответа на фототерапию, будет рекомендовано оперативное лечение. Также пациентам с этим генотипом рекомендуется определение уровня кортикотропин-рилизинг гормона в сыворотке крови. При выявлении гиперпродукции кортикотропин-рилизинг гормона далее рекомендуется анкетирование для выявления тревожности. Пациентам с гиперпродукцией CRH и тревожностью необходимо регулярно наблюдаться у психотерапевта для коррекции психоэмоциональных нарушений.

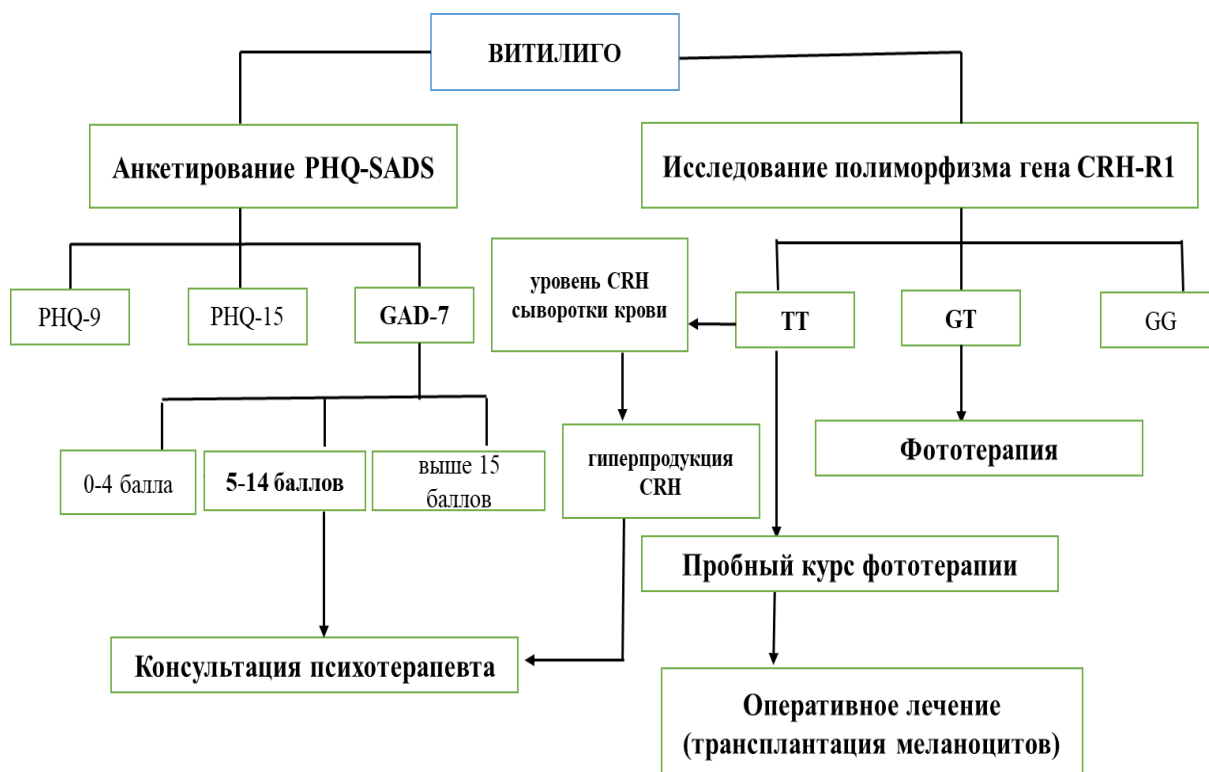


Рисунок 1. Алгоритм тактики ведения пациентов с витилиго с учетом психологических и нейрогенетических особенностей.
 (Figure 1. Algorithm for managing vitiligo patients with psychological and neurogenetic features).

Вклад авторов: Кусаинова. А.А., Касым Л.Т. - сбор и интерпретация первичных данных, обзор литературы, написание статьи. Хисметова З.А. - статистическая обработка материала. Ахметова А.К., Беляева Т.М. - научное руководство, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование: При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Сведения о публикации: Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не был частично или полностью скопирован из других источников.

Литература:

1. Варжапетян А.А., Дороженко И.Ю., Ломоносов К.М. Витилиго и коморбидные психосоматические расстройства // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2019. Т. 22. С. 1-2.
2. Рахимов У.С., Мухамадиева К.М., Исмагуллоева С.С. Нейровегетативные нарушения в патогенезе витилиго // Вестник Авиценны. 2017. Т. 19. №. 4. С. 550-555.
3. Тальникова Е.Е., Свенская Ю.И., Добдина А.Ю., Утц С.Р. Витилиго: современные методы терапии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. 13(3) С. 668-673.
4. Усовецкий И.А. Позднее лечение различных форм витилиго: автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук. Москва. 2012. 44 с.

5. Balci D.D., Yonden Z., Yenin J.Z., Okumus N. Serum homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in vitiligo. // Eur J Dermatol. 2009 Jul-Aug;19(4):382-3. doi: 10.1684/ejd.2009.0671. Epub 2009 May 18. PMID: 19451048.

6. Ezzedine K., Lim H.W., Suzuki T., Katayama I., Hamzavi I., Lan C.C., Goh B.K., Anbar T., Silva de Castro C., Lee A.Y., Parsad D., van Geel N., Le Poole I.C., Oiso N., Benzekri L., Spritz R., Gauthier Y., Hann S.K., Picardo M., Taieb A. Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference // Pigment Cell Melanoma Res. 2012 May;25(3):E1-13. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x. PMID: 22417114; PMCID: PMC3511780.

7. Giri P.S., Begum R., Dwivedi M. Meta-analysis for association of TNFA-308(G > A) SNP with vitiligo susceptibility // Gene. 2022 Jan 30;809:146027. doi: 10.1016/j.gene.2021.146027. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34673212.

8. Halder R.M., Chappell J.L. Vitiligo update // Semin Cutan Med Surg. 2009 Jun;28(2):86-92. doi: 10.1016/j.sder.2009.04.008. PMID: 19608058.

9. Henning S.W., Jaishankar D., Barse L.W., Dellacecca E.R., Lancki N., Webb K., Janusek L., Mathews H.L., Price R.N. Jr., Le Poole I.C. The relationship between stress and vitiligo: Evaluating perceived stress and electronic medical record data // PLoS One. 2020 Jan 27;15(1):e0227909. doi: 10.1371/journal.pone.0227909. PMID: 31986193; PMCID: PMC6984686.

10. Krüger C., Schallreuter K.U. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and

adults // International journal of dermatology. 2012. T.51. №.10. C. 1206-1212.

11. Kussainova A., Kassym L., Akhmetova A., Dvoryankova E., Glushkova N., Khismetova Z., Adilgozhina S., Tuleutayeva R., Kaskabayeva A., Massabayeva M., Pak L., Semenova Y. Associations between serum levels of brain-derived neurotrophic factor, corticotropin releasing hormone and mental distress in vitiligo patients // Sci Rep. 2022 May 4;12(1):7260. doi: 10.1038/s41598-022-11028-8. PMID: 35508633; PMCID: PMC9068776.

12. Kussainova A., Kassym L., Bekenova N., Akhmetova A., Glushkova N., Kussainov A., Semenova Y. Gene polymorphisms and serum levels of BDNF and CRH in vitiligo patients // PloS one, 2022. 17(7), e0271719.

13. Manolache L., Benea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Aug;21(7):921-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02106.x. PMID: 17659001.

14. Mastore M., Kohler L., Nappi A.J. Production and utilization of hydrogen peroxide associated with melanogenesis and tyrosinase-mediated oxidations of DOPA and dopamine // FEBS J. 2005 May;272(10):2407-15. doi: 10.1111/j.1742-4658.2005.04661.x. PMID: 15885091.

15. Papadopoulos L., Bor R., Legg C., Hawk J.L. Impact of life events on the onset of vitiligo in adults: preliminary evidence for a psychological dimension in aetiology // Clin Exp Dermatol. 1998 Nov;23(6):243-8. doi: 10.1046/j.1365-2230.1998.00384.x. PMID: 10233617.

16. Rodrigue-Gervais I.G., Saleh M. Genetics of inflammasome-associated disorders: a lesson in the guiding principals of inflammasome function // Eur J Immunol. 2010 Mar;40(3):643-8. doi: 10.1002/eji.200940225. PMID: 20201021.

17. Rodrigues M., Ezzedine K., Hamzavi I., Pandya A.G., Harris J.E. Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo // J Am Acad Dermatol. 2017 Jul;77(1):1-13. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.048. PMID: 28619550.

18. Salem R.M., Abdelrahman A.M.N., Abd El-Kareem H.M., Seif M. DEFB1 gene polymorphisms modify vitiligo extent and response to NB-UVB phototherapy // Dermatologic Therapy. 2021. 34(3). e14921. DOI:10.1111/dth.14921

19. Shaker O.G., Eltahlawi S.M., Tawfic S.O., Eltawdy A.M., Bedair N.I. Corticotropin-releasing hormone (CRH) and CRH receptor 1 gene expression in vitiligo // Clin Exp Dermatol. 2016 Oct;41(7):734-40. doi: 10.1111/ced.12907. PMID: 27663146.

20. Shaker O.G., El-Tahlawi S.M. Is there a relationship between homocysteine and vitiligo? A pilot study // Br J

Dermatol. 2008 Sep;159(3):720-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08712.x. Epub 2008 Jul 4. PMID: 18616781.

21. Silpa-Archa N., Pruksaeakanan C., Angkoolpakdeekul N., Chaiyabutr C., Kulthanan K., Ratta-Apha W., Wongpraparut C. Relationship Between Depression and Quality of Life Among Vitiligo Patients: A Self-assessment Questionnaire-based Study // Clin Cosmet Investig Dermatol. 2020 Aug 4;13:511-520. doi: 10.2147/CCID.S265349. PMID: 32801827; PMCID: PMC7414931.

22. Silverberg J.I., Silverberg N.B. Serum homocysteine as a biomarker of vitiligo vulgaris severity: a pilot study // J Am Acad Dermatol. 2011 Feb;64(2):445-7. doi: 10.1016/j.jaad.2010.08.025. PMID: 21238838.

23. Silverberg J.I., Silverberg N.B. Vitiligo disease triggers: psychological stressors preceding the onset of disease // Cutis. 2015 May;95(5):255-62. PMID: 26057504.

24. Zhang Y., Cai Y., Shi M., Jiang S., Cui S., Wu Y., Gao X.H., Chen H.D. The Prevalence of Vitiligo: A Meta-Analysis. // PLoS One. 2016 Sep 27;11(9):e0163806. doi: 10.1371/journal.pone.0163806. PMID: 27673680; PMCID: PMC5038943

25. Zhang H.Z., Wu J.H., Huang Q., Yang Q., Sima Q., Chen K.Y., Li Z.R., He G.H. Associations of methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) rs1801131 and rs1801133 polymorphisms with susceptibility to vitiligo: A meta-analysis // J Cosmet Dermatol. 2021 Jul;20(7):2359-2368. doi: 10.1111/jocd.13857. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33219596.

References:

1. Varzhapetyan A.A., Dorozhenok I.Yu., Lomonosov K.M. Vitiligo i komorbidnye psichosomaticheskie rasstroistva [Vitiligo and comorbid psychosomatic disorders]. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei* [Russian journal of skin and venereal diseases]. 2019. T. 22. pp. 1-2. [in Russian]

2. Rakhimov U.S., Mukhamadiev K.M., Ismatulloeva S.S. Neurovegetativnye narusheniya v patogeneze vitiligo [Neurovegetative disorders in the pathogenesis of vitiligo]. // *Vestnik Avitsenny* [Herald of Avicenna]. 2017. T. 19. №. 4. pp. 550-555. [in Russian]

3. Tal'nikova E.E., Svenskaya Yu.I., Dobdina A.Yu., Utts S.R. Vitiligo: sovremennye metody terapii [Vitiligo: modern methods of therapy]. // *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal* [Saratov Scientific Medical Journal]. 2017. 13(3), pp. 668-673. [in Russian]

4. Usovetskii I.A. Poetapnoe lechenie razlichnykh form vitiligo: avtoref. dis. na soisk. uchen. step. d-ra med. Nauk [Staged treatment of various forms of vitiligo: dissertation abstract for the degree of doctor of medical sciences]. Moskva. 2012. 44 p.

*Автор, ответственный за переписку:

Кассым Лаура Талгаткызы – доцент-исследователь кафедры общей врачебной практики с курсом доказательной медицины, НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Бейбитшилик 49А.

Телефон: 87777351062

E-mail: laura.kassym@gmail.com

Получена: 13 июня 2022 / Принята: 14 октября 2022 / Опубликовано online: 31 октября 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.010

УДК 61.616-092

ФОРМИРОВАНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПАВЛОДАРСКОЙ ОБЛАСТИ: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Алма У. Нуртазина¹, Бакытбек А. Апсаликов^{1*}, Меруерт Р. Масабаева¹,
Гульсым К. Кошпесова¹, Евгения В. Коростова¹, Мухтар Б. Кулиббет^{2,3},
Ильдар Р. Фахрадиев², Назарбек Б. Омаров¹, Алтай А. Дюсупов¹**

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

² Казахский Национальный Медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы, Республика Казахстан;

³ Казахский Национальный Университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Настоящее исследование направлено на оценку влияния курения и других факторов риска на формирование дислипидемии у жителей Павлодарской области Республики Казахстан.

Материалы и методы исследования. Всего в поперечном исследовании приняло участие 1200 человек. Для анкетирования использовалась стандартизированная и адаптированная анкета STEPS. Физикальное обследование включало измерения роста, веса, окружности талии, бедер, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). Образцы венозной крови натощак собирали для оценки уровней глюкозы, гликозилированного гемоглобина, триглицеридов, холестерина общего, ЛПВН, ЛПНП, креатинина.

Результаты. При проведении статистического анализа факторов влияющих на формирование дислипидемии установлено, что образование ($\chi^2 = 7,6$, $p = 0,2$) и этническая принадлежность ($\chi^2 = 8,7$, $p = 0,1$) не влияют на уровень ЛПНП, также установлено, что нет взаимосвязи профессии со статусом курения ($\chi^2 = 44,1$, $p = 0,1$). При анализе статуса «Семейное положение» было выявлено, что семейные и вдовцы/вдовы имели в 2 (95% ДИ 1,45, 3,22) и почти в 4 раза (95% ДИ 1,19, 13,70) соответственно, выше шансы повышенного уровня ЛПНП в сравнении с несемейными. Обнаружена взаимосвязь между статусом курения и уровнем ЛПНП. Выяснилось, что у курящих шансы повышенного уровня ЛПНП на 32% (95% ДИ 0,47; 0,98) выше в сравнении с некурящими. При включении в модель пола (95% ДИ 0,47-0,95) и семейного статуса эта связь сохранилась.

Вывод. На формирование дислипидемии у лиц, проживающих в Павлодарской области и городе Павлодар, влияют ряд причин, среди которых можно выделить семейное положение и курение. Возраст, профессия и этническая принадлежность не влияют на формирование дислипидемии.

Ключевые слова: курение, дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия.

Abstract

DYSLIPIDEMIA AMONG ADULT POPULATIONS IN PAVLODAR REGION: A CROSS-CROSS STUDY

**Alma U. Nurtazina¹, Bakytbek A. Apsalikov^{1*}, Meruyert R. Massabyeva¹,
Gulsym K. Koshpesova¹, Evgenia V. Korostova¹, Mukhtar B. Kulimbet^{2,3},
Ildar R. Fakhradiyev², Nazarbek B. Omarov¹, Altay A. Dyussupov¹**

¹ NJSC "Semey Medical University", Semey city, Republic of Kazakhstan;

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty city, Republic of Kazakhstan;

³ Al-Farabi Kazakh National University, Almaty city, Republic of Kazakhstan.

The study is aimed to assess the impact of smoking and other risk factors on dyslipidemia in residents of the Pavlodar region of the Republic of Kazakhstan.

Materials and methods. A total of 1200 people took part in the cross-sectional study. The standardized and adapted STEPS questionnaire was used for the survey. The physical examination included measurements of height, weight, waist circumference, hip circumference, heart rate (HR), and blood pressure (BP). Fasting venous blood samples were collected to assess levels of glucose, glycosylated hemoglobin, triglycerides, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, creatinine.

Results. The results have shown that education ($\chi^2 = 7.6$, $p = 0.2$) and ethnicity ($\chi^2 = 8.7$, $p = 0.1$) do not affect the level of LDL-C. There is no relationship between the profession and the status of smoking ($\chi^2 = 44.1$, $p = 0.1$). At the same time, married and widows/widowers had double (95% CI 1.45, 3.22) and almost four times (95% CI 1.19, 13.70) the odds for elevated LDL-C, respectively, compared with unmarried. Smoking has been shown to alter LDL-C levels. Those who smoked were 32% more likely to be at elevated LDL-C levels than those who did not smoke (95% CI 0.47; 0.98). Gender and marital status included in the model, did not disturb this relationship (95% CI 0.47–0.95).

Conclusion. The formation of dyslipidemia in people living in the Pavlodar region depends on a number of factors, like marital status and smoking. Age, profession and ethnicity do not affect dyslipidemia.

Keywords: *smoking, dyslipidemia, diabetes, arterial hypertension.*

Түйіндеме

ПАВЛОДАР ОБЛЫСЫНДА ТҰРАТЫН АДАМДАРДА ДИСЛИПИДЕМИЯНЫ ҚАЛЫПТАСТЫРУ: КӨЛДЕНЕҢ ЗЕРТТЕУ

**Алма У. Нуртазина¹, Бакытбек А. Апсаликов^{1*}, Меруерт Р. Масабаева,
Гульсым К. Кошпесова¹, Евгения В. Коростова¹, Мухтар Б. Кулиббет^{2,3},
Ильдар Р. Фахрадиев², Назарбек Б. Омаров¹, Алтай А. Дюсупов¹**

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Осы зерттеу Қазақстан Республикасы Павлодар облысының тұрғындарында темекі шегудің және басқа да қауіп факторларының дислипидемияны қалыптастыруға әсерін бағалауға бағытталған.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Көлденең зерттеуге барлығы 1200 адам қатысты. Сауалнама үшін стандартталған және бейімделген STEPS сауалнамасы қолданылды. Физикалық тексеруге бой, салмақ, бел шеңбері, жамбас, жүрек соғу жиілігі (ЖСЖ) және қан қысымы (ҚҚ) өлшемдері кірді. Аш қарынға веноздық қан үлгілері глюкоза, гликозилденген гемоглобин, триглицеридтер, жалпы холестерин, ЛПВН, ЛПНП, креатинин деңгейін бағалау үшін жиналды.

Нәтижелері. Дислипидемияның қалыптасуына әсер ететін факторларға статистикалық талдау жүргізу кезінде білімнің ($\chi^2=7,6$, $p=0,2$) және этникалық ($\chi^2=8,7$, $p=0,1$) ЛПНП деңгейіне әсер етпейтіні анықталды, сонымен қатар кәсіптің темекі шегу мәртебесімен байланысы жоқ екендігі анықталды ($\chi^2=44,1$, $p=0,1$). "Отбасылық жағдай" мәртебесін талдау кезінде отбасылық және жесір/жесір әйелдерде тиісінше 2 (95% ДИ 1,45, 3,22) және 4 есе (95% ДИ 1,19, 13,70) ЛПНП деңгейінің жоғарылау мүмкіндігі отбасылық емес адамдармен салыстырғанда жоғары екендігі анықталды. Темекі шегу мәртебесі мен ЛПНП деңгейі арасындағы байланыс анықталды. Темекі шегетіндердің ЛПНП деңгейінің жоғарылау мүмкіндігі темекі шекпейтіндермен салыстырғанда 32% (95% ДИ 0,47; 0,98) жоғары екендігі анықталды. Модельге жынысты (95% ДИ 0,47-0,95) және отбасылық мәртебені қосқанда, бұл байланыс сақталды.

Қорытынды. Павлодар облысы мен Павлодар қаласында тұратын адамдарда дислипидемияның қалыптасуына бірқатар себептер әсер етеді, олардың ішінде отбасылық жағдай мен темекі шегуді ажыратуға болады. Жасы, кәсібі және этникалық құрамы дислипидемияның пайда болуына әсер етпейді.

Түйінді сөздер: *темекі шегу, дислипидемия, қант диабеті, артериялық гипертензия.*

Библиографическая ссылка:

Нуртазина А.У., Апсаликов Б.А., Масабаева М.Р., Кошпесова Г.К., Коростова Е.В., Кулиббет М.Б., Фахрадиев И.Р., Омаров Н.Б., Дюсупов Алт.А. Формирование дислипидемии у лиц, проживающих в Павлодарской области: поперечное исследование // Наука и Здравоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 77-81. doi 10.34689/SH.2022.24.5.010

Nurtazina A.U., Apsalikhov B.A., Massabyeva M.R., Koshpesova G.K., Korostova E.V., Kulimbet M.B., Fakhraiyev I.R., Omarov N.B., Dyussupov Alt.A. Dyslipidemia among adult populations in Pavlodar region: a cross-cross study // *Nauka i Zdravookhraneni* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 77-81. doi 10.34689/SH.2022.24.5.010

Нуртазина А.У., Апсаликов Б.А., Масабаева М.Р., Кошпесова Г.К., Коростова Е.В., Кулиббет М.Б., Фахрадиев И.Р., Омаров Н.Б., Дюсупов Алт.А. Павлодар облысында тұратын адамдарда дислипидемияны қалыптастыру: көлденең зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5(Т.24). Б. 77-81. doi 10.34689/SH.2022.24.5.010

Введение

Нарушение липидного обмена, а также сочетание дислипидемии и курения является патогенетической основой сердечно-сосудистой патологии, на протяжении многих лет, занимающей лидирующие позиции по заболеваемости, инвалидизации и смертности. Распространенность нарушений липидного обмена непрерывно растет и требует дальнейшего поиска оптимальных методов лечения и профилактики, так как осложнения, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы, развивающиеся на фоне дислипидемии,

приводят к инвалидизации и являются причиной ранней смертности в популяции.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в современном мире среди всех причин смерти хронические неинфекционные заболевания (ХНЗ) составляют порядка 68%; около половины из них - летальность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), возраст больше трети пациентов был до 70 лет [3]. В Республике Казахстан (РК) складывается аналогичная ситуация: согласно данным Комитета по статистике Министерства

национальной экономики Казахстана (<http://www.stat.gov.kz>) среди причин смерти сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию [2]. С каждым годом растет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, так в 2013 году в общей структуре смертности этот показатель составил почти 30,0%, в 2014 году - 22,3%, в 2015 году - 26,23%. За 1 квартал 2016 года этот показатель составил 23,62%, из них 3,64% - последствия артериальной гипертензии, 37,91% - ишемической болезни сердца, 35,79% - нарушения мозгового кровообращения. Согласно данным Комитета по статистике Министерства национальной экономики Казахстана [2] в 2015 году Восточно-Казахстанская область занимала четвертое место среди других областей РК по смертности от болезней кровообращения. В связи с этим, выбранное направление исследования представляется актуальным.

Цель исследования. Оценка влияния курения и других факторов риска в формировании дислипидемии.

Материалы и методы исследования

Поперечное исследование, с использованием стандартизированного и адаптированного инструмента STEPS в Республике Казахстан. В исследование, методом случайной кластерной выборки были включены участники в возрасте от 18 до 69 лет, согласно критериям включения и исключения.

Выборка участников исследования представляет собой двухступенчатую кластерную выборку. На первом этапе отбирались 30 первичных участков выборки (ПУВ) или кластеров. После отбора для каждого ПУВ составлялся список всех лиц в возрасте 18-69 лет, проживающих в кластере. На второй стадии на каждом ПУВ случайным образом (методом систематической выборки) отбирались 65 участников на основе списков (с учетом ожидаемого уровня достижимости участников в 62%, чтобы в каждом кластере в среднем было обследовано 40 участников). Для целей данного исследования было обследовано 1200 участников.

Критерии для включения:

- Лица обоего пола (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 69 лет
- Готовность предоставить информированное согласие

Критерии для исключения:

- населения, постоянно проживающего (пребывающего) в интернатных учреждениях, в специализированных учреждениях для несовершеннолетних, нуждающихся в социальной помощи и реабилитации; в детских деревнях (городках); в учреждениях социального обслуживания; в больницах и иных организациях здравоохранения; в казармах; в зданиях, принадлежащих или переданных в пользование религиозным организациям; а также находящихся в арестных домах, исправительных учреждениях либо лечебно-трудовых профилакториях и так далее.

- лица, не имеющие постоянного места жительства.

Для анкетирования использовалась стандартизированная и адаптированная анкета STEPS, которая включает в себя социально-демографические данные, поведенческие данные, и вопросы, связанные с курением. Физикальное обследование включало

измерения роста, веса, окружности талии, бедер, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД).

Образцы венозной крови натощак собирали для оценки уровней глюкозы, гликозилированного гемоглобина, триглицеридов, холестерина общего, ЛПВН, ЛПНП, креатинина. Все образцы проанализированы в коммерческой лаборатории INVIVO.

Исследование отвечает требованиям декларации Всемирной медицинской Ассоциации и одобрено Локальной этической комиссией НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», протокол №12(118) от 28.09.2021г. У всех респондентов было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ данных. Качественные переменные были выражены как частоты и проценты. Количественные переменные выражены как среднее и стандартное отклонение (SD) или медиана в зависимости от распределения данных. Для измерения взаимосвязи между курением и липидами крови использовалась модель множественной логистической регрессии с поправкой на смещающие факторы риска. Полученные показатели стандартизированы с учетом пола и возраста. Все тесты проводились при уровне значимости 0,05. Статистический анализ проводился с использованием STATA версия 15,1.

Результаты

По результатам статистического анализа, опрос прошло больше женщин, чем мужчин. 4,7% опрошенных не имеют школьного образования, закончили только начальные классы 11,9% опрошенных, имеют полное школьное образование (9 и 11 классов) 34,1%, стоит отметить, что возраст опрашиваемых был от 18 до 69 лет. Большинство респондентов были словяне (54,4%) (таблица 1).

В таблице 2 представлены данные по статусу курения у жителей Павлодарской области и города Павлодар. 80% опрошенных не курят сигареты. Из 19% курящих 83% в возрасте от 15 до 25 лет, почти 60% курят от 1-10 сигарет в день.

При проведении статистического анализа факторов влияющих на формирование дислипидемии выявлено, что образование не влияло на уровень ЛПНП ($\chi^2=7,6$, $p=0,2$). Этническая принадлежность также не влияла на уровень ЛПНП ($\chi^2=8,7$, $p=0,1$). Также установлено, что нет взаимосвязи профессии со статусом курения ($\chi^2=44,1$, $p=0,1$). При анализе статуса «Семейное положение» было выявлено, что семейные и вдовцы/вдовы имели в 2 (95% ДИ 1,45, 3,22) и почти в 4 раза (95% ДИ 1,19, 13,70) соответственно, выше шансы повышенного уровня ЛПНП в сравнении с несемейными (таблица 3).

При построении логит-модели на взаимосвязь между статусом курения и уровнем ЛПНП выяснилось, что у курящих шансы повышенного уровня ЛПНП на 32% (95% ДИ 0,47; 0,98) выше в сравнении с некурящими. При включении в модель пола (95% ДИ 0,47-0,95) и семейного статуса эта связь сохранилась. Возраст, профессия и этническая принадлежность не влияли на взаимосвязь между курением и уровнем повышенного ЛПНП и были незначимы для модели логистической регрессии (таблица 4).

Таблица 1.

Общая характеристика социально-демографических показателей участников исследования.

(Table 1. General social-demographic characteristics of study participants).

Переменные		Абс. значение	%
Пол	Мужской	526	43,8
	Женский	674	56,2
Уровень образования	Нет школьного образования	56	4,7
	Законченное начальное (4 кл)	143	11,9
	Законченное среднее (9 кл)	35	2,9
	Законченное среднее (11 кл)	409	34,1
	Высшее	315	26,3
	Магистратура / Аспирантура / Докторантура	242	20,2
Этнические группы	Тюркоязычные	469	39,3
	Славяне	648	54,4
	Другие	75	6,8
Семейное положение	Холост / не замужем	185	16,9
	Женат / замужем	822	75,0
	Женат / замужем, но живут отдельно	9	0,8
	Разведен / а	84	7,7
	Вдовец / вдова	43	3,9
	Состоит в гражданском браке	37	3,4

Таблица 2.

Характеристика статуса курения у жителей Павлодарской области.

(Table 2. Characteristics and cigarette smoking status among Pavlodar region adults).

Курение сигарет	Число респондентов		
	Абс. значение (n=1200)	%	
Некурящие	964	80,3	
Курящие	236	19,7	
Возраст начала курения (лет)	6-14	23	9,1
	15-25	212	83,5
	25-48	19	7,5
Количество сигарет в день (штук)	1-10	123	55,9
	11-20	89	40,5
	21/40	8	3,6
Прекратившие курить в последние 12 месяцев	93	7,8	
Курившие в прошлом	176	14,7	
Курение электронных сигарет	16	1,3	
Употребление кальяна (в неделю)	1	6	60,0
	2	2	20,0
	3	1	10,0
	25	1	10,0

Таблица 3.

Распределение статуса курения по уровню ЛПНП.

(Table 3. Distribution of cigarette smoking status by the level of LDL-C).

ЛПНП (ммоль/л)	Статус курения, абс. значение/%		Всего, абс. знач. %
	Некурящие	Курящие	
<2,6	123/72,3 13,00	46/27,2 18,1	169/100 14,9
>=2,6	823/79,8 87,0	208/20,2 81,9	1,031/100 85,9
Всего	946/78,8 100,0	254/21,2 100,0	1,200/100 100,0

*Пирсона $\chi^2(1) = 4,3$ $p = 0,4$

Обсуждение

Дислипидемия, связанная с нарушением сывороточного холестерина и триглицеридов, является

часто встречающейся в клинической практике патологией, которая имеет последствия для сердечно-сосудистой системы [1].

В связи с этим, изучение основ формирования дислипидемии необходимо для понимания природы данной патологии. Наше исследование направлено на оценку влияния некоторых факторов риска, в том числе и курения табака на формирование дислипидемии.

Полученные результаты продемонстрировали взаимосвязь курения с повышением уровня ЛПНП у лиц, в возрасте от 18 до 69 лет, проживающих в Павлодарской области, не зависимо от пола. Имеются исследования, также доказывающие связь между курением и метоболическим синдромом [5,8]. Также установлено, что курение табака усиливает эффект снижения ЛПНП при употреблении алкоголя, но не влияет на взаимосвязь употребления алкоголя с ЛПВП

[4]. Имеется предположение, что никотин влияет на дифференцировку адипоцитов, а также на воспалительный статус в жировой ткани [7].

К другим факторам риска развития дислипидемии также можно отнести семейное положение. Так, в

нашем исследовании женатые/замужние имели выше шансы повышенного уровня ЛПНП в сравнении с несемейными, также как и вдовцы и вдовы.

Таблица 4.

Отношение Шансов повышенного уровня ЛПНП к статусу курения.

(Table 4. Odds Ratios for increased LDL-C with respect to smoking status).

Размер выборки	ОШ ЛПНП к статусу курения	Статус модели	Модель	p-value
1200	0,68	Исходная	1	0,039
1200	0,60	+ пол	2	0,010
1200	0,63	+пол+семейный статус	3	0,0001

В исследовании, проведенном на взрослом населении Китая, факторами риска отмечены женский пол, городская местность, более высокий индекс массы тела, более высокий доход, более высокая концентрация глюкозы в крови, более высокое диастолическое артериальное давление и курение [6]. Однако возраст и пол не являлись факторами риска развития дислипидемии в настоящем исследовании.

В проведенном нами исследовании имеются некоторые ограничения, в частности представленные данные предварительные. Анализ данных отражает результаты только Павлодарской области и города Павлодар, в дальнейшем планируется проведение более масштабного анализа других регионов, который даст понимание общей картины по всей территории Казахстана.

Вывод

Таким образом, на формирование дислипидемии у лиц, проживающих в Павлодарской области и городе Павлодар влияют ряд причин, среди которых можно выделить семейное положение и курение. Женатые и замужние имеют шанс повышения ЛПНП в 2 раза, а вдовы и вдовцы в 4. У курящих шансы повышенного уровня ЛПНП на 32% выше в сравнении с некурящими. Возраст, профессия и этническая принадлежность не влияет на формирование дислипидемии.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

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

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Министерства здравоохранения Республики Казахстан в рамках научно-технической программы «Национальная программа внедрения персонализированной и профилактической медицины в Республике Казахстан (2021–2023 годы)» (номер гранта OR12165486).

Литература:

Литература:

1. Berberich A.J., Hegele R.A. A Modern Approach to Dyslipidemia // *Endocr Rev.* 2022, 43(4):611-653. doi:10.1210/endo/bnab037
2. Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan <http://www.stat.gov.kz>
3. Noncommunicable diseases. World Health Organization (WHO). 2022.
4. Wakabayashi I. Associations of alcohol drinking and cigarette smoking with serum lipid levels in healthy middle-aged men // *Alcohol.* 2008, 43(3):274-280. doi:10.1093/alcalc/agn005
5. Wang J., Bai Y., Zeng Z., Wang J., Wang P., Zhao Y., Xu W., Zhu Y., Qi X. Association between life-course cigarette smoking and metabolic syndrome: a discovery-replication strategy // *Diabetol Metab Syndr.* 2022, 15;14(1):11. doi: 10.1186/s13098-022-00784-2
6. Wang S., Xu L., Jonas J.B., You Q.S., Wang Y.X., Yang H. Prevalence and associated factors of dyslipidemia in the adult Chinese population // *PLoS One.* 2011, 10;6(3):e17326. doi: 10.1371/journal.pone.0017326
7. Wang Z., Wang D., Wang Y. Cigarette Smoking and Adipose Tissue: The Emerging Role in Progression of Atherosclerosis // *Mediators Inflamm.* 2017, 2017:3102737. doi: 10.1155/2017/3102737
8. Yan-Ling Z., Dong-Qing Z., Chang-Quan H., Bi-Rong D. Cigarette smoking and its association with serum lipid / lipoprotein among Chinese nonagenarians/centenarians // *Lipids Health Dis.* 2012, 24;11:94. doi: 10.1186/1476-511X-11-94

***Контактная информация:**

Апсаликов Бакытбек А. – ассистент кафедры общей врачебной практики НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

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

Почта: bakytbek.apsalikov@nao-mus.kz

Моб. телефон: +77052252524

Получена: 13 мая 2022 / Принята: 14 октября 2022 / Опубликовано online: 31 октября 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.011

УДК 61.616-092

ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИИ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ КАЗАХСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

Айжан Т. Шаханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

Зауреш К. Жумадилова¹, <http://orcid.org/0000-0001-6211-6154>

Алида Ш. Каскабаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Мадина Р. Мадиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Дина Жамбылова¹, **Карина Кажмуратова**¹, **Эльмира Жумашева**¹,

Диана Каирбекова¹, **Диана Бакибаева**¹, **Дана Камаданова**¹

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

Резюме

Введение: Гиперинсулинемия может встречаться в любом возрасте и является известным основным фактором метаболических заболеваний, может увеличивать шанс развития ряда функциональных или патологических состояний, заболеваний. Снижение чувствительности к инсулину в первую очередь влияет на печень, мышцы и жировые ткани. Инсулинорезистентность развивается за несколько лет до начала сахарного диабета 2 типа, она связана с ожирением, абдоминальным ожирением, но также может встречаться у худых людей с артериальной гипертензией.

Цель: Изучить частоту гиперинсулинемии в казахской популяции.

Материалы и методы: Исследование поперечное одномоментное. Было проведено анкетирование 342 представителей казахской национальности 18-65 лет. Критериями включения являлись здоровые лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет казахской популяции. К критериям исключения относились пациенты со злокачественными новообразованиями; имеющие сердечную и/или почечную недостаточность в декомпенсированной стадии; беременность; лактация. Объектом исследования являются здоровые представители казахской популяции в разных возрастных группах, соответствующие вышеуказанным критериям включения.

Результаты: В нашем исследовании у женщин – казашек абдоминальное ожирение встречается чаще, чем у мужчин. Гиперинсулинемия чаще встречалась у лиц, употребляющих алкоголь. Шанс развития гиперинсулинемии повышался в 2,3 раза (ДИ 95%:0,99-5,41) у лиц, употребляющих алкоголь по сравнению с теми, кто не употребляет алкоголь. В нашем исследовании уровень инсулина не был связан с полом, показателями ИМТ, окружности талии, курением, физическими нагрузками. Возраст имел достоверную корреляционную связь с значениями ИМТ и окружности талии ($r_s=0,7$; $p=0,0001$).

Выводы: Таким образом, можно предположить, что употребление алкоголя может способствовать развитию гиперинсулинемии.

Ключевые слова: гиперинсулинемия, сахарный диабет, инсулинорезистентность.

Abstract

EVALUATION OF THE FREQUENCY OF HYPERINSULINEMIA IN REPRESENTATIVES OF THE KAZAKH NATIONALITY

Aizhan T. Shakhanova¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

Zauresh K. Zhumadilova¹, <http://orcid.org/0000-0001-6211-6154>

Alida Sh. Kaskabayeva¹, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Madina R. Madiyeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Dina Zhambylova¹, **Karina Kazhmuratova**¹, **Elmira Zhumasheva**¹,

Diana Kairbekova¹, **Diana Bakibaeva**¹, **Dana Kamadova**¹

¹ NJSC "Semey Medical University", Semey city, Republic of Kazakhstan

Introduction: Hyperinsulinemia can occur at any age and is a known major factor in metabolic disease and may increase the chance of developing a number of functional or pathological conditions and diseases. Decreased insulin sensitivity primarily affects the liver, muscles, and adipose tissue. Insulin resistance develops several years before the onset of type 2 diabetes mellitus, it is associated with obesity, abdominal obesity, but can also occur in lean people with hypertension.

The aim: To study the frequency of hyperinsulinemia in the Kazakh population.

Materials and methods: One-stage cross-sectional study. A survey of 342 representatives of the Kazakh nationality aged 18-65 was conducted. The inclusion criteria were healthy males and females aged 18 to 65 years of the Kazakh population. The exclusion criteria included patients with malignant neoplasms; having heart and / or kidney failure in the decompensated stage; pregnancy; lactation. The object of the study are healthy representatives of the Kazakh population in different age groups that meet the inclusion criteria.

Results: In our study, abdominal obesity is more common in Kazakh women than in men. Hyperinsulinemia was more common in people who consumed alcohol. The chance of developing hyperinsulinemia increased by 2.3 times (95% CI: 0.99-5.41) in individuals who drink alcohol compared to those who do not drink alcohol. In our study, insulin levels were not associated with gender, BMI, waist circumference, smoking, or exercise. Age had a significant correlation with BMI and waist circumference ($r_s=0.7$; $p=0.0001$).

Conclusions: Thus, it can be assumed that alcohol consumption may contribute to the development of hyperinsulinemia.

Key words: hyperinsulinemia, diabetes mellitus, insulin resistance.

Түйіндеме

ҚАЗАҚ ҰЛТЫНЫҢ ӨКІЛДЕРІНДЕ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ ЖИЛІГІН БАҒАЛАУ

Айжан Т. Шаханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

Зауреш К. Жумадилова¹, <http://orcid.org/0000-0001-6211-6154>

Алида Ш. Каскабаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Мадина Р. Мадиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Дина Жамбылова¹, **Карина Кажмуратова**¹, **Эльмира Жумашева**¹,

Диана Каирбекова¹, **Диана Бакибаева**¹, **Дана Камаданова**¹

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ,
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Гиперинсулинемия кез-келген жаста кездесуі мүмкін және бірқатар функциялық немесе патологиялық жағдайлар, аурулар дамуы мүмкіндігін жоғарлауына әкелуі мүмкін метаболизмдік аурулардың белгілі негізгі факторларына жатады. Инсулинге сезімталдықтың төмендеуі, ең алдымен, бауырға, бұлшықеттерге және май тіндеріне әсер етеді. Инсулинорезистенттілік 2 типті қант диабеті басталмай тұрып бірнеше жыл бұрын дамиды, ол семіздікпен, абдоминалды семіздікпен байланысты, бірақ ол артериялық гипертензиясы бар арық адамдарда да кездесуі мүмкін.

Мақсаты: Қазақ популяциясында гиперинсулинемия жиілігін зерттеу.

Материалдар мен әдістер: Зерттеу көлденең бір мезгілді. 18-65 жас аралығындағы қазақ ұлт өкілдеріне сауалнама жүргізілді. Зерттеуге енгізу критерийі - 18-65 жас аралығындағы еркек пен әйел жынысты қазақ ұлт өкілдері. Зерттеуге енгізбеу критерийлеріне қатерлі ісіктері бар; декомпенсация жағдайында жүрек не/және бүйрек жетіспеушілігі бар науқас адамдар, жүктілік; лактация. Зерттеу объектісіне әртүрлі жас топтарындағы зерттеуге енгізу критерийіне сәйкес қазақ популяциясының дені сау өкілдері жатты.

Нәтижелер: Біздің зерттеуде абдоминалды семіздік қазақ әйелдерінде қазақ еркектеріне қарағанда жиі кездесті. Гиперинсулинемия алкоголь қолданатын адамдарда жиі кездесті. Алкоголь қолданатын адамдарда гиперинсулинемия даму мүмкіндігі алкоголь қолданбайтын адамдармен салыстырғанда 2,3 есе жоғары (ДИ 95%:0,99-5,41) болды. Біздің зерттеуде инсулин деңгейі жыныспен, ДСИ көрсеткішімен, бел ауқымымен, темекі шегумен, физикалық күш түсулермен байланысты болмады. Науқастардың жасы ДСИ мен бел ауқымы көрсеткіштерімен айқын корреляциялық байланыста болды ($r_s=0,7$; $p=0,0001$).

Тұжырымдар: Сонымен, алкогольді қолдану гиперинсулинемия даму мүмкіндігін арттыруы мүмкін.

Түйінді сөздер: гиперинсулинемия, қант диабеті, инсулинорезистенттілік.

Библиографическая ссылка:

Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Мадиева М.Р., Жамбылова Д., Кажмуратова К., Жумашева Э., Каирбекова Д., Бакибаева Д., Камаданова Д. Оценка частоты гиперинсулинемии у представителей казахской национальности // Наука и Здоровоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 82-88. doi 10.34689/SH.2022.24.5.011

Shakhanova A.T., Zhumadilova Z.K., Kaskabaeva A.Sh., Madiyeva M.R., Zhambylova D., Kazhmuratova K., Zhumasheva E., Kairbekova D., Bakibaeva D., Kamadova D. Evaluation of the frequency of hyperinsulinemia in representatives of the Kazakh nationality // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 82-88. doi 10.34689/SH.2022.24.5.011

Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Мадиева М.Р., Жамбылова Д., Кажмуратова К., Жумашева Э., Каирбекова Д., Бакибаева Д., Камаданова Д. Қазақ ұлтының өкілдерінде гиперинсулинемия жиілігін бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5(Т.24). Б. 82-88. doi 10.34689/SH.2022.24.5.011

Введение.

Изучение сахарного диабета, ожирения, абдоминального ожирения и сердечно – сосудистых заболеваний является одной из основных проблем современного здравоохранения. Как известно, в патогенезе этих заболеваний лежат разнообразные факторы риска и механизмы, которые приводят к развитию гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [5]. Гиперинсулинемия может встречаться в любом возрасте, и долгое время может протекать бессимптомно. Также она является известным основным фактором метаболических заболеваний может увеличивать шанс развития ряда функциональных или патологических состояний, заболеваний. Снижение чувствительности к инсулину в первую очередь влияет на печень, мышцы и жировые ткани. Инсулинорезистентность развивается за несколько лет до начала сахарного диабета (СД) 2 типа, она связана с ожирением, абдоминальным ожирением, но также может встречаться у худых людей с артериальной гипертензией (АГ). В мире есть ряд исследований, где изучаются влияния гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (по отдельности или в совокупности) на развитие и прогрессирование легких когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера [8]. Также определение уровня инсулина во время беременности позволяет оценить метаболический риск гестационного диабета [10]. Тенденция роста ожирения и СД 2 типа, во всем мире, чаще всего, связаны с образом жизни, гиподинамией, употреблением высококалорийной пищи [12]. Гиперинсулинемия часто сопровождается дислипидемией, которая в свою очередь, лежит в патогенезе сердечно – сосудистых заболеваний [3, 4, 11]. В другом исследовании российских ученых было обнаружено, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность чаще встречались у женщин и гиперинсулинемия сопровождалось с предгипертензионным состоянием. Авторы утверждают, что при гиперинсулинемии шанс развития предгипертензионного состояния увеличивается в 3 раза, а при инсулинорезистентности – в 2 раза [6].

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность играют немаловажную роль в патогенезе ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Поэтому изучение гиперинсулинемии и инсулинорезистентности является актуальной проблемой современного здравоохранения. **Целью нашего исследования** являлось изучение частоты гиперинсулинемии в казахской популяции.

Материалы и методы: Исследование поперечное одномоментное, проводилось с 01.11.2017 по 31.12.2018 гг. в рамках внутривузовского стартап – проекта на тему «Молекулярно – генетические основы прогнозирования развития метаболического синдрома в казахской популяции» на базе НАО «Медицинского университета Семей» (НАО МУС). Исследование было одобрено этическим комитетом НАО МУС (протокол №11 от 27.09.2017 года) и проведено согласно принципам Хельсинской декларации. Все пациенты были информированы о целях и методологии проекта, у всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Было проведено анкетирование 342 представителей казахской национальности 18-65 лет, из них 141 мужчин и 201 женщин. *Критерии включения:* здоровые лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет казахской популяции. *К критериям исключения* относились: пациенты со злокачественными новообразованиями; имеющие сердечную и/или почечную недостаточность в декомпенсированной стадии; беременность; лактация.

Отбор участников исследования проводился путем двух уровневой выборки. На первом уровне были случайным образом выбраны центры ПМСП и поликлиники г. Семей. На втором уровне в каждом центре ПМСП и поликлинике с помощью таблицы случайных чисел была проведена простая случайная выборка. В каждом отобранном центре ПМСП/поликлинике сформированы списки лиц, не состоящих на диспансерном учете из числа, приписанного к ЦПМСП/поликлинике населения. Далее отобранные участники были приглашены для опроса и обследования.

Объектом исследования являются здоровые представители казахской популяции в разных возрастных группах, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения. Расчет выборки делался с помощью программы Epi Info 7.0

Всем респондентам была предоставлена информация о ходе исследования и предстоящих процедурах, все участники исследования подписали информированное письменное согласие. При анкетировании уточнялись: паспортные данные, наличие вредных привычек, уровень активности работы, физическая активность в виде ходьбы пешком и физических нагрузок.

У всех участников измерялись рост, окружность талии и вес, рассчитывался ИМТ. При ИМТ<24,9 кг/м² считался как нормальный вес; при ИМТ≥25,0 кг/м² до <30,0 кг/м² - избыточный; при ИМТ≥30 кг/м² выставлялся диагноз «ожирение» (ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, 2016) [4]. Абдоминальным ожирением мы считали, когда окружности талии было ≥102 см у мужчин и ≥88 см у женщин [4].

После измерений участники исследования направлялись на лабораторное обследование, включающее определение в сыворотке крови уровня инсулина, которое проводилось в КДЛ «Олимп», являющейся субъектом, аккредитованным согласно стандартам ISO 15189:2012. Предварительно пациентам объясняли подготовку к анализам: исключить прием жирной, жареной, острой пищи, кофе и алкоголя за 3 суток; последний прием пищи должен был быть за 8-12 часов до забора крови в лаборатории; воздержаться от курения как минимум в течении 60-120 минут; избегать тяжелых физических нагрузок в течении 8 часов; не чистить зубы в день сдачи анализа; с утра не принимать никаких лекарственных средств; перед проведением исследования пациент должен быть психологически спокоен. Забор образцов цельной крови (взятие образцов крови) была проведена у всех

участников исследования путем венопункции утром натощак.

Определение уровня инсулина осуществлено согласно инструкции производителя. При определении уровня инсулина применялась тест-система «Insulin», производитель – Roche Diagnostics GmbH. Данное исследование выполнялось на анализаторах Cobas 8000 (Иммунологический модуль e602). Производитель Roche Diagnostics GmbH. Референсные значения: инсулина 2,6 – 24,9 мкМЕ/мл. Источник – данные производителя тест-системы.

Статистический анализ выполнен с использованием IBM SPSS Statistics Version 20 (International Business Machines Corp., Армонк, Нью-Йорк, США, 2011 год). Все переменные были проверены на нормальность распределения гистограммы и статистический критерий Шапиро-Уилка. Так как было выявлено распределение, отличающееся от нормального типа распределения, мы применяли непараметрические методы статистического анализа. Количественные переменные были представлены в виде медианы, межквартильного диапазона и процентилей. Дихотомические переменные представлены в виде долей (абсолютное число). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для количественных непрерывных переменных критерий Манна-Уитни применялся при сравнении средних величин 2 независимых групп, критерий Краскела-Уоллиса - при более 2 независимых

групп [2] [16]. Потенциальными факторами риска были возраст, пол, окружность талии, ИМТ, статус курения, употребление алкоголя, физическая активность и сидячая работа. Для изучения ассоциативной связи между инсулином был рассчитан χ^2 (Хи-квадрат) Пирсона. Применялся расчет коэффициентов корреляции Spearman для оценки силы и направления линейной связи между непрерывными количественными переменными. Для анализа связи факторов риска с группами инсулина была использована перекрестная таблица для выявления распределения факторов риска и исходов; рассчитывался показатель «отношения шансов» (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и коэффициента статистической значимости «р».

Результаты. Избыточный вес и ожирение имели 67 (19,6%) и 9 (2,6%) мужчин, 76 (22,2%) и 23 (6,7%) женщин, соответственно ($p=0,1$). Признаки абдоминального ожирения были выявлены у 55 мужчин (16,1%) и 154 женщин (45%) ($p=0,0001$). Шанс развития абдоминального ожирения был высок у женщин по сравнению с мужчинами на 5,1 (3,2-8,2). При изучении средних величин по уровню инсулина в группах по полу, окружности талии, ИМТ (таблица 1), статусу курения, употребления алкоголя, сидячей работы, ежедневной ходьбы пешком, физическим нагрузкам разницы не выявлено (таблица 2).

Таблица 1.

Распределение средних величин уровня инсулина по группам факторов рисков (n=342).

Параметры		Инсулин, мкМЕ/мл		p
		≤24,9 Ме±IQR (Q1–Q3)		
Пол	Муж	8,7±7,85 (5,25-13,1)		0,3*
	Жен	9,4±9,85 (5,7-15,5)		
Окружность талии (см)	муж <102 жен <88	9,5±9,35 (5,15-14,5)		0,8*
	муж ≥102 жен ≥88	8,9±8,25 (5,7-13,95)		
ИМТ (кг/м²)	НВ	9,4±9,8 (5,4-15,2)		0,7**
	ИВ	8,8±7,5 (5,9-13,4)		
	Ож	9,4±8,2 (5,6-13,8)		
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; НВ – нормальный вес; ИВ – избыточный вес; Ож – ожирение; *Критерий Манна-Уитни; *Критерий Краскела-Уоллиса; Ме±IQR (Q1 – Q3) – Медиана ± межквартильный диапазон (1 квартиль – 3 квартиль)				

Таблица 2.

Распределение средних величин уровня инсулина по образу жизни (n=342).

Параметры		Инсулин, мкМЕ/мл		p
		≤24,9 Ме±IQR (Q1–Q3)		
Статус курения	Не курит	9,1±9,3 (5,6-14,9)		0,3**
	Курит	8,75±7,75 (5,1-12,85)		
	Бросил	14,1±11,7 (7,2-18,9)		
Употребления алкоголя	Нет	9,2±8,2 (5,1-13,3)		0,3*
	Да	9,0±10,6 (5,8-16,4)		
Сидячая работа	Нет	9,4±8,85 (5,05-13,9)		0,4*
	Да	9,0±8,85 (5,65-14,5)		
Ежедневная ходьба пешком	Да	9,1±8,55 (5,5-14,05)		0,5*
	Нет	10,7±13,35 (6,45-19,8)		
Физические нагрузки	Да	8,7±5,07 (6,22-11,3)		0,7*
	Нет	9,15±8,6 (5,5-14,1)		
Примечание *Критерий Манна-Уитни; *Критерий Краскела-Уоллиса; Ме±IQR (Q1 – Q3) – Медиана ± межквартильный диапазон (1 квартиль – 3 квартиль)				

Как видно в таблице 2 высокие показатели инсулина имели 11 (3,2%) мужчин и 18 (5,3%) женщин. При изучении распределения факторов риска по группам инсулина ассоциативная связь не была обнаружена (таблица 3). При изучении образа жизни по группам инсулина была выявлена ассоциативная связь только с употреблением алкоголя ($p=0,04$) (таблица 4).

Шанс развития гиперинсулинемии повышался в 2,3 раза (ДИ 95%:0,99-5,41) у лиц употребляющие алкоголь по сравнению с теми, кто не употребляет алкоголь.

Для выявления ассоциативной связи между уровнем инсулина с факторами риска был применен тест χ^2 Пирсона, однако в нашем исследовании статистически значимая связь не была обнаружена (таблица 4).

Таблица 3.

Распределение факторов рисков по группам инсулина (n=342).

Параметры		Инсулин, мкМЕ/мл		ОШ (95% ДИ)	p*
		≤24,9 n	>24,9 n		
Пол	Муж	130	11	1,0	0,7
	Жен	183	18	0,86 (0,39-1,88)	
Окружность талии (см)	муж <102 жен <88	122	11	1,0	0,9
	муж ≥102 жен ≥88	191	18	1,04 (0,47-2,29)	
ИМТ (кг/м ²)	НВ	149	18	1,0	0,1
	ИВ	136	7	0,4 (0,17-1,05)	
	Ож	28	4	1,2 (0,59-3,76)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; НВ – нормальный вес; ИВ – избыточный вес; Ож – ожирение;
* - χ^2 – хи квадрат Пирсона; ОШ (95% ДИ) – Отношение шансов (95% Доверительный интервал)

Таблица 4.

Распределение образа жизни по группам инсулина (n=342).

Параметры		Инсулин, мкМЕ/мл		ОШ (95% ДИ)	p*
		≤24,9 n	>24,9 n		
Статус курения	Не курит	210	21	1,0	0,8
	Курит	93	7	0,75 (0,3-1,83)	
	Бросил	10	1	1,0 (0,12-8,2)	
Употребления алкоголя	Нет	147	8	1,0	0,04
	Да	166	21	2,3 (0,99-5,41)	
Сидячая работа	Нет	77	4	1,0	0,19
	Да	236	25	2,04 (0,69-6,04)	
Ежедневная ходьба пешком	Да	305	28	1,0	0,77
	Нет	8	1	0,73 (0,09-6,09)	
Физические нагрузки	Да	12	0	1,0	0,28
	Нет	301	29	0,96 (0,94-0,98)	

Примечание: * - χ^2 – хи квадрат Пирсона; ОШ (95% ДИ) – Отношение шансов (95% Доверительный интервал)

В нашей исследуемой выборке уровень инсулина не был связан с полом, показателями ИМТ, окружности талии, курением, сидячей работой и физическими нагрузками. При сравнении средних величин возраста, значений ИМТ и окружности талии разницы между группами инсулина не были обнаружены (Таблица 5).

При проведении корреляционного анализа уровень инсулина не имел связи с факторами риска, такие как ИМТ, окружность талии, возраст. Тогда как, между ИМТ и значениями окружности талии была обнаружена прямая заметная теснота по шкале Чеддока ($r_s=0,7$; $p=0,0001$).

Также были выявлены прямая умеренная корреляционная связь между возрастом и ИМТ ($r_s=0,3$; $p=0,0001$) и прямая слабая корреляционная связь между возрастом и значениями окружности талии ($r_s=0,27$; $p=0,0001$).

Исходя из этого, результаты проведенного нами исследования показали, что в исследуемой выборке уровень инсулина не имел статистически значимую корреляционную связь с возрастом, ИМТ, окружности талии. Но мы обнаружили, что возраст имел достоверные корреляционные связи с окружностью талии и ИМТ.

Таблица 5.

Распределение средних величин факторов рисков по группам инсулина (n=342).

Параметры	Инсулин, мкМЕ/мл		p*
	≤24,9 Me±IQR (Q1–Q3)	>24,9 Me±IQR (Q1–Q3)	
Возраст, лет	44±16 (36-52)	47±19 (34-53)	0,9
Окружность талии (см)	93±13 (89-102)	92±10 (90-100)	0,9
ИМТ (кг/м ²)	25,23±4,9 (22,75-27,66)	23,39±5,69 (21,37-27,07)	0,16

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; *Критерий Манна-Уитни;
Me±IQR (Q1 – Q3) – Медиана ± межквартильный диапазон (1 квартиль – 3 квартиль)

Обсуждение результатов.

Компенсаторная гиперинсулинемия, которая появляется в следствии не способности тканей отвечать на нормальный уровень инсулина в крови снижением уровня глюкозы, приводит к постоянному повышению уровня инсулина в плазме независимо от приема пищи [9]. Постоянная гиперинсулинемия усиливает задержку мочевой кислоты и натрия в почках, тем самым повышает артериальное давление, что способствует развитию атеросклероза, СД 2 типа и средечно – сосудистых заболеваний. Поэтому независимо есть или нет СД 2 типа компенсаторная гиперинсулинемия и инсулинорезистентность могут лежать в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [9].

В нашем исследовании мы изучали частоту и влияние образа жизни на уровень инсулина в казахской популяции. В исследуемой выборке нашего исследования абдоминальное ожирение чаще встречалось у женщин по сравнению с мужчинами ($p=0,0001$). У женщин шанс развития абдоминального ожирения был на 5,1 раз (3,2-8,2) выше по сравнению с мужчинами.

По данным одного из последних исследований ожирение часто сопровождается гиперинсулинемией, гиперлипидемией и инсулинорезистентностью [7]. Но по нашим данным средние величины уровня инсулина не имели различия в группах по полу, окружности талии, ИМТ, статусу курения, употребления алкоголя, сидячей работы, ежедневной ходьбы пешком, физическим нагрузкам. В систематическом обзоре последних лет описываются исследования, которые проводились на моделях животных, утверждают о положительной взаимосвязи между ожирением и уровнем инсулина [15].

Атерометаболический синдром, развивающийся в наше время благодаря отрицательному энергетическому дисбалансу, компенсаторно вызывает гиперинсулинемию. Однако, положительный калорийный дисбаланс, в свою очередь, также может вызвать ухудшение обмена веществ, как и отрицательный калорийный дисбаланс. Так как, голодные сигналы во время положительного калорийного дисбаланса передают дефектные сигналы инсулина и лептина, что тоже вызывает атерометаболический синдром [15]. Поэтому наличие гиперинсулинемии не всегда может быть связано с лишним весом или абдоминальным ожирением и это гипотеза требует дальнейшего изучения в будущем.

Согласно данным некоторых авторов ИМТ и окружность талии часто ассоциировались с гиперинсулинемией. Так, в исследовании, где изучалось влияние гиперинсулинемии на формирование морфологических и функциональных изменений миокарда левого желудочка у молодых людей с ожирением при артериальной гипертензии и без нее, показало, что гиперинсулинемия является патогенетическим фактором риска ремоделирования миокарда даже при отсутствии артериальной гипертензии [17]. Но по нашим результатам показатели ИМТ, окружности талии, курения, сидячей работой и физическими нагрузками, показывающие образ жизни не были связаны с уровнем инсулина.

В нашем исследовании была выявлена ассоциативная связь между группами инсулина с употреблением алкоголя ($p=0,04$). У лиц, употребляющих алкоголь, шанс развития гиперинсулинемии повышался в 2,3 раза (ДИ 95%:0,99-5,41) по сравнению с теми, кто не употребляет алкоголь. Наши результаты согласуются с данными других ученых, которые изучали содержание и динамику уровней инсулина и глюкозы крови при голодании, в покое и после умственной работы, у молодых женщин, употребляющих алкоголь, где забор крови проводился 5 раз в сутки, то есть, натощак, через 3 и 6 часов умственной работы натощак, через 60 и 120 минут после приема 75 г глюкозы, растворенной в 200-250 мл воды [1]. По их результатам значимая гиперинсулинемия встречалась уже при голодании у молодых женщин, которые употребляют алкоголь. Также у этих лиц был повышенный инсулиновый ответ на пероральный тест толерантности к глюкозе, что в свою очередь, является важным критерием нарушения регуляции системных механизмов углеводного гомеостаза [1].

В нашем исследовании была обнаружена прямая заметная теснота по шкале Чеддока ($r_s=0,7$; $p=0,0001$) между ИМТ и значениями окружности талии, что согласуется с результатами других исследований [13, 16]. Также между возрастом и ИМТ была выявлена прямая умеренная корреляционная связь ($r_s=0,3$; $p=0,0001$), и между возрастом и значениями окружности талии - прямая слабая корреляционная связь ($r_s=0,27$; $p=0,0001$). А уровень инсулина не был ассоциирован с факторами риска, такими как ИМТ, окружность талии, возраст.

Ограничения исследования. Наше исследование было проведено на казахской популяции, что может помешать при экстраполяции наших результатов на общую популяцию.

Заключение. В заключении отметим, что нами установлено у женщин – казашек в нашем исследовании абдоминальное ожирение встречается чаще, чем у мужчин. Гиперинсулинемия чаще встречалась у лиц употребляющие алкоголь. В нашем исследовании уровень инсулина не был связан с полом, показателями ИМТ, окружности талии, курением, физическими нагрузками. Возраст имел достоверную корреляционную связь с значениями ИМТ и окружности талии. Таким образом, можно предположить, что употребление алкоголя может способствовать развитию гиперинсулинемии.

Источник финансирования: Работа выполнена в рамках **внутривузовского стартап-проекта «Молекулярно-генетические основы прогнозирования развития метаболического синдрома в казахской популяции» (УДК 577.21-577/121=512.122, № гос. регистрации 0118РКИ0541, МРНТИ 76.29.30; 76.03.39) на базе НАО «Медицинского университета Семей».**

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Выражение признательности

Выражаем благодарность руководству НАО «Медицинского университета Семей», Казахстан, за предоставленную материально-техническую базу для проведения исследования и поддержку на всех этапах проведения работы.

Литература:

1. Блажко А.С., Переверзев В.А. Инсулинемия при различных физиологических состояниях у молодых женщин, употребляющих алкоголь // Сборник научных статей, посвящ. 100-летию каф. норм. анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет» «Инновации и актуальные проблемы морфологии», Минск, Респ. Беларусь, 2021. С. 44–49.

2. Гржибовский А.М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика // Экология человека. 2008. № 01. С. 52–58.

3. Жданкина Н.В. Влияние гиперинсулинемии на морфофункциональное состояние миокарда у молодых пациентов с абдоминальным ожирением // Медицинский альманах. 2020. № 64 (3). С. 76–81.

4. Шаханова А.Т. Оценка частоты и характера изменений уровня аполипопротеина В, липидного и углеводного обменов у лиц казахской национальности // Astana Medical Journal. 2020. №2 (104). С. 238–245.

5. Catapano A. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // European Heart Journal. 2016. Т. 37. № 39. P. 2999–3058.

6. Dedov I. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutical targets // Diabetes mellitus. 2018. № 5 (21). P. 364–375.

7. Erina A.M. Hormonal determinants of prehypertension in a random sample of St. Petersburg residents: data from the ESSE-RF study // Russian Journal of Cardiology. 2021. № 5 (26). P. 4381.

8. Erion K.A., Corkey B.E. Hyperinsulinemia: a Cause of Obesity? // Current obesity reports. 2017. № 2 (6). P. 178–186.

9. Hegde V., Dhurandhar N. Hyperinsulinemia or Insulin Resistance: What Impacts the Progression of Alzheimer's Disease? // Journal of Alzheimer's Disease. 2019. № s1 (72). P. 71–79.

10. Lechner K. High-Risk Atherosclerosis and Metabolic Phenotype: The Roles of Ectopic Adiposity, Atherogenic Dyslipidemia, and Inflammation // Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2020. № XX (XX). P. 176–185.

11. North S., Zinn C. Hyperinsulinemia during pregnancy across varying degrees of glucose tolerance: An examination of the Kraft database // The journal of obstetrics and gynaecology research. 2021. № 5 (47). P. 1719–1726.

12. Pavlovskaya E. Dynamics of lipid and carbohydrate metabolism in the treatment of obesity in children and adolescents // PEDIATRIA. Journal named after G.N. Speransky. 2019. № 1 (98). P. 108–115.

13. Petrie J., Guzik T. Diabetes, Hypertension, and

Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms // Canadian Journal of Cardiology. 2018. № 5 (34). P. 575–584.

14. Wang Y. Different lipid profiles, insulin sensitivity, and insulin resistance among Han, Uygur, and Kazak men with normal glucose tolerance in Xinjiang, China // Lipids in Health and Disease. 2018. № 209 (17). P. 1–7.

15. Williams B. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // Journal of Hypertension. 2018. № 12 (36). P. 1953–2041.

16. Williams K., Wu X. Imbalanced insulin action in chronic over nutrition: Clinical harm, molecular mechanisms, and a way forward // Atherosclerosis. 2016. (247). P. 225–82.

17. Yan Y. Association of Insulin Resistance with Glucose and Lipid Metabolism : Ethnic Heterogeneity in Far Western China // Mediators of Inflammation. 2016. P. 1–8.

References:

1. Blazhko A.S., Pereverzev V.A. Insulinemiya pri razlichnykh fiziologicheskikh sostoyaniyakh u molodykh zhenshin, upotrebyayushhikh alkogol' [Indices of insulin sensitivity and insulin resistance in various physiological conditions in young women who consume alcohol in a low-risk mode]. *Sbornik nauchnykh statei, posvyashh. 100-letiyu kaf. norm. anatomii UO «Belorusskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet» «Innovatsii i aktual'nye problemy morfologii»* [Innovations and actual problems of morphology]. Minsk, Resp. Belarus', 2021. С. 44–49. [in Russian]

2. Grzhibovskij A.M. Tipy dannykh, proverka raspredeleniya i opisatel'naya statistika [Data types, distribution testing, and descriptive statistics]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology]. 2008. № 01. С. 52–58. [in Russian]

3. Zhdankina N.V. Vliyanie giperinsulinemii na morfofunktsional'noe sostoyanie miokarda u molodykh patsientov s abdominal'nym ozhireniem [Influence of hyperinsulinemia on the morphofunctional state of the myocardium in young patients with abdominal obesity]. *Meditsinskii al'manakh* [Medical Almanac]. 2020. № 64 (3). С. 76–81. [in Russian]

4. Shahanova A.T. Otsenka chastoty i kharaktera izmenenii urovnya apolipoproteina V, lipidnogo i uglevodnogo obmenov u lits kazakhskoi natsional'nosti [Assessment of the frequency and nature of changes in the level of apolipoprotein b, lipid and carbohydrate metabolism in Kazakhs]. *Astana Medical Journal* [Astana Medical Journal]. 2020. №2 (104). С. 238–245. [in Russian]

***Контактная информация:**

Шаханова Айжан Тунгышхановна – PhD, и.о. асс. профессор кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Б. Момышулы 10-14.

Почта: aizhanshat@mail.ru

Моб. телефон: +7 747 685 81 15

Received: 29 September 2022 / Accepted: 12 October 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.012

UDC 616.12-008.318.1

CATHETER ABLATION OF ATYPICAL ATRIAL FLUTTER IN PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY

Abay Bakytzhanuly¹, <https://orcid.org/0000-0001-7816-7327>

Omirbek Nuralinov¹, <https://orcid.org/0000-0002-5163-7760>

Aliya Smagulova², <https://orcid.org/0000-0002-5116-342X>

Ainur Krykpaeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Ayan Abdrakhmanov¹, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

¹ JSC National Scientific Cardiosurgical Center, Department of Interventional Arrhythmology, Astana, Republic of Kazakhstan;

² JSC "Astana Medical University", Department of Internal Medicine, Astana, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Background: Atypical atrial flutter (AAFL) is often associated with cardiac surgery or catheter ablation of atrial fibrillation. Clinically, patients with AAFL are already complex and serious patients. Mapping and ablation of these complex arrhythmias is a challenge for every arrhythmologist and electrophysiologist. In addition, this category of patients is often ignored: in particular, due to the lack of approved algorithms and clinical protocols for the diagnosis and treatment of such patients in Kazakhstan.

Purpose of the study: to evaluate the improvement in the management of patients with atypical atrial flutter after heart surgery and catheter ablation using innovative technologies.

Materials and methods: The single-center study included 208 patients (AI group - 107 patients, non-AI group - 101 patients) with atrial flutter after heart surgery and catheter ablation. Inclusion criteria: adult patients (18 years and older, regardless of gender) with atrial flutter after undergoing cardiac surgery and catheter ablation, signed informed consent of patients for EPS, RFA. Criteria for exclusion of patients from the study group: age under 18 years, decompensation of concomitant diseases, thrombosis of the left atrial appendage, thrombosis of the left atrium, mechanical mitral valve with atypical flutter from the left atrium, refusal of the patient from EPS and RFA.

Results: Cardiac surgery for valvular heart disease was frequent reason for atypical atrial flutter in both groups, 63 (58,9%) and 46 (45,5%), respectively. The mean left atrial size on transthoracic echocardiography was 42,9 mm (39;47) and 42,5 mm (39;46), respectively. NT-proBNP was high in AI-group, which indicates to heart failure. RFA with index ablation has a high effect in the acute phase ($p=0.001$). A positive correlation was found between left atrium pressure and NT-proBNP ($p<0.001$).

Conclusion: Combined therapy in combination with catheter ablation, antiarrhythmic therapy and heart failure therapy can reduce the risk of recurrent atrial events.

Key words: atrial flutter, cardiac surgery, heart failure, ablation index, catheter ablation.

Резюме

КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ АТИПИЧНОГО ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Абай Бакытжанулы¹, <https://orcid.org/0000-0001-7816-7327>

Омирбек М. Нураинов¹, <https://orcid.org/0000-0002-5163-7760>

Алия К. Смагулова², <https://orcid.org/0000-0002-5116-342X>

Айнур С. Крыкпаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Аян С. Абдрахманов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

¹ НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», Отделение интервенционной аритмоогии, г.Астана, Республика Казахстан;

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

Актуальность: Атипичная трепетание предсердий (АТП) часто связано с кардиохирургическим вмешательством или катетерной аблацией мерцательной аритмии. Клинически пациенты с АТП, уже, являются сложными и серьезными пациентами. Картирование и аблация этих сложных нарушений сердечного ритма является непростой задачей для каждого аритмолога и электрофизиолога. Кроме того, данная категория больных часто остается без внимания: в частности, из-за отсутствия в Казахстане утвержденных алгоритмов и клинических протоколов диагностики и лечения таких больных.

Цель: оценить улучшение ведения пациентов с атипичным трепетанием предсердий после операции на сердце и катетерной аблации с использованием инновационных технологий.

Материалы и методы. В одноцентровое исследование включены 208 пациентов (группа AI - 107 человек, группа без AI - 101 пациент) с трепетанием предсердий после операции на сердце и катетерной аблации. Критерии включения: взрослые пациенты (18 лет и старше, независимо от пола) с трепетанием предсердий после перенесённых кардиохирургических операций и катетерных аблаций, подписанное информированное согласие пациентов на ЭФИ, РЧА. Критерии исключения больных из группы исследования: возраст до 18 лет, декомпенсация сопутствующих заболеваний, тромбоз ушка левого предсердия, тромбоз левого предсердия, механический митральный клапан при атипичном трепетании из левого предсердия, отказ больного от ЭФИ и РЧА.

Результаты. Кардиохирургия по поводу порока сердца была наиболее частой причиной трепетания предсердий в обеих группах, 63 (58,9%) и 46 (45,5%) случаев соответственно. При трансторакальной эхокардиографии средний размер левого предсердия составил 42,9 мм (39;47) и 42,5 мм (39;46) соответственно. В группе AI был более высокий NT-proBNP, что указывало на сердечную недостаточность. Аблация с индексом аблации имеет более высокий эффект в острой фазе ($p=0,001$). Выявлена положительная корреляция между давлением в левом предсердии и NT-proBNP ($p<0,001$).

Заключение: Комбинированная терапия в сочетании с катетерной аблацией, антиаритмической терапией и лечением сердечной недостаточности может снизить риск повторных предсердных событий.

Ключевые слова: трепетание предсердий, кардиохирургия, сердечная недостаточность, индекс аблации, катетерная аблация.

Түйіндеме

ЖҮРЕК ОТАСЫНАН КЕЙІНГІ ПАЦИЕНТТЕРДІҢ АТИПИЯЛЫҚ ЖҮРЕКШЕЛЕР ДІРІЛІНІҢ КАТЕТЕРЛІК АБЛАЦИЯСЫ

Абай Бақытжанұлы¹, <https://orcid.org/0000-0001-7816-7327>

Омирбек М. Нуралинов¹, <https://orcid.org/0000-0002-5163-7760>

Алия К. Смагулова², <https://orcid.org/0000-0002-5116-342X>

Айнур С. Крыкпаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Аян С. Абдрахманов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

¹ «Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» КеАҚ, Интервенциялық аритмология бөлімшесі, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

² «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі: Атипиялық жүрекшелер дірілі (АЖД) жиі жүрек хирургиясы немесе жүрекше жыбырын катетерлі аблация арқылы емдеу әдісімен байланысты. Клиникалық түрде АЖД бар науқастар қазірдің өзінде сапалы, күрделі және ауыр науқастар болып табылады. Осы күрделі жүрек ырғағының бұзылыстарын картаға түсіру және аблация жасау әрбір аритмолог, электрофизиолог үшін күрделі мәселе болып табылады. Сонымен қатар, пациенттердің бұл санаты жиі тиісті назардан тыс қалады: атап айтқанда, Қазақстанда мұндай науқастарды диагностикалау мен емдеудің бекітілген алгоритмдері мен клиникалық хаттамаларының болмауына байланысты.

Мақсаты: Инновациялық технологияларды қолдана отырып, кардиохирургиялық және катетер аблациясынан кейін жүрекше дірілі бар науқастарды басқарудың жетілдіруін бағалау.

Материалдар мен тәсілдер: Бір орталық зерттеуде кардиохирургиялық отадан және катетер аблациясынан кейін жүрекшелердің дірілі бар екі жүз сегіз науқас (AI тобы - 107 пациент, non-AI топ - 101 пациент) қамтылды. Бұрынғы кардиохирургиялық операциядан және катетер аблациясынан кейін әртүрлі типтегі ЖД-мен ауыратын ересек пациенттер (18 жас және одан жоғары, жынысына қарамастан). Пациенттерді зерттеу топтарына қосу критерийлері: 18 жастан асқан науқастар, атипиялық және типикалық ЖД анықталған диагнозы, ЭФЗ, РЖА үшін пациенттердің қол қойылған ақпараттандырылған келісімі. Пациенттерді зерттеу тобынан шығару критерийлері: 18 жасқа толмаған науқастар, қатар жүретін аурулардың декомпенсациясы, сол жақ жүрекше қосалқысының тромбозы, сол жақ жүрекшенің тромбозы, сол жақ жүрекшенің діріліндегі механикалық митральды қақпақша, ЭФЗ, РЖА-дан пациенттің бас тартуы.

Нәтижелер: Жүректің қақпақша ауруларына арналған кардиохирургиялық ота екі топта да жүрекше дірілінің жиі себебі болды, сәйкесінше 63 (58,9%) және 46 (45,5%) жағдай. Трансторакальды эхокардиографияда сол жақ жүрекшенің орташа өлшемі сәйкесінше 42,9 мм (39;47) және 42,5 мм (39;46) құрады. AI тобында NT-proBNP жоғары болды, бұл жүрек жеткіліксіздігін көрсетеді. Индекс аблациясымен аблация жасау жіті кезеңде жоғары әсер етеді ($p=0,001$). Сол жақ жүрекше қысымы мен NT-proBNP арасында оң корреляция анықталды ($p<0,001$).

Қорытынды: Катетерді аблациямен, антиаритмиялық еммен және жүрек жеткіліксіздігін емдеумен біріктірілген ем жүрекшелердің ритм бұзылысының қайталану қаупін азайтуы мүмкін.

Түйінді сөздер: жүрекшелердің дірілі, кардиохирургия, жүрек жеткіліксіздігі, аблация индексі, катетер аблациясы.

Bibliographic citation:

Bakytzhanuly A., Nuralinov O.M., Smagulova A.K., Krykpaeva A.S., Abdрахmanov A.S. Catheter ablation of atypical atrial flutter in patients after cardiac surgery // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 89-96. doi 10.34689/SH.2022.24.5.012

Бакытжанұлы А., Нұралинов О.М., Смағұлова А.К., Қрықпаева А.С., Абдрахманов А.С. Катетерная абляция атипичного трепетания предсердий у пациентов после кардиохирургических операций // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 5(Т.24). С. 89-96. doi 10.34689/SH.2022.24.5.012

Бакытжанұлы А., Нұралинов О.М., Смағұлова А.К., Қрықпаева А.С., Абдрахманов А.С. Жусан тозаңымен шақырылатын аллергиялық ринит пен бронхиалды демікпенінің тышқан моделін жасау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 5(Т.24). Б. 89-96. doi 10.34689/SH.2022.24.5.012

Introduction

With the development of the cardiac surgical service and the increase in the volume of cardiac surgery, such as heart valve surgery, the number of substrates for atypical atrial flutter (AFL) has also increased. And clinically, patients with atypical AFL are already qualitatively different patients [1-3]. Many of these AFL appear in patients who have previously undergone medical interventions, such as valve surgery and congenital heart defects, which in turn involve atriotomy, a surgical 'Maze' procedure, or radiofrequency isolation of the pulmonary vein orifices. Atypical AFL after cardiac surgery is called incisional AFL because the substrate of the arrhythmia is a scar in the atria. Patients after cardiac surgery are considered to be more prone to develop complex rhythm disturbances, and there is a risk of recurrent AFL after radiofrequency ablations (RFA) and the risk of atrial fibrillation (AF) in the postoperative period [4-7]. In this category of patients, there are usually several circles of reentry, i.e. apart from the most frequent typical AFL, atypical AFL also occurs. There are two strategies for rhythm control in these tachyarrhythmias: 1) drug antiarrhythmic therapy combined with electrical cardioversion, which does not irreversibly affect the substrate for re-entry, and 2) radiofrequency ablation, which aims at irreversibly removing the substrate for re-entry. Often, if atypical AFL persists for a long time, sinus rhythm cannot be maintained by medication alone and, unfortunately, a strategy of heart rate control is chosen: medication or pacemaker implantation with creation of an artificial atrioventricular block [8-12]. The latter is a "desperate" therapy when no other method of correcting the heart rate is available. With the development of new technologies in medicine it is possible to avoid this outcome. Modern diagnostic techniques, such as electrophysiological study (EPs) and electro-anatomical mapping, allow to identify the precise localization of the re-entry cycle and perform effective catheter ablation to interrupt the re-entry cycle and prevent further arrhythmia recurrence [13-15].

While the target of ablation in typical AFL is, by definition, the cavotricuspid isthmus (CTI), atypical AFL is a more complex type of tachycardia, in which finding the critical isthmus of re-entry and effective ablation can be challenging [16-19]. Mapping and ablation of these complex arrhythmias is not an easy task for every interventional arrhythmologist and the efficacy is far from ideal. At present, the combination of activation mapping, bipolar mapping and endocardial stimulation (entrainment) maneuvers allows to understand the localization of re-entry and to ablate the critical isthmus of re-entry tachycardia [20-

22]. The combination of RFA for atypical AFL and drug therapy (combination therapy) can achieve long-lasting sinus rhythm in most patients [23-25]. Increasing the opportunities for radical therapy of arrhythmias with catheter-based techniques will preserve sinus rhythm in a sufficiently large proportion of patients and avoid complications associated with cardiac arrhythmias [26-28].

In this paper we will try to optimize the management of patients with a complex heart rhythm disorder as atypical AFL in patients after previous cardiac surgery and catheter ablation.

Methods.**The population of patients in the study.**

This study compares the efficacy of RFA of atypical AFL with ablation index (AI) in patients with previous cardiac surgery and catheter ablation for heart rhythm disorders. In addition, the efficacy and safety of intracardiac ultrasound for RFA of atypical AFL is evaluated. Inclusion criteria for the study were patients over 18 years of age, established diagnosis of AFL, previous cardiac surgery and catheter ablation (RFA, cryoablation). Exclusion criteria were: age under 18 years, left atrial and left atrial appendage thrombosis, mechanical mitral valve, decompensation of concomitant diseases, refusal to participate in the study. Patients were included in the study according to the inclusion criteria between January 2015 and December 2020. Procedures performed between 2015 and 2017 were analyzed retrospectively, and from January 2018 data were collected prospectively and each patient signed a written consent to participate in the study before the current RFA. The interventional arrhythmologists who have performed RFA are the most experienced in our clinic and perform more than 300 RFA of pulmonary vein occlusion and more than 400 RFA of supraventricular arrhythmias using the Carto3 navigation system (CARTO 3; Biosense Webster, Diamond Bar, CA) per year. Thus, the prospective group of patients who have undergone RFA with ablation index is called the AI group and the retrospective group is called the non-AI group.

The technique of performing RFA for atrial flutter.

Patients with mechanical heart valves took warfarin with achievement of target INR 2.0-3.0, patients without mechanical valves were partly on OAC and partly on warfarin with a target INR 2.0-3.0. The intake of factor Xa inhibitors or direct thrombin inhibitors was not suspended.

Before the procedure, all patients were premedicated with Relanium 2ml/10mg solution and Promedol 1%/2ml solution and injected intramuscularly. Femoral vein puncture was performed under local anaesthesia using 1% lidocaine solution. Intraoperatively, an additional infusion of

0.05mg fentanyl solution was administered for analgesia. In all cases, a 3D navigation system (CARTO 3; Biosense Webster, Diamond Bar, CA) was used to perform electroanatomical mapping of the left and right atria. The right atrium, inferior vena cava, superior vena cava, and tricuspid valve annulus were mapped. Using stimulation maneuvers-entrainment and a diagnostic 10-pole catheter in the coronary sinus-the reentry cycle was localized. When reentry was located in the left atrium, transseptal puncture (TSP) was performed. In the AI group, a TSP was additionally used to visualize cardiac structures more accurately. After TSP, an intravenous heparin solution was administered with an acute clotting time ≥ 300 sec. In both groups, linear point-by-point RFA was performed with fusion of the anatomical structures.

AFL RFA in the Non-AI group was performed using a Thermocool SmartTouch (CARTO 3; Biosense Webster, Diamond Bar, CA) irrigation catheter with contact force sensitivity (CARTO 3; Biosense Webster, Diamond Bar, CA). Contact force ranged from 5g to 40g and application time was 20-40 seconds per point. A power of 30-35V was used in all sections of the left and right atria, depending on the wall. Continuous RFA points were achieved using the automatic marking function (VisiTag, Biosense Webster). The settings for the VisiTag function were as follows: stability of catheter position - minimum time 10 sec, maximal fluctuation 3mm; contact force minimum 5g, from 30% of time; point size 3mm. Criteria for effectiveness of RFA were: termination of AFL and restoration of sinus rhythm or change of tachycardia cycle length when switching to another reentry mechanism, achievement of isthmus block at the critical point, absence of AFL induction during frequent stimulation. If there was no induction of AFL and the efficacy criteria were maintained, the procedure was terminated.

In the AI group, patients underwent RFA using a Thermocool SmartTouch (CARTO 3; Biosense Webster, Diamond Bar, CA) irrigation catheter with ablation index function (Biosense Webster). When using the automatic marking function (VisiTag), the AI group applied similar parameters to the Non-AI group, in order to obtain more accurate results: catheter position stability - minimum time 10 sec, fluctuation no more than 2mm; contact force minimum 5g, from 30% of time; point size 3mm. The distance between two consecutive RFA points was maximum 6 mm. In left atrial RFA, AI changed between 400 and 550, the same as with right atrial RFA. Ablation duration at each point ranged from 20-40 sec. If the catheter was moved from the ablation site before reaching the required AI, the catheter was placed in the same place and the application was continued until the required AI was reached. If there was a history of catheter isolation of pulmonary vein orifices (PVI) (RFA, cryoablation), in addition to linear RFA of atypical AFL, PVI isolation was checked, and if there was a gap, PVA re-isolation was performed. In the AI group, left atrial pressure was additionally measured at the rhythm of AFL and after rhythm recovery.

Medication therapy after an RFA procedure.

Patients who had received preoperative antiarrhythmic therapy (AAT) continued for 12 weeks postoperatively. If the patient did not receive any AAT prior to the procedure, an AAT was selected and therapy was continued in the postoperative period. The group of patients with a reduced ejection fraction also received heart failure (HF) therapy.

Outpatient follow-up of patients.

As the Non-AI group underwent dynamic outpatient follow-up every 3 months, the same outpatient follow-up interval was observed in the AI group. Thus, patients came for follow-up outpatient follow-up every 3 months for 12 months after discharge with 24-hour Holter ECG, echocardiography and ECG of cardiac rhythm disturbance. The presence of sustained atrial tachyarrhythmias (atrial tachycardia, atrial flutter, atrial fibrillation) was assessed from the Holter ECG and ECG as an indicator of the effectiveness of the performed RFA. In patients with sustained episodes of atrial tachyarrhythmia (>30 sec), AAT was administered for a minimum of 3 months. Subsequently, if AAT was not effective, RFA was repeated after 3 months. If a patient was treated with AAT and sustained episodes of atrial arrhythmia occurred, RFA was repeated after 3 months. Echocardiography in the postoperative period allowed to assess atrial size, left ventricular (LV) function. In the AI group, patients were additionally tested for NT-proBNP as an indicator of chronic heart failure and dilated heart chambers.

Statistical analysis.

Continuous variables are represented as mean and standard deviation if they were normally distributed. For non-normal distributions, variables are described by median and quartile (25-75%). Student's t-test, Mann-Whitney U-test and Kruskal-Wallis test were used to compare independent samples. Categorical variables were presented as frequency or percentage values and were compared with the χ^2 -Pearson test. Spearman's correlation rank was used to identify the relationship between the variables. All statistical analyses were performed on SPSS (version 22, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results.

Basic patient characteristics.

The study group included 112 patients who were monitored for one year after RFA with ablation index. During the COVID-19 pandemic, 2 patients were excluded from the AI group due to death due to coronavirus infection and 3 patients refused to continue the study. Retrospective data of 101 patients were used as a control group. According to table 1, the main baseline characteristics of the patients in the two groups did not differ ($p>0.05$).

Mean age of patients in AI group was 57.8 ± 11.1 years and in Non-AI group was 56.6 ± 10.9 years. Male patients predominated in both groups, 60 (56%) and 61 (60.4%) respectively ($p=0.528$). Patients in both groups were overweight, 27.8 ± 5 and 28.2 ± 4.7 kg/m², $p=0.564$.

Arterial hypertension ($p=0.791$) was equally more common as background disease in both groups, while diabetes ($p=0.713$) and stroke ($p=0.506$) were much less common. In the groups, atrial flutter developed mainly after valve cardiac surgery ($p=0.054$). There was a difference in the groups associated with the cryoballoon PVI ($p=0.049$).

Thus, 21 (19.6%) patients in the AI group had previously undergone cryoablation compared to the control group with only 10 (9.9%) patients. Both groups had estimated pulmonary artery systolic pressure (ePASP) greater than 25 mmHg ($p=0.743$) on transthoracic echocardiography. Atypical AFL also occurs more frequently (AI group - 77.6%, non-AI group - 68.3%, $p=0.133$) than typical AFL in both groups (AI group - 20.6%, non-AI group - 31.7%, $p=0.067$).

Table 1.

Patients' characteristics according to physical parameters, anamnesis, antiarrhythmic therapy, anticoagulation and transthoracic echocardiography.

Baseline characteristics	AI-group (n=107)	NonAI-group (n=101)	P-value
Age, years	57,8±11,1	56,6±10,9	P=0,441
BMI, kg/m ²	27,8±5	28,2±4,7	P=0,564
Male, n (%)	60 (56)	61 (60,4)	P=0,528
Hypertension, n (%)	72 (67,2)	70 (69,3)	P=0,791
Diabetes mellitus, n (%)	14 (13,0)	15 (14,8)	P=0,713
Stroke/TIA, n (%)	6 (5,6)	8 (7,9)	P=0,506
IHD/operated, n (%)	21 (19,6)	27 (26,7)	P=0,224
CHD/operated, n (%)	10 (9,3)	15 (14,9)	P=0,222
VHD/operated, n (%)	63 (58,9)	46 (45,5)	P=0,054
Afib PVI CRYO, n (%)	21 (19,6)	10 (9,9)	P=0,049
Afib PVI RFA, n (%)	17 (15,9)	19 (18,8)	P=0,577
Afib PVI+lines, n (%)	15 (14,0)	7 (6,9)	P=0,097
AFL RFA, n (%)	21 (19,6)	16 (15,8)	P=0,476
AAFL RFA, n (%)	5 (4,7)	1 (0,9)	P=0,113
AT RFA, n (%)	1 (0,9)	3 (2,9)	P=0,285
HAS-BLED, Me (Q1;Q3)	2,2 (2;3)	2 (1;3)	P=0,770
CHA ₂ DS ₂ VASc, Me (Q1;Q3)	1,0 (0;1)	1,0 (1;2)	P=0,791
Pulmonary hypertension, n (%)	53 (49,5)	49 (48,5)	P=0,883
Hyperthyroidism, n (%)	17 (16)	15 (15)	P=0,836
Atrial flutter typical, n (%)	22 (20,6)	32 (31,7)	P=0,067
Atrial flutter atypical, n (%)	83 (77,6)	69 (68,3)	P=0,133
Concomitant atrial fibrillation, n (%)	8 (7,5)	2 (2)	P=0,064
Onset of atrial events after incision/ablation, month, Me (Q1;Q3)	12 (4;25)	8 (3;23)	P=0,072
Duration of tachycardia, month, Me (Q1;Q3)	3 (2;4)	2 (1;4)	P=0,401
I class, n (%)	7 (6,5)	2 (2)	P=0,106
III class, n (%)	47 (43,9)	49 (48,5)	P=0,507
b-blockers, n (%)	82 (76,6)	85 (84,2)	P=0,173
ACE-i/ARB, n (%)	73 (68,2)	61 (60,4)	P=0,239
Diuretics, n (%)	16 (15)	13 (12,9)	P=0,665
Aldosterone antagonists, n (%)	34 (31,8)	33 (32,7)	P=0,890
NOAC, n (%)	41 (38,3)	26 (25,7)	P=0,052
Warfarin, n (%)	66 (61,7)	75 (74,3)	P=0,052
LA diameter, mm	42,9 (39;47)	42,5 (39;46)	P=0,599
EF, Me (Q1;Q3):	55 (50;59)	54 (44;58)	P=0,53
≥40, n (%)	98 (91,6)	86 (81,1)	P=0,146
<40, n (%)	9 (8,4)	15 (18,9)	P=0,146
ePASP, mmHg Me (Q1;Q3)	28 (23;34)	27 (24;32)	P=0,743
EDV, ml, Me (Q1;Q3)	95 (76;117)	114,4 (86;131)	P=0,004
ESV, ml, Me (Q1;Q3)	42 (34;52)	49 (37;69)	P=0,005

BMI – body mass index, TIA – transient ischemic attack. IHD- ischemic heart disease. CHD – congestive heart disease. VHD – valvular heart disease. AAFL – atypical atrial flutter. AT – atrial tachycardia. NOAC – new oral anticoagulants. LA – left atrium. EF – ejection fraction. ePASP – estimated pulmonary artery systolic pressure. EDV – end diastolic volume. ESV – end systolic volume. HAS-BLED – scale for bleeding risk assessment. CHA₂DS₂VASc – scale for thromboembolic risk assessments.

Prior to the current RFA, an increase in LV size was noted in both groups (p=0.599). There was, however, a significant difference between the groups in terms of end-diastolic volume (p=0.004) and end-systolic volume (p=0.005).

Results of the procedure.

According to the results (table 2), the duration of operations was longer in the AI group (110.8±10.4min) than in the Non-AI group (95.52±10.7min), but the difference was not statistically significant (p=0.057). There was a statistically significant difference (p<0.001) in the duration of transseptal

puncture. Thus, less time was spent in the AI group than in the control group (5 and 7 min respectively). Similar significant differences between groups were found in fluoroscopy time (2.2min and 5.5min, p=0.003) and radiation dose itself (0.04mSv vs 0.15mSv, p=0.026). Contrast agent was not used at all in AI group in comparison with other group (p<0.001).

The number of reentries, localization of critical isthmus in the atria, localization of scar zones and arrhythmia mechanisms were comparable in both study groups (Table 2).

Table 2.

Procedure based characteristics of patients.

	AI-group (n=107)	Non-AI-group (n=101)	P-value
Mean procedure time, min Me (Q1;Q3)	94 (75;125)	89 (72;117)	P=0,057
TSP mean time, min	5 (5;6)	7 (6;8)	P<0,001
Fluoroscopy time, min	2,2 (0,5;3)	5,5 (0;12,2)	P=0,003
Mean dose area product, mSv	0,04 (0;0,28)	0,15 (0;0,56)	P=0,026
Contrast agent, ml	0	0 (0;50)	P<0,001
Number of re-entry:			
1, n (%)	74 (69,2)	78 (77,2)	P=0,146
2 n (%)	24 (22,4)	17 (16,8)	P=0,310
≥3 n (%)	9 (8,4)	6 (5,9)	P=0,491
LA critical isthmus localization:			
Roof, n (%)	13 (12,1)	6 (5,9)	P=0,120
Anterior, n (%)	18 (16,8)	28 (27,7)	P=0,058
Posterior, n (%)	1 (0,9)	4 (3,9)	P=0,151
Left PVs area, n (%)	8 (7,5)	5 (4,9)	P=0,452
Right PVs area, n (%)	6 (5,6)	3 (2,9)	P=0,350
RA critical isthmus localization:			
CTI, n (%)	55 (51,4)	53 (52,5)	P=0,877
Lateral, n (%)	31 (29)	32 (31,7)	P=0,671
Posterior, n (%)	8 (7,5)	2 (1,9)	P=0,064
Anterior, n (%)	5 (4,7)	3 (2,9)	P=0,523
SVC, n (%)	1 (0,9)	2 (1,9)	P=0,527
Scar zones localization in RA:			
Lateral, n (%)	66 (61,7)	50 (49,5)	P=0,077
Posterior, n (%)	8 (7,5)	2 (1,9)	P=0,064
Anterior, n (%)	1 (0,9)	0	P=0,330
Septal, n (%)	15 (14)	28 (27,7)	P=0,015
1 zone, n (%)	44 (41,1)	31 (30,7)	P=0,117
=>2 zones, n (%)	32 (29,9)	27 (26,7)	P=0,612
Scar zones localization in LA:			
Posterior, n (%)	10 (9,3)	15 (14,9)	P=0,222
Roof, n (%)	19 (17,8)	7 (6,9)	P=0,018
Anterior, n (%)	17 (15,9)	9 (8,9)	P=0,077
PVs area, n (%)	32 (29,9)	38 (37,6)	P=0,303
Septal area, n (%)	4 (3,7)	3 (2,9)	P=0,759
1 zone, n (%)	20 (18,7)	27 (26,7)	P=0,166
=>2 zones, n (%)	25 (23,4)	22 (21,8)	P=0,785
RA Re-entry mechanisms:			
CW, n (%)	13 (12,1)	14 (13,9)	P=0,714
CCW, n (%)	40 (37,4)	34 (33,7)	P=0,575
RL, n (%)	40 (37,4)	33 (32,7)	P=0,477
Septal, n (%)	2 (1,9)	0	P=0,167
Other, n (%)	4 (3,7)	3 (2,9)	P=0,759
1 zone, n (%)	63 (58,9)	56 (55,4)	P=0,617
=>2 zones, n (%)	17 (15,9)	14 (13,9)	P=0,682
Ablation index:			
Minimum AI, Me (Q1;Q3)	404 (401;408)	-	
Maximum AI, Me (Q1;Q3)	506 (503;509)	-	
Mean AI, Me (Q1;Q3)	457 (452;465)	-	
IPG, n (%)	11 (10,3)	6 (5,9)	P=0,390
Complications (tamponade), n (%)	0	9 (8,9)	P=0,002
NT-proBNP, Me (Q1;Q3)	1564 (1025;1906)	-	-

Throughout the follow-up period after surgery, patients in the AI group showed a decrease in atrial recurrence episodes (Figure 1) and an increase in the risk of recurrence in patients in the control group. There was a statistically significant ($p=0.002$) difference with regard to

complications (cardiac tamponade), 0 versus 9 cases, respectively.

Correlation analysis in AI group showed a strong significant positive association ($p<0.001$) between the LV pressure index and the cardiac marker NT-proBNP (Figure 2).

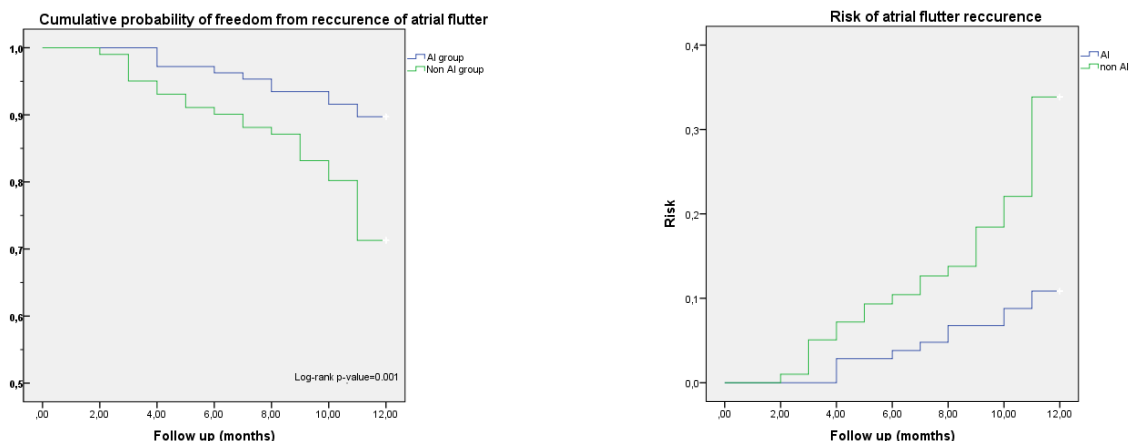


Figure 1. Kaplan-Meier criterion for identifying atrial episodes.

With AI group of patients who received RFA using the ablation index.
 Non-AI group of patients who underwent RFA without using the ablation index. $p=0,001$.

In the AI group, paroxysms of AF were observed in the remote period. According to the odds criteria (Table 3), there was an association between left atrial pressure and episodes of AF ($p<0,001$). Patients in the AI group were allocated according to the development of recurrent atrial fibrillation in the long term. Left atrial pressure was taken into account during EPs in AFL.

Patients with high LV pressure were included in the risk group, and those without the presence of high LV pressure were included in the comparison group. The significance of the difference in frequencies was calculated by χ^2 -test. The odds ratio is within the CI, indicating a high chance of 15.8/1 of developing AF in the long-term period in patients with high LV pressure.

Discussion. Currently, with the increasing number of catheter ablations in the treatment of atrial fibrillation and the increasing number of cardiac surgeries, the proportion of postoperative incisional atrial arrhythmias, especially atypical AFL, is increasing.

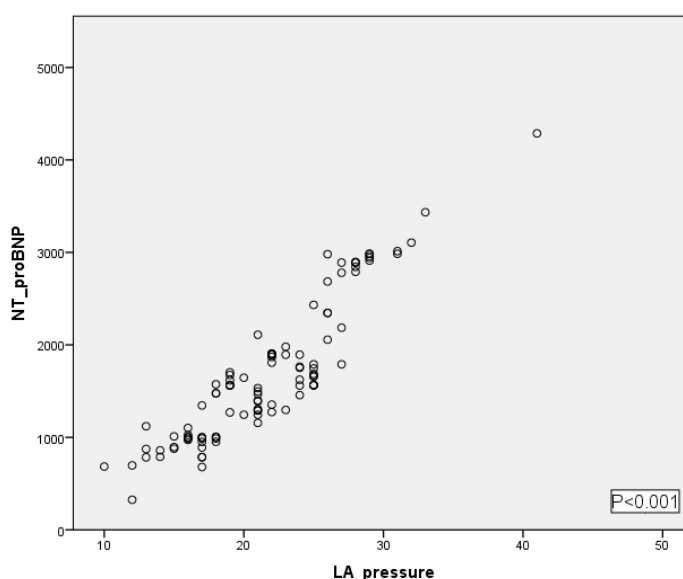


Figure 2. Presence of association with increased NT-proBNP and left atrial pressure. Significance $p<0,001$.

Table 3.

Risk of atrial fibrillation as a function of increased invasive left atrial pressure.

	AF	No AF	Total	Frequency of AF	CI, 95%
High LA pressure	46	18	64	71,87±5,62%	60,85-82,88%
No pressure in the LP	6	37	43	13,95±5,28%	3,6-24,29%

The difference in frequencies is statistically significant, $p<0,001$

Such patients clinically endure episodes of AT worse and decompensation of the patient's condition occurs faster. In particular, patients after valve surgery or after correction of congenital heart disease are more likely to develop atypical AFL than those after pulmonary vein cryoablation for AF (Table 1). The presence of a significant difference ($p=0,049$) between the groups regarding the development of TP after cryoballoon PVI can be attributed to the lower number of cryoablation procedures in the control group, rather than to the lack of association between cryoablation and AFL development. Atrial fibrillation RFA is a relatively effective treatment for organized incisional atrial fibrillation. However, despite refractory to antiarrhythmic therapy and the relatively rapid development of arrhythmogenic cardiomyopathy, it takes a long time for the patient to reach catheter ablation. This can be seen in table 1, where a

patient with AFL has not undergone RFA for an average of 3 (AI group) and 2 (non-AI group) months ($p=0,401$). Effective RFA for AFL against a background of atriotomy scarring and pre-existing structural heart disease does not reduce the risk of recurrent atrial arrhythmias. However, there is a reduced risk of recurrence when using ablation index with RFA for atypical and typical AFL (Figure 1).

In most cases, 2 or more reentry mechanisms were observed in the patient, increasing the complexity and duration of the procedure itself. Nevertheless, our results showed significant differences in contrast agent exclusion, TSP duration, fluoroscopy time and X-ray dose. Patients in the AI group were divided into 4 groups to identify the association between high LV pressure and the development of recurrent atrial fibrillation in the long-term follow-up (Table 1). The odds ratio with $p<0,001$ was used to identify

the association. In the risk group, the incidence of AF was $71.87 \pm 5.62\%$ (95% CI) (Table 3). The odds ratio showed a high chance of long term recurrence of AF in the risk group (high LV pressure) with a rate of 15.8 (CI 95%).

Conclusion. The RFA with ablation index has a high effect in the acute phase. In the long-term period, patients with high LV pressure have a high risk of developing AF or other atrial events. A direct positive correlation has been found between LV pressure and the cardiac marker NT-proBNP, which in turn is a marker of heart failure, and combined therapy with catheter ablation, antiarrhythmic therapy and HF therapy may reduce the risk of recurrent atrial events. However, this requires more detailed and additional research.

Funding. This research work was not funded.

Author Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

Acknowledgements. The authors thank the administration of JCS "National research cardiac surgery center" for support.

Conflict of interest. The authors declare the absence of conflict of interest; all authors had an equal contribution to the given material.

Publication information. The authors declare that none of the blocks of this article were published in the open press and are not under consideration by other publishers.

References:

1. Bochoeyer A., Yang Y., Cheng J. et al. Surface electrocardiographic characteristics of right and left atrial flutter // *Circulation* 2003; 108:60-66
2. Bun S.S. et al. Atrial flutter: More than just one of a kind // *European Heart Journal*. 2015. Vol. 36, №35. P. 2356-2363.
3. Baranova V.V. Clinical evaluation of the efficacy of radiofrequency catheter ablation in patients with atrial flutter after correction of cardiac defects, dissertation, Novosibirsk, 2006. C. 153.
4. Ardashev A.V. Clinical experience with irrigated ablative catheters in the treatment of patients with typical atrial flutter and ventricular pre-excitation syndrome // *Journal of Arrhythmology*. 2001. No23. C.10-14.
5. Ardashev A.V. Atrial flutter: clinical electrophysiology and catheter ablation // *Ekonomika Publish.House*, 2001, P.142.
6. Zipes D. Specific arrhythmias: Diagnosis and treatment/Philadelphia: Saunders.-1988.-P. 658-716.
7. Pokushalov E.A. Radiofrequency catheter ablation of atrial flutter, dissertation, Novosibirsk, 2004, pp. 13-14,
8. Mayer A.G. rhythmical pulsation in scyphomedusae // *Cornegie Institution* 1906. Publication N47. P. 62.
9. Lewis T. et al. Observations upon flutter and fibrillation. II. The nature of auricular flutter. *Heart* 1920; 7:191-233.
10. Lewis T. et al. A demonstration of circus movement in clinical flutter of the auricles // *Heart* 1921. 8:341-59.
11. Rosenblueth A. Estudios sobre el flúter y la fibrilación. II. La influencia de los obstáculos artificiales en el flúter auricular experimental // *Arch Inst Cardiol Mex* 1947. 17:1-19.
12. Scherf D., Romano F.J., Terranova R. Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation // *Am Heart J* 1948;36:241-51. PMID: 18873261.
13. Prinzmetal M., Corday E., Oblath R.W. et al. Auricular flutter. *Am J Med* 1951;11:410-30
14. Waldo A.L., McLean W.A.H., Karp R.B. et al. Entrainment and interruption of atrial flutter with atrial pacing. Studies in man following open heart surgery. *Circulation* 1977;56:737-45. PMID: 912831.
15. Francisco G. Cosío, Atrial Flutter, Typical and Atypical: A Review. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2017 Jun; 6(2): 55-62. doi: 10.15420/aer.2017.5.2
16. Lewis T., Feil H.S., Strupd W.D. Observation upon a curious and not uncommon form of extreme acceleration of the auricles // *Heart*-1912.- Vol A-P. 171.
17. Puech P.L. Activite electrique auriculaire normale et pathologique// Paris: Masson& Cie.-1956. P. 214-240.
18. Schamroth L. In: The Disorders of Cardiac Rhythm // Victoria, Australia, Blackwell Scientific Publication.1980. P.49-57.
19. Cosio F.G., Gil M.L. et al. Mechanism of entrainment of human common atrial flutter studied with multiple endocardial recordings // *Circulation*, 1994; 89:2117-2125
20. Revishvili A.Sh. et al. Atypical left atrial flutter // *Vestnik Arhythmologii*, No 44, 2006, 40-44.
21. Cosio F.G., Arribas F. et al. Atrial flutter mapping and ablation. I. Studying atrial flutter mechanisms by mapping and entrainment // *PACE* 1996; 19:841-53.
22. Olgin J.E., Kalman J.M., et al. Role of right atrial endocardial structures as barriers to conduction during human type I atrial flutter. Activation and entrainment mapping guided by intracardiac echocardiography // *Circulation* 1995, 92:1839-48. PMID: 7671368.
23. Tai C.T., Chen S.A., Chen Y.J. et al. Conduction properties of the crista terminalis in patients with typical atrial flutter: basis for a line of block in the reentrant circuit // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998. 9:811-9. PMID: 9727659
24. Shumacher B., Jung W., Schmidt H., et al. Transverse conduction capabilities of the crista terminalis in patients with atrial flutter and atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol*, 1999. 34:363-73. PMID: 10440147
25. Arenal A. et al. Rate-dependent conduction block of the crista terminalis in patients with typical atrial flutter: influence on evaluation of cavotricuspid isthmus conduction block // *Circulation* 1999. 99:2771-9. PMID: 10351971
26. Friedman P.A., Luria D. et al. Global right atrial mapping of human atrial flutter: the presence of posteromedial (sinus venosa region) functional block and double potentials: a study in biplane fluoroscopy and intracardiac echocardiography // *Circulation*. 2000. 101:1568-77.
27. Santucci P.A., Varma N., Cytron J. et al. Electroanatomic mapping of postpacing intervals clarifies the complete active circuit and variants in atrial flutter // *Heart Rhythm* 2009. 6: 1586-95. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.08.010; PMID: 19879536 17.
28. Dixit S., Lavi N., Robinson M., et al. Noncontact electroanatomic mapping to characterize typical atrial flutter: participation of right atrial posterior wall in the reentrant circuit // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011. 22:422-30. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01917.x; PMID: 20958830

Correspondence:

Bakytzhanuly Abay, interventional arrhythmology department, JSC "National Scientific Cardiac Surgery Center", Astana, Republic of Kazakhstan.

Mailing Address: Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Turan 38 ave.

E-mail: bakytzhanuly@gmail.com, **Телефон:** +77013834096

Получена: 04 марта 2022 / Принята: 27 июля 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.013

УДК 616-092.9

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Альжан А. Баубек^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7197-4871>

Ергали М. Меирбеков², <https://orcid.org/0000-0002-7609-0300>

Толеген Ж. Егембердиев³, <https://orcid.org/0000-0001-6518-5825>

Венера К. Исраилова³, <https://orcid.org/0000-0001-7778-9618>

Назарбек Б. Омаров⁴, <https://orcid.org/0000-0003-3262-1410>

¹ «Private Clinic Almaty», г. Алматы, Республика Казахстан;

² Национальный научный исследовательский центр хирургии имени А.Н. Сызганова, г. Алматы, Республика Казахстан;

³ НАО «Казахский национальный медицинский университет имени Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

⁴ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Оксидативный стресс – один из универсальных патофизиологических механизмов при ишемии и реперфузии. У пациентов с ишемическим инсультом большой интерес представляет его выраженность и состояние антиоксидантной системы непосредственно в ишемизированной зоне. Это может быть достигнуто при проведении инвазивного вмешательства на церебральных артериях.

Цель. Сравнительная характеристика и определение прогностической значимости выраженности оксидативного стресса и антиоксидантной системы при ишемическом инсульте.

Материалы и методы. Дизайн исследования – поперечное одноцентровое клиническое. В исследование включены 113 пациентов с острым ишемическим инсультом, госпитализированных в течение первых суток после его начала. Обследован 101 мужчина и 12 женщин, из них в возрасте 50-60 лет – 32, 61-70 лет – 64, 71-80 лет – 17. В первые сутки от развития инсульта производили забор венозной крови (5 мл). При осуществлении инвазивного вмешательства осуществляли забор крови непосредственно из сосудов мозга в объеме 2 мл.

Исследовано содержание диеновых конъюгатов, малонового диальдегида как продуктов липопероксидации, тиол-дисульфидное соотношение и активность супероксиддисмутазы – как параметры антиоксидантной системы.

Результаты. Определены закономерные изменения содержания продуктов липопероксидации и активности антиоксидантной системы. В ранние сроки после развития инсульта в периферической крови прослеживалось повышение главным образом содержания ДК (диеновые конъюгаты) и снижение ТДС, тогда как в крови из области инсульта выявлено увеличение вторичных продуктов липопероксидации и угнетение ферментативного звена антиоксидантной системы.

Выявлена большая степень связи показателей с размером инсульта и функциональными результатами при исследовании крови из области инсульта.

Выводы: 1. Изучение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при инсульте в крови, полученной из зоны церебральной ишемии, более соответствует размеру ишемического повреждения, чем в периферической крови.

2. Степень нарушения перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови, полученной из зоны церебральной ишемии, имеет большое прогностическое значение в отношении развития функциональной недостаточности в раннем периоде после инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, инвазивное лечение, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, прогноз.

Abstract

DETERMINATION OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF OXIDATIVE STRESS AND THE STATE OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN ISCHEMIC STROKE

Alzhan A. Baubekov^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7197-4871>

Yergali M. Meirbekov², <https://orcid.org/0000-0002-7609-0300>

Tolegen J. Egemberdiev³, <https://orcid.org/0000-0001-6518-5825>

Venera K. Israilova³, <https://orcid.org/0000-0001-7778-9618>

Nazarbek B. Omarov⁴, <https://orcid.org/0000-0003-3262-1410>

1. "Private Clinic Almaty", Almaty, Republic of Kazakhstan;
2. National Scientific Research Center for Surgery named after A.N. Syzganov, Almaty, Republic of Kazakhstan;
3. NJSC "Kazakh National Medical University named after Asfendiyarov", Almaty, Republic of Kazakhstan;
4. NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Oxidative stress is one of the universal pathophysiological mechanisms in ischemia and reperfusion. In patients with ischemic stroke, its severity and the state of the antioxidant system directly in the ischemic zone are of great interest. This can be achieved by performing an invasive intervention on the cerebral arteries.

Research purpose. Comparative characteristics and determination of the prognostic significance of the severity of oxidative stress and the antioxidant system in ischemic stroke.

Materials and methods. The design of the study was a cross-sectional single-center clinical study. The study included 113 patients with acute ischemic stroke, hospitalized during the first day after its start. 101 men and 12 women were examined, of which 32 were aged 50-60 years, 64 were 61-70 years old, and 17 were 71-80 years old. On the first day after the development of a stroke, venous blood was taken (5 ml). When performing an invasive intervention, blood was taken directly from the vessels of the brain in a volume of 2 ml.

The content of diene conjugates, malondic dialdehyde as lipid peroxidation products, thiol-disulfide ratio and superoxide dismutase activity as parameters of the antioxidant system were studied.

Results. Regular changes in the content of lipid peroxidation products and the activity of the antioxidant system were determined. In the early stages after the development of a stroke in the peripheral blood, there was an increase mainly in the content of DC and a decrease in TDR, while in the blood from the stroke area, an increase in the secondary products of lipid peroxidation and inhibition of the enzymatic link of the antioxidant system were detected.

A high degree of correlation of indicators with the size of the stroke and functional results in the study of blood from the stroke area was revealed.

Conclusions:

1. The study of indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in stroke in blood obtained from the area of cerebral ischemia is more consistent with the size of ischemic damage than in peripheral blood.
2. The degree of violation of lipid peroxidation and antioxidant protection in blood obtained from the area of cerebral ischemia has a great prognostic value in relation to the development of functional failure in the early period after a stroke.

Keywords: ischemic stroke, invasive treatment, lipid peroxidation, antioxidant protection, forecast.

Түйіндеме

ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТТЕ ТОТЫҒУ СТРЕССИНІҢ БОЛЖАМДЫҚ МАҢЫЗЫН ЖӘНЕ АНТИОКСИДАНТТЫҚ ЖҮЙЕНІҢ ЖАҒДАЙЫН АНЫҚТАУ

Әлжан А. Баубеков^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7197-4871>

Ерғали М. Меіірбеков², <https://orcid.org/0000-0002-7609-0300>

Телеген Ж. Егембердиев³, <https://orcid.org/0000-0001-6518-5825>

Венера К. Исраилова³, <https://orcid.org/0000-0001-7778-9618>

Назарбек Б. Омаров⁴, <https://orcid.org/0000-0003-3262-1410>

¹ «Private Clinic Almaty», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² А.Н. Сызғанов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы, Алматы, к., Қазақстан Республикасы;

³ КЕАҚ, «Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ КЕАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Тотығу стрессі ишемиялар мен реперфузиядағы эмбебап патофизиологиялық механизмдердің бірі болып табылады. Ишемиялық инсультпен ауыратын науқастарда оның ауырлығы мен антиоксиданттық жүйенің тікелей ишемиялық аймақтағы күйі үлкен қызығушылық тудырады. Бұған церебралды артерияларға инвазивті араласуды орындау арқылы қол жеткізуге болады.

Жұмыстың мақсаты. Ишемиялық инсульт кезіндегі тотығу стрессінің және антиоксиданттық жүйенің ауырлығының салыстырмалы сипаттамасы және болжамдық маңызын анықтау.

Материалдар мен тәсілдер. Зерттеудің дизайны бір орталықтан тұратын көлденең қималық клиникалық зерттеу болды. Зерттеуге жедел ишемиялық инсультпен ауыратын, басталғаннан кейінгі бірінші тәулікте ауруханаға жатқызылған 113 науқас қатысты. 101 ер және 12 әйел тексерілді, оның 32-сі 50-60 жаста, 64-і 61-70 жаста, 17-сі 71-80 жаста. Инсульт дамығаннан кейін бірінші күні веноздық қан алынды. (5 мл). Инвазивті араласуды жүргізген кезде

қан тікелей мидың тамырларынан 2 мл көлемінде алынды. Диен конъюгаттарының құрамы, липидтердің асқын тотығу өнімдері ретіндегі малондальдегид, антиоксиданттық жүйенің параметрлері ретінде тиолдисульфид қатынасы және супероксид дисмутаза белсенділігі зерттелді.

Нәтижелер. Липидтердің асқын тотығу өнімдерінің құрамындағы тұрақты өзгерістер және антиоксиданттық жүйенің белсенділігі анықталды. Перифериялық қанда инсульт дамуының ерте кезеңдерінде негізінен тұрақты ДҚ диен қышқылдарының жоғарылауы және тотығу қышқылдарының құрамының төмендеуі байқалды, ал инсульт аймағындағы қанда липидтердің асқын тотығуының қайталама өнімдерінің жоғарылауы және антиоксиданттық жүйенің ферменттік байланысының тежелуі анықталды.

Көрсеткіштердің инсульт өлшемімен және инсульт аймағынан қанды зерттеудің функционалдық нәтижелерімен корреляциясының жоғары дәрежесі анықталды.

Қорытынды:

1. Церебральды ишемиялар аймағынан алынған қандағы инсульт кезінде липидтердің асқын тотығуы және антиоксиданттық қорғаныс көрсеткіштерін зерттеу шеткергі қанға қарағанда ишемиялық зақымдану мөлшеріне сәйкес келеді.

2. Мидың ишемиясы аймағынан алынған қандағы липидтердің асқын тотығуының және антиоксиданттық қорғаныстың бұзылу дәрежесі инсульттан кейінгі ерте кезеңде функционалдық жеткіліксіздіктің дамуына қатысты үлкен болжамдық мәнге ие.

Түйінді сөздер: ишемиялық инсульт, инвазивті емдеу, липидтердің асқын тотығуы, антиоксидантты қорғау, болжау.

Библиографическая ссылка:

Баубеков А.А., Меирбеков Е.М., Егембердиев Т.Ж., Исраилова В.К., Омаров Н.Б. Определение прогностической значимости оксидативного стресса и состояния антиоксидантной системы при ишемическом инсульте // Наука и Здоровье. 2022. 5(Т.24). С. 97-104. doi 10.34689/SH.2022.24.5.013

Baubekov A.A., Meirbekov Ye.M., Egemberdiev T.J., Israilova V.K., Omarov N.B. Determination of the prognostic significance of oxidative stress and the state of the antioxidant system in ischemic stroke // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 97-104. doi 10.34689/SH.2022.24.5.013

Баубеков Ә.А., Мейірбеков Е.М., Егембердиев Т.Ж., Исраилова В.К., Омаров Н.Б. Ишемиялық инсультте тотығу стрессінің болжамдық маңызын және антиоксиданттық жүйенің жағдайын анықтау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5(Т.24). Б. 97-104. doi 10.34689/SH.2022.24.5.013

Актуальность

В настоящее время ишемический инсульт – наиболее распространенное нарушение церебрального кровообращения, сопровождающееся серьезными с медико-социальной точки зрения последствиями [24]. В большом числе случаев у лиц, перенесших ишемический инсульт, развиваются необратимые нарушения функции центральной нервной системы, а в случае их обратимости пациенты подлежат дорогостоящей реабилитации [9] и длительное время нетрудоспособны [19].

Экстренное оперативное лечение, заключающееся в восстановлении церебрального кровотока, в настоящее время менее распространено, чем реваскуляризация в коронарной области. Это связано как с патогенетическими особенностями инфаркта миокарда и церебрального инсульта [16], так и с последовательностью разработки подходов к осуществлению инвазивных вмешательств [21].

Прогнозирование исходов ишемического инсульта в различных клинических ситуациях, в том числе при осуществлении инвазивных вмешательств – актуальное направление в разработке подходов к лечению [17,25].

Развитие окислительного стресса в зоне ишемии – один из важных патогенетических механизмов расширения зоны поражения тканей как при инфаркте миокарда [14], так и при инсульте [10]. Этот процесс сопровождается изменениями окислительно-восстановительного баланса как в зоне ишемии, так и

системными, что может быть определено с помощью лабораторных исследований [11].

В этом плане интерес представляет выраженность изменений именно в зоне ишемии, определяемая при инвазивных вмешательствах, поскольку системные изменения изучены гораздо лучше [23].

Цель исследования

Сравнительная характеристика и определение прогностической значимости выраженности оксидативного стресса и антиоксидантной системы при ишемическом инсульте.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования – поперечное одноцентровое клиническое.

Исследование проведено в 2019-2022 гг.

В исследование включены 113 пациентов с острым ишемическим инсультом, госпитализированных в течение первых суток после его начала. Обследованы 101 мужчина и 12 женщин, из них в возрасте 50-60 лет – 32, 61-70 лет – 64, 71-80 лет – 17.

Контрольная группа состояла из 40 клинически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения в исследование:

- инструментально верифицированный ишемический инсульт;
- полный объем обследования согласно Протоколу исследования;
- проведение инвазивного вмешательства у всех пациентов.

Критерии исключения:

- госпитализация более чем через 24 часа после начала инсульта;
- развитие инсульта вследствие травмы, опухоли, инфекционного процесса;
- наличие диагностированной опухоли головного мозга или злокачественного новообразования другой локализации,
- транзиторная ишемическая атака,
- эпидуральное, субдуральное или субарахноидальное кровоизлияние;
- травма головы или острый инфаркт миокарда в анамнезе в течение последних 3 месяцев.

К критериям оценки риска у обследованных относили возраст, пол, сопутствующие факторы сердечно-сосудистого риска, рентгенологические данные и результаты неврологического обследования.

Неврологические обследования регистрировали по шкале NIHSS. Оценка по шкале NIHSS была распределена по основным градациям: 0–1: норма, 2–7: легкая, 8–14: умеренная, 15 и выше: тяжелая [12].

В первые сутки от развития инсульта производили забор венозной крови (5 мл). При осуществлении инвазивного вмешательства осуществляли забор крови непосредственно из сосудов мозга в объеме 2 мл.

Методы исследования

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) выполняли на МР-томографе (MAGNETOM Avanto; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) напряженностью поля 1,5 Тл.

Объем поражения рассчитывали по толщине среза 5 мм в аксиальной плоскости и промежутку между поперечными сечениями 1.5 мм в диффузионно-взвешенных изображениях.

При выписке из стационара пациенты были разделены на две группы ограничения функций в соответствии с модифицированной шкалой Рэнкина: нормальная-легкая степень и от умеренной до тяжелой [2].

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов у больных оценивали по концентрации

первичных (диеновые конъюгаты – ДК), вторичных (малоновый диальдегид – МДА) и конечных (основания Шиффа – ШО) продуктов ПОЛ.

Уровень ДК определяли в плазме крови по методу В.Б. Гаврилова и М.М. Мишкорудной [3]. МДА определяли путем реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой по модифицированному методу С.Г. Коноховой и соавт. [6]. Основания Шиффа определяли с помощью метода Fletcher et al. с использованием хлороформ-метанола на спектрофотометре СФ-26 при длине волны 233 нм [15].

В качестве показателей антиоксидантной системы определяли содержание тиоловых, дисульфидных групп и тиолдисульфидного соотношения прямым амперометрическим титрованием (первичные механизмы антиоксидантной защиты) [5] и активности супероксиддисмутазы СОД по Магин Д.В. и соавт. [8].

Статистический анализ.

Была использована программа SPSS 20. Для оценки данных применены описательные статистические методы (среднее значение, стандартное отклонение), критерий Фридмана для повторных измерений нескольких групп, критерий Крускала-Уоллиса для сравнения нескольких групп, U-критерий Манна-Уитни для сравнения двух групп, корреляционный критерий Спирмена и точный критерий χ^2 Пирсона для сравнения качественных данных. Граничным уровнем наличия статистической значимости принимали $p < 0,05$ [19].

Результаты исследования.

Результаты исследования представлены для ишемического инсульта в целом – в сравнении с контрольной группой в отношении показателей периферической крови, далее, в плане анализа соотношений ПОЛ и антиоксидантной системы в различных образцах крови и далее – сравнение этих параметров для оценки исходов ишемического инсульта. Все полученные данные представлены в таблицах 1-6.

Таблица 1.

Показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты в периферической крови у больных ишемическим инсультом и в контрольной группе.

(Table 1. Lipoperoxidation and antioxidant protection parameters in peripheral blood of ischemic stroke patients and controls).

Показатель	Контрольная группа, n=40	Больные ишемическим инсультом, n=113	P
ДК, усл. ед./мл	1,21±0,11	1,99±0,21	0,035
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,25±0,02	0,31±0,04	0,076
ШО, усл. ед.	0,08±0,01	0,10±0,01	0,069
ТДС, усл. ед.	4,77±0,63	2,01±0,28	0,022
СОД, у.е./мл/мин	35,1±2,9	33,8±3,4	0,145

При анализе было определено только два параметра, значения которых у больных ишемическим инсультом отличались от контрольной группы. Это – концентрация первичных продуктов ПОЛ в крови (превышение на 64,5%) и величина ТДС (снижение на 57,9%).

В сравнении между источниками материала у пациентов с ишемическим инсультом были выявлены существенные различия. Так, содержание ДК было значимо выше в крови, полученной при инвазивном

лечении – на 88,4%. Также имелось и превышение по содержанию МДА, хотя оно не имело статистической значимости. Показатели антиоксидантной системы в мозговой ткани, напротив, были существенно снижены. Величина ТДС была значимо ниже, чем в периферической крови, на 52,7%, а активность СОД – на 36,9%.

Далее нами проведено сравнение исследованных показателей и их прогностической значимости при различных размерах инсульта и в отношении исходов.

Таблица 2.

Показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты у больных ишемическим инсультом в периферической крови и в пробах из мозговых сосудов.

(Table 2. Lipoperoxidation and antioxidant protection indices in ischemic stroke patients in peripheral blood and in samples from cerebral vessels).

Показатель	Периферическая кровь	Кровь из мозговых сосудов	P
ДК, усл. ед./мл	1,99±0,21	3,75±0,40	0,032
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,31±0,04	0,44±0,06	0,057
ТДС, усл.ед.	2,01±0,28	0,95±0,10	0,036
СОД, у.е./мл/мин	33,8±3,4	21,4±3,0	0,041

Таблица 3.

Показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты в периферической крови у больных в зависимости от размера инсульта.

(Table 3: Lipoperoxidation and antioxidant defense parameters in peripheral blood in patients depending on stroke size).

Показатель	Контрольная группа, n=40	Малый инсульт n=47	Инсульт среднего размера n=38	Инсульт большого размера n=28
ДК, усл. ед./мл	1,21±0,11	1,47±0,12	2,12±0,19*	2,69±0,31*
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,25±0,02	0,28±0,02	0,32±0,03	0,35±0,04*
ШО, усл. ед.	0,08±0,01	0,09±0,01	0,10±0,01	0,12±0,01*
ТДС, усл.ед.	4,77±0,63	3,02±0,35*	1,45±0,17*	1,07±0,13*
СОД, у.е./мл/мин	35,1±2,9	34,2±4,1	33,5±2,7	33,5±4,0

Примечание: * - различия с контрольной группой значимы, p<0,05

Не было существенных различий между содержанием ДК в крови у лиц с малыми размерами инсульта с контрольной группой. При средних и больших размерах данный показатель значимо превосходил средние значения в контроле (на 75,2% и 122,3% соответственно). При этом также было определено значимое его превышение при среднем и большом инсультах над малым.

В отношении концентрации в периферической крови МДА была выявлена только одна особенность – значимое превышение над уровнем контрольной группы при инсульте больших размеров (на 38,7%). Различия между группами пациентов с инсультом были умеренными и не имели статистической значимости.

Содержание флюоресцирующих оснований Шиффа у больных изменялось в сторону повышения в

умеренной степени. Значимые различия были определены при инсульте большого размера с контрольной группой (46,0%).

В большей степени отклонения от уровня, характеризующего контрольную группу, имел показатель ТДС. Его снижение наблюдалось при инсульте всех размеров и составило при малом – 36,8%, при средних размерах – 69,6% и при больших размерах ишемического поражения – 77,6%. Различия между малым инсультом и средним и большим также были значимыми.

Напротив, показатель ферментативного звена антиоксидантной защиты в периферической крови не имел никаких отличий от уровня контрольной группы.

Таблица 4.

Показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови из мозговых сосудов у больных в зависимости от размера инсульта.

(Table 4. Lipoperoxidation and antioxidant defense parameters in blood from cerebral vessels in patients depending on stroke size).

Показатель	Средняя величина, n=113	Малый инсульт, n=47	Инсульт среднего размера, n=38	Инсульт большого размера, n=28
ДК, усл. ед./мл	3,75±0,40	2,90±0,21	3,61±0,32	5,38±0,48*
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,44±0,06	0,33±0,02	0,41±0,04	0,67±0,06*
ТДС, усл.ед.	0,95±0,10	1,41±0,14*	0,88±0,09	0,27±0,02**
СОД, у.е./мл/мин	21,4±3,0	29,5±3,1*	18,6±2,2	11,6±1,1**

Примечание: * - различия со средней величиной значимы, p<0,05, ** - p<0,01

При анализе исследованных показателей в крови из церебральных сосудов в качестве величины для сравнения использован средний показатель по всей группе. Видно, что к его величине приближались значения, определенные при инсультах среднего размера. Ни по одному из параметров не было определено значимых различий.

Напротив, средние величины, полученные при инсультах малых размеров, имели меньшие значения в области продуктов ПОЛ и более высокие – по

показателям антиоксидантной защиты. Значимые различия со средним уровнем по группе были в первом случае выявлены в отношении ТДС (превышение на 48,4%) и активности СОД (на 37,9%). При инсультах большого размера значимым оказалось как превышение обоих показателей продуктов липопероксидации (ДК – на 43,2%, МДА – на 51,0%), так и снижение – антиоксидантной системы (ТДС – на 71,2%, СОД – на 45,9%). В результате различия между всеми группами оказались очень значительными, в особенности –

между малым инсультом и инсультом больших размеров, что в периферической крови прослеживалось

в меньшей степени, а в отношении активности СОД – не выявлялось вовсе.

Таблица 5.

Показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты в периферической крови у больных в зависимости от ранних функциональных исходов инсульта.

(Table 5. Lipoperoxidation and antioxidant protection parameters in peripheral blood of patients depending on early functional outcomes of stroke).

Показатель	Контрольная группа, n=40	Функциональная недостаточность		
		Нет или легкая, n=70	Умеренная, n=31	Тяжелая, n=12
ДК, усл. ед./мл	1,21±0,11	1,52±0,17	2,46±0,23*	3,52±0,41*
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,25±0,02	0,29±0,03	0,33±0,04	0,38±0,05*
ШО, усл. ед.	0,08±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01
ТДС, усл. ед.	4,77±0,63	2,37±0,25*	1,45±0,16*	1,36±0,14**
СОД, у.е./мл/мин	35,1±2,9	34,0±2,97	33,8±3,03	32,6±3,17

Примечание: * - различия с контрольной группой значимы, p<0,05, ** - p<0,01

При оценке связи функциональной недостаточности по методике Рэнкина с показателями содержания продуктов липопероксидации и показателями антиоксидантной защиты в периферической крови была выявлена закономерная тенденция к повышению содержания первых и снижению активности неферментативного звена антиоксидантной системы при ухудшении функциональных результатов лечения. Наиболее значимые различия, как с контрольной группой, так и между группами были выявлены по содержанию ДК и величине ТДС.

По первому показателю определены значимое превышение в ряду отсутствия или легкой

симптоматики – умеренной – тяжелой симптоматики (превышение на 23,6% - 76,8%, p<0,05; p<0,01).

Отмечено также превышение над уровнем контрольной группы показателя содержания МДА только при тяжелой функциональной недостаточности.

ТДС было закономерно снижено, максимальные различия с контролем выявлены у пациентов с последующим наличием тяжелой функциональной недостаточности, показатель в этой категории пациентов также имел значимые различия с категорией отсутствия или легкой симптоматики (32,5%, p<0,05). В то же время, показатели неферментативного звена антиоксидантной системы не имели особенностей во всех выделенных категориях пациентов.

Таблица 6.

Показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови из мозговых сосудов у больных в зависимости от ранних функциональных исходов инсульта.

(Table 6. Lipoperoxidation and antioxidant protection parameters in blood from cerebral vessels in patients depending on early functional outcomes of stroke).

Показатель	Средняя величина, n=113	Функциональная недостаточность		
		Нет или легкая, n=70	Умеренная, n=31	Тяжелая, n=12
ДК, усл. ед./мл	3,75±0,40	2,17±0,24*	4,07±0,38	12,14±1,18**
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,44±0,06	0,40±0,04	0,46±0,06	0,62±0,07*
ТДС, усл. ед.	0,95±0,10	1,03±0,10	0,92±0,09	0,56±0,05*
СОД, у.е./мл/мин	21,4±3,0	22,5±2,4	20,7±2,3	16,8±1,4*

Примечание: * - различия со средней величиной значимы, p<0,05, ** - p<0,01

Несколько иная ситуация была определена при исследовании взаимосвязи функциональных исходов инсульта и показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови из мозговых сосудов. Были выявлены куда более резкие различия между категориями больных по всем исследованным показателям. При отсутствии или легкой функциональной недостаточности содержание ДК было на 42,1% ниже, чем в среднем по группе, Зато в категории тяжелой функциональной недостаточности данный показатель более чем втрое превышал средний (p<0,01). Было определено также превышение содержания МДА в данной категории пациентов.

ТДС в ней же было почти вдвое меньше, чем в среднем и в категории отсутствия или легкой функциональной недостаточности. Следует отметить также наличие различий по активности СОД,

составляющих 21,5% со средним показателем и 27,8% - с категорией отсутствия или легкой функциональной недостаточности. Заметно, что последние параметры в большей степени связаны с размером инсульта, чем с функциональными результатами.

Обсуждение

Непосредственное определение наличия специфических маркеров повреждения или состояния ткани при патологии обычно ассоциируется со взятием биопсийного материала. Однако в ряде случаев современные технологии позволяют получить необходимые материалы без повреждения тканей. В нашем исследовании проведено сравнение показателей выраженности оксидативного стресса и активности антиоксидантной системы в мозговой ткани при ишемическом инсульте и периферической крови с использованием возможности непосредственного

получения крови из мозговых сосудов при инвазивном лечении инсульта.

Данный подход определяет возможность более точной оценки потенциального влияния оксидативного стресса на состояние тканей мозга.

В процессе ишемии-реперфузии выраженность повреждения не обязательно совпадает с системными показателями превышения содержания продуктов липопероксидации, которые можно выявить в периферической крови [20]. Во-первых, при резком подавлении кровообращения в ишемизированной области и на ее периферии (зона «полутени») выход указанных продуктов в системный кровоток ограничен [13]. Во-вторых, наиболее токсичные продукты подвергаются преобразованию до момента выхода из зоны ишемии, но присутствуют в сосудах. В-третьих, состояние компонентов антиоксидантной системы может быть существенно различным непосредственно в зоне ишемии и в остальном организме [18].

Поэтому мы осуществили исследование, основанное на сравнении показателей липопероксидации и антиоксидантной активности в ранние сроки ишемического инсульта, при заборе крови из сосудов мозга и периферических вен.

Главным образом это сравнение было направлено на доказательство зависимости поздних результатов от выраженности нарушений липопероксидации и антиоксидантной защиты, определенных при инвазивном вмешательстве, поэтому наибольший интерес представляли «первые эшелоны» развития оксидативного стресса и реакции защитных механизмов [22].

Так, при анализе показателей в периферической крови было выявлено только значимое повышение содержания первичных продуктов липопероксидации и снижение мощности неферментативного звена антиоксидантной системы. Данные особенности имеют вполне корректное патогенетическое объяснение – в ранние сроки после ишемии в системный кровоток не успевают поступить (и не успевают образоваться) более поздние продукты, а неферментативное звено является первичным и его емкость может быть недостаточной для погашения оксидативного стресса [7, 1].

В то же время, изменения показателей в крови, полученной непосредственно из зоны ишемического инсульта, были более выраженными в численном отношении (в сравнении с периферической кровью контрольной группы) и более четко отражали как характеристики поражения, так и прогноз развития функциональной недостаточности после лечения.

Выводы

Исследование показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты при инсульте в крови, полученной из зоны ишемии головного мозга, в большей степени соответствует размерам ишемического повреждения, чем в периферической крови.

Степень нарушения показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови, полученной из зоны ишемии головного мозга, имеет большую прогностическую значимость в отношении развития функциональной недостаточности в раннем периоде после инсульта.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

Сведения о публикации: Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не был частично или полностью скопирован из других источников.

Литература:

1. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Нагорная Е.А., Павлов С.В., Черный Т.В., Бухтиярова Н.В., Андропова И.А., Кучеренко Л.И., Горчакова Н.А. Нейропротекция и нейропластичность. Монография. К.: ООО «Полиграф плюс», 2014. 512 с.
2. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М.: Изд-во «Самарский дом печати», 2004. С. 224-225.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. 1983. № 3. С.33-35.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. McGraw-Hill, 1994; М.: Практика, 1998. — 459 с.
5. Кабанов А.В. Методы определения тиол-дисульфидного равновесия и концентрации глутатиона в биологических жидкостях // Медицина: теория и практика. 2019. Т.4. С.237.
6. Конюхова С.Г., Маркин С.Г., Конюхова А.А., и др. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах // Лабораторное дело. 1989. No 9. С. 40-46.
7. Луцкий М.А., Земсков А.М., Смелянец М.А., Лушников Ю.П. Формирование окислительного стресса, одного из звеньев сложного патогенеза социально значимых заболеваний нервной системы – инсульта и рассеянного склероза // Фундаментальные исследования. 2014. №10 (часть 5). С. 924-929.
8. Магин Д.В., Левин Г., Попов И.Н. Простой метод измерения активности супероксиддисмутазы с помощью фотосенсибилизированной хемилюминесценции // Вопр. мед. химии. 1999. Т.45: 1. С.70-79.
9. Berlet R., Anthony S., Brooks B., Wang Z.J., Sadanandan N., Shear A., Cozene B., Gonzales-Portillo B., Parsons B., Salazar F.E., Lezama Toledo A.R., Monroy G.R., Gonzales-Portillo J.V., Borlongan C.V. Combination of Stem Cells and Rehabilitation Therapies for Ischemic Stroke // Biomolecules. 2021 Sep 6;11(9):1316. doi: 10.3390/biom11091316.
10. Chen H., He Y., Chen S., Qi S., Shen J. Therapeutic targets of oxidative/nitrosative stress and neuroinflammation in ischemic stroke: Applications for natural product efficacy with omics and systemic biology // Pharmacol Res. 2020 Aug;158:104877. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104877.
11. Ghezzi P., Bonetto V., Fratelli M. Thiol-disulfide balance: from the concept of oxidative stress to that of redox regulation // Antioxidants & Redox Signaling 7, 7&8, 2005. P. 964–972.
12. DeGraba T.J., Hallenbeck J.M., Pettigrew K.D., Dutka A.J., Kelly B.J. progression in acute stroke. Value of

the initial NIH stroke scale score on patients stratification in future *Trials // Stroke* 1999; 30:1208-1212.

13. Duan J., Gao S., Tu S., Lenahan C., Shao A., Sheng J. Pathophysiology and Therapeutic Potential of NADPH Oxidases in Ischemic Stroke-Induced Oxidative Stress // *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Mar 9; 2021: 6631805. doi: 10.1155/2021/6631805.

14. Dubois-Deruy E., Peugnet V., Turkieh A., Pinet F. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases // *Antioxidants (Basel)*. 2020 Sep 14;9(9):864. doi: 10.3390/antiox9090864.

15. Fletcher B.L., Dillard C.L., Tappel A.L. Fluorescent products of lipid peroxidation of mitochondria and microsomes // *Anal Biochem*. 1973 Mar;52(1):1-9. doi: 10.1016/0003-2697(73)90327-8.

16. George B., Misumida N., Ziada K.M. Revascularization Strategies for Non-ST-Elevation Myocardial Infarction // *Curr Cardiol Rep*. 2019 Apr 10;21(5):39. doi: 10.1007/s11886-019-1125-9.

17. Herpich F., Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke // *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):1654-1663. doi: 10.1097/CCM.0000000000004597.

18. Jurcau A., Ardelean A.I. Oxidative Stress in Ischemia/Reperfusion Injuries following Acute Ischemic Stroke // *Biomedicines*. 2022 Mar 1; 10(3) :574. doi: 10.3390/biomedicines10030574.

19. Katan M., Luft A. Global Burden of Stroke // *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):208-211. doi: 10.1055/s-0038-1649503.

20. Koutsaliaris I.K., Moschonas I.C., Pechlivani L.M., Tsouka A.N., Tselepis A.D. Inflammation, Oxidative Stress, Vascular Aging and Atherosclerotic Ischemic Stroke // *Curr Med Chem*. 2022; 29(34): 5496-5509. doi: 10.2174/0929867328666210921161711.

21. Mendelson S.J., Prabhakaran S. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke: A Review // *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1088-1098. doi: 10.1001/jama.2020.26867.

22. Orellana-Urzúa S., Rojas I., Libano L., Rodrigo R. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress // *Curr Pharm Des*. 2020;26(34):4246-4260. doi: 10.2174/1381612826666200708133912.

23. Ren J.X., Li C., Yan X.L., Qu Y., Yang Y., Guo Z.N. Crosstalk between Oxidative Stress and Ferroptosis/Oxytosis in Ischemic Stroke: Possible Targets and Molecular Mechanisms // *Oxid Med Cell Longev*. 2021 May 11;2021:6643382. doi: 10.1155/2021/6643382.

24. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E. et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study // *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.

25. Silva G.S., Nogueira R.G. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke // *Continuum (Minneapolis)*. 2020 Apr; 26(2):310-331. doi: 10.1212/CON.0000000000000852.

References: [1-8]

1. Belenichev I.F., Chernii V.I., Nagornaya E.A., Pavlov S.V., Chernii T.V., Bukhtiyarova N.V., Andronova I.A., Kucherenko L.I., Gorchakova N.A. *Neuroproteksiya i neuroplastichnost'. Monografiya* [Neuroprotection and neuroplasticity. Monography]. K.: OOO «Poligraf plyus», 2014. 512 p. [in Russian]

2. Belova A.N. *Shkaly, testy i oprosniki v nevrologii i neirokhirurgii* [Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery]. M.: Izd-vo «Samarskii dom pečhati», 2004. pp. 224-225. [in Russian]

3. Gavrilo V.B., Mishkorudnaya M.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie sodержaniya gidroperekisei lipidov v plazme krovi [Spectrophotometric determination of the content of lipid hydroperoxides in blood plasma]. *Laboratornoe delo* [laboratory work]. 1983. № 3. pp.33-35. [in Russian]

4. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Medico-biological statistics]. McGraw-Hill, 1994; M.: Praktika, 1998. — 459 p.

5. Kabanov A.V. Metody opredeleniya tiol-disulfidnogo ravovesiya i kontsentratsii glutationa v biologicheskikh zhidkostyakh [Methods for determining thiol-disulfide balance and glutathione concentration in biological fluids]. *Meditsina: teoriya i praktika* [Medicine: theory and practice]. 2019. T.4. pp.237. [in Russian]

6. Konyukhova S.G., Markin S.G., Konyukhova A.A., i dr. Perekisnoe okislenie lipidov i metody opredeleniya produktov lipoperoksidatsii v biologicheskikh sredakh [Lipid peroxidation and methods for determining lipid peroxidation products in biological media]. *Laboratornoe delo* [laboratory work]. 1989. No 9. pp. 40-46. [in Russian]

7. Lutskii M.A., Zemskov A.M., Smelyanets M.A., Lushnikova Yu.P. Formirovanie oksitel'nogo stressa, odnogo iz zven'ev slozhnogo patogeneza sotsial'no znachimykh zabolevanii nervnoi sistemy – insul'ta i rasseyannogo skleroza [Formation of oxidative stress, one of the links in the complex pathogenesis of socially significant diseases of the nervous system - stroke and multiple sclerosis]. [Fundamental'nye issledovaniya Fundamental research]. 2014. №10 (chast' 5). pp. 924-929. [in Russian]

8. Magin D.V., Levin G., Popov I.N. Prostoi metod izmereniya aktivnosti superoksid-dismutazy s pomoshch'yu fotosensibilizirovannoi khemilyuminestsentsii [A simple method for measuring superoxide dismutase activity using photosensitized chemiluminescence]. *Vopr. med. khimii*. [Issues of medicinal chemistry]. 1999. T.45: 1. pp.70-79. [in Russian]

Контактная информация:

Баубеков Альжан Алькешевич - заведующий отделением сосудистой хирургии «Private Clinic Almaty», г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, мкр. Мирас, 45.

E-mail: baubekov81@mail.ru

Телефон: +8 701 730 00 80

Received: 29 May 2022 / Accepted: 22 October 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.014

UDC 616.12-008.318.1

EPIDEMIOLOGY OF STROKE IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Gulnaz K. Kairatova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8879-564X>

Asylzhan S. Kuanyshkalieva², <https://orcid.org/0000-0003-3857-7473>

Venera S. Rakhmetova³, <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

Alida Sh. Kaskabayeva¹, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Zaituna A. Khismetova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Dariga S. Smailova², <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

¹ NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

² Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, Republic of Kazakhstan;

³ NCJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. According to WHO, in 2019, 17.9 million people died from cardiovascular diseases (CVD), which accounted for 31% of the total structure of causes of death, in 2000 this figure was 16%. 85% of these deaths are related to heart attacks and strokes. The costs of noncommunicable diseases represent a global barrier to economic and social development. According to calculations, with an increase in mortality by 10%, economic growth decreases by 0.5% [3]. By 2030, deaths from CVD are projected to increase by more than 23.6 million people. In addition to cardiovascular disease, stroke is the 5th leading cause of death in the world after heart disease, cancer, respiratory disease and unintentional injury.

Aim. To study the incidence and mortality of stroke in Kazakhstan.

Materials and methods. A comparative retrospective analysis of the incidence and mortality from stroke in the context of the regions of the Republic of Kazakhstan for 2010-2020 was carried out according to the statistical collections "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations".

Results. Incidence of stroke in the Republic of Kazakhstan increases 2.3 times from 189 in 2011 to 433.7 per 100,000 population in 2020. In 2020, the average republican incidence rate was 433.7 per 100,000 population. The incidence of stroke per 100,000 population by region prevails in the East Kazakhstan region (625). And the lowest rate was recorded in Atyrau (221), Aktobe (249) and Almaty (279) regions. It can be seen that the dynamics of the mortality rate has relatively decreased. By the way, compared to 2011, in 2020 (78.49) there was a decrease of 15%. In 2011, death rates were registered 92.36 per 100,000 population. This is the maximum point of the studied time interval. The lowest death rate was recorded in 2012 (51.53).

Conclusion. Thus, in Kazakhstan for the study period (2011-2020), there is a decrease in mortality from stroke in dynamics. Thanks to the introduction of a screening program for the detection of arterial hypertension, diabetes mellitus in Kazakhstan, the detection rate of the incidence of stroke has sharply increased.

Key words: stroke, stroke epidemiology, incidence, mortality.

Резюме

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНСУЛЬТА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Гульназ К. Кайратова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8879-564x>

Асылжан С. Куанышкалиева², <https://orcid.org/0000-0003-3857-7473>

Венера С. Рахметова³, <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

Алида Ш. Каскабаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Зайтуна А. Хисметова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Дарига С. Смаилова², <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

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

² Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

³ НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан.

Введение. По данным ВОЗ, в 2019 году от сердечно-сосудистых заболеваний (далее - ССЗ) умерло 17,9 млн человек, что составило 31% в общей структуре причин смерти, в 2000 году этот показатель составлял 16%. 85% случаев смертей связаны с сердечными приступами и инсультами. Экономические издержки неинфекционных заболеваний представляют собой глобальные препятствия для социально-экономического развития. Согласно расчетам, при увеличении смертности на 10% экономический рост снижается на 0,5% [3]. По прогнозам, к 2030 году смертность от ССЗ увеличится более чем на 23,6 миллиона человек. Помимо ССЗ, инсульт занимает 5-е место среди причин смерти в мире после болезней сердца, рака, респираторных заболеваний и непреднамеренных травм.

Цель исследования: Изучить первичную заболеваемость и смертность от инсульта в Республике Казахстан.

Материалы и методы исследования. Сравнительный ретроспективный анализ первичной заболеваемости и смертности от инсульта в разрезе регионов Республики Казахстан за 2010-2020 годы проведен по данным статистических сборников «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения».

Результаты. Заболеваемость инсультом в Казахстане увеличивается в 2,3 раза со 189 в 2011 году до 433,7 на 100 000 населения в 2020 году. Заболеваемость инсультом на 100 000 населения по регионам преобладает в Восточно-Казахстанской области (625). А самый низкий показатель зафиксирован в Атырауской (221), Актюбинской (249) и Алматинской (279) областях. Видно, что динамика смертности относительно снизилась. По сравнению с 2011 годом, в 2020 году (78,49) произошло снижение на 15%. В 2011 году смертность составила 92,36 на 100 000 населения. Это максимальная точка исследуемого временного интервала. Самая низкая смертность была зафиксирована в 2012 году (51,53).

Заключение. Таким образом, в Казахстане за исследуемый период (2011-2020 год) в динамике отмечается снижение смертности от инсульта. Благодаря внедрению скрининговой программы по выявлению артериальной гипертензии, сахарного диабета в Казахстане резко повысилась выявляемость заболеваемости инсультом.

Ключевые слова: инсульт, эпидемиология инсульта, заболеваемость, смертность.

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ИНСУЛЬТТИҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ

Гульназ К. Кайратова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8879-564x>

Асылжан С. Куанышкалиева², <https://orcid.org/0000-0003-3857-7473>

Венера С. Рахметова³, <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

Алида Ш. Каскабаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Зайтуна А. Хисметова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Дарига С. Смаилова², <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Қазақстан медицина университеті "Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі", Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. ДДҰ деректері бойынша жүрек - қантамырлары ауруларынан (бұдан әрі- ЖҚА) 2019 жылы 17,9 млн. адам қайтыс болған, бұл жалпы өлім себептері құрылымының 31% - ын құраған, бұл көрсеткіш 2000 жылы 16% - ды құраған болатын. Аталмыш өлімнің 85% жағдайы инфаркт және инсультпен байланысты. Инфекциялық емес аурулардан келетін экономикалық шығындар әлеуметтік-экономикалық даму үшін жаһандық кедергілерді келтіреді. Есептеулер бойынша, өлім-жітім 10% - ға артқан кезде экономикалық өсім 0,5% - ға төмендейді [3]. Жүрек-қантамыр ауруларынан болатын өлім-жітім 2030 жылға қарай 23,6 миллионнан астамға артады деп болжануда. Жүрек-қан тамырлары ауруларынан бөлек инсульт әлемде жүрек ауруынан, қатерлі ісік, респираторлық аурулар және абайсызда болатын жарақаттардан кейінгі өлім-жітімнің 5-ші себебі болып табылады. Дүние жүзінде 1990 және 2013 жылдар аралығында ЖҚА-на байланысты өлім-жітім шамамен 41,7%-ға өсті, сонымен қатар сол 2013 жылы инсульттан 6,5 миллион адам қайтыс болған және инсульт жүректің ишемиялық ауруларынан кейінгі өлімнің екінші себебі болды [11].

Зерттеу мақсаты: Қазақстан Республикасының өңірлері бойынша инсульттан болатын алғашқы сырқаттанушылық пен өлім-жітімді зерделеу.

Зерттеудің материалдары мен әдістері: «Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі» статистикалық жинақтары бойынша 2010-2020 жылдарға арналған Қазақстан Республикасының аймақтары бойынша инсульттан болатын өлім-жітімнің салыстырмалы ретроспективті талдауы жүргізілді [15], соның ішінде Mediform [5].

Нәтижелер: Қазақстанда инсультпен сырқаттанушылық 100 000 халыққа шаққанда 2011 жылы 189-дан 2020 жылы 433,7-ге дейін 2,3 есеге артады. 2020 жылы аурушандық көрсеткіші 100 000 халыққа шаққанда 433,7 құрады. Өңірлер бойынша 100 000 халыққа шаққанда инсультпен сырқаттанушылық көрсеткіші Шығыс Қазақстан облысында басым (625). Ал ең төменгі көрсеткіш Атырау (221), Ақтөбе (249) және Алматы (279) облыстарында тіркелді. Өлім-жітім динамикасы салыстырмалы түрде төмендегенін байқауға болады. 2011 жылмен салыстырғанда 2020 жылы (78,49) 15 пайызға төмендеген. 2011 жылы өлім-жітім көрсеткіші 100 000 халыққа шаққанда 92,36-ға тең болды. Бұл зерттелетін уақыт аралығының максималды нүктесі. Ең төменгі өлім көрсеткіші 2012 жылы (51,53) тіркелді.

Қорытынды. Осылайша, Қазақстанда зерттеу кезеңінде (2011-2020 ж.) динамикада инсульттен болатын өлім-жітімнің төмендеуі байқалады. Артериялық гипертензия мен қант диабетін анықтауға арналған скринингтік бағдарламаны енгізудің арқасында Қазақстанда инсультпен аурушандық көрсеткіші күрт өсті.

Түйінді сөздер: инсульт, инсульт эпидемиологиясы, аурушандық, өлім-жітім.

Bibliographic citation:

Kairatova G.K., Kuanyshkalieva A.S., Rakhmetova V.S., Kaskabayeva A.Sh., Khismetova Z.A., Smailova D.S., Epidemiology of stroke in the Republic of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 105-112. doi 10.34689/SH.2022.24.5.014

Кайратова Г.К., Куанышкалиева А.С., Рахметова В.С., Каскабаева А.Ш., Хисметова З.А., Смаилова Д.С. Эпидемиология инсульта в Республике Казахстан // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 5(Т.24). С. 105-112. doi 10.34689/SH.2022.24.5.014

Кайратова Г.К., Куанышкалиева А.С., Рахметова В.С., Каскабаева А.Ш., Хисметова З.А., Смаилова Д.С. Қазақстан Республикасындағы инсульттің эпидемиологиясы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 5(Т.24). Б. 105-112. doi 10.34689/SH.2022.24.5.014

Introduction

According to the World Health Organization (WHO), 17.9 million people died from cardiovascular diseases (CVD) in 2019, which accounted for 31% of the total causes of death, in 2000 this figure was 16%, 85 % of these deaths are associated with heart attacks and strokes. The economic costs of non-communicable diseases represent global obstacles to socio-economic development. According to calculations, with an increase in mortality by 10%, economic growth decreases by 0.5% [3]. According to forecasts, by 2030, mortality from cardiovascular diseases will increase by more than 23.6 million people. In addition to CVD, stroke ranks 5th among the causes of death in the world after heart disease, cancer, respiratory diseases and unintentional injuries.

One of the urgent problems of modern medicine is the organization of medical care for patients who have suffered a stroke. In 2004, the WHO declared stroke a life-threatening global epidemic [6].

Stroke is the most common life-threatening neurological disease and one of the most important causes of disability both in Kazakhstan and around the world. Among the CIS countries, Kazakhstan ranks second place after Moldova in terms of mortality from CVD. Some researchers suggest that official statistics do not fully reflect the state of the problem in Kazakhstan due to the lack of representative population epidemiological studies [4]. In 2010, the Global Burden of Disease (GBD) study showed that age-standardized mortality rates from stroke worldwide have decreased over the past 2 decades, but the number of people with stroke and the number of people living with stroke and dying from it have increased every year [13].

Between 1990 and 2010, stroke mortality declined in high-income countries. However, there are no significant changes in morbidity in middle- and low-income countries, and the number of deaths from stroke has increased during this time [19, 22].

Studies have shown that the occurrence of stroke depends on many factors, the most common modifiable factors are hypertension, diabetes mellitus, overweight and unmodified factors - age, gender and ethnicity [1]. The prevalence of stroke depends on age, gender, nationality and geographical features of the place of residence. Stroke is more common in men than in women at an early age, and in middle age it is 10 times more common in women than in men, and causes severe functional disorders [15].

In France, the number of stroke-related hospitalizations was about 138,000 in 2009, which is 3% of total national health spending. In addition, after a stroke, the patient's health indicators deteriorate, including motor disorders, dementia, depression, increased fatigue, the risk of re-

hospitalization is high, which is a negative situation from a socio-economic point of view. 5.9 million stroke-related deaths are registered annually in the world [12].

Central Asia is struggling with high rates of hemorrhagic stroke and subarachnoid hemorrhage, mortality and life expectancy associated with disability [18], since the growth of disability has a significant impact on the country's economy and the quality of life of the population. Looking at global trends, the incidence of ischemic stroke increased by 37%, this increase was accompanied by an increase in hemorrhagic stroke by 47 % and the total number of deaths from both types of stroke increased by about 20% between 1990 and 2010. That is, the economic and medical burden of stroke remains high [14].

Today, an increase in the life expectancy of the Asian population, that is, an aging population, a decrease in mortality from infectious diseases, and among countries with economies in transition, the burden of stroke will inevitably increase. In addition, the prevalence of stroke is more common in men than in women, and in many studies, the incidence rate among men is approx. It is often said that it is higher than 25-30% [20, 9].

According to statistics, in 2015, more than 40,000 Kazakhstan citizens suffered from a stroke, 24% of which were fatal. In the country, the incidence ranges from 2.5 to 3.7 per 1,000 people per year, and mortality ranges from 100 to 180 per 100,000 people, disability was 104.6 per 100,000 population [5].

Kazakhstan is an economically developed country and ranks second in terms of population in Central Asia. After the collapse of the Soviet Union, Kazakhstan began health care reforms starting in the 2000s to address the high burden of diseases, including CVD. Every citizen permanently residing in Kazakhstan, relatives (ethnic Kazakhs who moved to Kazakhstan from neighboring countries) can receive free medical care for preventive, diagnostic and other medical services supported by government and medical insurance fund. So, every patient after a stroke has an opportunity to have access to medical care [23].

More than 49,000 cases of stroke occur annually in the Republic of Kazakhstan. Thanks to the introduction of stroke registers in all regions of Kazakhstan, data on the epidemiology of stroke have been obtained. It was found that the incidence of stroke is 2.5-3.7 cases per 1000 people, and mortality is up to 1.8 cases per 1000 people per year. It was found that the disease increases dramatically with increasing age, the average age of stroke patients is 67 years. 29 percent of stroke patients are of working age (up to 60 years).

The total mortality rate during acute stroke was 35.2%, including 60.1% for women and 39.9% for men [7].

Over the past decade, life expectancy has increased worldwide, and there has been a shift from mortality and disability associated with infectious diseases to disability and mortality from chronic non-communicable diseases, including stroke and CVD [17].

Many studies have proven that the disease can be prevented based on the elimination or reduction of risk factors that affect the occurrence of stroke. Unfortunately, the main risk factors causing stroke in Kazakhstan have not been fully studied, so it is impossible to say exactly which main risk factor is most common [8,10].

The available official data on the problem of stroke in our country do not give a complete and accurate picture, so it still needs to be studied from a scientific point of view.

Given that stroke is one of the leading causes of many diseases, identifying risk factors for stroke is important when developing high-quality preventive measures.

Aim. To study the incidence and mortality of stroke in Kazakhstan.

Materials and methods. A comparative retrospective analysis of stroke mortality in the context of the regions of the Republic of Kazakhstan for 2010-2020 was carried out according to the statistical collections "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations".

Results

The incidence of stroke in the Republic of Kazakhstan increases 2.3 times from 189 in 2011 to 433.7 per 100,000 population in 2020 (Fig 1).

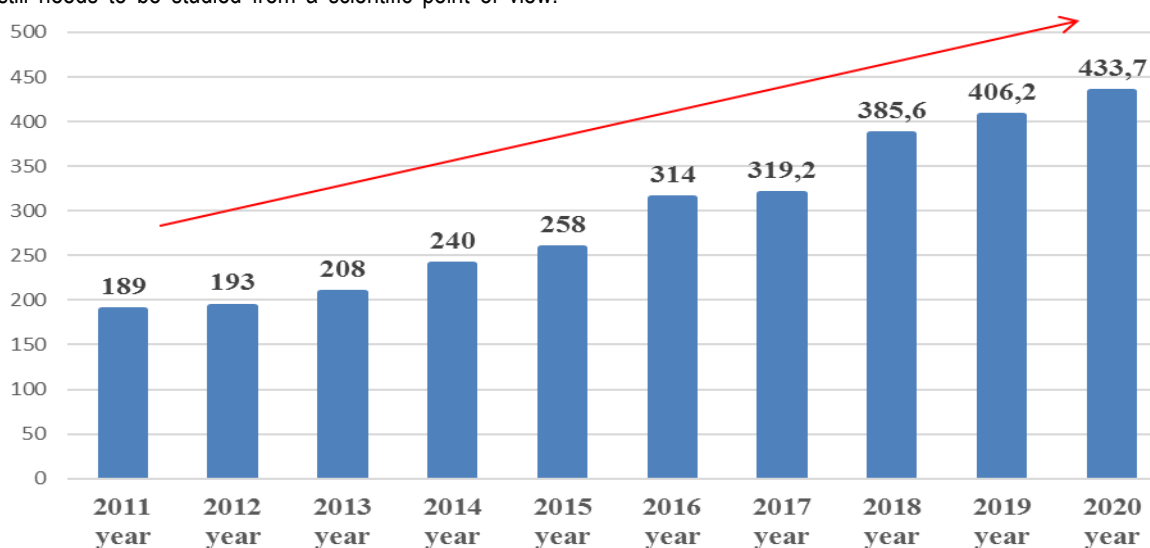


Figure 1. The incidence of stroke per 100,000 population in Kazakhstan.

Over the past 10 years, the dynamics of stroke incidence in the East Kazakhstan region has increased significantly. The highest incidence rate was recorded in

2020 (624.6), the lowest rate (155.02) was registered in 2011 (Fig. 2).

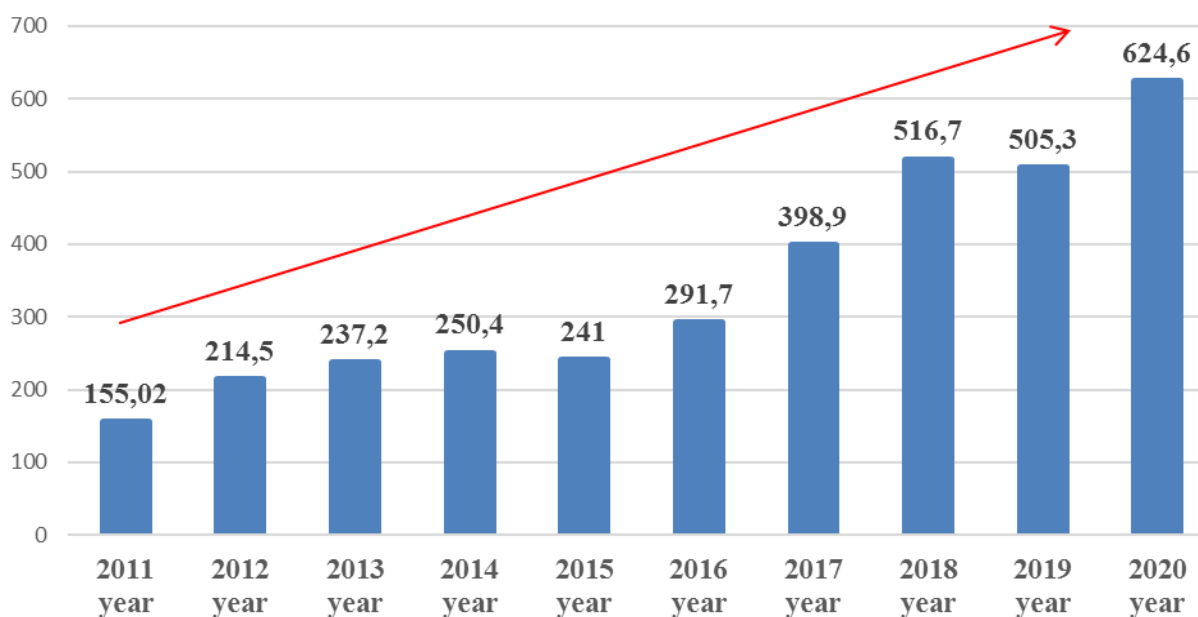


Figure 2. Incidence of stroke per 100,000 population in the period 2011-2020 in the East-Kazakhstan region.

In 2020, the incidence rate of stroke is 433.7 per 100,000 per population. The incidence of stroke per 100,000 population by region prevails in the East

Kazakhstan region (625). And the lowest rate was recorded in Atyrau (221), Aktobe (249) and Almaty (279) regions (Fig. 3).

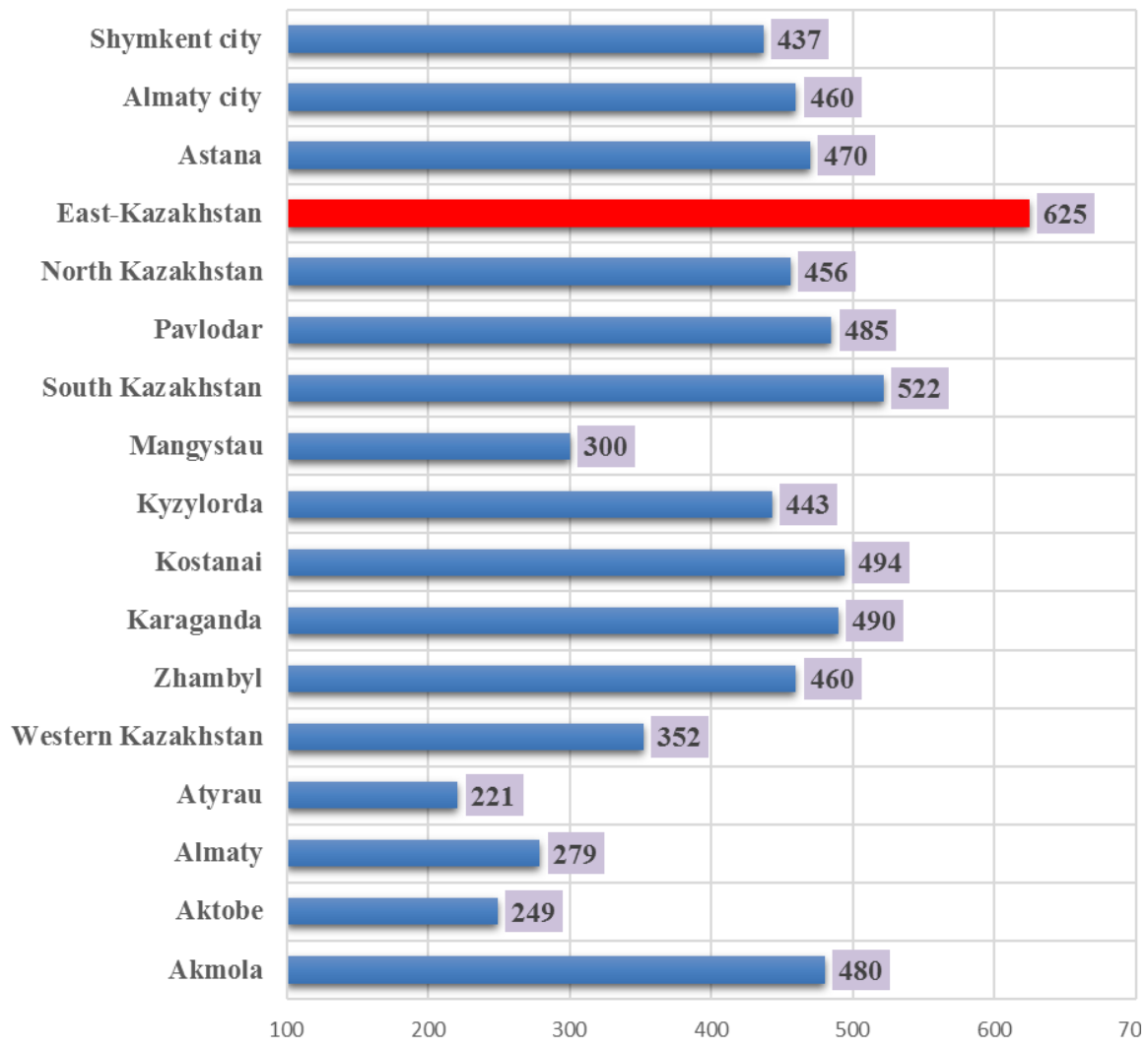


Figure 3. Stroke incidence per 100,000 population in 2020 by regions of the Republic of Kazakhstan.

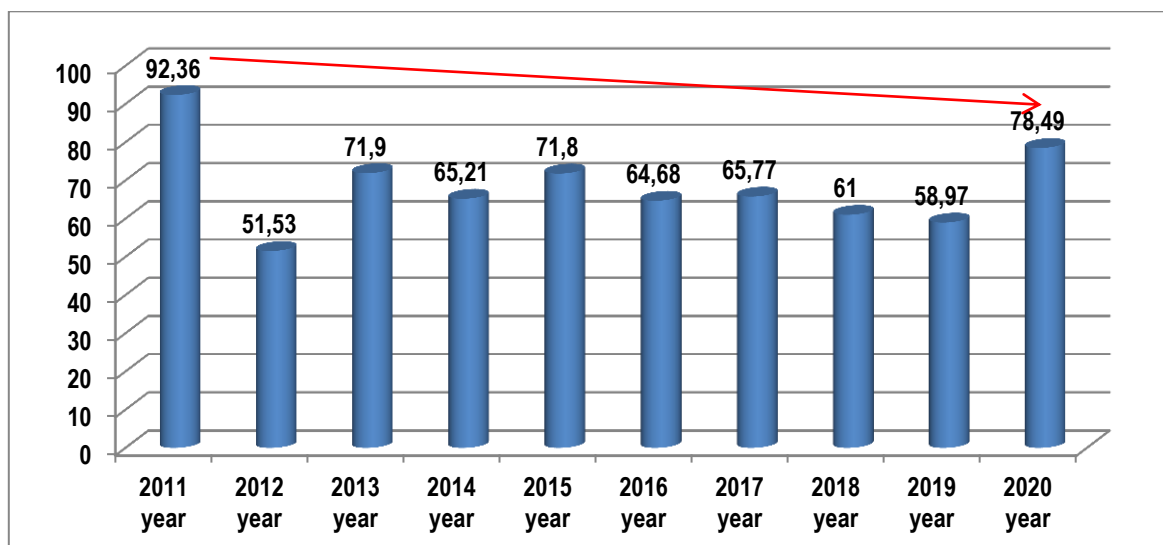


Figure 4. Stroke mortality 100 000 per population in the Republic of Kazakhstan in 2011-2020.

It can be noted that the dynamics of the mortality rate has relatively decreased. By the way, compared to 2011, in 2020 (78.49) there was a decrease of 15%. In 2011, 92.36 mortality

rates per 100 000 per population were registered. This is the maximum point of the investigated time interval. The lowest mortality rate was recorded in 2012 (51.53). (Fig. 4.)

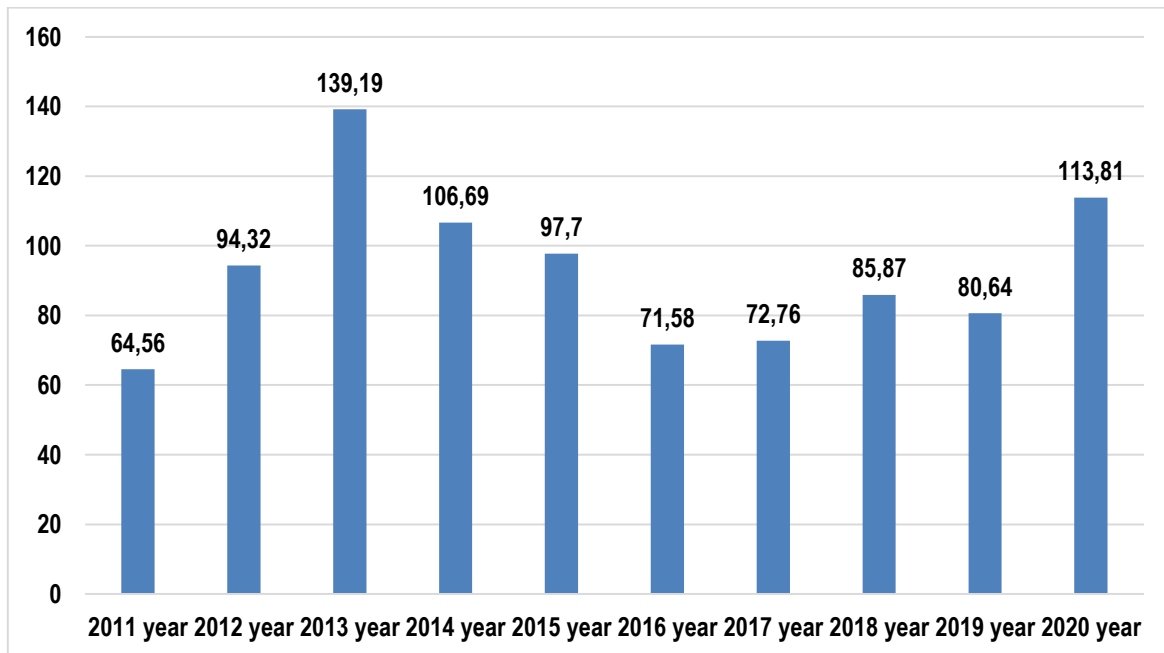


Figure 5. Stroke mortality per 100,000 per population in the East Kazakhstan region for 2011-2020.

A retrospective analysis of stroke mortality in the East Kazakhstan region for 2011-2020 shows that the maximum point was recorded in 2013 (139.19), followed by subsequent years until 2016, the mortality rate decreased

significantly (71.58). Since 2017, the death rate from stroke has increased slightly. In 2020, the mortality rate increased to 113.81 (Fig.5.).

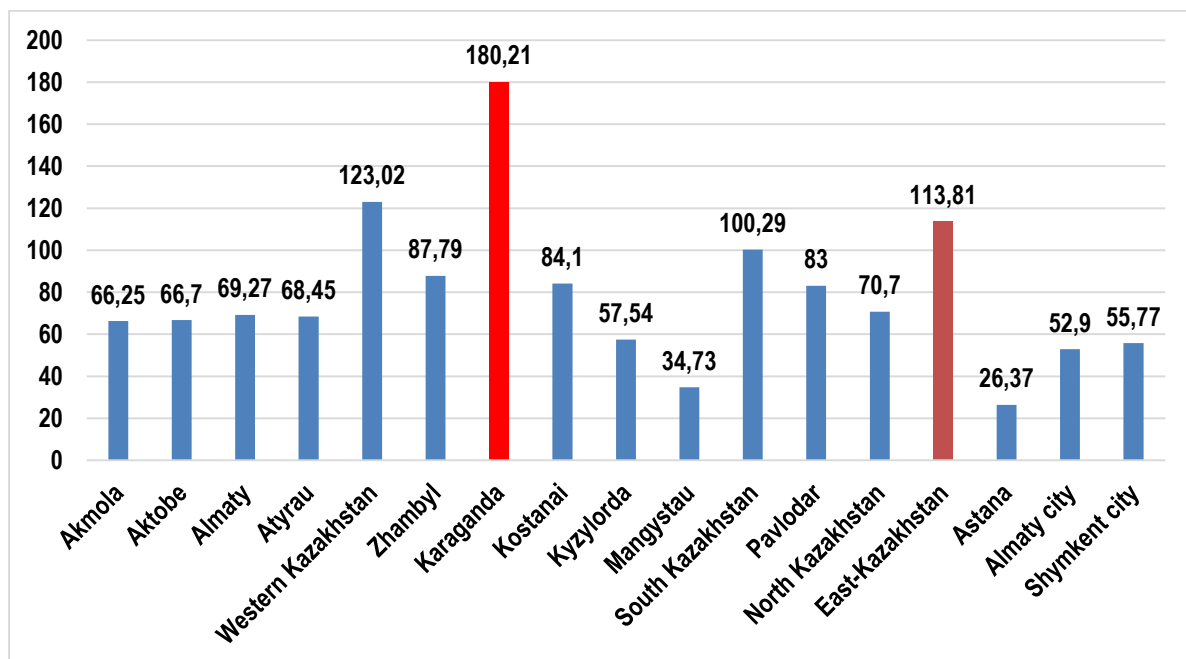


Figure 6. Stroke mortality in the regions of the Republic of Kazakhstan in 2020/

The analysis for 2020 by regions of the country shows that the leader in stroke mortality is the Karaganda region (180.21), Western Kazakhstan is in second place (123.02) and in third place in East Kazakhstan region (113.81). The lowest indicator was recorded in the Astana region (26.37) (Fig. 6).

Discussion

According to the study, a high incidence was registered in all regions of the country. In 2020, a high incidence of stroke was registered in East Kazakhstan, Pavlodar, Kostanay, Karaganda, and North Kazakhstan regions.

In this case, the increase in morbidity can be interpreted as positive, i.e., due to the introduction of screening examinations of the adult population aimed at early detection and prevention of cardiovascular diseases with arterial hypertension and diabetes mellitus at the primary healthcare level due to improved early diagnosis (detection) of patients.

Compared to 2011, in 2019, stroke mortality decreased significantly by 36.1%. However, the death rate rose by 24.8 % from 51.53 to 78.49 between 2019 and 2020. Most likely, such a sharp jump is associated with the Covid-19 pandemic. A history of cardiovascular disease may be an important risk factor for the adverse clinical course of COVID-19 [20].

Nevertheless, the increase in morbidity and mortality in certain regions indicates that the work on prevention, treatment and medical examination at the primary healthcare level is not carried out at the proper level for various reasons [2]. The main risk factor of stroke is a high prevalence of arterial hypertension (85.5%). In addition, four other changing risk factors are common: sedentary lifestyle (80.9%), smoking (55%), alcoholism (48.1%) and dyslipidemia (47.3%) [16].

Thus, the prevention of cardiovascular diseases, namely the prevention or slowing of the clinical manifestations of the disease in asymptomatic or high-risk individuals, remains the main goal of modern preventive and clinical medicine.

Conclusion. Thus, in Kazakhstan during the study period (2011-2020), there is a decrease in stroke mortality in dynamics. Thanks to involving screening programs for detection arterial hypertension and diabetes in Kazakhstan the incidence of stroke increases dramatically.

Conflicts of Interest: The authors declare no competing conflict interest.

Authors' Contribution: All authors contributed to study conception and design. All authors have read and approve the final manuscript.

Acknowledgement. The study was supported by the grant of the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan "National Programme for the Introduction of Personalized and Preventive Medicine in The Republic of Kazakhstan (2021-2023)" (Grant number OR12165486). Dariga S. Smailova, Asylzhan S. Kuanyshkalieva take part in the given project.

Литература:

1. Акимжанова А.К., Хайбуллин Т.Н., Гржибовский А.М. Факторы риска 28-дневной летальности после инсульта в Казахстане: когортное исследование // Экология человека. 2016. №3. С.52-58. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-28-dnevnoy-letalnosti-posle-insulta-v-kazahstane-kogortnoe-issledovanie> (дата обращения: 10.01.2022).
2. Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г., Жумабаева Г.К., Адильбеков Е.Б. Инсульт в Казахстане // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2019. №2. С.8-44. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/insult-v-kazahstane> (дата обращения: 15.11.2022).
3. Всемирная Организация здравоохранения / Сердечно-сосудистые заболевания/
[https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). (дата обращения: 10.01.2022).

4. Еркебаева С.К., Нургулаев Е.С., Гафуров Б.Г., Жаркинбекова Н.А., Абасова Г.Б. Эпидемиология и климатогеографические факторы риска инсульта в Южно-Казахстанской области // Журнал Неврологии и Психиатрии имени С.С. Корсакова. 2013. №3. С.3-8. PMID: 23612391.

5. Кастей Р.М., Дюсембеков Е.К., Зетов А.Ш., и др. Эпидемиологические аспекты и факторы развития острых нарушений мозгового кровообращения (Литературный обзор) // Вестник КазНМУ. 2020. №2-1. С.591-596. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-aspekty-i-factory-razvitiya-ostryh-narusheniy-mozgovogo-krovoobrascheniya-literaturnyy-obzor> (дата обращения: 13.11.2022).

6. Конысбаева К.К., Токмурзиева Г.Ж., Попова Т.В., и др. Организация и состояние инсультной службы в Республике Казахстан // Журнал развития здравоохранения. 2018. №28. С.46-56. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-i-sostoyanie-insultnoy-sluzhby-v-respublike-kazahstan-1> (дата обращения: 12.11.2022).

7. Смаилов Н.С. Профилактика инсультов и оценка информированности о факторах риска // Наука и здравоохранение. 2014. №1. С.67-69.

8. Шамрай В.Ю., Махмудова А.М., Ерубаяева Б.Б. Сравнительный анализ основных факторов риска инсульта // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2019. №2. С.85-89. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-osnovnyh-faktorov-riska-insulta> (дата обращения: 12.11.2022).

9. Appelros P., Stegmayr B., Terent A. Sex differences in the epidemiology of stroke: a systematic review. // Stroke. 2019. №4. P.1082-1090. URL: <http://doi.org/10.1161/strokeaha.108.540781>.

10. Arnao V., Acciari M., Cittadini E., Caso V. Incidence, prevalence, and mortality from stroke in women worldwide // International Journal of Stroke. 2016. №3. P.287-301. doi: 10.1177/1747493016632245. PMID: 26984193.

11. Béjot Y., Daubail B., Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: current knowledge and perspectives // Revue Neurologique (Paris). 2016. №1. P.59-68. doi: 10.1016/j.neurol.2015.07.013. PMID: 26718592.

12. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W. et al. Statistical Committee of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention and Subcommittee on Stroke Statistics 2018 Cardiovascular Disease and Stroke Statistics Update: Report from the American Heart Association // Circulation. 2018. №137. P.56-528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558. PMID: 29386200.

13. Feigin V.L., Krishnamurti R.V., Parmar P. et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke 1990-2013: 2013 GBD study // Neuroepidemiology. 2015. №3. P.161-176. doi: 10.1159/000441085. PMID: PMC4633282.

14. Feigin V.L., Nichols E., Alam T. et al. Global, Regional and National Burden of Neurological Disorders, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of

Disease Study 2016 // The Lancet Neurology. 2019. №5. P.459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X. PMID: 30879893.

15. Guzik A., Bushnell S. Stroke epidemiology and risk factor management: Continuity: lifelong learning in neuroscience // AAN publications. 2017. №1. P.15-39. doi: 10.1212/CON.0000000000000416. PMID: 28157742.

16. Konermann S. HHS Public Access // Physiology & behavior. 2019. №1. P.665–676.

17. Krishnamurthi R.V., Moran A.E., Forouzanfar M.H., et al. The global burden of hemorrhagic stroke: a summary of the results of the 2010 GBD study // Global Heart. 2014. №1. P.101-106. doi: 10.1016/j.ghheart.2014.01.003. PMID: 25432119.

18. Krishnamurti R.V., Feigin V.L., Forouzanfar M.Kh. et al. Global and regional burden of first ever ischemic and hemorrhagic stroke 1990-2010: results from the 2010 Global Burden of Disease Study // The Lancet Global Health. 2013.№5. P.245-254.

19. Mozaffarian D, Benjamin E.J., Go A.S., et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2016 Update // Circulation. 2016. №4. P.38-360. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4. PMC4181600.

20. Siepmann T., Sedghi A., Barlinn J. Association of history of cerebrovascular disease with severity of COVID-19 // Journal of Neurology. 2021 март; 268(3) P.773-784. doi: 10.1007/s00415-020-10121-0. Epub 2020 6

21. Venketasubramanian N., Yun B.V., Pandian J., Navarro J.S. The epidemiology of stroke in South, Oriental and SouthOriental Asia: a review // Journal of Stroke. 2017.№3. P.286-294. PMID: 29037005; PMCID: PMC5647629.

22. Vos T., Barber R.M., Bell B. et al. Global, regional and national incidence, prevalence, and years of disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for research global burden of disease 2013 // The Lancet. 2015.№9995. P.743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. PMID: 26063472.

23. Zhukov Yu., Dyusembekov Yu.K.K., Aringazina A. et al. Dynamics of the epidemiology of hemorrhagic stroke among the urban population of Kazakhstan over time // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2022. P.402-408. <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/8688>

References:

1. Akimzhanova A.K., Khaybullin T.N., Grzhibovskiy A.M. Faktory riska 28-dnevnoy letal'nosti posle insulta v Kazakhstane: kogortnoe issledovanie[Risk factors for 28-day mortality in Kazakhstan: a cohort study]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016. №3. pp.52-58. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-28-dnevnoy-letalnosti-posle-insulta-v-kazakhstan-kogortnoe-issledovanie> (acecced: 10.01.2022). [in Russian].

2. Akhmetzhanova Z.B., Medukhanova S.G., Zhumabaeva G.K., Adil'bekov E.B. Insult v Kazakhstane [Stroke in Kazakhstan]. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana* [Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan]. 2019. №2. pp.8-44. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/insult-v-kazakhstan> (acecced:15.11.2022). [in Russian].

3. Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya / Serdechno-sosudistye zabolovaniya [WHO /Cardiovascular diseases] [https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) .

4. Erkebaeva S.K., Nurguzhaev E.S., Gafurov B.G., Zharkinbekova N.A., Abasova G.B. Epidemiologiya i klimatogeograficheskie faktory riska insulta v Yuzhno-Kazakhstanskoy oblasti [Epidemiology and climatogeographic risk factors of stroke in South Kazakhstan region]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]. 2013. №3. pp.3-8. PMID: 23612391. [in Russian].

5. Kastej R.M., Dyusembekov E.K., Zetov A.Sh. et al. Epidemiologicheskie aspekty i faktory razvitiya ostrykh narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya (Literaturnyy obzor) [Epidemiological aspects and factors of development of acute disorders of cerebral circulation (Literary review)]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. 2020. №2-1. pp.591-596. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-aspekty-i-factory-razvitiya-ostryh-narusheniy-mozgovogo-krovoobrascheniya-literaturnyy-obzor> (acecced: 13.11.2022). [in Russian].

6. Konyshaeva K.K., Tokmurzieva G.Zh., Popova T.V. et al. Organizatsiya i sostoyanie insult'noy sluzhby v Respublike Kazakhstan [Organization and condition of stroke service in the Republic of Kazakhstan]. *Zhurnal razvitiya zdravookhraneniya* [Journal of Healthcare Development]. 2018. №3. pp.28. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-i-sostoyanie-insultnoy-sluzhby-v-respublike-kazakhstan-1> (acecced: 12.11.2022). [in Russian].

7. Smailov N.S. Profilaktika insultov i otsenka informirovannosti o faktorakh riska [Stroke prevention and risk factor awareness assessment]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science and healthcare]. 2014. №1. pp.67-69. [in Russian].

8. Shamray V.Yu., Makhmutova A.M., Erubaeva B.B. Sravnitel'nyy analiz osnovnykh faktorov riska insulta [Comparative analysis of the main risk factors for stroke]. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana* [Neurosurgery and neurology of Kazakhstan]. 2019. №2. pp.85-89. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-osnovnykh-faktorov-riska-insulta> (acecced: 12.11.2022). [in Russian].

Автор-корреспондент:

Кайратова Гульназ Кайратқызы - докторант PhD, НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан.

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

Email: gulnaz.kairatova@nao-mus.kz

Телефон: +7 747 425 23 32

Получена: 28 апреля 2022 / Принята: 27 августа 2022 / Опубликовано online: 31 октября 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.015

УДК 616.361-089

ОРГАНИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Мейрбек Ж. Аймагамбетов¹, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

Назарбек Б. Омаров¹, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

Толкын А. Булегенов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

Аскар Ж. Ахметов², <https://orcid.org/0000-0001-9241-5294>

Медет Ә. Әуенов¹, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>

Саматбек Т. Абдрахманов¹, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

Алдияр Е. Масалов¹, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1416>

Ринат К. Тайбуров², <https://orcid.org/0000-0002-1404-0949>

Сабит М. Жусупов³, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

Жулдыз А. Масалова², <https://orcid.org/0000-0003-1436-9426>

Рамиль Ф. Жамалдинов¹, <https://orcid.org/0000-0002-5583-2248>

Йошихиро Носо⁴, <http://orcid.org/0000-0003-3477-126>

¹ Кафедра госпитальной и детской хирургии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

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

³ Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан;

⁴ Кафедра медицинского менеджмента, Международный университет Хиросимы, г. Хиросима, Япония.

Введение: Распространенность желчнокаменной болезни в популяции достигает 15%, при этом отсутствует какая-либо тенденция к уменьшению числа заболевших пациентов. Организация хирургической помощи является основным моментом в лечении для обеспечения ее эффективности.

Цель: Оптимизировать организацию хирургического лечения и реабилитацию больных с желчнокаменной болезнью.

Материалы и методы исследования: Поперечное, клиническое, контролируемое исследование проведено в Университетском госпитале НАО «Медицинский университет Семей», поликлиники №3, 7, 12 и Консультативно-диагностической поликлинике УГ НАО «Медицинский университет Семей» за период 2016-2020 гг.

Пациенты сопоставимы по количеству, полу, возрасту (n=110) были разделены: на основную и контрольную группы, (n=54 и n=56 соответственно). Больные госпитализированы согласно «Алгоритма организации ведения больных при остром калькулезном холецистите на различных этапах диагностики и лечения», на который получено Авторское свидетельство РК № 17129 от «30» апреля 2021 года. И сравнивали с больными, госпитализированными без алгоритма. Анализ данных зависел от типа анализируемых переменных. Для проверки групп на нормальность распределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова. Также определяли следующие показатели вариационной статистики: среднее арифметическое (M), медиану (Me), 25-й (P25) и 75-й (P75) процентили (квартили Q1 и Q3). Цифровые значения в работе даны в виде M (Me, Q1, Q3). Для количественных переменных в связи с характером распределения непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна – Уитни (U). Значение $p < 0.05$ принималось за статистически значимое.

Результаты: Возраст пациентов варьируется от 26 до 75 лет, средний возраст составил $51 \pm 1,5$ лет, женщин - 46 (85,2%) и мужчин - 8 (14,8%), в контрольной группе женщин - 44 (78,6%), мужчин - 12 (21,4%). Все пациенты оперированы. По сравнению с основной группой через 1 месяц в контрольной группе наблюдается снижение показателей ($P < 0,05$) таких как: как физическая работоспособность (ФР), болевой синдром (БС), социальная роль (СР), интегральный показатель качества жизни (ИПКЖ), ИПКЖ-физическое здоровье (ФЗ), особенно критерий БС, наиболее значительное ($P < 0,01$). Интегральный показатель в основной группе в ранние сроки после холецистэктомии повысился, а в контрольной группе стал достоверно более низким за счет физического состояния (ФС), БС и эмоционального состояния (ЭС) ($P < 0,05$). Приведенные данные свидетельствуют о положительном влиянии алгоритма организации ведения больных при остром калькулезном холецистите, лечения и реабилитации на качество жизни оперированных больных. Это влияние было наиболее заметным, четким и достоверно более выраженным спустя 1 и 6 месяцев после операции.

Выводы: Оптимизация организации хирургического лечения и реабилитации позволили сократить длительность предоперационной подготовки, а также сократить время оперативного вмешательства до $42,3 \pm 1,4$ мин ($Md = 42,5$, $Q1 =$

33.7, Q3-50). На протяжении 6 месяцев послеоперационного периода пациенты основной группы оценивали качество своей жизни более высоко, чем пациенты контрольной группы.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, острый и хронический калькулезный холецистит, организация хирургического лечения желчнокаменной болезни, холецистэктомия, холецистэктомия минидоступом, лапароскопическая холецистэктомия.

Abstract

ORGANIZATION OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH GALL STONE DISEASE

Meirbek Zh. Aimagambetov¹, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

Nazarbek B. Omarov¹, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

Tolkyn A. Bulegenov¹, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

Askar Zh. Akhmetov², <https://orcid.org/0000-0001-9241-5294>

Medet A. Auenov¹, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>

Samatbek T. Abdrakhmanov¹, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

Aldiyar E. Masalov¹, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1416>

Rinat K. Tayburov², <https://orcid.org/0000-0002-1404-0949>

Sabit M. Zhussupov³, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

Zhuldyz A. Masalova², <https://orcid.org/0000-0003-1436-9426>

Ramil F. Zhamaldinov¹, <https://orcid.org/0000-0002-5583-2248>

Yoshihiro Noso⁴, <http://orcid.org/0000-0003-3477-126>

¹ Department of Hospital and Pediatric Surgery, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

² Department of Medical Management, Hiroshima International University in Hiroshima, Hiroshima, Japan;

³ Pavlodar branch of NCJSC «Semey Medical University», Pavlodar city, Republic of Kazakhstan;

⁴ University Hospital, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.

Introduction: The prevalence of cholelithiasis in the population is as high as 15%, with no downward trend in the number of patients affected. The organisation of surgical care is central to the effectiveness of treatment.

Objective: To optimise the organisation of surgical treatment and rehabilitation of patients with cholelithiasis.

Materials and methods: Cross-sectional, clinical, controlled study conducted at the University Hospital NCJSC «Semey Medical University», NCJSC, polyclinic no. 3, 7, 12 and CDP UH SMU, NCJSC for the period 2016-2020. Patients comparable in number, sex, age (n=110) were divided: main and control groups, (n=54 and n=56 respectively). Patients were hospitalized according to "The algorithm of management of patients with acute calculous cholecystitis at different stages of diagnosis and treatment", for which copyright certificate Republic of Kazakhstan №17129 from "30" April 2021 was received. And compared with patients hospitalized without algorithm. The Kolmogorov-Smirnov criterion was used to test the groups for the normality of the distribution. The following indicators of variation statistics were also determined: arithmetic mean (M), median (Me), 25th (P25) and 75th (P75) percentages (quartiles Q1 and Q3). The numerical values in the work are given in the form of M (Me, Q1, Q3). For quantitative variables due to the nature of the distribution, nonparametric methods of statistical analysis: The Mann-Whitney criterion (U). The value of $p < 0.05$ was taken as statistically significant.

Results: Patients' age ranged from 26 to 75 years, mean age was 51 ± 1.5 years, women were 46 (85.2%) and men 8 (14.8%), in the control group women were 44 (78.6%) men 12 (21.4%). All patients underwent surgery. Compared to the main group after 1 month in the control group we observed a decrease of the following indicators ($P < 0.05$): physical performance (PP), pain syndrome (PS), social role (SR), integral index of the quality of life (QL), QL-physical health (PH); the change of such criterion as PS was the most significant ($P < 0.01$). Integral index in the main group increased early after cholecystectomy, and in the control group became significantly lower due to physical state (PhS), PhS and emotional state (ES) ($P < 0.05$). Presented data testify to the positive influence of the algorithm of management, treatment and rehabilitation of patients with acute calculous cholecystitis on the quality of life of the operated patients. This influence was the most noticeable, clear and significantly more expressed after 1 and 6 months after operation.

Conclusions: Optimization of the organization of surgical treatment and rehabilitation made it possible to reduce the duration of preoperative preparation, as well as to reduce the time of surgical intervention to 42.3 ± 1.4 min (Md=42.5, Q1-33.7, Q3-50). At 6 months' postoperative period the patients in the main group rated their quality of life more highly than the patients in the control group.

Key words: cholelithiasis, acute and chronic calculous cholecystitis, organization of surgical treatment of cholelithiasis, cholecystectomy, cholecystectomy by mini-access, laparoscopic cholecystectomy.

Түйіндеме

**ӨТ ТАС АУРУЫ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ
ЕМДЕУІН ҰЙЫМДАСТЫРУ****Мейрбек Ж. Аймагамбетов¹**, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>**Назарбек Б. Омаров¹**, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>**Толқын А. Булегенов¹**, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>**Аскар Ж. Ахметов²**, <https://orcid.org/0000-0001-9241-5294>**Медет Ә. Әуенов¹**, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>**Саматбек Т. Абдрахманов¹**, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>**Алдияр Е. Масалов¹**, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1416>**Ринат К. Тайбуров²**, <https://orcid.org/0000-0002-1404-0949>**Сабит М. Жусупов³**, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>**Жулдыз А. Масалова²**, <https://orcid.org/0000-0003-1436-9426>**Рамиль Ф. Жамалдинов¹**, <https://orcid.org/0000-0002-5583-2248>**Йошихиро Носо⁴**, <http://orcid.org/0000-0003-3477-126>

¹ Госпиталды және балалар хирургия кафедрасы, «Семей медицина университеті» ҚеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Университеттік госпиталь «Семей медицина университеті» ҚеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

³ «Семей Медицина университеті» ҚеАҚ Павлодар филиалы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ Медициналық менеджмент кафедрасы, Хиросимадағы Хиросима халықаралық университеті, Хиросима қ., Жапония.

Кіріспе: Бүгінгі күнде өт тас ауруының таралуы 15%-ға жетеді, ал ауру науқастар санының төмендеу тенденциясы айтарлықтай жоқ. Хирургиялық көмекті ұйымдастыру және оның тиімділігін қамтамасыз ету үшін емдеудің негізгі сәттері болып табылады.

Мақсаты: Өт тас ауруы бар науқастардың хирургиялық емдеуін ұйымдастыруын оңтайландыру.

Материалдар және зерттеу әдістері: Поперечное, клиническое, контролируемое исследование проведено Зерттеу 2016-2020 жж. кезеңінде «Семей медицина университеті» ҚеАҚ Университеттік госпиталі, №3, 7, 12 емханалар және «Семей медицина университеті» ҚеАҚ ҚДЕ жүргізілді.

Науқастар саны, жынысы, жасы бойынша салыстырылады (n=110) бөлінді: негізгі және бақылау топтары (сәйкесінше n=54 және N=56). Науқастар 2021 жылғы «30» сәуірдегі №17129 ҚР авторлық куәлігі алынған «Жедел калькулезді холецистит кезінде науқастарды диагностикалау мен емдеуді ұйымдастыру алгоритміне» сәйкес емдеуге жатқызылды және алгоритмсіз ауруханаға жатқызылған науқастармен салыстырылды. Топтардың қалыпты таралуын тексеру үшін Колмогоров-Смирновтың критерийі қолданылды. Вариациялық статистиканың келесі көрсеткіштері де анықталды: орташа арифметикалық (М), медиана (Ме), 25-ші (P25) және 75-ші (P75) процентильдер (Q1 және Q3 квантильдері). Жұмыстағы сандық мәндер М түрінде берілген (me, Q1, Q3). Таралу сипатына байланысты сандық айнымалылар үшін статистикалық талдаудың параметрлік емес әдістері: Манна – Уитни (U) критерийі. P<0.05 мәні статистикалық маңызды деп қабылданды.

Нәтижелері: Науқастардың жас шамасы 26-дан 75 жасқа дейін, орташа жасы 51±1,5 жасты құрады, Негізгі топта әйел адамдар саны 46 (85,2%) және ер адамдар саны 8 (14,8%).

Салыстыру тобында әйел адамдар саны 44 (78,6%), ер адамдар саны 12 (21,4%). Барлық науқастарға операция жасалынды. Негізгі топпен салыстырғанда 1 айдан кейін бақылау тобында физикалық жұмысқа қабілеттілік (ФЖҚ), ауыосыну қарқындылығы (АҚ), әлеуметтік белсенділігі (ӘБ), өмірсапасының интегралдық көрсеткіші (ӨСИК), ӨСИК – физикалық денсаулық (ФД) көрсеткіштердің төмендеуі байқалады (p<0,05), АҚ критерийдің ерекше өзгеруі, жоғары (P<0,01). Негізгі топтағы интегралдық көрсеткіш холецистэктомиядан кейін ерте кезеңде жоғарлады, ал бақылау тобында физикалық жағдай (ФЖ), АҚ және эмиоционалды жағдай (ЭЖ) (P<0,05) есебінен төмені анықталынды. Келтірілген деректер жедел калькулезды холецистит кезінде науқастарды жүргізуді ұйымдастыру алгоритмінің, операция жасалынған науқастардың өмір сүру сапасына емдеу мен оңтайландыру оң әсерін көрсетеді. Бұл әсер операциядан кейінгі кеш кезеңде (1 және 6 айдан кейін) айқын және сенімді.

Қорытынды: Оптимизация организации хирургического лечения и реабилитации позволили сократить длительность предоперационной подготовки, а также сократить время оперативного вмешательства до 42,3±1,4 мин (Md=42.5, Q1-33.7, Q3-50). Операциядан кейінгі 6 ай ішінде негізгі топтағы науқастардың бақылау тобындағы науқастарға қарағанда олардың өмір сүру сапасын жоғары бағаланады.

Түйінді сөздер: өт тас ауруы, жедел және созылмалы калькулезды холецистит, өт тас ауруын хирургиялық емдеуін ұйымдастыру, холецистэктомия, лапароскопиялық холецистэктомия.

Библиографическая ссылка:

Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Булегенов Т.А., Ахметов А.Ж., Эуенов М.Ә., Абдрахманов С.Т., Масалов А.Е., Тайбуров Р.К., Жусупов С.М., Масалова Ж.А., Жамалдинов Р.Ф., Носо Йо. Организация хирургического лечения больных с желчнокаменной болезнью // Наука и Здравоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 113-126. doi 10.34689/SH.2022.24.5.015

Aimagambetov M.Zh., Omarov N.B., Bulegenov T.A., Akhmetov A.Zh., Auenov M.A., Abdrakhmanov S.T., Masalov A.E., Tayburov R.K., Zhussupov S.M., Masalova Zh.A., Zhamaldinov R.F., Noso Yo. Organization of surgical treatment of patients with gall stone disease // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 113-126. doi 10.34689/SH.2022.24.5.015

Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Булегенов Т.А., Ахметов А.Ж., Эуенов М.Ә., Абдрахманов С.Т., Масалов А.Е., Тайбуров Р.К., Жусупов С.М., Масалова Ж.А., Жамалдинов Р.Ф., Носо Йо. Эт тас ауруы бар науқастардың хирургиялық емдеуін ұйымдастыру // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5(Т.24). Б. 113-126. doi 10.34689/SH.2022.24.5.015

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является полиэтиологичным и многофакторным заболеванием, которое обусловлено нарушением метаболизма в организме и приводящее к формированию камней в желчном пузыре, желчных протоках и общем желчном протоке [11]. ЖКБ является одним из самых распространенных заболеваний органов пищеварительной системы у человека. Распространенность в популяции достигает 15%, при этом отсутствует какая-либо тенденция к уменьшению числа заболевших пациентов. Ситуация остается сложной, а по некоторым оценкам в ближайшее 15-20 лет число больных может увеличиться в 20 раз. Оказание хирургической помощи данным больным и ее организация является основными моментами в лечении для обеспечения ее эффективности [2]. На современном этапе развития медицины задачами организации медицинской помощи населению является - использовать имеющиеся финансовые возможности здравоохранения, максимально экономично и эффективно, а так же повысить доступность для населения и улучшить качество медицинских услуг.

Современные условия позволяют осуществлять высокие требования по качеству диагностики. Позволяет более дифференцировано диагностировать хирургические заболевания, ограничению необоснованной помощи, обеспечению качества хирургических вмешательств, позволяющего сократить период стационарного лечения и объем амбулаторной помощи [3]. В этом плане наиболее актуальными становятся органосохраняющие, малоинвазивные вмешательства, которые позволяют ограничить объем повреждаемых тканей, число послеоперационных осложнений, уменьшить потребность во взаимодействии пациента с системой здравоохранения после оперативного лечения [5].

В будущем острый калькулезный холецистит (ОКХ) по частоте превзойдет острый аппендицит и проблемы ОКХ станут одним из острых, важных и часто возникаемых проблем в экстренной хирургии [4, 6].

Цель: Оптимизировать организацию хирургического лечения и реабилитацию больных с желчнокаменной болезнью

Материалы и методы исследования: Поперечное, клиническое, контролируемое исследование проведено на основании анализа данных пациентов с патологией гепатобилиарной системы, госпитализированных в

хирургическое и гастроэнтерологическое отделения Университетского госпиталя НАО «Медицинский университет Семей», Поликлиники №3, 7, 12 и Консультативно-диагностическая поликлиники УГ НАО «Медицинский университет Семей» за период 2016-2020 гг.

Критерии включения:

- больные с ЖКБ в возрасте до 75 лет;
- проведение оперативного лечения;
- получение информированного согласия больного на участие в исследовании и использование полученных данных в научном исследовании;

Критерии исключения:

- больные с ЖКБ с распространенным перитонитом;
- больные старше 75 лет;
- наличие острого инфаркта миокарда и острой недостаточности мозгового кровообращения,
- верифицированного диагноза онкологических заболеваний 3-4 стадии, острых и хронических инфекционных заболеваний в период обострения;
- больные с ЖКБ, которые отказались участвовать в исследованиях.

Структура исследования предусматривала в качестве основных компонентов:

- организационные моменты в догоспитальном, диагностическом этапе, на котором были получены достоверные сведения о тактике ведения на уровне ПСМП;
- организационные подходы в госпитальном этапе;
- организационный этап, в ходе которого были определены необходимость проведения оперативного вмешательства, осуществления тактики и применения быстрой хирургии;
- ранний послеоперационный этап, на котором реализовывалась ускоренная реабилитация оперированных больных;
- поздний послеоперационный этап (реабилитационный), в ходе которого осуществлялись организационно-клинические подходы в зависимости от осуществленного вмешательства и реализовывались поздние риски.

Для реализации целей исследования, на втором этапе пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную. Больные были сопоставимы по количеству, полу, возрасту. Были отобраны 110 больных с ЖКБ. Количество больных в основной группе n=54, в контрольной группе n=56.

Возраст пациентов варьируется от 26 до 75 лет, средний возраст составил $51 \pm 1,5$ лет. При распределении по полу в основной группе женщин - 46 (85,2%) и мужчин - 8 (14,8%), в контрольной группе женщин - 44 (78,6%) мужчин - 12 (21,4%).

У всех исследуемых больных с ЖКБ было получено добровольное согласие на обследование и оперативное лечение согласно принципам Хельсинкской декларации.

Для уточнения диагноза применялись общеклинические анализы и инструментальные методы исследования по клиническому протоколу.

Из лабораторных исследований акцентировали внимание на количестве лейкоцитов крови, лейкоцитарный индекс, показатели билирубина и амилазы крови.

Из инструментальных исследований обязательно проведение трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ).

Выбор статистического критерия для анализа данных зависел от типа анализируемых переменных. Для проверки групп на нормальность распределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова. Также определяли следующие показатели вариационной статистики: среднее арифметическое (M), медиану (Me), 25-й (P25) и 75-й (P75) процентили (квартили Q1 и Q3). Цифровые значения в работе даны в виде M (Me, Q1, Q3). Для количественных переменных в связи с характером распределения непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна – Уитни (U). Значение $p < 0.05$ принималось за статистически значимое. Статистический анализ проводился при помощи программы SPSS версия 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland).

Данные пердоперационного периода исследования

Пациенты обеих групп имели сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия у 21(19%) пациентов, ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 27 (24,5%), хронический бронхит у 19 (17,2%), хронический панкреатит у 8 (7,2%), хронический пиелонефрит у 2 (1,8%), хронический гастрит с дуоденогастральным рефлюксом (ДГР) у 78 (70,9%) пациентов.

Данные общего анализа крови при поступлении: средний показатель лейкоцитов в основной группе составил $7,2 \times 10^9$ ($Md=6,8 \times 10^9$), причем в 50% средний показатель лейкоцитов колебался от $6,5$ до $7,7 \times 10^9$ ($Q1=5,7$, $Q3=8,3$). Была отмечена характерная для нашего региона лейкопения. Средний показатель лейкоцитов в контрольной группе составил $9,1 \times 10^9$ ($Md=11,7 \times 10^9$),

причем в 50% средний показатель лейкоцитов колебался от $6,7$ до $11,4 \times 10^9$ ($Q1=5,0$, $Q3=10,4$).

Критерий Манна-Уитни для двух независимых групп был равен: $U=845,000$, $Z=1,167$, $p=0,243$. У пациентов основной и контрольной группы показатели лейкоцитов были статистически незначимыми.

В основной группе 13 (24,1%) больных ЖКБ были доставлены в экстренном порядке бригадой скорой помощи, 28 (51,8%) больных госпитализированы при самообращении в приемный покой, 13 (24,1%) больных были направлены через ПСМП или СВА.

В контрольной группе 19 (33,9%) больных доставлены бригадами скорой помощи, 26 (46,4%) больных были госпитализированы при самообращении и 11 (19,7%) больных по направлению через ПМСП или СВА.

Длительность заболевания обратившихся больных в экстренном порядке составила: в основной группе до 3-х суток 20 (37%) больных, более 3-х суток - 34 (63%); в контрольной группе до 3-х суток 19 (33,9%) больных, более 3-х суток - 37 (66,1%).

В основной группе с диагнозом острый калькулезный холецистит госпитализировано 42 (77,8%) больных, в контрольной группе - 47 (84%). С хроническим калькулезным холециститом в основной группе были госпитализированы 12 (22,2%) больных, в контрольной группе - 9 (16%). (рис. 1)

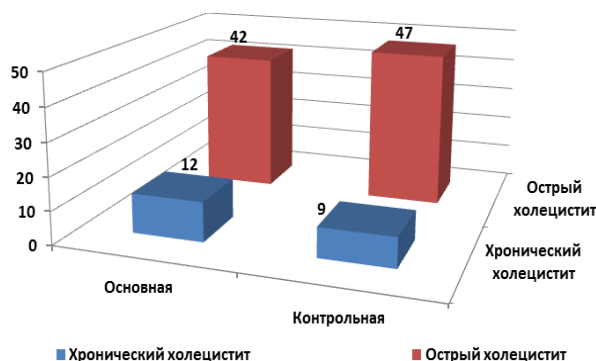


Рисунок 1. Распределение по формам холецистита.
(Figure 1. Distribution by forms of cholecystitis).

Острая катаральная форма холецистита в основной группе была диагностирована у 7 (16,7%) больных, флегмонозная форма – у 27 (64,3%), гангренозная форма – у 8 (19%) больных. В контрольной группе катаральная форма выявлена у 8 (17%), флегмонозная форма - у 28 (59,6%), гангренозная форма - у 11 (23,4%) больных (рис.2).

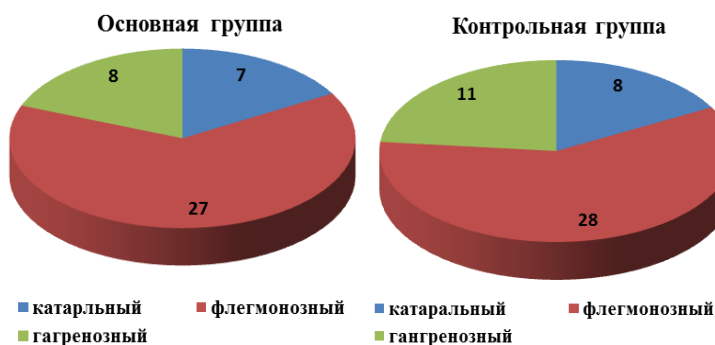


Рисунок 2. Морфологические формы острого холецистита.
(Figure 2. Morphological forms of acute cholecystitis).

Клинические признаки ЖКБ у больных до операции представлены в виде жалоб на боль и распирающие в области правого подреберья у 94 (87%) больных.

Боли в эпигастральной области наблюдались у 63 (58,3%) пациентов, отрыжка воздухом - у 33 (30,5%), неустойчивый стул - у 25 (23,1%), изжога - у 48 (44,4%), вздутие живота у 30 (27,7%) пациентов. Частота факторов риска развития гепатобилиарной патологии у больных с ЖКБ показала, что избыточная масса тела была у 59 (54,6%) больных.

Длительность предоперационной подготовки до 24 часов в основной группе была у 43 (79,6%) пациентов, более 24 часов - у 11 (20,4%) (табл.1.)

Таблица 1.

Длительность предоперационной подготовки.

(Table 3. Duration of preoperative preparation).

Длительность	Основная группа n=54	Контрольная группа n=56
До 24 часа	43 (79,6%)	29 (51,8%)
Более 24 часа	11 (20,4%)	27 (48,2%)
p<0,05		

Отмечено снижение длительности предоперационной подготовки у больных в основной группе. Всем пациентам, с калькулезным холециститом проводилась

операция холецистэктомия. Хирургическая активность 100%. Оперативные вмешательства выполнялись в основном малоинвазивными методами. Это лапароскопический, минилапаротомный и традиционные методы. Тщательный анализ предполагаемых патоморфологических, анатомических изменений оперируемого органа, прежде всего до операции и окончательно во время операции.

При операциях на желчном пузыре целесообразно пользоваться классификацией *Chang Y.C.* (2005). К примеру, при V – VI ст. воспаления по *Chang Y.C.* следует серьезно обсуждать ситуацию, вплоть до отказа от мининвазивной операции. Так же, учитывались международные рекомендации по отбору пациентов с ЖКБ для хирургического лечения (Таблица 2).

Таблица 2. Международные рекомендации по отбору пациентов с ЖКБ для хирургического лечения.

(Table 2. International guidelines for the selection of patients with cholelithiasis for surgical treatment).

Клиника	Данные инструментальных исследований	Показания
Нет симптомов	ЖКБ ЖКБ+ нефункционирующий ЖП	Нет (2 балла) +/- (3 балла)
Есть симптомы ЖКБ	ЖКБ + нефункционирующий ЖП + дилатация холедоха	+/- (3 балла) +/- (4 балла) +++ (5 баллов)
Печеночная клиника, впервые возникшая ЖКБ	ЖКБ + нефункционирующий ЖП + дилатация холедоха	+/- (4 балла) ++ (5 баллов) +++ (6 баллов)
Рецидивирующая ЖКБ	ЖКБ + нефункционирующий ЖП + дилатация холедоха	+/- (4 балла) ++ (5 баллов) +++ (6 баллов)
Острый холецистит ЖКБ	ЖКБ + любые другие	++ (5 баллов) +++ (6 баллов)
Острый панкреатит ЖКБ	ЖКБ + любые другие	++ (6 баллов) +++ (7 баллов)
Рецидивирующий панкреатит ЖКБ	ЖКБ + любые другие	++ (7 баллов) +++ (8 баллов)
Желтуха	Любые камни	+++ (8 баллов)

Примечание: при сумме баллов до 3 операция не рекомендуется, 3-4 балла – показания к операции относительные, 5 и > - показания обоснованы.

Методика оперативного лечения и техника операции холецистэктомии проводилась согласно протоколу. Начинали диссекцию высоко у шейки пузыря и продолжали ее медиально и латерально, вблизи стенки органа и в сторону общего печеночного протока. Рассекается аккуратно пристеночная брюшина.

После четкой идентификации анатомических структур пересекали артерию, затем рассечение тканей в области треугольника *Calo*, шейку желчного пузыря освобождали, определяли место соединения стенки тела пузыря с его ложем на печени для создания «окна» и впадение пузырного протока в общего желчного протока.

После обнаружения сфинктера Люткенса, пересекали пузырный проток, и этим ликвидируя сфинктеры от иннервации (Рис. 3, 4, 5).

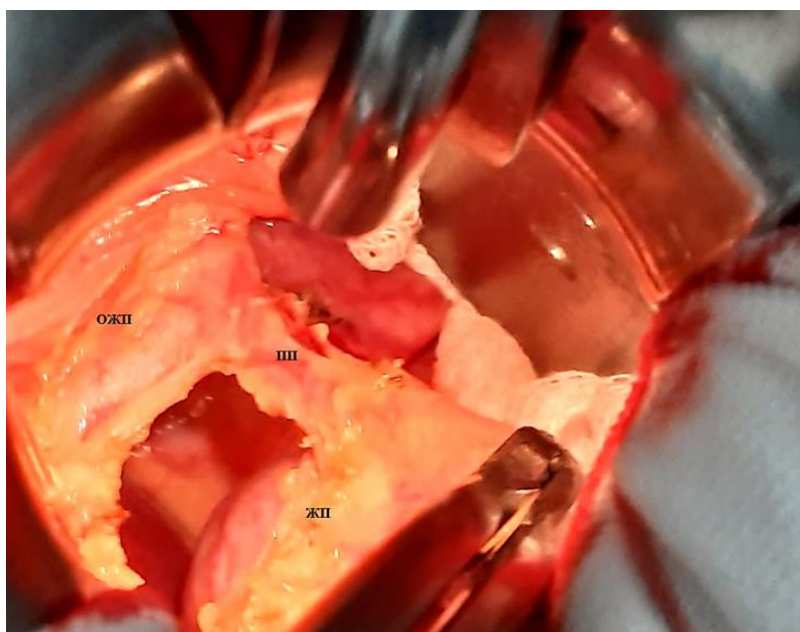


Рисунок 3. Формирования «окна» при холецистэктомии. Снимок во время операции холецистэктомии минидоступом.
(Figure 3. Formation of a "window" during cholecystectomy. A snapshot during the mini-access cholecystectomy operation).

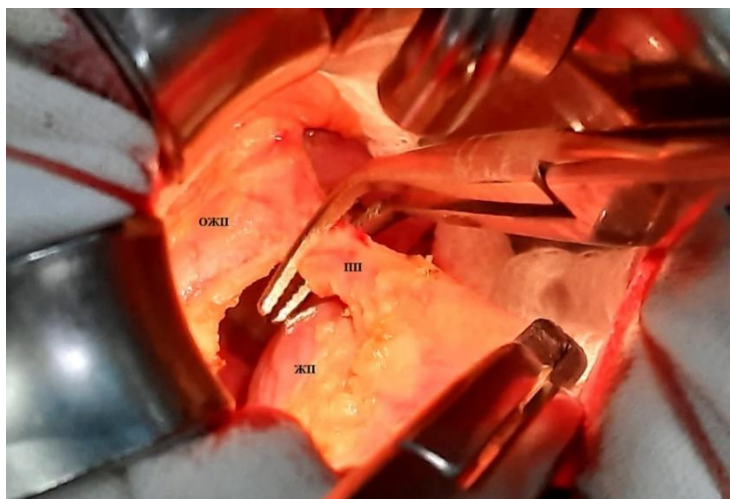


Рисунок 4. Перевязка культи пузырного протока ниже сфинктера Люткенса. Снимок во время операции холецистэктомии минидоступом. (Figure 4. Ligation of the cystic duct stump below the Lutkens sphincter. A snapshot during the mini-access cholecystectomy operation).

Затем выполняли заключительную инспекцию ложа пузыря и состояния культи пузырного протока и артерии на предмет кровотечения, поступления желчи. По показаниям выполняли интраоперационную холангиографию (Рисунок 6).

Качество жизни (КЖ) оперированных больных изучалось с помощью опросника TheMOS 36-ItemShort-FormHealthSurvey (SF-36), позволяющего оценить его (КЖ) в баллах по таким критериям как физическая работоспособность (ФР), физическое состояние (ФС), болевой синдром (БС), общее здоровье (ОЗ) энергичность (Эн), социальная роль (СР), эмоциональное состояние (ЭС), психическое здоровье (ПЗ), интегральный показатель качества жизни (ИПКЖ) и его составляющие (ИПКЖ-ФЗ и ИПКЖ-ПЗ). Исследование проводилось до операции и в сроки 1 и 6 месяцев после операции.

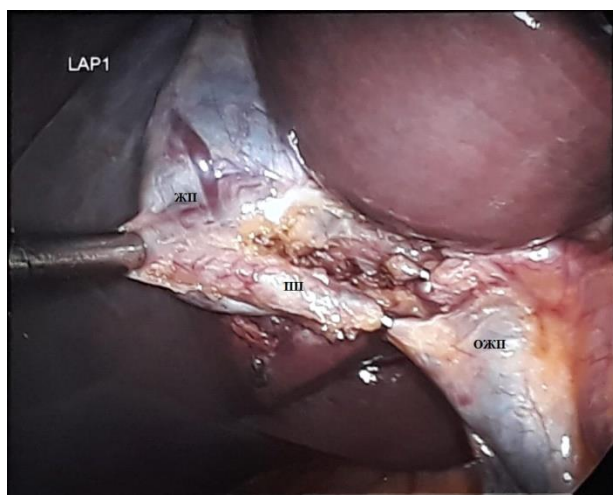


Рисунок 5. Формирование «окна» и клипирование ниже сфинктера Люткенса. Снимок во время операции лапароскопической холецистэктомии (Figure 5. Window formation and clipping below the Lutkens sphincter. A snapshot during the operation of a laparoscopic cholecystectomy)

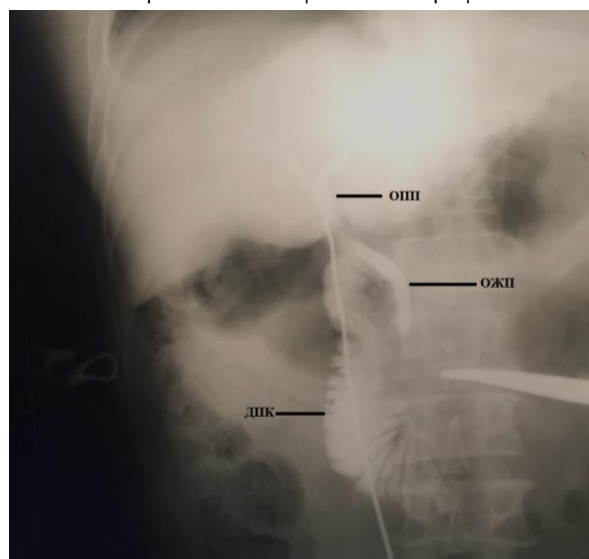


Рисунок 6. Интраоперационная холангиография, где имеется спазм сфинктера Одди. (Figure 6. Intraoperative cholangiography showing spasm of the sphincter of Oddi).

Результаты исследования

Длительность оперативного вмешательства в среднем основной группе составила 42,3±1,4 мин (Md=42.5, Q1-33.7, Q3-50), в контрольной группе 76,8±1,4 мин (Md=75, Q1-60, Q3-90). Продолжительность операции удлинялась, когда были осложненные варианты заболевания, при плотном первезикальном инфильтрате и холедохолитиазе.

Выявлялись следующие осложнения, такие как, послеоперационный острый панкреатит: в основной группе у 1 (1,8%) пациента, в контрольной группе не

было; кровотечение из пузырной артерии, который диагностирован у 1 (1,8%) пациента в контрольной группе и у 1 (1,5%) пациентов в основной группе. Желчеистечение из культи пузырного протока был выявлен только в контрольной группе - у 3 (5,4%). Все осложнения диагностированы своевременно и оперированы, это кровотечение из пузырной артерии, в раннем послеоперационном периоде в первые часы. Повторные операции у 2-х пациентов на 5-е сутки после операции по поводу желчного перитонита. В таблице 3 представлены послеоперационные осложнения.

Таблица 3. Частота послеоперационных осложнений (Table 3. Frequency of postoperative complications).

Осложнения	Основная группа (n=54)		Контрольная группа (n=56)		Всего (n=110)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нагноение со стороны операционной раны	1	1,8	3	5,3	4	3,6
Послеоперационный острый панкреатит	1	1,8	0	0	1	0,9
Кровотечение из пузырной артерии	1	1,8	1	1,8	2	1,8
Желчеистечение из культи пузырного протока	0	0	3	5,3	3	2,7

В послеоперационном периоде все пациенты получали стандартное лечение соответственно клиническому протоколу. Лечение включало инфузионную терапию, антибактериальную терапию, назначение ингибиторов протоновой помпы и миотропных спазмолитиков. Для проведения инфузионной терапии применяли кристаллоидные, коллоидные препараты. Антибактериальная терапия в основном проводилась аминогликозидами, цефалоспоридами. Для купирования болевого синдрома в первые сутки назначались наркотические и ненаркотические анальгетики. Спазмолитическую терапию назначали первые сутки и на три дня внутривенно. У больных с признаками спазма

сфинктера Одди или явлениями панкреатита назначались внутримышечно на 5 дней 2 раза в день и ингибиторы протоновой помпы внутривенно 1 раз в сутки. В основной группе больных, перенёсших операцию миниинвазивными методами, дополнительно назначались перорально с первых суток после операции миотропные спазмолитики и ингибиторы протоновой помпы. Назначения спазмолитиков внутрь по 1 капсуле каждые 12 часов на 14-20 дней, ингибиторы по 1 капсуле вечером на 14-20 дней.

Проводили контрольные общеклинические лабораторные исследования после операции на 5-е сутки. Акцент ставили на показатели общего билирубина и амилазы (Таблица 4).

Таблица 4. Средние лабораторные показатели билирубина и амилазы в крови после операции.

(Table 4. Average laboratory parameters of bilirubin and amylase in blood after surgery).

Лабораторные показатели	Основная группа (n=54)	Контрольная группа (n=56)
Общий билирубин выше 20 ммоль/л после операции	17±(31,5%)	21±(37,5%)
Амилаза крови выше 40 МЕ/л после операции	32±(52,3%)	35±(62,5%)

Длительность койко-дней составила в основной группе в среднем 8,5, в контрольной группе 9,5. Койко-дни соответствовали стандарту клинического протокола.

В клинической картине оперированных больных преобладали жалобы на боль и распирания в области правого подреберья и эпигастрия, отрыжка воздухом, неустойчивый стул, изжога, вздутие живота (Таблица 5).

Таблица 5. Клиническое течение после операции на 5-е сутки и через 6 месяцев.

(Table 5. Clinical course after surgery, on the 5th day and after 6 months).

Клиника	Основная группа (n=54)	Контрольная группа (n=56)	Основная группа (n=54)	Контрольная группа (n=56)
	Клиническое течение после операции.			
	На 5-е сутки		Через 6 месяцев	
Боль в правом подреберье	4 (7,4%)	8 (14,3%)	1 (1,9%)	7 (12,5%)
Боль в эпигастриальной области	7 (13%)	11 (19,6%)	3 (5,5%)	7 (12,5%)
Боль в левом подреберье	9 (16,6%)	10 (17,9%)	5 (9,3%)	9 (16%)
Без болевого синдрома	34 (63%)	27 (48,2%)	45 (83,3%)	33 (59%)
отрыжка	25 (44,6%)	24 (46,1%)	13 (24%)	15 (26,8%)
изжога	27 (48,2%)	25 (48%)	7 (12,9%)	8 (14,2%)
Неустойчивый стул	19 (33,9%)	18 (34,6%)	9 (16,6%)	9 (16,1%)
Вздутие живота	25 (44,6%)	17 (32,6%)	7 (12,9%)	9 (16,1%)

В раннем послеоперационном периоде болевой синдром в контрольной группе больных достоверно преобладал чем в основной группе больных $p > 0,03$.

В отдаленном периоде через 6 мес частота жалоб больных в контрольной группе достоверно превышала, чем у больных в основной группе $p > 0,04$ (Таблица 5).

При выписке из стационара со всеми больными проводилась беседа о дальнейшем режиме питания и на руки выдавали схему диеты стола №5, а также рекомендации медикаментозной терапии на амбулаторном уровне по схеме. При этом назначались таблетированные формы лекарственных препаратов, как патогенетическая терапия с целью правильной адаптации желудочно-кишечного тракта и панкреатобилирной системы при отсутствии резервуарной, концентрационной и моторной функции желчного пузыря после холецистэктомии.

Лекарственные препараты назначались следующим образом: миотропные спазмолитики по 1 капсуле 2 раза в день на 14-20 дней; ингибиторы протоновой помпы по 1 капсуле вечером 1 раз в день 14-20 дней. Вопрос о продолжении курсового лечения решался индивидуально после опроса больных с анализом их жалоб. Если имелись дискомфорт или даже болевой синдром в верхнем этаже брюшной полости, после контроля лабораторно-инструментального исследования больным еще на 10 дней продлевалось это лечение. Больные строго придерживались диеты стола №5 в течение 2-3 месяцев. Курсы диетотерапии и медикаментозной терапии назначались при показаниях периодически.

Качество жизни оценивали по опроснику MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form) для определения физической и психологической сфер здоровья, по

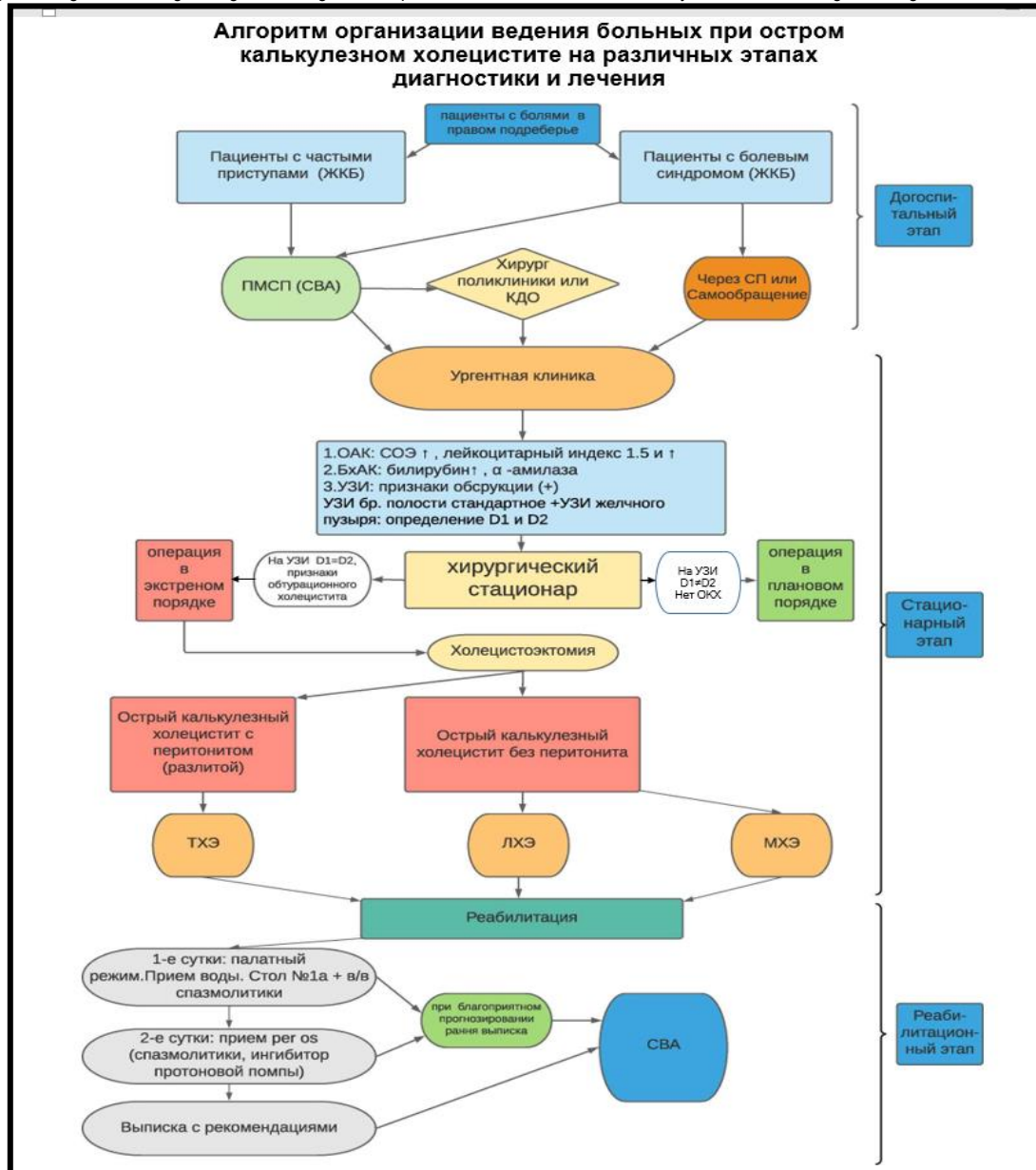
исследованию неспецифического качества жизни, вне зависимости от имеющегося заболевания. Клиническое течение в раннем и позднем послеоперационном периоде определялось с помощью специально нами разработанного опросника.

Алгоритм организации ведения больных при остром калькулезном холецистите на различных этапах диагностики и лечения

Анализируя результаты ретроспективного исследования, изучая результаты других исследователей и основываясь на литературные данные, в ходе исследования разработан алгоритм организации ведения больных при остром калькулезном холецистите на различных этапах диагностики и лечения (Рисунок 7). На который получено Авторское свидетельство РК № 17129 от «30» апреля 2021 года.

Рисунок 7. Алгоритм организации ведения больных при остром калькулезном холецистите на различных этапах диагностики и лечения

(Figure 7. Algorithm for organizing the management of patients with acute calculous cholecystitis at various stages of diagnosis and treatment).



Как мы уже видим, что пациенты с ЖКБ обращаются за медицинской помощью только тогда, когда появляется болевой синдром в верхней половине живота. Согласно представленной схеме алгоритма видно, пациенты сначала обращаются в ПМСП (СВА). Именно на этом этапе необходимо дифференцировать интенсивность, характер и локализацию болевого синдрома. Обычно многие пациенты самостоятельно принимают

спазмолитики, анальгетики и этим могут стереть клинику острого холецистита. Поэтому всех больных с болевым синдромом в верхней половине живота, а именно при интенсивно нарастающем болевом приступе в правом подреберье и больных с частыми приступами печеночной колики немедленно надо направлять в urgentную клинику без лабораторно-инструментального исследования. По материалу исследования, мы видим,

что многих пациентов направляют к гастроэнтерологу, и назначаются консервативное лечение, или же назначаются лабораторно-инструментальные обследования на следующие дни. Все это затягивает госпитализацию и продлевает предоперационный период при действительно имеющем остром процессе желчного пузыря.

Длительность заболевания играет не маловажную, даже основную роль в лечении и реабилитации пациентов. По алгоритму действия, пациенты могут обращаться не только через скорую помощь, но и самим в ургентную клинику.

На госпитальном этапе необходимо дифференцировать характер и локализацию болевого синдрома. Боль, четко локализованная в правом подреберье с иррадиацией в спину, по интенсивности нарастающая, по характеру распирающая и колющая, доказывают о наличие острого обтурационного процесса. Боль, в обоих подреберьях доказывает проблему сфинктера Одди. У 50-60% больных с ЖКБ встречаются дисфункция сфинктера Одди (ДСО).

Из инструментальных исследований самым простым и быстрым методом остается ультразвуковое исследование (УЗИ). Проводим ультразвуковое исследование брюшной полости и желчного пузыря (ЖП) согласно ранее разработанному нами «Способу ультразвуковой диагностики острого обтурационного калькулезного холецистита», на который получен патент РК № 32469 от 03.05.2016 года, заключающийся в том, что при УЗИ у больных наряду со стандартными замерами ЖП дополнительно производятся измерение двух диаметров D_1 и D_2 в максимальном поперечном сечении желчного пузыря.

При одинаковом диаметре $D_1=D_2$, и форме поперечного сечения ЖП соответствующей форме круга и при производимой компрессии, когда не меняется форма круга, а также имеется положительный эхографический симптом Мерфи, значит имеет место острого обтурационного калькулезного холецистита. Особое значение имеет толщина стенки ЖП с двух- или трехслойностью при воспалительном процессе, а также неравномерность и неоднородность его стенок, характерных для деструктивного процесса в ЖП. На хирургическом этапе, если доказано клинически, лабораторно-инструментально, о наличии острого процесса желчного пузыря (ЖП) даже без перитонита, то необходимо решить вопрос о быстрой хирургии-так называемая «Fast track surgery- FTS», без длительной предоперационной подготовки. Надо дать предпочтения к малоинвазивным технологиям оперативного вмешательства. Именно ранняя диагностика дает адекватно и правильно дифференцировать во время операции элементы пузырьного протока и печеночно-двенадцатиперстную связку. Правильная оценка и перевязка пузырьного протока с ликвидацией сфинктера Люткенса и Мириззи от системы сфинктерного механизма билиарной системы, уменьшает риск постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС).

При отсутствии признаков инфильтрата, ЖП с четкими контурами, нормальном холедохе нужно проводить лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ). В случае, когда ЖП с признаками инфильтрата, имеет

вид сморщенного ЖП с не четкими контурами или с расширением холедоха, нужно произвести малоинвазивную холецистэктомию минидоступом, в частности с применением универсального ранорасширителя с базовым набором инструментов или ранорасширителями типа «Лига-7». Конечно же, никто не отменял и показания к традиционным методам. К ним относятся: пациенты с длительным анамнезом заболевания, клиникой разлитого перитонита, на УЗИ признаки выраженного перивезикального воспалительного процесса.

За счет минимизации операционной травмы и сокращения времени во время оперативного вмешательства добивается раннее восстановление моторно-эвакуационной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и этим повышается эффективность реабилитации и сокращение сроков госпитализации.

На госпитальном этапе, послеоперационном периоде или этап реабилитации, с первых дней назначаются миотропные спазмолитики и ингибиторы протонной помпы. Как одни из патогенетической терапии при ДСО. Миотропными спазмолитиками регулируется спазм и функция работы сфинктера Одди. Ингибиторы протонной помпы контролирует секреторную функцию печени, поджелудочной железы и ДПК. На первые сутки больным можно назначить стол №1 и пероральный прием лекарственных препаратов, назначается дыхательная гимнастика и палатный режим. Кроме спазмолитика и ингибитора назначается ферменты при ферментативной недостаточности.

Пациентам при выписке рекомендуется и назначается диета, стол №5 и курс комплексной консервативной терапии на 14-20 дней. При назначении диеты необходимо объяснять правильное питание и режим приема пищи. Строго соблюдать по часовой прием спазмолитика и ингибитора протонной помпы. Ингибиторы назначаются вечером, для уменьшения секреторной функции в ночное время. Лечение должно быть патогенетической, а не симптоматической, без перерывов. Правильное ведение больных в послеоперационном периоде, дает адекватную адаптацию и работу билиарной системы и ЖКТ.

Обсуждение

Современный хирург в арсенале имеет три вида оперативного доступа: из традиционного доступа (срединного, косоуго подреберного), из минилапаротомного доступа и лапароскопического [10].

Во многих странах холецистэктомию проводят в амбулаторных условиях. К примеру в Великобритании в 80% случаев ЛХЭ проводится в стационарах однодневного пребывания, а также в стационарах краткосрочного пребывания[8].

Большим преимуществом обладают малоинвазивные оперативные вмешательства у которых цель минимизировать операционную рану, снизить интра- и послеоперационные осложнения, уменьшить длительности пребывания пациентов в стационаре и быстрее восстановление их здоровья. [7].

Изучая и анализируя, материалы исследования с 2016г. по 2020 г. хирургического и гастроэнтерологического отделений УГ НАО МУС, мы видим, что действительно с каждым годом увеличивается количество больных ЖКБ.

Ежегодно, больше 500 больным выполнялись операции. Больные поступают в основном по экстренным показаниям.

Соотношение нозологических форм холецистита между острым калькулезным холециститом и хроническим калькулезным холециститом примерно 80% к 20% наблюдается с 2016 по 2020 гг., например, за 2019 г. острый калькулезный холецистит составляет 451 (78,7%), хронический калькулезный холецистит 122 (21,3%) случая.

Также с каждым годом наблюдается рост больных с хроническим панкреатитом в гастроэнтерологическом отделении, это больные с проявлениями дисфункции сфинктера Одди (ДСО). У больных с панкреатитами 40-50% в анамнезе операция - холецистэктомия.

Возраст больных колебался от 18 лет до 90 лет. Пациенты трудоспособного возраста, т.е. от 18 лет до 60 лет, составляют 69,3%. При изучении эпидемиологии поздних обращений больных за медицинской помощью, их число доходило до 71 (64,5%).

Большинство больных желчнокаменной болезнью - 94 (87%) при поступлении в хирургическое отделение предъявляли жалобы на боль и распирающие в области правого подреберья. Боли в эпигастральной области отметили 63 (58,3%) больных, отрыжку воздухом - 33 (30,5%), неустойчивый стул - 25 (23,1%), изжогу 48 (44,4%), вздутие живота - 30 (27,7%) больных.

При ФГДС дуоденогастральный рефлюкс - наличие желчи в желудке, умеренный поверхностный рефлюкс-гастрит был выявлен у 78 (70,9%) пациентов.

Лейкопения, характерная для нашего региона, скорее всего связана с последствиями длительных взрывов на ядерном полигоне [4].

В основной группе, когда были доказаны признаки острого процесса в желчном пузыре клиническими и

лабораторно-инструментальными обследованиями, мы старались сократить предоперационный период. Больных оперировали сразу же после проведения кратковременной предоперационной подготовки до 24 часа. При этом также сократилось время оперативного вмешательства до 42,3±1,4 мин (Md=42,5, Q1-33,7, Q3-50).

В медицинской литературе редко встречаются работы определения качества жизни больных с ЖКБ до и после операции. Лишь в некоторых исследованиях были проведены работы по данному аспекту, что акцентируется по всем шкалам понижение качества жизни у пациентов с желчекаменной болезнью. И всё-таки, в данных исследованиях между собой сравнивали показатели разных опросников у пациентов с желчекаменной болезнью, без проведения сравнительных исследований со здоровыми людьми [3,7,2].

После холецистэктомии у оперированных больных, до 10 % случаев наблюдались боли в верхней области живота, это подтверждено учеными из Китая [11].

Результаты исследования качества жизни больных до операции, через 1, 6 месяцев представлены в таблице 6. При распределении групп для исследования как в основной, так и в контрольной группе показатели критериев (ФС, БС, ФР, Эн, ОЗ, СР, ЭС, ПЗ, ИПКЖ, ИПКЖ-ФЗ, ИПКЖ-ПЗ) качества жизни практически были равными, что нашло подтверждение при статистической обработке (P>0,05), и следует признать сопоставимыми между собой.

Критерии качества жизни в основной группе после операции через 1 месяц показывают высокие цифры, чем в контрольной группе. Отличительными критериями явились такие показатели как ФС, ОЗ, ЭС, ИПКЖ и ИПКЖ-ФС (P<0,05).

Таблица 6.

Сравнительная оценка показателей качества жизни больных до и через 1 и 6 месяцев после операции.

(Table 6. Comparative assessment of indicators of the quality of life of patients before and 1, 6 month after surgery).

Группа	Сроки наблюдения	Показатель в баллах (M±m)										
		ФР	ФС	БС	ОЗ	Эн	СР	ЭС	ПЗ	ИПКЖ	ИПКЖ-ФЗ	ИПКЖ-ПЗ
Основная	До операции	59,8±2,7	60,4±4,6	61,4±2,2	55,5±2,3	63,5±1,6	62,7±2,3	61,1±4,4	63,3±1,6	61,8±2,2	56,8±2,5	64,9±2,0
	Через 1 месяц	70,2±2,3	62,2±3,9	68,4±1,8	68,4±2,1	77,1±1,4	73,2±2,1	69,9±4,3	72,5±1,8	73,7±1,8	73,3±1,9	73,2±1,8
	P	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
Контрольная	До операции	60,4±2,6	57,4±3,6	63,5±2,0	57,1±1,9	63,7±1,5	61,8±1,8	57,2±3,8	62,9±1,7	61,4±1,6	59,5±1,7	63,2±1,8
	Через 1 месяц	68,6±2,5	62,0±2,9	63,4±1,6	65,0±2,5	71,6±1,5	70,4±1,8	67,4±3,2	70,5±1,7	66,3±2,5	62,5±2,5	70,2±1,7
	P	P<0,05	P<0,05	P<0,01	P>0,05	P>0,05	P<0,05	P<0,05	P>0,05	P<0,05	P>0,05	P<0,05
Основная	До операции	59,8±2,7	60,4±4,6	61,4±2,2	55,5±2,3	65,5±1,6	62,7±2,3	61,1±4,4	63,3±1,6	61,8±2,2	56,8±2,5	64,9±2,0
	Через 6 месяцев	81,5±2,5	81,7±2,5	88,3±2,4	85,2±2,2	81,0±1,3	82,3±2,1	83,6±2,8	82,0±1,2	83,5±1,7	84,7±1,9	82,2±1,6
	P	P<0,05	P<0,01	P<0,01	P<0,05	P>0,05	P<0,05	P<0,01	P>0,05	P<0,01	P<0,01	P<0,05
Контрольная	До операции	60,4±2,6	57,4±3,6	63,5±2,0	57,1±1,9	63,7±1,5	61,8±1,8	57,2±3,8	62,9±1,7	61,4±1,6	59,5±1,7	63,2±1,8
	Через 6 месяцев	80,2±2,9	79,7±3,6	82,8±2,4	80,9±2,1	79,9±1,7	79,9±1,9	81,2±3,6	80,1±1,7	80,7±2,2	83,3±2,2	80,2±2,2
	P	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P>0,05	P>0,05	P<0,05	P<0,01	P>0,05	P<0,01	P<0,01	P<0,05

По сравнению с основной группой через 1 месяц в контрольной группе наблюдается снижение показателей ($P<0,05$) как ФР, БС, СР, ИПКЖ, ИПКЖ-ФЗ, особое изменение такой критерий, как БС, наиболее значительное ($P<0,01$). Интегральный показатель в основной группе в ранние сроки после холецистэктомии повысился, а в контрольной группе стал достоверно более низким за счет ФС, БС и ЭС ($P<0,05$).

Исследование показывает, что показатели качества жизни спустя 6 месяцев после операции по многим критериям в основной группе оказались более высокими, чем во второй группе. Достоверными различия были у таких показателей как ФР, ФС, ЭС, ИПКЖ, ИПКЖ-ФЗ, ИПКЖ-ПЗ ($P<0,05$).

В основной группе такие критерии как ФР, ОЗ, СР, ФС, БС, ЭС, ИПКЖ, ИПКЖ-ФЗ, ИПКЖ-ПЗ спустя 6 месяцев после операции стали достоверно более высокими по сравнению с дооперационным периодом. Наиболее значительно выросли показатели ФС, БС, ЭС, ИПКЖ и ИПКЖ-ФЗ ($P<0,01$). В контрольной группе также имелся рост всех показателей КЖ. Статистически значимым было увеличение таких показателей как ФР, ФС, БС, ЭС, СР, ИПКЖ, ИПКЖ-ФЗ, ИПКЖ-ПЗ, из них ФР, ФС, БС, ЭС, ИПКЖ и ИПКЖ-ФЗ выросли наиболее значительно ($P<0,01$). Такие критерии КЖ как ОЗ, Эн, ПЗ на данном сроке наблюдения также повысились, однако статистического подтверждения этому не было найдено ($P>0,05$). Величина ИПКЖ за описываемый временной промежуток в основной группе увеличилась с $61,8\pm 2,2$ баллов перед операцией до $83,5\pm 1,7$ баллов после нее ($P<0,01$). В контрольной группе больных также произошло увеличение ИПКЖ соответственно с $61,4\pm 1,6$ до $80,7\pm 2,2$, что также признано статистически достоверным ($P<0,01$).

Величины ИПКЖ в основной группе выросли с $61,8\pm 2,2$ баллов в дооперационном периоде до $83,5\pm 2,1$ баллов через 6 месяцев после операции ($P<0,01$), в контрольной группе – соответственно с $61,4\pm 1,6$ до $81,7\pm 1,9$ баллов ($P<0,01$), т.е. статистически достоверный рост этих показателей отмечен в обеих группах.

Важно подчеркнуть, что по полученным данным, улучшение качества жизни у оперированных больных основной группы наступало заметно быстрее, чем у пациентов контрольной группы. На протяжении 6 месяцев послеоперационного периода пациенты основной группы оценивали качество своей жизни более высоко, чем пациенты контрольной группы, что является одним из весомых аргументов в пользу применения ранней и ускоренной, послеоперационной реабилитации больных.

Приведенные данные свидетельствуют о положительном влиянии своевременной диагностики, лечения и реабилитации на качество жизни оперированных больных. Это влияние было наиболее заметным, четким и достоверно более выраженным спустя 1 и 6 месяцев после операции.

Выводы:

1. Разработанный и апробированный алгоритм организации ведения больных при остром калькулезном холецистите на различных этапах диагностики для определения дальнейшей хирургической тактики лечения с последующим наблюдением в условиях

ПМСП позволяет, сократить длительность предоперационной подготовки до 24 часов (в основной группе была у 43 (79,6%) пациентов, более 24 часов - у 11 (20,4%); в контрольной группе длительность до 24 часов была - у 29 (51,8%), более 24 часов - 27 (48,2%) пациентов), а также сократить время оперативного вмешательства до $42,3\pm 1,4$ мин ($Md=42,5$, $Q1=33,7$, $Q3=50$).

2. На протяжении 6 месяцев послеоперационного периода пациенты основной группы оценивали качество своей жизни более высоко, чем пациенты контрольной группы, что является одним из весомых аргументов в пользу применения ранней и ускоренной, послеоперационной реабилитации больных. Приведенные данные свидетельствуют о положительном влиянии своевременной диагностики, лечения и реабилитации на качество жизни оперированных больных.

***Конфликт интересов** не заявлен. Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования и написании данной статьи. Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Ахметов А.Ж., Йошихиро Носо, Абдрахманов С.Т. и Масалов А.Е. проводили поиск литературных данных и их обработку. Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Ахметов А.Ж., Әуенов М.Ә., Тайбуров Р.К., Абдрахманов С.Т., Жусупов С.М., Масалова Ж.А., и Жамалдинов Р.Ф., проводили выборку больных и их оперативное лечение, а также принимали участие в разработке плана статьи, редактировании текста и утверждении окончательного варианта статьи. Конфликтов интересов не заявлено.*

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. Акбаров М.М., Курбаниязов З.Б., Рахманов К.Э. Совершенствование хирургического лечения больных со свежими повреждениями магистральных желчных протоков // Шпитальна хірургія. 2014. № 4. С. 39-44.

2. Ли И.И., Ибадильдин А.С., Курмаев И.Т. Организация хирургической помощи в многопрофильном стационаре // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2010. № 4. С. 39-44.

3. Парценьяк С.А. Вегетативные дисфункции (вегетозы) в клинике внутренних болезней у лиц молодого возраста: методология диагностики и лечения: дис. д-ра мед. Наук. СПб., 1996. - 391 с.

4. Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. М.: ВЕДИ, 2003. 128 с.

5. Савельев В.С., Магомедов М.С., Ревякин В.И. и др. Влияние операции холецистэктомии на моторику органов желудочно-кишечного тракта // Эндоскопическая хирургия. 2007. Т.13, № 3. С. 32-38.

6. Стяжкина С.Н., Валинуров А.А., Шабардин А.М., Аюпов А.И. Результаты анализа особенностей диагностики и хирургического лечения острого и хронического калькулезного холецистита // Электронный научно-образовательный вестник

«Здоровье и образование в XXI веке». 2016. Том. 18. №2. С. 129-131.

7. Alexander H.C., Bartlett A.S., Wells C.I., [et al.] Reporting of complications after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review // *HPB (Oxford)*. 2018. Apr. 9. pii: S1365-182X (18)30779-2. doi: 10.1016/j.hpb.2018.03.004.

8. Curtis N.J., Robinson P.D., Carty N.J. Single hospital visit elective day-case laparoscopic cholecystectomy without prior outpatient attendance // *Surg. Endosc.* 2017. Vol.31, №9. P. 3574-80. doi: 10.1007/s00464-016-5387-7.

9. Hermann M., Gschwandtner E., Schneider M., Handgriff L., Prommegger R. Modern thyroid surgery - the surgeon's endocrine-surgical understanding and his responsibility for the extent of surgery and complication rate. *Wien Med Wochenschr.* 2020 Nov;170(15-16):379-391. doi: 10.1007/s10354-020-00750-5.]

10. Kim S.S., Donahue T.R. Laparoscopic Cholecystectomy // *JAMA*. 2018. Vol. 319, № 17. P. 1834. doi: 10.1001/jama.2018.3438.

11. Zhang J., Lu Q., Ren Y.F. [et al.] Factors relevant to persistent upper abdominal pain after cholecystectomy // *HPB (Oxford)*. 2017. Vol. 19, № 7. P. 629-637. doi: 10.1016/j.hpb.2017.04.003.

References: [1-6]

1. Akbarov M.M., Kurbanijazov Z.B., Rahmanov K.Je. Sovershenstvovanie khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh so svezhimi povrezhdeniyami magistral'nykh zhelchnykh protokov [Improving the surgical treatment of patients with fresh injuries of the main bile ducts]. *Shpital'na khirurgiya [Hospital surgery]*. 2014. № 4. pp. 39-44. [In Russian]

2. Li I.I., Ibadil'din A.S., Kurmaev I.T. Organizatsiya khirurgicheskoi pomoshhi v mnogoprofil'nom stacionare [Organization of surgical care in a multidisciplinary hospital]. *Vestnik Kazahskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of the Kazakh National Medical University]*. 2010. № 4. pp. 39-44. [In Russian]

3. Parcenjak S.A. *Vegetativnye disfunktsii (vegetozy) v klinike vnutrennikh boleznei u lits molodogo vozrasta: metodologiya diagnostiki i lecheniya* [Vegetative dysfunctions (vegetosis) in the clinic of internal diseases in young people: methodology for diagnosis and treatment]: dis. d-ra med. Nauk. SPb., 1996. - 391 p. [In Russian]

4. Petuhov V.A. *Zhelchnokamennaya bolezni' i sindrom narushennogo pishhevareniya* [Cholelithiasis and maldigestion syndrome]. M.: VEDI, 2003. 128 p. [In Russian]

5. Savell'ev V.S., Magomedov M.S., Revjakin V.I. [i dr.] Vliyanie operatsii kholetsistektomii na motoriku organov zheludochno-kishechnogo trakta [The effect of cholecystectomy on the motility of the gastrointestinal tract]. *Endoskopicheskaya khirurgiya [Endoscopic surgery]*. 2007. T.13, № 3. pp. 32-38. [In Russian]

6. Stjzhkina S.N., Valinurov A.A., Shabardin A.M., Ajupov A.I. Rezul'taty analiza osobennostei diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya ostrogo i khronicheskogo kal'kuleznogo kholecistita [The results of the analysis of the features of diagnosis and surgical treatment of acute and chronic calculous cholecystitis]. *Elektronnyi nauchno-obrazovatel'nyi vestnik «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»* [Electronic scientific and educational bulletin "Health and education in the XXI century"]. 2016. Tom. 18. №2. pp. 129-131. [In Russian]

Контактная информация:

Абдахманов Саматбек Турысбекович – MD, PhD доктор, ассистент кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Ибраева, 181 кв. 25.

e-mail: dr.samatbek@mail.ru

Тел.: +77076613278

Received: 03 August 2022 / Accepted: 17 October 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.016

UDC 614.2

ANALYSIS OF THE NEEDS FOR ORTHODONTIC TREATMENT OF CHILDREN FROM SOCIALLY VULNERABLE GROUPS OF ALMATY AND ALMATY REGION

Kenzhesh R. Dosmatova^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0001-6113-000X>

Gulbanu T. Dosberdiyeva⁴, <https://orcid.org/0000-0002-2560-6370>

Kobeyzin D. Altynbekov², <https://orcid.org/0000-0002-4549-5268>

Kural K. Kurakbayev¹, <https://orcid.org/0000-0002-8117-6846>

Igor V. Tokarevitch³, <https://orcid.org/0000-0003-2855-5975>

Zhanagul I. Rysbayeva⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5542-0684>

Natalya E. Glushkova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

¹ Kazakhstan's medical university «Higher School of Public Health KSPH», Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Kazakh national medical university named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan;

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

⁴ al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction: The most important criterion for children's and adolescents' dental health condition is the prevalence of dental anomalies (DA) which are accompanied by psychosocial disorders in children. It is relevant to study the need for DA treatment with the help of DAI (Dental Aesthetic Index).

The purpose of the study was to assess the need for orthodontic treatment of orphans in Almaty and Almaty region.

Methods: 461 Almaty and Almaty region residents aged 12-18 years old were examined, including 144 teenagers aged 11-12 years old, 82 teenagers aged 14-15 years old and 235 children of senior school teenagers aged 17-18 years old. The severity of DA was determined with the help of DAI.

Results: Most often, the examined patients had crowding of teeth and lower jaw deviations with increasing frequency by age. In the absolute majority of the surveyed, the DAI was below 25%: in 64% of adolescents aged 11-12, in 78.0% of the surveyed aged 14-15, and equally often in 17-18-year-olds. In 30% of children aged 11-12 years, the value of the indicator was 26-30% - there were obvious violations in the dentoalveolar system, which required orthodontic treatment. The proportion of such children in the group of 14-15 years old was lower - 18.0%, among older students - 14.0%.

The DAI value at the level of 31-35 was detected in 4% of children aged 14-15 years and in 6% of 17-18 years old, in the group of 11-12 years old - none was detected. With age, the value of the indicator in girls tended to decrease. The proportion of boys with a DAI value over 31 in the group of 11-12 years old was 10.0%, then at 14-15 years old - 6.7%, and in 17-18 years old it increased, summing to a total of 23.5%, of which 17.7% DAI was in the range of 31-35, 5.8% - over 36 (extremely high need for orthodontic intervention).

Conclusions: A high prevalence of DA among adolescents from Almaty and Almaty region coming from socially unprotected groups was revealed. Up to 30% of 12-year-olds and 32% of 18-year-olds of the examined children need orthodontic care.

Keywords: *dentoalveolar anomalies, orthodontic treatment, adolescents, crowding of teeth, interdental spaces.*

Резюме

АНАЛИЗ ПОТРЕБНОСТИ В ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ ИЗ СОЦИАЛЬНО НЕЗАЩИЩЁННЫХ ГРУПП Г. АЛМАТЫ И АЛМАТИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Кенжеш Р. Досматова^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0001-6113-000X>

Гулбану Т. Досбердиева⁴, <https://orcid.org/0000-0002-2560-6370>

Кобейзин Д. Алтынбеков², <https://orcid.org/0000-0002-4549-5268>

Курал К. Куракбаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-8117-6846>

Игорь В. Токаревич³, <https://orcid.org/0000-0003-2855-5975>

Жанагул И. Рысбаева⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5542-0684>

Наталья Е. Глушкова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

¹Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

²Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан;

³Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь;

⁴Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан.

Введение: Важнейшим критерием состояния стоматологического здоровья детей и подростков является распространенность зубочелюстных аномалий (ЗЧА), которые сопровождаются психосоциальными нарушениями у детей. Актуальным является изучение нуждаемости в лечении ЗЧА с помощью индекса DAI (Dental Aesthetic Index).

Цель исследования - оценка необходимости проведения ортодонтического лечения детей-сирот в г. Алматы и в Алматинской области.

Методы: Обследован 461 житель города Алматы и Алматинской области в возрастной группе 12-18 лет, в том числе 144 ребенка в подростковом возрасте 11-12 лет, 82 ребенка в подростковом возрасте 14-15 лет и 235 детей старшего школьного возраста 17-18 лет. Степень выраженности ЗЧА определяли с помощью индекса DAI.

Результаты: Чаще всего у обследуемых отмечались скученность зубов и отклонения нижней челюсти, их частота увеличивалась с возрастом. У абсолютного большинства обследуемых величина индекса DAI была ниже 25%: у 64% подростков 11-12 лет, у 78,0% обследуемых 14-15 лет, и столь же часто и 17-18-летних. У 30% детей 11-12 лет значение показателя составило 26-30% - наблюдались явные нарушения в зубочелюстной системе, что требовало проведения ортодонтического лечения. Доля таких детей в группе 14-15 лет была ниже - 18,0%, среди старших школьников - 14,0%.

Значение DAI на уровне 31-35 было выявлено у 4% детей в возрасте 14-15 лет и в 6% случаях у обследуемых 17-18 лет, в группе 11-12 лет - ни у кого не выявлено. С возрастом величина показателя у девочек имела тенденцию к снижению. Доля мальчиков с величиной DAI свыше 31 в группе 11-12 лет составила 10,0%, затем в 14-15 лет - 6,7%, а у 17-18 летних возросла, составила в сумме 23,5%, из них у 17,7% DAI был в диапазоне 31-35, у 5,8% - свыше 36 (крайне высокая нуждаемость в ортодонтическом вмешательстве).

Выводы: Показана высокая распространенность ЗЧА у подростков города Алматы и Алматинской области из социально незащищенных групп. До 30% 12-летних и 32% 18-летних детей обследованных детей нуждаются в оказании ортодонтической помощи.

Ключевые слова: зубочелюстные аномалии, ортодонтическое лечение, подростки, скученность зубов, межзубные промежутки.

Түйіндеме

АЛМАТЫ ҚАЛАСЫ ЖӘНЕ АЛМАТЫ ОБЛЫСЫ БОЙЫНША ЭЛЕУМЕТТІК ОСАЛ ТОПТАРДАҒЫ БАЛАЛАРҒА ОРТОДОНТИЯЛЫҚ ЕМ ҚАЖЕТТІЛІГІН ТАЛДАУ

Кенжеш Р. Досматова^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0001-6113-000X>

Гулбану Т. Досбердиева⁴, <https://orcid.org/0000-0002-2560-6370>

Кобейсин Д. Алтынбеков², <https://orcid.org/0000-0002-4549-5268>

Курал К. Куракбаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-8117-6846>

Игорь В. Токарев³, <https://orcid.org/0000-0003-2855-5975>

Жанагул И. Рысбаева⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5542-0684>

Наталья Е. Глушкова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

¹ "Қоғамдық денсаулық сақтаудың жоғары мектебі" Қазақстан медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ Беларусь мемлекеттік медицина университеті, Минск қ., Беларусь Республикасы;

⁴ Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Балалар мен жасөспірімдердің стоматологиялық денсаулығының маңызды көрсеткішінің бірі болып тіс-жақ аномалияларының (ТЖА) таралуы болып табылады, олар балалардағы психоэлеуметтік бұзылыстармен қатар жүреді. DAI (Dental Estetic Index) индексінің көмегімен ТЖА емдеу қажеттілігін зерттеу өзекті мәселе болып табылады.

Зерттеу мақсаты – Алматы қаласы мен Алматы облысындағы жетім балаларға ортодонтиялық ем жүргізу қажеттілігін бағалау.

Зерттеу әдістері: Алматы қаласы мен Алматы облысының 12-18 жас аралығындағы 461 тұрғыны, сонымен қатар 144 жасөспірім 11-12 жас шамасында, 82 жасөспірім 14-15 жас шамасында және 235 ересек 17-18 жас шамасындағы мектеп жасындағы балалар зерттелген. ТЖА-ның ауырлық дәрежесі DAI индексі арқылы анықталды.

Нәтижелер: Көбінесе тексерілген зерттенушілерде тістердің жиырылуы мен төменгі жақ ауытқулары байқалды, олардың жиілігі жасына қарай артқан. Зерттеуге қатысқандардың абсолютті көпшілігінде DAI индексінің көлемі 25%-дан төмен болған: 11-12 жас аралығындағы жасөспірімдердің 64%-да, 14-15 жас аралығындағы зерттеуге

қатысқандардың 78,0%-да және 17-18 жас аралығындағы жасөспірімдерде дәл сондай жиілікпен кездескен. 11-12 жас аралығындағы балалардың 30% -ында көрсеткіш мәні 26-30% құрады – бұл жерде ортодонтиялық ем жүргізуді қажет ететін тіс-жақ аномалияларының айқын бұзылыстары бар екендігі анықталған. 14-15 жас тобындағы мұндай балалардың үлесі төменірек болды - 18,0%, жоғарғы буын мектеп оқушылары арасында - 14,0%.

DAI мәні 31-35 деңгейінде 14-15 жас шамасындағы балалардың 4% -ында және зерттелген 17-18 жас аралығындағы балалардың - 6% жағдайында анықталған, 11-12 жас аралығындағы топта анықталған жоқ. Жасы ұлғайған сайын қыздарда көрсеткіш мәнінің төмендеу үрдісі байқалған. 11-12 жас тобындағы 31-ден жоғары DAI көрсеткіші бар ұлдардың үлесі 10,0%, одан кейін 14-15 жас аралығында - 6,7%, ал 17-18 жастағыларда өскен, барлығы 23,5%-ды құрады, олардың ішінде 17,7%-ында DAI 31-35 диапазонында болды, 5,8%ында - 36-дан жоғары (ортодонтиялық емге өте жоғары қажеттілік) көрсеткен.

Қорытынды: Алматы қаласы мен Алматы облысының жасөспірімдерінің әлеуметтік қорғалмаған топтарының арасында ТЖА-ның жоғары таралуы көрсетілген. Тексерілген балалардың ішінде, 12 жастағылардың 30%-ы және 18 жастағылардың 32% -ы ортодонтиялық көмекті қажет етеді.

Түйінді сөздер: тіс-жақ аномалиялары, ортодонтиялық ем, жасөспірімдер, тістердің жиырылып орналасуы, тіс аралық кеңістіктер

Bibliographic citation:

Dosmatova K.R., Dosberdiyeva G.T., Altynbekov K.D., Kurakbayev K.K., Tokarevitch I.V., Rysbayeva Zh.I., Glushkova N.E. Analysis of the needs for orthodontic treatment of children from socially vulnerable groups of Almaty and Almaty region // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 126-133. doi 10.34689/SH.2022.24.5.016

Досматова К.Р., Досбердиева Г.Т., Алтынбеков К.Д., Куракбаев К.К., Токаревич И.В., Рысбаева Ж.И., Глушкова Н.Е. Анализ потребности в ортодонтическом лечении детей из социально незащищённых групп г. Алматы и Алматинской области // *Наука и здравоохранение*. 2022. 5(Т.24). С. 126-133. doi 10.34689/SH.2022.24.5.016

Досматова К.Р., Досбердиева Г.Т., Алтынбеков К.Д., Куракбаев К.К., Токаревич И.В., Рысбаева Ж.И., Глушкова Н.Е. Алматы қаласы және Алматы облысы бойынша әлеуметтік осал топтардағы балаларға ортодонтиялық ем қажеттілігін талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 5(Т.24). Б. 126-133. doi 10.34689/SH.2022.24.5.016

Introduction

Currently, many experts believe that one of the most significant criteria for the dental health's state of children and adolescents is the prevalence of dental anomalies (DA) [8,9,1,2]. According to the literature, dental anomalies are widespread among adolescents in various countries and regions [9,1,6]. These include anomalies in the dentition, anomalies in the shape of the dentition, anomalies in the number, shape of individual teeth, anomalies in the hard and soft tissues of the oral cavity.

It has been established that almost every second child under the age of 14 and every third adult needs orthodontic treatment [17,12,6], while the results of epidemiological studies indicate a trend towards an increase in the incidence of orthodontic pathology in adults and children [1,12,3,13,15].

In the structure of dentoalveolar anomalies, there is an increase in the proportion of occlusion disorders, often combinations of general somatic pathology with malocclusion are detected, which determines the need for an interdisciplinary study of the problem under consideration, in particular, a comprehensive examination and the choice of individual tactics when planning orthodontic treatment [6,3].

Anomalies of the bite are characterized by misalignment of teeth and dentoalveolar inconsistencies. Their high prevalence among children is often combined with impaired quality of life in children, which was shown in a number of studies using special indices [5,11,16,19]. At the same time, it has been demonstrated that in children and adolescents, dentoalveolar anomalies are often accompanied by dissatisfaction with their own appearance and psychosocial disorders, affecting self-esteem and perception of children in society [18,10]. At the same time, it should be taken into account that children aged 11-12 years old are going

through a critical period in their lives, when appearance becomes very important for their peers' perception and self-esteem. During this period, the social life of adolescents becomes more intense, appearance affects the development of social ties, their peers consider physically attractive people to be more friendly, interesting and sociable [18]. In this regard, adolescents with unsatisfactory dental aesthetics experience great difficulties in social life, being in a more disadvantaged position compared to children who do not have such problems. [11,10].

Previously, the indication for orthodontic treatment was to determine the type of occlusion and disocclusion of the dentition: mesial, distal, open, deep and cross. Currently, the Dental Aesthetic Index (DAI) recommended by World Health Organization (WHO) is used in orthodontics. DAI was introduced in 1986 at the Iowa State University College of Medicine. Specialists of the WHO consider DAI as a cross-cultural indicator that can be used when examining various ethnic groups [7, 14].

The purpose of the study was to assess the need for orthodontic treatment of orphans in Almaty and Almaty region.

Materials and methods. 461 residents of Almaty city and Almaty region in the age group of 12-18 years old were examined, including 144 children in adolescence 11-12 years old (58 boys and 86 girls), 82 children in adolescence 14-15 years old (32 boys and 50 girls) and 235 children of senior school age 17-18 years old, including 120 boys and 115 girls.

The severity of dentoalveolar anomalies was determined using the DAI (Dental Aesthetic Index), proposed in 1986 at the Medical College of the University of Iowa.

DAI values were calculated according to the formula recommended by WHO:

$$DAI=(A\cdot 6)+B+C+(D\cdot 3)+E+F+(G\cdot 3)+(H\cdot 4)+(I\cdot 3)+13,$$

where: A - missing teeth, B - crowding, C - trema, D - diastema, E - maximum anterior deviation in the upper jaw, F - maximum anterior deviation in the lower jaw, G - anteromandibular overlap, H - vertical anterior gap, I - anteroposterior ratio of molars, 13 - constant.

Depending on the DAI value, patients were divided into 4 groups: no need for treatment (DAI < 25); selective treatment (26 ≤ DAI ≤ 30); treatment recommended (31 ≤ DAI ≤ 35); mandatory treatment (DAI ≥ 36). Thus, if the DAI value ≥ 26, the patient was considered in need of orthodontic treatment.

Statistical data processing was carried out using the computer software STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, USA). Intergroup comparisons for categorical parameters were performed using the chi-square test.

Results. The analysis of the frequency of dentoalveolar anomalies' detection in the examined children showed that most often they had crowding of teeth – in 55.4% of children in the age group of 11-12 years, in 33.0% of the examined group of 14-15 years and in 39.4% of the examined senior school age (Figure 1). At the same time, the value of the indicator in the group of 14-15-year-old was statistically significantly lower (p<0.05) than in the group of children aged 11-12.

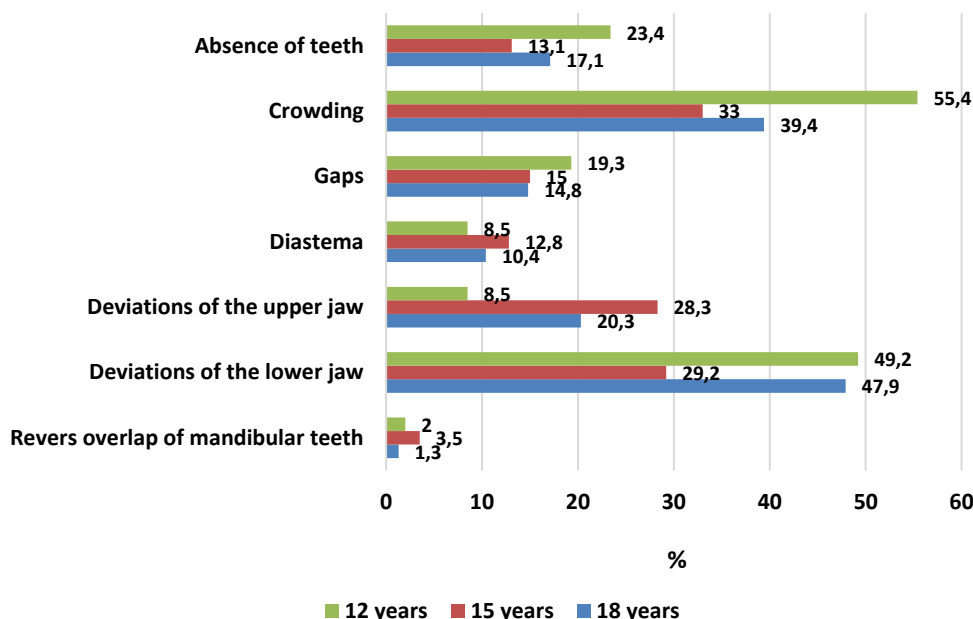


Figure 1. The overall frequency of detection of dentoalveolar anomalies in adolescents and senior school age children (%)

Deviations of the lower jaw were also often detected – in 49.2% and 47.9% of cases in the age groups of 11-12 and 17-18 years, respectively. At the same time, in adolescents aged 14-15, this anomaly was detected less frequently – in 29.2% of the subjects.

Attention was drawn to a statistically significant (p<0.05) increase with age in the frequency of detection of deviations of the upper jaw from 8.5% in the group of adolescents aged

11-12 to 28.3% and 20.3%, respectively, in the groups of subjects aged 14-15 and 17-18 years old. Missing teeth and gaps were slightly more common in the younger age group. At the same time, there were no statistically significant intergroup differences depending on age for most indicators.

The assessment of the values of these indicators did not reveal statistically significant intergroup differences depending on the gender of the subjects (Table 1).

Table 1.

The frequency of detection of dentoalveolar anomalies detection in adolescents and children of senior school age, female and male (%).

Indicators	11-12 years		14-15 years		17-18 years	
	Girls (n=86)	Boys (n=58)	Girls (n=50)	Boys (n=32)	Girls (n=115)	Boys (n=120)
1. Absence of teeth (%)	21,2	25,0	14,2	12,0	20,0	14,2
2. Crowding (%)	52,1	58,7	35,0*	31,0*	41,0	37,7
3. Gaps (%)	17,3	21,2	12,6	17,4	13,4	16,2
4. Diastema (%)	6,7	10,3	13,3	12,3	9,0	11,9
5. Deviations of the upper jaw (%)	9,2	7,8	13,2	15,1	19,3*	21,2*
6. Deviations of the lower jaw (%)	40,5	57,8	24,8	33,5	47,0	48,8
7. Reverse overlap of mandibular teeth (%)	2,3	1,7	4,0	3,1	1,7	0,8
8. Front vertical slot (%)	-	-	-	-	-	-

Примечание: * - различия статистически значимы (p<0,05) по сравнению со значением показателя в группе 11-12 лет по критерию χ² (хи-квадрат).

At the same time, both in boys and girls, there was a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in the frequency of crowding of teeth at the age of 14-15 years compared to similar values in the age group of 11-12 years, as well as an increase ($p < 0, 05$) the frequency of manifestation of such a sign as deviations of the upper jaw in the age group of 17-18 years compared with the corresponding levels in 11-12 year old children.

The analysis of various characteristics of crowding of teeth in the examined children showed that most often they had crowding of the lower dentition, crowding of the dentition in both segments and the presence of interdental spaces of the upper dentition (Figure 2). At the same time, there were no significant age-related dynamics and statistically significant intergroup differences depending on age in terms of the characteristics of crowding of the dentition and interdental spaces.

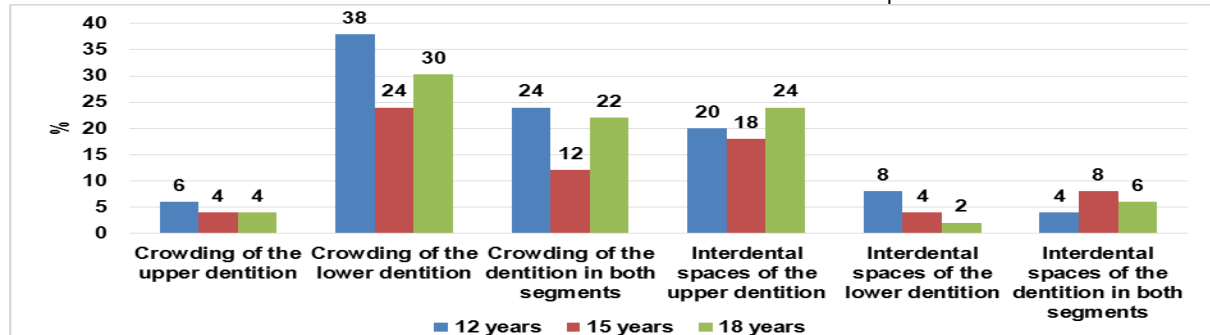


Figure 2. Characteristics of teeth crowding and interdental spaces in adolescents and older children of female and male gender (%).

The study of the features of crowding of teeth depending on the sex of the examined children showed that cases of crowding of the upper dentition were observed only in girls (Table 2). The crowding of the lower dentition and crowding in both segments did not significantly differ in

frequency in the groups of the examined, except that in the group of 14-15-year-old girls the frequency of crowding of the dentition in both segments was significantly (2-3 times) higher ($p < 0.05$) than in boys, as well as in comparison with the corresponding indicator in other age groups of girls.

Table 2.

Characteristics of teeth crowding and interdental spaces in general samples of adolescents and senior school age children (%).

Indicators	11-12 years		14-15 years		17-18 years	
	Girls (n=86)	Boys (n=58)	Girls (n=50)	Boys (n=32)	Girls (n=115)	Boys (n=120)
1. Crowding of the upper dentition (%)	10,0	-	6,7	-	6,1	-
2. Crowding of the lower dentition (%)	36,7	40,0	26,7	20,1	36,4	23,5
3. Crowding of the dentition in both segments (%)	26,7	20,0	67,0*	20,0	18,2#	24,4
4. Interdental spaces of the upper dentition (%)	13,3	30,0	16,7	20,0	24,4	23,5
5. Interdental spaces of the lower dentition (%)	6,7	10,0	6,7	-	3,0	-
6. Interdental spaces of the dentition in both segments (%)	-	10,0	3,3	15,0	3,0	11,8

Примечание:

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению со значением показателя в группе 11-12 лет по критерию χ^2 (хи-квадрат)

- различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению со значением показателя в группе 14-15 лет по критерию χ^2 (хи-квадрат)

There were no significant age-related dynamics and statistically significant intergroup differences depending on age in terms of the characteristics of crowding of the dentition and interdental spaces.

Comparison of the characteristics of interdental spaces showed that, in general, in groups of 11-12 and 14-15 years old, they were more common in groups of boys than girls, while in the group of 17-18 year olds, the overall frequency of their detection did not differ significantly.

The study of the size of the maxillary overlap did not reveal significant differences in the groups of the examined, depending on the age of the children (Figure 3).

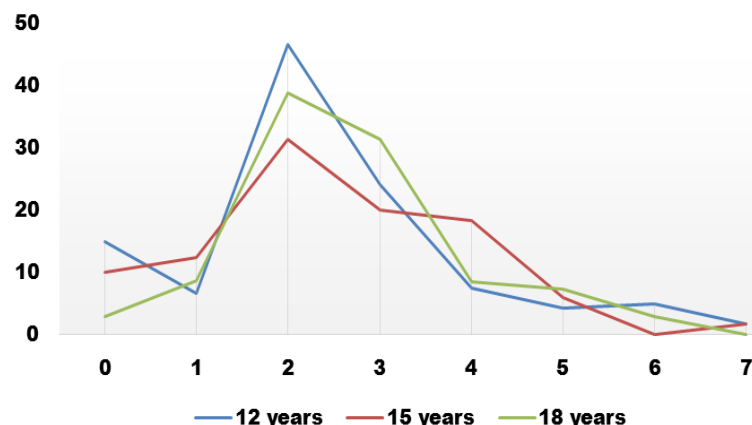


Figure 3. Distribution of subjects in general samples by the size of the maxillary overlap (%).

The assessment of the distribution of children by the size of the maxillary overlap, depending on gender, showed that in 15% and 20% of boys in the age groups of 11-12 and 14-15 years, respectively, the value of this indicator was 0 (Table 3). At the same time, among girls, such cases were detected only in the age group of 17-18 years, the

value of the indicator was 3.0%. However, among girls of all age groups, there were more of those surveyed with minimal levels of this indicator (1-2 mm) than among boys. However, there were no statistically significant differences in the size of the maxillary overlap depending on the sex of the children.

Table 3.

Distribution of subjects depending on gender according to the size of the maxillary overlap (%).

The value of the maxillary overlap, mm	11-12 years		14-15 years		17-18 years	
	Girls (n=86)	Boys (n=58)	Girls (n=50)	Boys (n=32)	Girls (n=115)	Boys (n=120)
0 mm	-	15,0	-	20,0	3,0	-
1 mm	6,7	-	20,0	5,0	6,1	11,2
2 mm	53,3	40,0	43,0	20,0	42,4	35,3
3 mm	23,3	25,0	10,0	30,0	33,3	29,4
4 mm	10,0	5,0	16,7	20,0	12,1	5,8
5 mm	3,3	5,0	6,7	5,0	3,0	11,7
6 mm	-	10,0	-	-	-	5,8
7 mm	3,3	-	3,3	-	-	-

The assessment of the distribution of the subjects according to the value of the DAI index showed that in the absolute majority of them the value of this indicator was below 25%: in 64% of adolescents aged 11-12, in 78.0% of the subjects aged 14-15, and just as often in the subjects of

high school students. age (Figure 4). That is, in these adolescents and older schoolchildren, violations were either absent or were minor and did not require orthodontic intervention.

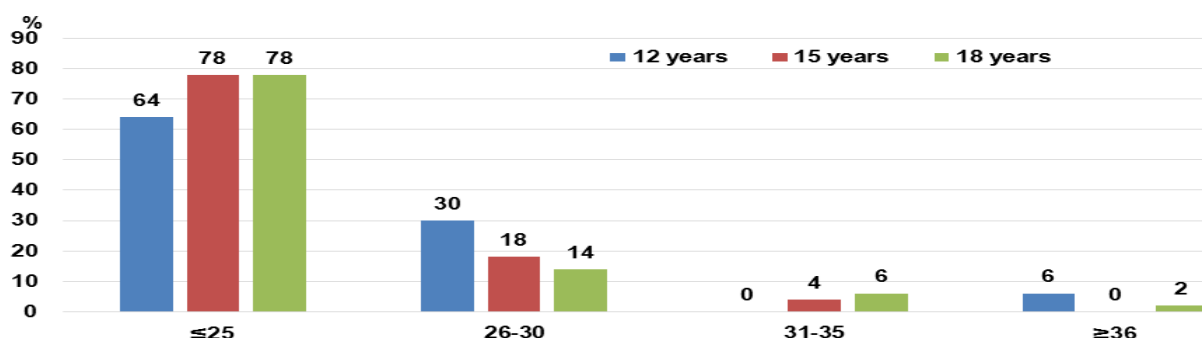


Figure 4. Distribution of subjects in general samples by the value of total value of DAI index (%).

In 30% of children in the age group of 11-12 years, the value of the indicator was at the level of 26-30%, therefore, they had obvious disorders in the dentoalveolar system, which required selective orthodontic treatment. The proportion of such children in the group of 14-15 years old was lower - 18.0%, and among older students the value of the indicator was 14.0% and was statistically significantly less (p<0.05) than in the younger age group.

The value of the DAI index at the level of 31-35 was found in 4% of children aged 14-15 years and in 6% of cases in the examined 17-18 years old, while in the younger age group no one had a value of this indicator in this range. At the same time, in 6.0% of children aged 11-12 years, the DAI level exceeded 6.0%, which indicated an extreme need

for orthodontic treatment. There were no such cases in the group of 14-15-year-old, in the older age group the proportion of such subjects was 2.0%.

An analysis of the distribution of children by levels of the DAI index depending on gender showed that the need for orthodontic treatment was more marked in boys of all age groups (Table 4).

With age, the value of this indicator in girls tended to decrease. Thus, in the group of 14-15-year-old girls, the proportion of persons with a DAI level of less than 25 was 83.3%, with a level of 26-30 - 10.0%, the values of the indicators were slightly lower than in the age group of 11-12 years.

Table 4.

Distribution of the surveyed depending on gender by the value of total value of DAI index (%).

Value of the DAI	11-12 years		14-15 years		17-18 years	
	Girls (n=86)	Boys (n=58)	Girls (n=50)	Boys (n=32)	Girls (n=115)	Boys (n=120)
≤25	70,0	55,0	83,3	70,0	84,9	64,7
26-30	26,7	35,0	10,0	30,0	15,1	11,8
31-35	-	-	6,7	-	-	17,7
≥36	3,3	10,0	-	-	-	5,8

The proportion of boys with a DAI value over 31 in the group of 11-12 years old was 10.0%, then at 14-15 years old - 6.7%, and in 17-18-year old it increased, amounting to a total of 23.5%, of which 17.7% of the level of this indicator was in the range of 31-35, 5.8% - over 36. That is, these children showed an extremely high degree of need for orthodontic intervention.

Discussion

The data obtained are consistent with the results of other authors. So, *Anokhina A.V., Khabibullina L.F.* (2016) studied the state of the dental system in 240 schoolchildren aged 12-15 years in Kazan, Russia. The authors showed that almost 50% of students needed orthodontic treatment (47.1%). At the same time, anomalies of the dentition were recorded in the first place in terms of frequency (46.9%), the frequency of detection of anomalies of occlusion of the dentition was 45.1%. The average value of the DAI index for schoolchildren with anomalies of occlusion was 33.12 ± 0.63 , and for those with anomalies of teeth and dentition – 27.18 ± 0.45 [1].

In the work of *Vedovello S.A. et al.* (2019), which focused on assessing the need for orthodontic treatment using the DAI and the Index of Orthodontic Treatment Need (IOTN). The study was conducted on a representative random sample (n=5248) of adolescents aged 12 years. The authors showed that the proportion of adolescents with a high degree of dental-jaw anomalies and the need for orthodontic treatment was 10.5%, 36.5% and 73.4% for the aesthetic component of the IOTN index, the dental component of IOTN and DAI, respectively [20].

According to results of *Bagnenko N.M. et al.* (2016), obtained during the examination of children in the Leningrad region, dental anomalies occur in 88.8% of children, however, according to the DAI index, only 54.5% of those examined needed orthodontic treatment. At the same time, the authors indicate that the majority of children belong to the II period of mixed dentition (10-13 years). It is at this age that the second stage of active growth of the bones of the facial part of the skull takes place, which inevitably leads to an increase in the proportion of dentoalveolar anomalies of the skeletal type, in which the need for orthodontic treatment is much higher than in such mild forms, such as, for example, anomalies in the position of individual teeth. Young people at this age are already beginning to make increased demands both on their appearance and on the appearance of the schoolchildren around them. At the same time, the authors showed that the overall frequency of dental anomalies decreases due to ongoing processes of self-regulation with relatively adequately provided orthodontic care in the region and correction of mild forms using removable orthodontic equipment, as well as the elimination of three, diastemas and a number of other pathologies as a permanent occlusion is formed [2].

According to the authors, in order to reduce the unreasonably high volume of the load on the orthodontic treatment and preventive institutions of the optimization of financial spending, it is recommended to introduce into the practice of orthodontists a technique for identifying the need for orthodontic treatment of children through objective indices [2].

We agree with the opinion of *Grebnev G.A. et al.* (2015), who believe that with adequate organization of orthodontic care, including the use of objective indices, it is possible to significantly reduce the number of patients in need of this type of treatment [4].

Conclusions

The adolescents in socially unprotected groups have a high prevalence of dentoalveolar anomalies in Almaty and Almaty region.

It has been established that up to 30% of 12-year-olds and 32% of 18-year-old children from socially vulnerable groups in the surveyed regions of Kazakhstan need orthodontic care.

The severity of the identified dentoalveolar anomalies and their significant frequency among schoolchildren aged 12–15 years necessitate the optimization of orthodontic treatment methods and individualization of approaches when prescribing removable and / or non-removable orthodontic equipment, considering the incomplete growth and development of the dentofacial region in this age period.

Acknowledgement

Department of "Epidemiology, Evidence-Based Medicine and Biostatistics", Kazakhstan Medical University "HSPH", Almaty, for a significant contribution to the promotion of scientific work.

Conflict of interests

The authors confirm that there is no conflict of interest.

Литература:

1. *Анохина А.В., Хабибуллина Л.Ф.* Оценка частоты и структуры зубочелюстных аномалий у школьников г. Казани в возрасте 12-15 лет // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 2. С. 114-119.
2. *Багненко Н.М., Багненко А.С., Гребнев Г.А., Мадайд.Ю.* Определение первоочередной нуждаемости в ортодонтическом лечении детей школьного возраста в Ленинградской области // Стоматология. 2016. Т. 95. №2. С. 48-53.
3. *Вологина М.В., Маслак Е.Е., Гоменюк Е.В.* Распространенность и потребность в лечении зубочелюстных аномалий среди 12-15-летних детей по данным эстетического дентального индекса // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016. № 4 (60). С. 63-65.
4. *Гребнев Г.А., Багненко Н.М., Багненко А.С.* Распространенность зубочелюстных аномалий у детей школьного возраста в Ленинградской области // Российская стоматология. 2015. №4. С.70-74.
5. *Зубарева А.В., Балаева З.М., Халикова Г.Х.* Взаимосвязь зубочелюстных аномалий и качества жизни // Уральский научный вестник. 2018. Т. 4. № 2. С. 43-46.
6. *Симакова А.А., Горбатова М.А., Гржибовский А.М., Горбатова Л.Н.* Распространенность зубочелюстных аномалий и нуждаемость в ортодонтическом лечении 15-летних подростков Архангельской области // Стоматология детского возраста и профилактика. 2021. Т. 21. № 4 (80). С. 251-256.
7. *Alhazmi A., Alshehri M., Alrefai A., Alattas O., Arif F., Hakami S., Dowiry R.* Assessment of Severity of Malocclusion and Orthodontic Treatment Need Using the Dental Esthetic Index and Angle's Classification: A

Retrospective Study // J. Contemp. Dent. Pract. 2021. Vol.22 (10). P.1167-1170. doi: 10.1922/CDH_00340Singh06.

8. Balachandran P. et al. Prevalence of malocclusion among 8-15 years old children, India - A systematic review and meta-analysis // J Oral Biol Craniofac Res. 2021. Vol.11(2). P.192-199. doi: 10.1016/j.jobcr.2021.01.011.

9. de Oliveira Meira A.C.L., Custodio W., Vedovello Filho M., Borges T.M., Meneghim M., Santamaria M., Vedovello S.A.S. How is orthodontic treatment need associated with perceived esthetic impact of malocclusion in adolescents? // Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. 2020. Vol.158(5). P.668-673. doi: 10.1016/j.ajodo.2019.09.009.

10. Deng X., Wang Y., Deng F. et al. Psychological well-being, dental esthetics, and psychosocial impacts in adolescent orthodontic patients: a prospective longitudinal study // Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. 2018. Vol.153.P.87-96.

11. Dimberg L, Arrrup K, Bondemark L. The impact of malocclusion on the quality of life among children and adolescents: a systematic review of quantitative studies // Eur. J. Orthod. 2015. Vol. 37. P.238-247.

12. Disha P., Poornima P., Pai S.M. et al. Malocclusion and dental caries experience among 8-9-year-old children in a city of South Indian region: a cross-sectional survey // J. Educ. Health Promot. 2017. Vol.6.P.98.

13. Dutra S.R., Pretti H., Martins M.T., Bendo C.B., Vale M.P. Impact of malocclusion on the quality of life of children aged 8 to 10 years // Dental Press J. Orthod. 2018. Vol.23(2).P.46-53. doi: 10.1590/2177-6709.23.2.046-053.oar.

14. Fernández-Riveiro P., Obregón-Rodríguez N., Piñeiro-Lamas M. et al. The Dental Aesthetic Index and Its Association with Dental Caries, Dental Plaque and Socio-Demographic Variables in Schoolchildren Aged 12 and 15 Years // Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2021. Vol.18 (18). P.9741. doi: 10.3390/ijerph18189741.

15. Herkrath A.P.C., Vettore M.V., de Queiroz A.C., Alves P.L.N., Leite S.D.C., Pereira J.V., Rebelo M.A.B., Herkrath F.J. Orthodontic treatment need, self-esteem, and oral health-related quality of life among 12-yr-old schoolchildren // Eur. J. Oral. Sci. 2019. Vol.127 (3). P.254-260. doi: 10.1111/eos.12611.

16. Kragt L., Dharmo B., Wolvius E.B., Ongkosuwito E.M. The impact of malocclusions on oral health-related quality of life in children – a systematic review and meta-analysis // Clin. Oral. Investig. 2016. Vol.20. P.1881-1894.

17. Krooks L., Pirttiniemi P, Kanavakis G., Lahdesmaki R. Prevalence of malocclusion traits and orthodontic treatment in a Finnish adult population // Acta Odontol. Scand. 2016. Vol.74. P.362-367.

18. Scapini A., Feldens C.A., Ardenghi T.M., Kramer P.F. Malocclusion impacts adolescents' oral health-related quality of life // Angle Orthod. 2013. Vol.83. P.512-518.

19. Sun L., Wong H.M., Mcgrath C.P. Relationship between the severity of malocclusion and oral health related

quality of life: a systematic review and meta-analysis // Oral Health Prev. Dent. 2017. Vol. 15. P. 503-517.

Vedovello S.A.S., Dos Santos P.R., Mello de Carvalho A.L. et al. Exploring the perception of orthodontic treatment need using the Dental Aesthetic Index and Index of Orthodontic Treatment Need // Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. 2019; 156 (6). P.818-822. doi: 10.1016/j.ajodo.2019.01.020.

References:

1. Anokhina A.V., Habibullina L.F. Otsenka chastoty i struktury zubochelestnykh anomalii u shkol'nikov g. Kazani v vozraste 12-15 let [Assessment of the frequency and structure of dentoalveolar anomalies in schoolchildren in Kazan at the age of 12-15 years]. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* [Journal of Scientific Articles Health and Education in the XXI Century]. 2016; 18 (2). pp. 114-119. [In Russian].

2. Bagnenko N.M., Bagnenko A.S., Grebnev G.A., Madaj D.Yu. Opredelenie pervoocherednoj nuzhdaemosti v ortodonticheskom lechenii detej shkol'nogo vozrasta v leningradskoj oblasti [Determination of the priority need for orthodontic treatment of school-age children in the Leningrad region]. *Stomatologiya* [Stomatology]. 2016; 95 (2). pp. 48-53. [In Russian].

3. Vologina M.V., Maslak E.E., Gomenyuk E.V. Rasprostranennost' i potrebnost' v lechenii zubochelestnykh anomalij sredi 12-15-letnih detej po dannym esteticheskogo dental'nogo indeksa [Prevalence and need for treatment of dentoalveolar anomalies among 12-15-year-old children according to the aesthetic dental index]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Volgograd State Medical University]. 2016; 4 (60). pp. 63-65. [In Russian].

4. Grebnev G.A., Bagnenko N.M., Bagnenko A.S. Rasprostranennost' zubochelestnykh anomalij u detej shkol'nogo vozrasta v Leningradskoj oblasti [The prevalence of dentoalveolar anomalies in school-age children in the Leningrad region]. *Rossiiskaya stomatologiya* [Russian Dentistry]. 2015; 4. pp.70-74. [In Russian].

5. Zubareva A.V., Balaeva Z.M., Halikova G.H. Vzaimosvyaz' zubochelestnykh anomalij i kachestva zhizni [Interrelation of dentoalveolar anomalies and quality of life]. *Ural'skii nauchnyi vestnik* [Ural Scientific Bulletin]. 2018; 4 (2). pp. 43-46. [In Russian].

6. Simakova A.A., Gorbatoва M.A., Grzhibovskij A.M., Gorbatoва L.N. Rasprostranennost' zubochelestnykh anomalij i nuzhdaemost' v ortodonticheskom lechenii 15-letnih podrostkov Arhangel'skoj oblasti [The prevalence of dentoalveolar anomalies and the need for orthodontic treatment of 15-year-old adolescents in the Arkhangelsk region]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. [Dentistry of Childhood and Prevention] 2021. 21 (80). pp. 251-256. [In Russian].

Контактная информация:

Досматова Кенжеш Рахимжановна – докторант кафедры «Эпидемиологии, доказательной медицины и биостатистики», Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г.Алматы, Республика Казахстан,

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, А15D5T8, мкр. Орбита-3, д.49, кв.41

E-mail: kenzhe.82@mail.ru

Телефон: +7777 695 7777

Received: 19 September 2022 / Accepted: 12 October 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.017

UDC 614:61:37

PROJECT-ORIENTED TRAINING AT THE SCHOOL OF PUBLIC HEALTH AND BIOMEDICINE

Nurbek Zh. Yerdessov¹, <https://orcid.org/0000-0001-8095-3140>

Olzhas K. Zhamantayev¹, <https://orcid.org/0000-0002-9687-2764>

Saule R. Zhakenova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9189-151X>

Nurzhamal U. Shintayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5804-364X>

Karina Ye. Nukeshtayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-4463-6874>

Zhanyerke Ye. Bolatova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5624-9943>

¹ NJSC «Karaganda Medical University»,
Karaganda, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Background. This article presents results of the project-oriented learning method implementation in the educational process of the 3rd year “General medicine” students with different study languages at the Department of Public Health, Karaganda Medical University.

Aim. To analyze the project-oriented training results at the School of Public Health and Biomedicine.

Materials and methods. A database with the results of current academic performance and interim control (students' project work presentation). Statistical and analytical research methods were applied in the study.

For comparative analysis, 2 independent samples were formed according to the training language. The 1st sample included 89 students from 8 groups with Kazakh and Russian languages of training. In the 2nd – 89 students of the international medical faculty from 8 groups with English as the language of training.

Results. The average score in the 1st sample (89 students with Russian and Kazakh language of training) was 88.58±5.03 points, minimum - 65, maximum - 95 points. The same indicator in the 2nd sample (89 students with English language of training) was 80.24 ± 7.79 points, the score varies from 65 to 95 points.

The average score for a scientific project among students with Russian and Kazakh language of training was significantly higher ($p=0.000$) than among students with English language of training. The 95% confidence interval for the difference of the average 2 samples ranged from 6.40 to 10.28 points.

Conclusions. 1. The hypothesis of the study about the equality of average grades in groups with Russian/Kazakh languages and groups with English language of training was not confirmed.

2. The average score for a scientific project among students with Russian and Kazakh language of training was significantly higher ($p=0.000$) than among students with English language of training. The 95% confidence interval for the difference in the mean of 2 samples ranged from 6.40 to 10.28.

Keywords: *effective education, educational process, project-oriented learning, Research-Based Learning (RBL), Team Based Learning (TBL).*

Резюме

ПРОЕКТ-ОРИЕНТИРОВАННОЕ ОБУЧЕНИЕ В ШКОЛЕ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И БИОМЕДИЦИНЫ

Нурбек Ж. Ердесов¹, <https://orcid.org/0000-0001-8095-3140>

Олжас К. Жамантаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-9687-2764>

Сауле Р. Жакенова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9189-151X>

Нуржамал У. Шинтаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5804-364X>

Карина Е. Нукештаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-4463-6874>

Жанерке Е. Болатова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5624-9943>

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

Актуальность. В данной статье представлен результат работы преподавателей Школы общественного здоровья и биомедицины Карагандинского медицинского университета по применению проект-ориентированного подхода в изучении модульной дисциплины «Пациент и общество» (общественное здравоохранение и биостатистика) студентами 3 курса, с различными языками обучения, специальности «Общая медицина».

Цель. Проанализировать результаты проект-ориентированного обучения Школы общественного здоровья и биомедицины.

Материалы и методы. База данных с оценками текущей успеваемости и промежуточной аттестации (оценивание постерного доклада проектной работы студентов). Были использованы статистический и аналитический методы исследования.

Для сравнительного анализа были сформированы 2 независимые выборки по языку обучения. В 1-ю выборку вошли 89 студентов из 8 групп с казахским и русским языками обучения. Во 2-ую - 89 студентов международного медицинского факультета из 8 групп с английским языком обучения.

Результаты. Средняя оценка в 1-й выборке (89 студента с русским и казахским языком обучения) составила $88,58 \pm 5,03$ балла, минимум - 65, максимум - 95 балл. Этот же показатель во 2-й выборке (89 студента с английским языком обучения) составил $80,24 \pm 7,79$ балла, оценка варьирует от 65 до 95 балла.

Средняя балл оценки за научный проект у обучающихся с русским и казахским языком обучения был значительно выше ($p=0.000$), чем у обучающихся с английским языком обучения. 95% доверительный интервал для разности средних 2-х выборок составил от 6.40 до 10.28 балла.

Выводы. 1. Гипотеза исследования о равенстве средних оценок у групп с русским/казахским языками и групп с английским языком обучения не подтвердилась.

2. Средняя оценка за научный проект у обучающихся с русским и казахским языком обучения была значительно выше ($p=0.000$), чем у обучающихся с английским языком обучения. 95% доверительный интервал для разности средних 2-х выборок составил от 6.40 до 10.28.

Ключевые слова: эффективное образование, образовательный процесс, проект-ориентированное обучение, Research-Based Learning (RBL), Team Based Learning (TBL).

Түйіндеме

ҚОҒАМДЫҚ ДЕНСАУЛЫҚ ЖӘНЕ БИОМЕДИЦИНА МЕКТЕБІНДЕ БАҒЫТТАЛҒАН ОҚЫТУДЫҢ ЖОБАСЫ

Нұрбек Ж. Ердесов¹, <https://orcid.org/0000-0001-8095-3140>

Олжас К. Жамантаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-9687-2764>

Сауле Р. Жакенова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9189-151X>

Нұржамал У. Шинтаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5804-364X>

Карина Е. Нукештаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-4463-6874>

Жанерке Е. Болатова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5624-9943>

¹ «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ,
Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Бұл мақалада Қарағанды медицина университетінің Қоғамдық денсаулық сақтау және биомедицина мектебінің оқытушыларының «Жалпы медицина» мамандығы бойынша әртүрлі тілде оқытатын 3 курс студенттерінің «Пациент және қоғам» (қоғамдық денсаулық сақтау және биостатистика) модульдік пәнін оқуда жобалық-бағдарлы тәсілді қолдану бойынша жұмысының нәтижесі берілген.

Мақсаты. Қоғамдық денсаулық және биомедицина мектебінің жобаға бағытталған оқыту нәтижелерін талдау.

Материалдар мен әдістер. Ағымдағы үлгерім және аралық аттестаттау бағалары бар деректер базасы (студенттердің жобалық жұмысының постерлік баяндамасын бағалау). Зерттеудің статистикалық және аналитикалық әдістері қолданылды.

Салыстырмалы талдау үшін оқыту тілі бойынша 2 тәуелсіз іріктеме қалыптастырылды. 1-ші іріктемеге қазақ және орыс тілдерінде оқитын 8 топтан 89 студент қатысты. 2-ші-89 Халықаралық медицина факультетінің ағылшын тілінде оқытылатын 8 топтағы студенттері қатысты.

Нәтижелері. 1-ші іріктеудегі орташа баға (орыс және қазақ тілінде оқитын 89 студент) $88,58 \pm 5,03$ баллды құрады, минимум - 65, максимум - 95 балл. Дәл осындай көрсеткіш 2-ші іріктемеде (ағылшын тілінде оқитын 89 студент) $80,24 \pm 7,79$ баллды құрады, бағалау 65-тен 95 баллға дейін өзгереді.

Орыс және қазақ тілдерінде оқитын білім алушылардың ғылыми жоба бойынша орташа балл бағасы ағылшын тілінде оқитын білім алушыларға қарағанда едәуір жоғары болды ($p=0.000$). Орташа 2 үлгінің айырмашылығы үшін 95% сенімділік аралығы 6.40-тан 10.28 баллға дейін болды.

Тұжырымдар. 1. Орыс / қазақ және ағылшын тілінде оқытатын топтардың орташа бағаларының теңдігі туралы зерттеу гипотезасы расталмады.

2. Орыс және қазақ тілдерінде оқитын білім алушылардың ғылыми жоба бойынша орташа бағасы ағылшын тілінде оқитын білім алушыларға қарағанда едәуір жоғары болды ($p=0.000$). Орташа 2 үлгінің айырмашылығы үшін 95% сенімділік аралығы 6.40-тан 10.28-ге дейін болды.

Түйінді сөздер: тиімді білім беру, білім беру процесі, жоба-бағдарлы оқыту, Research-Based Learning (RBL), Team Based Learning (TBL).

Bibliographic citation:

Yerdessov N.Zh., Zhamantayev O.K., Zhakenova S.R., Shintayeva N.U., Nukeshtayeva K.E., Bolatova Zh.Ye. Project-Oriented Training at the School of Public Health and Biomedicine // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 134-140. doi 10.34689/SH.2022.24.5.017

Ердесов Н.Ж., Жамантаев О.К., Жакенова С.Р., Шинтаева Н.У., Нукуштаева К.Е., Болатова Ж.Е. Проект-ориентированное обучение в школе общественного здоровья и биомедицины // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 5(Т.24). С.134-140. doi 10.34689/SH.2022.24.5.017

Ердесов Н.Ж., Жамантаев О.К., Жакенова С.Р., Шинтаева Н.У., Нукуштаева К.Е., Болатова Ж.Е. Қоғамдық денсаулық және биомедицина мектебінде бағытталған оқытудың жобасы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 5(Т.24). Б. 134-140. doi 10.34689/SH.2022.24.5.017

Introduction

Professional standards and requirements for the modern training of future professionals in the field of medicine should be at the highest level. From compliance with regulations to business correspondence skills, everything matters in ensuring the quality of medical care in the future during work. The developed discipline "Patient and Society" (Public Health) is aimed at ensuring that the student masters and applies the skills of assessing health indicators, i.e. preparing a project to analyze the burden of a certain disease on public health, applying the knowledge and skills of this subject and previously mastered socio-political disciplines, informatics, the foundations of evidence-based medicine (all prerequisites). During the study of the discipline, we sought to develop the skills of systemic and critical thinking, an analytical approach to posing a scientific question, searching and making decisions, working with reliable literary sources and medical and statistical information, conducting medical and social research, processing and interpreting the results. All of the above are elements of the upcoming postgraduate continuing education and professional practice.

Today, professional competence is the main criterion for the quality of training in an academic institution (higher education). The triad of science, education, and new technologies at a medical university should provide the student with professional knowledge and skills that will allow him to be in demand and competitive in the regional, national, and global healthcare market. Following the example of leading foreign universities, many medical universities in Kazakhstan strive to obtain the status of research universities, enter the world university rankings [2,6].

There is practically no university that would not support the research activity of students, their rational and creative initiatives, and participation in academic mobility programs, master classes, and scientific presentations. But at the same time, only a small part of students is involved in research activities. Elements of science-oriented education as project technology are used in leading Western medical universities. Researchers F. Levy and R. Petrusis conducted interviews with university students, the purpose of which was to study their experience of research-based learning. Main conclusions: students like the interaction with their mentors in the preparation of scientific projects within the studied disciplines, and they emphasized the productivity of solving research problems with this approach [7, 10, 14].

As for the skills inherent in students as researchers, M. Shah, a professor from the University of Central Florida, notes that students have less difficulty completing a dissertation if they were previously involved in research

activities at the initial stages of their studies - students need to develop critical thinking, generate ideas, time planning, working with information, numbers and graphs, literacy, presentation, public speaking and communication skills, the ability to ask questions, knowledge of methodology, seeing the big picture [10].

Perhaps, in order to interest a student in research, to instill a love for science, the teacher should be a role model. He can show by example the stages of his development as a professional, share positive experience of participating in scientific projects, show how he thinks creatively, has the ability to plan and organize research work. Through Research Based Learning (RBL), students can be encouraged to find non-standard solutions, take initiative for projects, develop students' independent and team work skills [3, 6, 12].

The authors of Chulaporn Sotaa and Karl Peltzer report not only on the scientific nature of the educational process, team and independent work in the implementation of RBL, but also on the development of cognitive abilities, mindfulness and creativity in students, and also emphasize the effectiveness in achieving educational goals [13] The cornerstone of this technology is responsibility. Students learn how to correctly compose keywords for information search, plan all the elements for success, understand the importance of each member's assigned area of work, and communicate with the internal and external environment of the project. And an important role in this is assigned to the coordinator, facilitator, inspirer, mentor, i.e. responsible teacher when students take their first steps in research work [1, 2, 4, 5, 9, 11, 12].

Aim. To analyze the results of project-oriented training (POT) of the School of Public Health and Biomedicine (PH&B). In accordance with the purpose of the study, the following purposes were set:

1. Explore results of the POT. H (0) Research hypothesis - the average score for the project work of groups with English as the language of instruction does not differ from the average score for groups with Russian and Kazakh as the language of instruction. H (1) - the average scores are different.

2. Compare results of POT among students.

Materials and Methods. Database with assessments of current progress and intermediate evaluation (assessment of the project work poster report of students). Statistical and analytical research methods were used.

For comparative analysis, 2 independent samples were formed according to the language of instruction. The 1st sample included 89 students from 8 groups with Kazakh and Russian languages of instruction. In the 2nd - 89

students of the international medical faculty from 8 groups with English as the language of instruction.

Inclusion criterion: 3rd year students of the specialty "General Medicine", who performed project work at the School PH&B in the discipline "Patient and Society", with Kazakh, Russian and English languages of instruction. The mean (\pm SD) score for the poster presentation was calculated. To test the hypothesis about the equality of the mean scores a T-test for independent samples (two sided significance) was used. Statistical analysis was performed using SPSS version 22.0.

Results and Discussion.

In the autumn semester of the 2021-2022 academic year, 314 students in the 3rd year of the "General Medicine" educational program (28 groups: 9 groups with the Kazakh language of instruction, 6 groups with the Russian language of instruction, 13 groups with the English language) were trained in the modular discipline " Patient and Society" based on the School of PH&B. Students studied this discipline at the Public Health Department and the Biostatistics Department.

The course of the modular discipline "Patient and Society" included sections: "Comprehensive assessment of public health", "Legal foundations of public health", "Health organization" and "Statistics in biomedical research" with a volume of 4 credits or 120 hours. Current performance was assessed using testing, tasks, and answers to questions when discussing the topic of the section. The form of the final control is a public presentation of a scientific project (poster presentation/report).

The culmination of the module was the completion of a team project. The implementation of the scientific project included the following stages:

The first stage is the formation of a team of 3-4 people. Appointing a supervisor for the team (usually the team teacher).

The second step is choosing a topic. At the same time, freedom of choice of topic was provided. Only the direction was set - the analysis of the burden of a certain nosology on public health in the Republic of Kazakhstan or India. Examples of scientific projects carried out at the PH&B School: "Knowledge of the issues of occupational injury prevention among miners of the Karaganda region", "The incidence of Dengue fever in India: a comparison of the situation in the states of Rajasthan and Uttar Pradesh", "Analysis of the incidence and mortality from colorectal cancer in the Republic of Kazakhstan during 2010-2019", "The burden of Coronavirus infection in the Republic of Kazakhstan", etc.

The third stage is the definition of the aim, purposes, materials and methods of research.

The fourth stage is drawing up a plan for reviewing sources, identifying key words, conducting a review in

Russian, Kazakh, and English. Recommended databases with national/institutional subscription: Web of Science, Science Direct, Wiley, SpringerLink, Cochrane Library, E-Library, Web-Irbis library resource.

Fifth stage - planning of medical and sociological research: determination and calculation of the sample (volume, inclusion and exclusion criteria), research bases, compilation and approval of the sociological research tool

The sixth stage is the collection, copying of statistical data and the conduct of a sociological study.

The seventh stage is analysis, statistical processing of data (selection of an appropriate statistical method) and their interpretation.

The eighth stage is the formulation of conclusions and recommendations.

The ninth stage is the design of the project poster.

Students carried out a scientific project under the guidance of the faculty of the department. In the Practical and Self-work of student with a teacher classes students analyzed each stage of the development and implementation of a scientific project. The leader played the role of a mentor and facilitator and not just a source of knowledge and skills.

The final form of POT control was a poster session, where each project was evaluated by the teaching staff of the PH&B School on a 100-point scale, according to the criteria indicated in Table 1. Also, all works were tested for the similarity index through the "Turnitin" system. A total of 76 poster presentations/reports were presented.

Table 1.

Poster Evaluation Criteria.

Poster session:	Score
Relevance, justification of the topic	15
Logical structure of the study, content	10
Correct design of tables, graphs, signature of figures	15
Compliance with time regulations and deadlines for the delivery of the project	10
Description of the results obtained, their interpretation	15
Accuracy in wording, absence of errors (including grammatical ones), speech construction	15
Completeness, reasoning of answers to questions	20
Total:	100

The average score in the 1st sample (89 students with Russian and Kazakh as the language of instruction) was 88.58 \pm 5.03 points, minimum - 65, maximum - 95 points. The same indicator in the 2nd sample (89 students with English as the language of instruction) was 80.24 \pm 7.79 points, the score varies from 65 to 95 points. (Table 2).

Table 2.

Descriptive sampling statistics.

Sample	N	Mean (in points)	Standard Deviation (in points)	RMS error of the mean
1 (students with Russian and Kazakh language of study)	89	88,5843	5,02903	0,53308
2 (students with English language of study)	89	80,2472	7,79318	0,82608

The mean score for the research project for students with Russian and Kazakh as the language of instruction was significantly higher ($p=0.000$) than for students with

English as the language of instruction. 95% confidence interval for the difference between the means of 2 samples was from 6.40 to 10.28 points (Table 3).

Table 3.

Criterion for independent samples.

	Levine's test for equality of variances		t-test for equality of means						
	F	p-value	T	cr.cb.	p-value (2 sides)	Mean difference	RMS difference difference	95% confidence interval for difference	
								lower	higher
Mark Equal variances assumed	28,044	0,0001	8,480	176	0,0001	8,337708	0,98314	6,39	10,27735
Equal variances not assumed			8,480	150,460	0,0001	8,337708	0,98314	6,39	10,27963

Based on the results of the analysis of the poster session, typical mistakes or inaccuracies that students made in the process of performing and presenting a poster report were identified. More often such inaccuracies were typical for students of the international faculty. We have identified some aspects for consideration and proposed the

following recommendations for both students and teachers (Table 4). In addition to the points listed below, we also recommend that you consider the possible preparation and dissemination of handouts for your project. This is not a requirement, but such work can be a nice bonus or help the audience better understand the results of your project.

Table 4.

Remarks and recommendations.

	Rule/Requirement	Inaccuracy/error	Recommendation
1.	Correctly sign the sent file	Ignoring the proposed file signature format: "Group Number_Sender_Name_Subject" was often not respected	During classes, when performing tasks, work out this issue, developing this habit as an element of professional business ethics.
2.	Compliance with the rules of speech	Violation of the time limit.	The presentation of a poster, report, of course, requires a rehearsal of the speech with control and cut-off time intervals for each element of the presentation.
3.	Readability of information on the poster/presentation	Unsuccessfully selected background, font, size. A different font style exacerbated by the overload of textual information.	Focus during class on the example of your (teacher's) presentations, how you use the background, fonts, conciseness.
4.	No grammatical errors	The presence of grammatical and stylistic errors.	Read the final material yourself, give it to your colleagues for proofreading.
5.	No terminological errors	Mistakes, inaccuracies in terms. Inability to decipher abbreviations, etc.	Make a separate list of terms, complex scientific expressions, abbreviations that you will learn before the speech.
6.	Correct design of tables, graphs, signature of figures	Errors in the graphical representation of absolute numbers, intensive and extensive indicators in charts, tables. Using low quality images	During classes, you should pay increased attention to the correct use of charts, tables. Display a low quality image on the screen, emphasizing the unreadability / pixelation of the image.
7.	Conciseness of the answer	Answers to questions with time delay, not in essence, with unnecessary information	Think through and discuss possible issues with the team. Focus on the quality of the answer, not the volume.
8.	Discipline	Late, request to reschedule the event, unavailability	Send/bring material in advance, arrive 15 minutes before the start of the event, make sure everything works.
9.	Work with a poster, presentation to the public	Emphasizing elements in a presentation or poster using a hand, finger, etc.	Use a laser pointer or a regular pen. If the demonstration goes through a computer, then the cursor can be turned into a laser pointer.
10.	The correctness of speech, its construction	Monotony of speech, ill-conceived pace of information presentation	Test performance, training in front of colleagues will help to identify such shortcomings. Also pay attention to intonations, gestures, postures - all this can affect the perception of the work.

Conclusion

Active research activity testifies to the scientific potential of the university and has a positive effect on its reputation. Research students gain valuable experience and also become "image or reputation agents" for the organization they represent. The participants in the active development of science, research at the university are students, and teachers, and research teams, and even employers who can maintain a "nutrient environment and reap the benefits." The first steps into the scientific environment may be the study of disciplines with a project-oriented component.

In the process of project preparation, communication skills and work with team members are applied and improved - this is noted by the POT participants [5, 8, 14].

The difference in the average performance of students in groups with different languages of instruction in POT is an indicator that depends on many factors. This can be influenced by: the qualifications of the teacher, the quality of student training, including at previous levels of study (school, elementary courses of the university), the conditions of the educational process, etc. - all these are materials for further analysis and research. The indisputable advantage of this method is the possibility of simultaneous effective training of several small groups in one classroom. At the same time, teamwork allows you to actively exchange information between students, as well as between students and the teacher. Thanks to the PBL method, students learn to cooperate, distribute responsibilities among team members, jointly solve tasks, actively participate in team discussions, and also defend a team decision in front of the entire audience.

Conclusions

1. The hypothesis of the study about the equality of average marks in groups with Russian/Kazakh languages and groups with English as the language of instruction was not confirmed.

2. The mean score for a research project for students with Russian and Kazakh as the language of instruction was significantly higher ($p=0.000$) than for students with English as the language of instruction. 95% confidence interval for the difference between the means of 2 samples was from 6.40 to 10.28.

Authors' Contributions: All authors were equally involved in the research and writing of this article.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding: There is no financial support and sponsorship.

Publication Information: The results of this study have not been previously published in other journals and are not pending review by other publishers.

Литература:

1. Алышева Н.О., Бейсекова М.М., Омарова А.О. Внедрение элементов Research-Based Learning (RBL) в учебный процесс // Сборник научных работ 47-й Международной научной конференции Евразийского Научного Объединения. Москва, январь, 2019. Москва, 2019. С. 177-178.

2. Бегайдарова Р.Х., Стариков Ю.Г., Алшынбекова Г.К., Девдариани Х.Г., Дюсембаева А.Е., Золотарева О.А., Насакаева Г.Е. Использование методики RBL (Research-Based Learning) в учебном процессе на

кафедре детских инфекционных болезней // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018, 2, С. 175-179.]

3. Джайнакбаева Г.Т. Применение метода проектов на уроках истории Казахстана // Вестник КазНПУ им. Абая, серия «Исторические и социально-политические науки». 2016, 1, С. 277-281.

4. Жумабекова Г.С., Дюсембаева Н.К., Ажиметова Г.Н., Оразбаева Б.С., Каммерер Л.А., Ким М.А., Касиханкызы А. Формирование научно-исследовательской компетентности у студентов старших курсов медицинского вуза // Медицина и экология. 2018, 3, С. 76-78.

5. Казмирова О.В., Пахомова Д.К., Горбунова А.В., Дундукова Р.С. Анализ качества компетентностного преподавания в КГМУ на примере научноориентированного обучения // *International Scientific and Practical Conference "WORLD SCIENCE"*. 2017, 5, pp. 36-38.

6. Кемелова Г.С., Газалиева М.А., Ахметова Н.Ш., Макаренко Т.В., Наджарян Л.К. Научно-ориентированное обучение в медицинском образовании // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015, 12, pp. 1866-1869.

7. Куандыков Е.К., Махатова В.К., Тажиева А.Д., Куандыкова А.К. Поиск путей интеграции Research-Based Learning (RBL) в образовательный процесс // Вестник КазНМУ. 2018, 1, С. 354-356.

8. Махамбетова С.Б., Мирманова Г.К. Внедрение результатов научно - исследовательской работы студентов в учебный процесс, как способ активизации знаний и умений по иностранному языку // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2010, 2, С. 133-135.

9. Педагогические стратегии. Проектно-ориентированное обучение. URL <http://eduspace.pro/project-based-learning> (Дата обращения: 12.01.2022).

10. Сапожникова К.Е. Роль исследовательской деятельности студентов в образовательном процессе // Наука сегодня: глобальные вызовы и механизмы развития материалы международной научно-практической конференции: в 2 частях. Научный центр «Диспут». 2017, С. 72-73.

11. Тулебаев Ж.А. Проектная работа, как способ организации самостоятельной работы студентов на уроках английского языка в медицинских вузах // Вестник КазНМУ. 2014, 1, С. 380-382.

12. Хожаев А.А. Командно-ориентированное обучение в качестве технологии проведения практических занятий у студентов 4 курса // Вестник КазНМУ. 2016, 3, С. 234-236.

13. Chulaporn Sotaa, Peltzerb Karl The Effectiveness of Research Based Learning among Master degree Student for Health Promotion and Preventable Disease, Faculty of Public Health, Khon Kaen University, Thailand // *Procedia - Social and Behavioral Sciences*. 2017, 237, pp. 1359-1365.

14. Levy Philippa, Petruilis Robert. How do first-year university students experience inquiry and research, and what are the implications for the practice of inquiry-based learning? // *Studies in Higher Education*. 2012, 37, pp. 85-101.

References: [1-12].

1. Alysheva N.O., Beysekova M.M., Omarova A.O. Vnedrenie elementov research-based learning (RBL) v uchebnyi protsess [Introduction of elements of research-based learning (RBL) into the educational process]. *Sbornik nauchnykh rabot 47-i Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii Evraziiskogo Nauchnogo Ob"edineniya*. [Collection of scientific papers of the 47th International Scientific Conference of the Eurasian Scientific Association]. Moscow, 2019. pp. 177-178. [in Russian]
2. Begaydarova R.Kh., Starikov Yu.G., Alshynbekova G.K., Devdariani Kh.G., Dyusembaeva A.E., Zolotareva O.A., Nasakaeva G.E. Ispol'zovanie metodiki RBL (Research Based Learning) v uchebnom protsesse na kafedre detskikh infektsionnykh bolezney [Using the RBL (Research Based Learning) methodology in the educational process at the Department of Children's Infectious Diseases]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2018, 2, pp. 175-179. [in Russian]
3. Dzhaynakbaeva G.T. Primenenie metoda proektov na urokakh istorii Kazakhstana [Application of the project method in the lessons of the history of Kazakhstan]. *Vestnik KazNPU im. Abaya, seriya «Istoricheskie i sotsial'no-politicheskie nauki»* [Bulletin of KazNPU named after. Abai, series "Historical and socio-political sciences"]. 2016, 1, pp. 277-281. [in Russian]
4. Zhumabekova G.S., Dyusembaeva N.K., Azhimetova G.N., Orazbaeva B.S., Kammerer L.A., Kim M.A., Kasikhankyzy A. Formirovanie nauchno-issledovatel'skoi kompetentnosti u studentov starshikh kursov meditsinskogo vuza [Formation of research competence among senior students of a medical university]. *Meditsina i ekologiya* [Medicine and Ecology]. 2018, 3, pp. 76-78. [in Russian]
5. Kazimirova O. V., Pakhomova D. K., Gorbunova A. V., Dundukova R. S. Analiz kachestva kompetentnostnogo prepodavaniya v KGMU na primere nauchnoorientirovannogo obucheniya [Analysis of the quality of competence-based teaching at KSMU on the example of research-oriented education]. *International Scientific and Practical Conference "WORLD SCIENCE"*. 2017, 5, pp. 36-38.
6. Kemelova G.S., Gazalieva M.A., Akhmetova N.Sh., Makarenko T.V., Nadzharyan L.K. Nauchno-orientirovannoe obuchenie v meditsinskom obrazovanii [Research-oriented teaching in medical education]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2015, 12, pp. 1866-1869. [in Russian]
7. Kuandykov E.K., Makhatova V.K., Tazhieva A.D., Kuandykova A.K. Poisk putey integratsii Research-Based Learning (RBL) v obrazovatel'nyi protsess [Search for ways to integrate Research-Based Learning (RBL) into the educational process]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. 2018, 1, pp. 354-356. [in Russian]
8. Makhambetova S.B., Mirmanova G.K. Vnedrenie rezul'tatov nauchno - issledovatel'skoi raboty studentov v uchebnyi protsess kak sposob aktivizatsii znanii i umenii po inostrannomu yazyku [Implementation of the results of scientific research work of students in the educational process as a way to activate knowledge and skills in a foreign language]. *Meditsinskii zhurnal Zapadnogo Kazakhstana* [Medical Journal of Western Kazakhstan]. 2010, 2, pp. 133-135. [in Russian]
9. *Pedagogicheskie strategii. Proektno-orientirovannoe obuchenie* [Pedagogical strategies. Project Based Learning] URL <http://eduspace.pro/project-based-learning> (accessed: 12.01.2022).
10. Sapozhnikova K.E. Rol' issledovatel'skoi deyatel'nosti studentov v obrazovatel'nom protsesse [The role of research activities of students in the educational process]. *Nauka segodnya: global'nye vyzovy i mekhanizmy razvitiya materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii: v 2 chastyakh. Nauchnyy tsentr «Disput»* [Science today: global challenges and development mechanisms materials of the international scientific and practical conference: in 2 parts. Scientific center "Dispute"]. 2017, pp. 72-73.
11. Tulebaev Zh.A. Proektnay rabota, kak sposob organizatsii samostoyatel'noi raboty studentov na urokakh angliiskogo yazyka v meditsinskikh vuzakh [Project work as a way of organizing students' independent work in English lessons at medical universities]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. 2014, 1, pp. 380-382. [in Russian]
12. Xozhaev A.A. Komandno-orientirovannoe obuchenie v kachestve tekhnologii provedeniya prakticheskikh zanyatii u studentov 4 kursa [Team-oriented learning as a technology for conducting practical classes for 4th year students]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. 2016, 3, pp. 234-236. [in Russian]

Corresponding author:

Yerdessov Nurbek - lecturer - researcher of the School of Public Health and Biomedicine (Public Health module), NJSC "Medical University of Karaganda"

Mailing Address: Republic of Kazakhstan, 100008, Karaganda, Gogol st., 40. room 313.

E-mail: erdesov@qmu.kz

Tel: +7 (700) 314-09-89

Получена: 04 марта 2022 / Принята: 27 июля 2022 / Опубликовано online: 31 октября 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.018

УДК 616-092.9

ЛАБИРИНТ ТОЛМЕНА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У МЫШЕЙ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ПОЛИМЕРНЫХ МУКОАДГЕЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Алтынай Талгатқызы¹,

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

Эльвира К. Ожмухаметова², <https://orcid.org/0000-0001-5963-855X>

Максут С. Казымов¹, <https://orcid.org/0000-0002-7763-3960>

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

² Городская многопрофильная больница №2 акимата г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Перспективным направлением для улучшения биодоступности в тканях мозга является использование водорастворимых полимеров для интраназального применения. Благодаря прямому сообщению через решетчатую кость носовой полости с мозгом, возникла необходимость в изучении водорастворимых полимеров на слизистой носовой полости.

Цель: Провести исследование моделирования патологии головного мозга для изучения полимерных мукоадгезивных лекарственных форм у мышей путем круглосуточного контроля за поведением в условиях лабиринта.

Методы: На экспериментальных мышях исследовано нарушения когнитивных функций головного мозга в экспериментальных группах: с прохождением через лабиринт с предварительной тренировкой, прохождением через лабиринт после применения ингаляционного наркоза Изофлурана.

Результаты: Степень выраженности нарушений со стороны ЦНС в двух экспериментальных группах с применением Изофлурана была различной. После пробуждения у всех мышей в контрольной группе отмечалось снижение двигательной активности, увеличение времени преодоления лабиринта и прямопропорциональная зависимость продолжительности сна от дозы вводимого раствора Изофлурана. Вес экспериментальных мышей влияет на время прохождения через лабиринт в 100% случаев. Установлена доза токсического воздействия Изофлурана на мышей, соответствующая 17 каплям. Анализ всех данных показал в экспериментальной группе мышей в 90% случаев при увеличении дозы Изофлурана, увеличилось время преодоления лабиринта в геометрической прогрессии. В 2 случаях (10%) после пробуждения в условиях лабиринта, снижения двигательной активности мышей не наблюдалось. Экспериментальная группа с предварительным ознакомлением лабиринта, имела картину отличную от той, в котором ознакомления не было. Несмотря на быструю адаптацию мышей в окружающей среде, в течение первых 2-3 минут мыши двигались медленно. По сравнению с группой без предварительного ознакомления, снижение двигательной активности в новых условиях после применения Изофлуран и длительность время преодоления через лабиринт отмечалось в 80% случаев и среднее значение времени составило 980 секунд, тогда как в экспериментальной группе с предварительным ознакомлением эта величина составила 193 секунды.

Выводы: Лабиринт Толмена позволяет оценить уровень нарушений когнитивных функций головного мозга у мышей и время его преодоления послужить базовым критерием. Масса тела мышей оказывает влияние на время прохождения через лабиринт ($p=0,008$).

Ключевые слова: лабиринт Толмена, экспериментальные мыши, патологии головного мозга, мукоадгезивные лекарственные формы.

Abstract

TOLMEN'S LABYRINTH FOR THE DEVELOPMENT OF AN EXPERIMENTAL MODEL OF BRAIN PATHOLOGY IN MICE IN THE STUDY OF POLYMER MUCOADHESIVE DOSAGE FORMS

Altynay Talgatkyzy¹,

Talgat N. Khaybullin¹, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

Elvira K. Ozhmukhametova², <https://orcid.org/0000-0001-5963-855X>

Maksut S. Kazymov¹, <https://orcid.org/0000-0002-7763-3960>

¹ NCJSC "Semey Medical University", Semey c., Republic of Kazakhstan;

² SUC on the REM «City multifunctional hospital №2» Akimat of Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Introduction: A promising direction for improving bioavailability in brain tissues is the use of water-soluble polymers for intranasal use. Due to the direct communication through the lattice bone of the nasal cavity with the brain, it became necessary to study water-soluble polymers on the nasal mucosa.

Objective: To conduct a study of modeling brain pathology for the study of polymer mucoadhesive dosage forms in mice by round-the-clock monitoring of behavior in a maze.

Methods: Violations of cognitive functions of the brain in experimental groups were studied on experimental mice: with passage through a maze with preliminary training, passage through a maze after the use of inhaled anesthesia of Isoflurane.

Results: The severity of CNS disorders in the two experimental groups with the use of Isoflurane was different. After waking up, all mice in the control group showed a decrease in motor activity, an increase in the time to overcome the maze and a directly proportional dependence of the duration of sleep on the dose of the injected Isoflurane solution. The weight of experimental mice affects the time of passage through the maze in 100% of cases. The dose of toxic effects of Isoflurane on mice corresponding to 17 drops has been established. Analysis of all data showed in the experimental group of mice in 90% of cases, with an increase in the dose of Isoflurane, the time to overcome the maze increased exponentially. In 2 cases (10%) after waking up in a maze, there was no decrease in the motor activity of mice. The experimental group with a preliminary acquaintance of the maze had a picture different from the one in which there was no acquaintance. Despite the rapid adaptation of mice in the environment, during the first 2-3 minutes the mice moved slowly. Compared with the group without prior acquaintance, a decrease in motor activity in the new conditions after the use of Isoflurane and the duration of the time of overcoming through the maze was noted in 80% of cases and the average time was 980 seconds, whereas in the experimental group with preliminary acquaintance this value was 193 seconds.

Conclusions: Tolman's labyrinth allows us to assess the level of cognitive impairment of the brain in mice and the time to overcome it to serve as a basic criterion. The body weight of mice influences the time of passage through the maze ($p=0.008$).

Keywords: Tolman's labyrinth, experimental mice, brain pathologies, mucoadhesive dosage forms.

Түйіндеме

МИДЫҢ ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫ МОДЕЛДЕУІНДЕ ҚОЛДАНЫЛАТЫН ПОЛИМЕРЛІ МУКОАДГЕЗИВТІ ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ ЗЕРТТЕУ ҮШІН АРНАЛҒАН ТОЛМЕН ЛАБИРИНТІ

Алтынай Талғатқызы¹,

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

Эльвира К. Ожмухаметова², <https://orcid.org/0000-0001-5963-855X>

Максут С. Казымов¹, <https://orcid.org/0000-0002-7763-3960>

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Нұр-Сұлтан қ. әкімшілігінің №2 көпбейінді қалалық ауруханасы, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Ми тіндеріндегі биожетімділікті жақсартудың перспективалы бағыты-интраназальды қолдану үшін суда еритін полимерлерді қолдану. Мұрын қуысының торлы сүйегі арқылы миға тікелей байланыс арқасында мұрын қуысының шырышты қабығындағы суда еритін полимерлерді зерттеу қажет болды.

Мақсаты: Лабиринт жағдайында мінез-құлықты тәулік бойы бақылау арқылы тышқандардағы полимерлі мукоадгезивті дәрілік формаларды, сондай-ақ клиникалық көріністің объективті көрсеткіштерін зерттеу үшін ми патологиясын модельдеуді зерттеу.

Әдісі: Эксперименттік тышқандарда эксперименттік топтардағы мидың когнитивті функцияларының бұзылуы зерттелді: алдын-ала жаттығу мен лабиринт арқылы өту, изофлуранның ингаляциялық анестезиясын қолданғаннан кейін лабиринт арқылы өту. Сонымен қатар, Қазақстан Республикасының Семей Медицина Университеті ғылыми зертханасы жағдайында лабиринтке енгізілген сәттен бастап тәулік бойы бақылау және минут сайын бекіту жүргізілді.

Нәтижесі: Изофлуран ерітіндісін қолданғаннан кейін екі тәжірибелік топта ОЖЖ тарапынан бұзылулардың айқындылық дәрежесі әртүрлі болды. Лабиринтте оянғаннан кейін бақылау тобындағы барлық тышқандарда моторлы белсенділігінің төмендеуі, лабиринтті жеңу уақытының ұлғаюы және ұйқы ұзақтығының изофлуранерітіндісінің дозасына тікелей пропорционалды тәуелділігі байқалды. Тәжірибелік тышқандардың салмағы 100% жағдайда лабиринттен өту уақытына әсер етеді. Изофлуранның тышқандарға уытты әсерінің дозасы 17 тамшыға сәйкес келеді. Тышқандардың эксперименттік тобындағы барлық деректерді талдағанда, изофлуран дозасын жоғарылату кезінде 90% жағдайда лабиринтті экспоненциалды түрде жеңу уақыты артты. 2 жағдайда (10%) лабиринт жағдайында оянғаннан кейін тышқандардың қозғалтқыш белсенділігінің төмендеуі байқалмады. Лабиринтті алдын-ала таныстыратын эксперименттік топта танысу болмағанда басқа сурет болды. Сонымен, тышқандардың қоршаған ортаға тез бейімделуіне қарамастан, алғашқы 2-3 минут ішінде тышқандар баяу қозғалады. Алдын-ала танысусыз топпен салыстырғанда, жаңа жағдайларда мотор белсенділігінің төмендеуі, қолданғаннан кейін Изофлуран және лабиринт арқылы ұзақ уақыт өту жағдайлардың 80% байқалды және

уақыттың орташа мәні 980 секундты құрады, алалдын-ала танысумен тәжірибелік топта бұл мән 193 секундты құрады.

Қорытынды: Жаңадәрілік формаларды зерттеу үшін тышқандардағы ми патологиясын бағалау әдістері жетілдірілді. Толмен лабиринті тышқандардағы мидың танымдық функцияларының бұзылу деңгейін бағалауға және оны жеңу уақытын негізгі критерий ретінде қарастыруға мүмкінді беретіні анықталды. Тышқандардың денесалмағы лабиринт арқылы өту уақытына әсерететіні көрсетілген ($p=0,008$).

Түйінді сөздер: Толмен лабиринті, эксперименталды тышқандар, бас- ми патологиясы, мукоадгезивті дәрілік заттар.

Библиографическая ссылка:

Талғатқызы А., Хайбуллин Т.Н., Ожмухаметова Э.К., Казымов М.С. Лабиринт Толмена для разработки экспериментальной модели патологии головного мозга у мышей при изучении полимерных мукоадгезивных лекарственных форм // Наука и Здравоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 141-148. doi 10.34689/SH.2022.24.5.018

Talgatkyzy A., Khaybullin T.N., Ozhmukhametova E.K., Kazymov M.S. Tolmen's labyrinth for the development of an experimental model of brain pathology in mice in the study of polymer mucoadhesive dosage forms // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp.141-148. doi 10.34689/SH.2022.24.5.018

Талғатқызы А., Хайбуллин Т.Н., Ожмухаметова Э.К., Казымов М.С. Мидың эксперименталды моделдеуінде қолданылатын полимерлі мукоадгезивті дәрілік заттарды зерттеу үшін арналған Толмен лабиринті // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5(Т.24). Б. 141-148. doi 10.34689/SH.2022.24.5.018

Введение

Одной из важных концепций лечения всех типов инсультов в мире является определение этиологии возникновения нарушений мозгового кровообращения и расстановка приоритетов в лечении у каждого пациента в индивидуальном порядке [2,11,10]. Все имеющиеся лекарственные средства на фармацевтическом рынке Казахстана и других государств Евразийского экономического союза (ЕАЭС) являются недостаточно эффективными из-за низкой биодоступности лекарственных препаратов. [5,11]. В мире существует множество клинических рекомендаций по улучшению цереброваскулярного здоровья людей.

Наиболее распространенными лекарственными формами для лечения цереброваскулярных событий являются растворы для парентерального введения, при необходимости интратекально и лекарственные препараты для энтерального применения (капсулы, гранулы, таблетки, сиропы и т.д.) [15,16,20,14]. Однако не интратекальное введение, ни парентеральное не обеспечивают высокой биодоступности в виду присутствия многочисленных факторов. Самым распространенным является наличие фоновых заболеваний у таких пациентов, так называемых предшественников подобного рода расстройств, влекущим за собой применение одновременно 5 и более лекарств [17,22]. Вторым и не менее важным является лекарственное взаимодействие при лечении цереброваскулярных расстройств и фоновых заболеваний одновременно. Фармакология развивается каждый день и создает множество лекарственных средств, но данных по мировому фармаконадзору еще недостаточно, чтобы предотвращать риски лекарственных взаимодействий.

В последние десятилетия ученые в области фармацевтики совместно с широким кругом специалистов в области медицины, стали использовать водорастворимые полимеры, которые обладают необходимыми физико-химическими свойствами для таргетной доставки лекарств [3, 8]. При цереброваскулярных расстройствах все лекарственные средства должны проходить через

гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что не снижает актуальности в изучении биодоступности с различных лекарственных форм [18,4,13].

Перспективным направлением для улучшения биодоступности в тканях мозга является использование водорастворимых полимеров для интраназального применения [10]. Благодаря прямому сообщению через решетчатую кость носовой полости с мозгом, возникла необходимость в изучении водорастворимых полимеров на слизистой носовой полости [21]. Полимеры неионной природы имеют высокую молекулярную массу и медленно растворяются, что удерживает ее на поверхности слизистой носовой полости [18]. Соответственно, растворы подобных полимеров в силу повышенной вязкости замедлят процесс смывания.

Цель: данная научная работа направлена на разработку модели патологии головного мозга у экспериментальных животных для исследования удерживаемости полимерных лекарственных форм в носовой полости.

Материалы и методы.

Экспериментальная часть.

Эксперимент проводился на базе лаборатории Медицинского университета Семей согласно протоколу исследования. Одобрено Этическим комитетом (протокол №2 от 28.10 2020 года).

Экспериментальные исследования проведены на 35 белых половозрелых мышах линии AF весом 28-40грамм. Наблюдение, уход, эксперимент в условиях лаборатории с применением лабиринта Толмена проводился согласно Хельсинской декларации об использовании животных в экспериментальных условиях [6].

После выведения из эксперимента, трупы мышей помещали в полиэтиленовом пакете в морозильную камеру при температуре минус 20 градусов по Цельсию. Утилизация проводится в условиях специализированного крематория. Трупы животных вывозят на специализированных машинах по договору НАО МУС с крематорием.

Существует несколько видов лабиринтов для изучения когнитивных функций мозга экспериментальных животных, которые являются надежным инструментом оценки поведения, памяти при различных заболеваниях мозга.

В оригинальной версии лабиринт был из 6 коридоров с перегородками и служил методом оценки

изменений пространственной памяти у крыс и мышей [1]. Со временем лабиринт претерпел несколько изменений и по данным научных исследований при изучении новых лекарственных форм подходит версия, взятая в основу данной PhD диссертационной работы (рисунок 1).

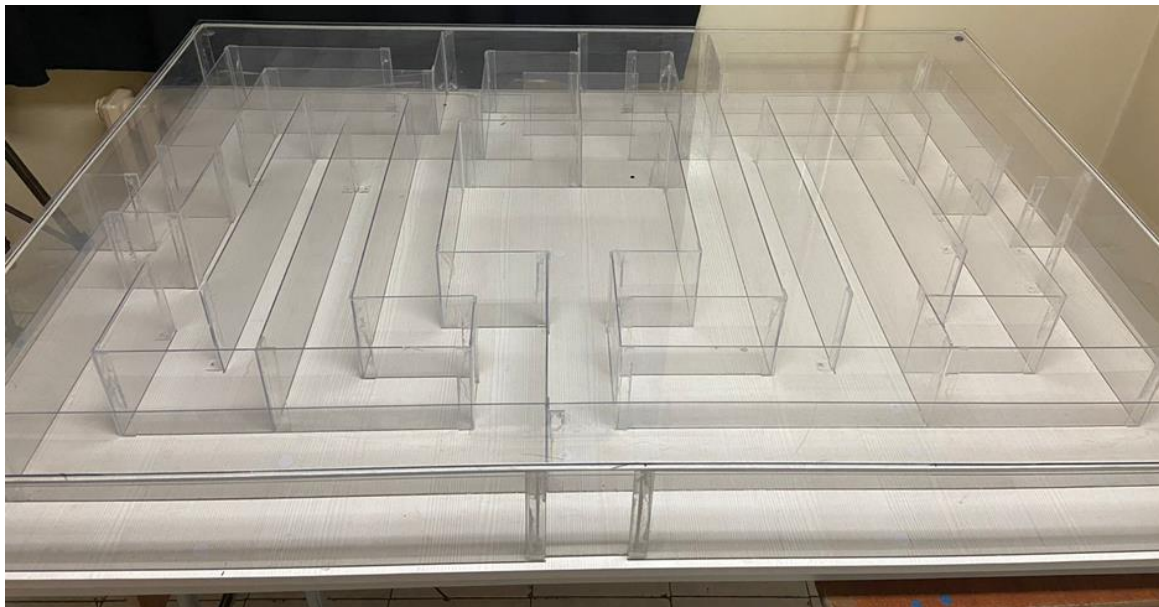


Рисунок 1. Лабиринт Толмена для изучения когнитивных функций мозга у экспериментальных мышей.
(Figure 1. Tolman's Labyrinth for studying cognitive brain functions in experimental mice).

Площадь лабиринта составляет 279 тыс см². Высота стенки по всему периметру одинаковая 15,5 см, расстояние от входа до выхода составляет 10066 см и коридоры содержат 4 перегородки.

Тестирование проводилось в течение 6 дней, измерялось время прохождения через лабиринт. При проведении эксперимента возникла необходимость в разработке оптимального протокола, позволяющий получать достоверные результаты. Так, согласно нашему протоколу, все мыши проходили через лабиринт в одно и тоже время каждые 24 часа. В первый день проводили тренировку мышей для ознакомления с лабиринтом. Сам тест заключался во времени прохождения с регистрацией в каждый последующий день. Считается, что время прохождения мышами с каждым днем должно сокращаться.

На втором этапе эксперимента, использовали средство для ингаляционного наркоза Изофлуран, после чего засекали время прохождения для сравнения с данными на первом этапе. Раствор Изофлурана (Изотрой 100 мл, Индия) в количестве 8 капель наносили на ватный тампон и помещали в стеклянный сосуд до засыпания мышей и далее переносили их ко входу в лабиринт. Каждый эксперимент повторялся на 10 разных мышах и время прохождения на обоих этапах фиксировалось на камеру с постоянной видеорегистрацией с последующим занесением данных в программу Excel.

Видеорегистрация мышей проводилась вебкамерой Logitech (C270 PB HDWebcam, Китай) всех

этапов эксперимента на протяжении всего времени пребывания в условиях лабиринта.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSSStatistics 21. Время пробуждения после использования раствора Изофлурана подлежали нормальному распределению и поэтому представлены в виде среднеарифметической со стандартным отклонением. Данные времени прохождения через лабиринт и масса экспериментальных мышей не подлежали нормальному распределению, соответственно подлежали обработке при помощи непараметрических критериев.

Результаты.

Наблюдая в первый день за животными в лабиринте, стоит отметить, что все мыши находились без движения в промежутке 3600-4500 секунд в 100% случаев после входа. Через указанный промежуток времени мыши начали ходить по лабиринту и наиболее длительным временем прохождения составило 2060 секунд, тогда как наименьшим зафиксирован результат 358 секунды, что в 6 раз меньше (таблица 1). Разница в весе на момент входа и выхода из лабиринта у мышей составляет в диапазоне 0,03-0,05 грамм без статистической значимости ($p=0,123$). Однако разница в весе между животными статистически влияет на время прохождения через лабиринт ($p=0,008$). Так, для 6-ой мыши с самым большим весом 36,30 грамм, время прохождения составило 1580 секунд. При этом, стоит отметить, что ширина коридоров позволяет проходить животным с размерами, превышающими более чем в 10 раз

экспериментальных мышей. Среднее время секунд, тогда как средний вес был на уровне 32,80 грамм. прохождения мышами в 1-ый день составило 1149,6

Таблица 1. Время прохождения мышами через лабиринт 1-ый день.

(Table 1. The time of passage of mice through the maze is the 1st day).

№ мыши	Время прохождения, сек	Вес до прохождения, гр	Вес после прохождения, гр	Время движения с момента входа в лабиринт, сек
1 мышь	583	28,23	28,18	3635
2 мышь	695	32,70	32,68	3680
3 мышь	1234	34,20	34,19	3700
4 мышь	1036	31,80	31,78	3690
5 мышь	1601	35,00	34,90	4500
6 мышь	2060	32,00	31,93	4100
7 мышь	1580	36,30	36,25	3890
8 мышь	664	32,84	32,83	3615
9 мышь	1685	33,70	33,64	3655
10 мышь	358	31,25	31,23	4012

На 2-ой день эксперимента все животные подлежали повторному прохождению через тот же лабиринт без изменений в коридорном доступе. На рисунке 2 показано, как приспособленные животные находятся в процессе поиска путей для выхода из

лабиринта. Стоит отметить, что все 10 мышей начали сразу движения по коридорам без предварительной адаптации. Таблица 2 отражает данные в полном объеме, где указаны время преодоления лабиринта.

Таблица 2. Время прохождения мышами через лабиринт 2-ой день.

(Table 2. The time of passage of mice through the maze is the 2nd day).

№ мыши	Время прохождения, сек	Вес до прохождения, гр	Вес после прохождения, гр
1 мышь	261	28,18	28,06
2 мышь	198	32,69	32,04
3 мышь	324	34,22	34,00
4 мышь	275	31,73	31,03
5 мышь	401	35,10	34,62
6 мышь	442	32,30	31,16
7 мышь	315	36,61	36,55
8 мышь	170	32,11	32,31
9 мышь	443	33,23	33,60
10 мышь	95	31,28	31,23

Наблюдая процесс прохождения по лабиринту, необходимо отметить, что мыши очень быстро приспосабливаются к окружающему и способны сохранить в памяти, что в последующем послужит критерием оценки для статистического анализа научного исследования. Все последующие с 3-го по 6-ой

дни эксперимента время сокращалось в математической прогрессии и к 6-му дню составила в среднем 45 секунд (таблица 3). Наибольшее время на 6-ые сутки отмечается у 5-ой мыши 197 секунды, а наименьшее 45секунд у 10-ой мыши

Таблица 3. Время прохождения мышами через лабиринт в период с 3-го по 6-ой дни

(Table 3 The time of passage of mice through the maze in the period from the 3rd to the 6th days).

№ мыши	Время прохождения 3 день, сек	Время прохождения 4 день, сек	Время прохождения 5 день, сек	Время прохождения 6 день, сек
1 мышь	242	207	191	128
2 мышь	176	144	128	104
3 мышь	269	203	156	111
4 мышь	223	176	122	96
5 мышь	342	305	267	197
6 мышь	356	298	247	188
7 мышь	285	241	213	174
8 мышь	143	129	103	83
9 мышь	402	342	299	147
10 мышь	88	76	63	45
Среднее время прохождения мышами	252,6	212,1	178,9	127,3



Рисунок 2. Фотографии экспериментальных мышей через 5 и 20 минут с момента входа в лабиринт.
(Figure 2. Photos of experimental mice 5 and 20 minutes after entering the maze).

На 2-ом этапе все мыши подверглись усыплению с применением раствора для ингаляционного наркоза Изофлурана. Согласно рекомендациям по использованию Изофлурана, животным необходимо 0,2 мл/кг веса. Поскольку водный раствор содержит 20 капель и мышей усыпляли в условиях стеклянного

сосуда объемом 5 литров без подачи кислорода, на 1 мышь необходимо минимум 4 капли для засыпания и наступления фармакологического эффекта. Как показали результаты, время засыпания напрямую зависит от дозы раствора Изофлурана (таблица 3).

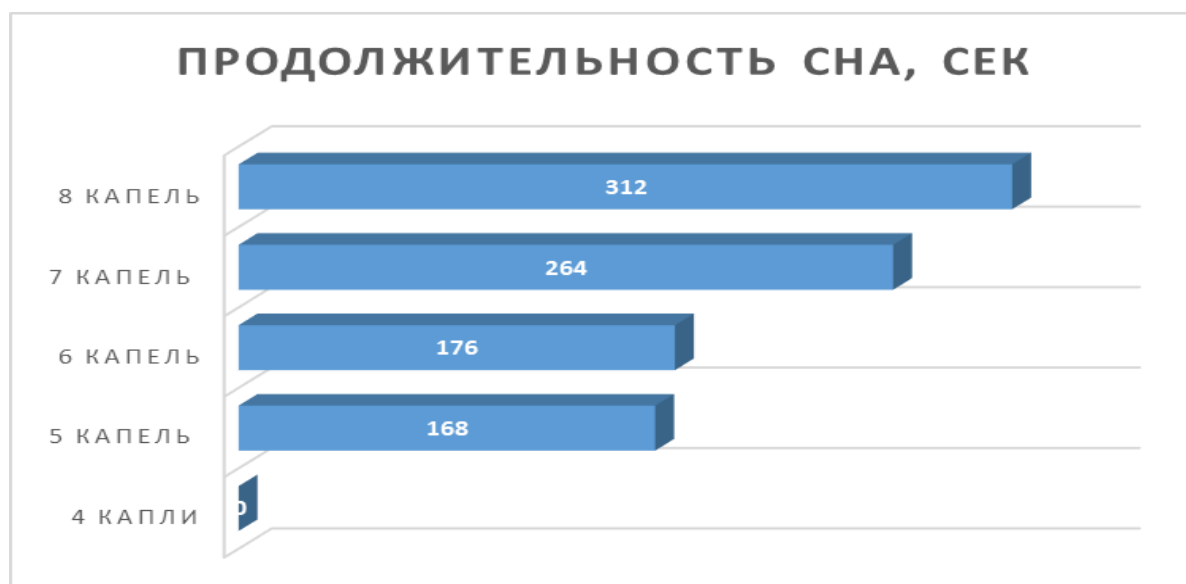


Рисунок 3. Фотографии экспериментальных мышей через 5 и 20 минут с момента входа в лабиринт.
(Figure 3. Duration of time and sleep of mice when using Isoflurane).

Для изучения активности головного мозга экспериментальных мышей, нами было зафиксировано среднее время сна при различных дозах Изофлурана. Стартовой дозой, рекомендованной для усыпления в литературных источниках, явилось 4 капли. Однако, ни одна из пяти мышей не среагировала на данную дозу, при

этом в лабиринте отмечалось снижение их двигательной активности. С каждым шагом увеличения дозы на 1 каплю установлено засыпание с прогрессивным увеличением продолжительности сна (рисунок 3). В рамках проводимого эксперимента, нами зафиксирована токсическая доза Изофлурана для мышей, которая соответствовала 17

каплям. При этом, мыши проснулись спустя 24 часа, признаки жизнедеятельности организма сохранялись в течение всего периода сна и все 5 мышей в этой группе остались живыми. Летальной дозой Изофлурана установлена 21 капля, все животные данной группы умерли спустя 15 минут.

В ходе эксперимента было установлено, что доза Изофлурана статистически влияет на время

прохождения через лабиринт после пробуждения (таблица 4). После применения 8 капель Изофлурана, все мыши подверглись более длительному восстановлению. Наибольшее время преодоления лабиринта зафиксировано при использовании 8 капель, тогда как наименьшее установлено на уровне 5 капель и составило 1522 ($p=0,018$) и 483 ($p=0,019$) секунды соответственно.

Таблица 4.

Время пробуждения после применения Изофлурана и прохождение через лабиринт.

(Table 4 The time of awakening after applying Isoflurane and passing through the maze).

№ мыши	1 группа, 4 капли		2 группа, 5 капель		3 группа, 6 капель		4 группа, 7 капель		5 группа, 8 капель	
	Время сна,сек	Лабиринт, сек	Время сна,сек	Лабиринт, сек	Время сна,сек	Лабиринт, сек	Время сна,сек	Лабиринт, сек	Время сна,сек	Лабиринт, сек
1 мышь	0	419	210	620	125	595	600	852	580	1285
2 мышь	0	491	182	711	360	711	456	1200	640	1392
3 мышь	0	375	165	692	234	809	398	1123	496	1400
4 мышь	0	270	196	513	251	820	552	996	686	1522
5 мышь	0	476	181	483	230	796	410	1590	607	1501
p, значим		0,023		0,019		0,029		0,033		0,018
Сред. знач.		406		603		746		1152		1420

Полученные результаты указывают на возможности изучения новых мукоадгезивных лекарственных форм в условиях лабиринта Толмена на лабораторных мышах.

Обсуждение результатов

Вопросам о влиянии нарушений мозгового кровообращения на когнитивные функции мозга в эксперименте на животных, посвящено немало научных работ. Так, Абдрасулова И. с соавт. (2019) в результатах использовали Y-образный лабиринт и парадигму «что-где-когда», что отличает оценивающий критерий в нашем исследовании. Однако, ученые взяли другой модификации лабиринт для изучения также интраназального введения препаратов, что позволяет унифицировать данные эксперимента и взять в основу разработки новых полимерных интраназальных лекарственных форм. В другой публикации под авторством Шестаковой Е.А. и соавт. (2018) показана роль веса животных на изучение когнитивных функций ЦНС. Данная проблема очень актуальна и потому мы проводили тщательный замер веса в рамках одной экспериментальной группы. Таким образом, мыши с ожирением не могут участвовать в фармакологических экспериментах, делая результаты статистически недостоверными. Белозерцева И.В. и соавт. (2018) установили, что газы Галотана влияют на адаптивные свойства ЦНС после пробуждения и вызывают изменения в поведении. После использования раствора Изофлурана, нами не было отмечено подобного рода изменений в поведении мышей. Следовательно, полученные нами результаты могут быть использованы для оценки эффективности в последующем новых полимерных лекарственных форм с фармакологически активными веществами.

Заключение

В работе усовершенствованы методы оценки патологии головного мозга у мышей для исследования

новых лекарственных форм. Установлено, что лабиринт Толмена позволяет оценить уровень нарушений когнитивных функций головного мозга у мышей и время его преодоления послужить базовым критерием. Показано, что масса тела мышей оказывает существенное влияние на время прохождения через лабиринт ($p=0,008$). Раствор Изофлурана может быть использован в качестве снотворного средства, как для гуманного проведения исследования, так и выведения мышей из эксперимента.

Вклад авторов: Талғатқызы А., Ожмухаметова Э.К., Казымов М.С.- проведение эксперимента, фиксация и интерпретация первичных данных, написание статьи и статистическая обработка материала. Хайбуллин Т.Н.- научное руководство, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.

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

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Сведения о публикации: Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не был частично или полностью скопирован из других источников.

Литература:

1. Ahterov A.V., Barbashova T.F., Belousov A.I., Bobik A.A. i dr. K voprosu o modelirovanii dvigatel'nogo povedenya krysa v mnogoal'ternativnom Zh-obraznom labirinte // Moskva. 2008. S.
2. Al-Shahi Salman R., Law Z.K., Bath P.M.W., Steiner T., Spriggin N. Haemostatic therapies for acute

spontaneous intracerebralhaemorrhage //Cochrane Database Syst. Rev. // 2018.№4: CD005951.

3. *Aulton M.E.*, *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, 2nd edition, Churchill Livingstone, Edinburgh 2020.

4. *Barnes G., Piazza G., Chao Tze-Fan, Zimerman L.* Barriers to stroke prevention in Atrial Fibrillation: Insights from the global anticoagulation Roundtable // *Inter Jour Clin Heart & Vasculature*. 2022. №2. Vol.45. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.101096.

5. *Belenichev I.F., Buhtijarova N.V., Pavlov S.V., Ryzhenko V.P.* *Farmakokineticheski monitoring lekarstvennyh sredstv* // *Uchebnoe posobie dlya magistrrov*, Zaporozh'e. – 2018. 175p.

6. Eticheskie problemy, svjazannye s provedeniem eksperimentov na zhivotnyh. «Hel'sinskaya deklaracya» Vsemirnyya medicinskaya asociaciya -1964. Uchebnoe posobie.

7. *Feigin V.I., Lawes C.M., Bennett D.A., Barker-Collo S.I., Parag V.* Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systemic review//*Lancet Neurol* 2009.№8. P. 355-69.

8. *Florence A.T., Attwood D.*, *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 3rd edition, Palgrave, Basingstoke. - 2018. 210 p.

9. Gal'perin P.Ja., Zhdan L.I. Kognitivnye karty u krysi u cheloveka. Izdatel'stvo Moskva. 2019. S.160-82.

10. *Inoue D., Yamashita A., To H.* Formulation and in vitro characterization of a vacuum-dried drug-polymer thin film for intranasal application // *Journ Polymers*. №14. P.2954. DOI: 10.3390/polym14142954

11. *Krzyszczak A., Dybowski P., Michal, Kończak M., Czech B.* Low bioavailability of derivatives of polycyclic aromatic hydrocarbons in biochar obtained from different feedstock // *Environmental Research*. 2022. Vol.214(Pt 1). DOI: 10.1016/j.envres.2022.113787

12. *Lattanzi S., Cagnetti C., Provinciali L., Silvestrini M.* How should we lower blood pressure after cerebral hemorrhage? A systematic review and meta-analysis // *CerebrovascularDis*. 2017. Vol.43. P. 207–13.

13. *Livesay S. Sarah., Casper C., Graves A., Wilson S.et al.* Abstract WP396: Barriers to Stroke Coordinator Practice // *Stroke* ISSN: 1524-4628. 2017. №48. Supply1. DOI: 10.1161/str.48.suppl_1. wp396.

14. *Luo Y., Wang Y., Fu J.* Nanomaterials in cerebrovascular disease diagnose and treatment // *Particle and particle systems characterization*. 2021. №5. Vol.38.p.317-19. DOI: 10.1002/ppsc.202000311

15. *Manzoor Ahmad Mir* Natural medicine in cerebrovascular diseases // *Dilpreet Publishers*. 2019. New Delhi. India. ISBN-978-93-85497-940. Vol. 1. P.1-102.

16. *Miyawaki S., Imai Hideaki., Saito Nobuhito:* Precision Medicine for Ischemic Cerebrovascular Diseases // *Japanese Journal of Neurosurgery*. 2018.- №27(7). P.528-38.

17. Nacional'naya asociaciya o bor'be s insultom. Ishemicheski insult i tranzitornaya ishemicheskaya ataka u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii I63/G45/G46. 2020. S.70-74.

18. *Panwar A., Veeramalla M., Vallupadas C., Muriki R.* Barriers to stroke thrombolysis// *Journal of Clinical and Diagnostic Researc*. 2017. №12. Vol.11. pp. 101-05. DOI: 10.7860/JCDR/2017/31815.10919.

19. *Porfiryeva N.N., Semina I.I., Moustafine R. I., Khutoryanskiy V.V.* Intranasal Administration as a Route to Deliver Drugs to the Brain (Review) // *Drug Development &Registration*. 2021.№4. Vol.10. P.117-27.

20. *Tabeeva G. R.* Headache and cerebrovascular diseases // *Journal Neurology and Psychiatry named after KorsakovS.S*. 2021. №2. Vol.121. P.114. DOI: 10.17116/jnevro2021121021114.

21. *Valuev I.L., Gorshkova M., Vanchugova L.V., ValuevL.I.* Mucoadhesive Polymer Carriers of Intranasal Medicines // *Journ Polymer Science Series A*. 2019. №3 (63). P. 287-91.

22. *Venkat P., Choop M.* Exosome treatment for stroke with diabetic comorbidity // *Journal Neural Regeneration Research*. 2022. №2. Vol. 17. P. 315.

Контактная информация:

Талғатқызы Алтынай – PhD докторант 3 года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

E-mail: zakirova_altynai91@mail.ru

Телефон: +7 771 3695265

Received: 13 August 2022 / Accepted: 15 September 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.019

UDC 616.8-00; 616.831

VIRTUAL REALITY EFFICIENCY IN MOTOR AND COGNITIVE REHABILITATION IN PATIENTS AFTER CEREBRAL STROKE: A REVIEW

Leonid V. Klimov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1314-3388>

Marina A. Shurupova*^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2214-3187>

Alina D. Aizenshtein¹, <https://orcid.org/0000-0001-7442-0903>

Alexandra K. Trofimova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6521-9503>

Nicolay A. Shamalov¹, <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Galina E. Ivanova^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>

¹ Federal State Budgetary Institution “Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies” of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³ TRSC “Russkoe Pole” at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow region, Chekhov district, v. Grishenki, Russia;

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Abstract

Introduction. Currently, stroke is considered to be one of the main causes of death and disability, highly contributing to mortality in the world. The critical issue is the rehabilitation process and the subsequent return of the patient to his daily life. Therefore, finding new approaches to recovery of lost functions is a pressing issue. Thanks to three key elements necessary for motor functions training (stimulation repetition, sensory feedback, patient motivation) VR provides an opportunity to train motor skills more effectively and in the same particular context in which they will be executed in real life. Another aspect of VR training sessions is the recovery of cognitive functions such as perception, memory, attention, speech and thinking.

Aim. To review publications devoted to virtual reality technology and evaluation of the effectiveness of its application using neuroimaging methods in stroke rehabilitation.

Search strategy. The search was performed in the following scientific databases: Scopus, Web of Science, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar. The search depth was 20 years. Three sources of literature, dated by 1979, 1981 and 1992 year, were used, because they contain important conceptual information.

Criteria for considerations were: reviews, original papers, meta-analyses; full-text open-access publications both in Russian and English languages. **Exclusion criteria** included low methodological quality and conference proceedings. 56 papers were included in the present review.

Results. The use of modern methods of neuroimaging and EEG to assess the effectiveness of classes in virtual reality systems may allow us to build rehabilitation programs to recover the motor and cognitive spheres of patients after a cerebral stroke.

Conclusions. A combination of technologies with addition of VR-based intervention may affect results of motor-cognitive recovery and emotional sphere correction at all stages of rehabilitation process and influence further life of patient.

Keywords: virtual reality, rehabilitation, stroke, EEG, MRI, cognitive functions, motor functions.

Резюме

ОБЗОР ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ В ДВИГАТЕЛЬНОЙ И КОГНИТИВНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА

Леонид В. Климов¹, <https://orcid.org/0000-0003-1314-3388>

Марина А. Шурупова*^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2214-3187>

Алина Д. Айзенштейн¹, <https://orcid.org/0000-0001-7442-0903>

Александра К. Трофимова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6521-9503>

Николай А. Шамалов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Галина Е. Иванова^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0003-2214-3187>

¹ ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, г. Москва, Россия;

² ФГБУ ВО «Московский Государственный Университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва, Россия;

³ Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское Поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Московская область, Чеховский район, д. Гришенки, Россия;

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия.

Введение. В настоящее время инсульт является одной из основных причин смерти и инвалидности и был описан как одна из ведущих причин смертности во всем мире. Острым вопросом является процесс реабилитации и последующее возвращение пациента к прежней жизни. В связи с этим, актуален поиск новых подходов к восстановлению утраченных двигательных и когнитивных функций. Благодаря трем ключевым элементам, необходимым для тренировки моторных функций (повторение стимуляции, сенсорная обратная связь, мотивация пациентов) ВР создает возможность более эффективно оттачивать двигательные навыки именно в том контексте, в котором они должны применяться в жизни. Еще одним аспектом тренировочных сессий в ВР является восстановление таких когнитивных функций, как восприятие, память, внимание, речь и мышление.

Цель исследования: анализ публикаций, посвященных технологии виртуальной реальности и оценки эффективности ее применения с помощью методов нейровизуализации в реабилитации инсульта.

Стратегия поиска. Поиск источников был проведен в таких базах данных, как PubMed, Cochrane Library. Глубина поиска составила 20 лет. Были использованы три источника литературы, датированные 1979, 1981 и 1992 годом, поскольку они содержат важную концептуальную информацию. *Критерии включения:* обзоры литературы, оригинальные статьи, мета-анализы; публикации в открытом доступе и с полным текстом на английском и русском языках. *Критерии исключения:* публикации низкого методологического качества, материалы конференций. В данный обзор были включены 56 публикаций.

Результаты. Использование современных методов нейровизуализации и ЭЭГ для оценки эффективности занятий в системах виртуальной реальности может позволить выстроить реабилитационные программы для восстановления двигательной и когнитивной сфер больных после церебрального инсульта.

Выводы. Сочетание технологий, опосредованных вмешательствами на основе виртуальной реальности, может влиять на результаты моторно-когнитивной реабилитации и коррекции эмоциональной сферы на всех этапах восстановления и иметь последующее отражение в обычной жизни пациента.

Ключевые слова: виртуальная реальность, реабилитация, инсульт, ЭЭГ, МРТ, когнитивные функции, двигательные функции.

Түйіндеме

ЦЕРЕБРАЛЬДЫ ИНСУЛЬТТАН КЕЙІНГІ НАУҚАСТАРДЫҢ МОТОРЛЫ - КОГНИТИВТІ ОҢАЛТУЫНДАҒЫ ВИРТУАЛДЫ ШЫНДЫҚТЫҢ ТИІМДІЛІК КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ ШОЛУ

Леонид В. Климов¹, <https://orcid.org/0000-0003-1314-3388>

Марина А. Шурупова^{*1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2214-3187>

Алина Д. Айзенштейн¹, <https://orcid.org/0000-0001-7442-0903>

Александра К. Трофимова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6521-9503>

Николай А. Шамалов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Галина Е. Иванова^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>

¹ ФМБМ «Федералдық ми және нейротехнология орталығы» Ресей ФМБА, Мәскеу қ., Ресей;

² «М. В. Ломоносов атындағы Мәскеу мемлекеттік университеті» ФМБУ, Мәскеу қ., Ресей;

³ «Русское Поле» емдеу-оңалту ғылыми орталығы ФМБМ «Дмитрий Рогачев атындағы Ұлттық медициналық зерттеу орталығы» Ресей Денсаулық сақтау министрлігі, Мәскеу облысы, Чехов ауданы, Д. Гришенки, Ресей;

⁴ ЖББ ФМБМ «Н.И. Пирогов атындағы Ресей ұлттық медициналық зерттеу университеті» Ресей Денсаулық Сақтау Министрлігі, Мәскеу қ., Ресей.

Кіріспе. Қазіргі уақытта инсульт өлім мен мүгедектіктің негізгі себептерінің бірі болып табылады және бүкіл әлемде өлім-жітімнің жетекші себептерінің бірі ретінде сипатталған. Оңалту процесі және пациенттің кейінгі өміріне оралуы жедел мәселе болып табылады. Осыған байланысты жоғалған моторлық және когнитивті функцияларды қалпына келтірудің жаңа тәсілдерін іздеу өзекті мәселе болып табылады. Мотор функцияларын жаттықтыруға қажетті үш негізгі элементтің арқасында (ынталандыруды қайталау, сенсорлық кері байланыс, пациенттердің мотивациясы) ВШ моториканы өмірде қолдануға болатын контекстте тиімдірек шыңдауға мүмкіндік береді. ВШ-дағы жаттығу сеанстарының тағы бір аспектісі - қабылдау, есте сақтау, зейін, сөйлеу және ойлау сияқты когнитивті функцияларды қалпына келтіру.

Зерттеудің мақсаты. виртуалды шындық технологиясына арналған басылымдарды талдау және инсультті оңалтуда нейробейнелеу әдістерін қолдану арқылы оны қолдану тиімділігін бағалау.

Іздеу стратегиясы. Дереккөздерді іздеу PubMed, Cochrane Library сияқты мәліметтер базасында жүргізілді. Іздеу тереңдігі 20 жылды құрады. 1979, 1981 және 1992 жылдардағы үш әдебиет көзі пайдаланылды, себебі бұл әдебиеттер маңызды тұжырымдамалық ақпаратты қамтыды. Қосу критерийлері: әдебиеттерге шолулар, түпнұсқа мақалалар, мета-талдаулар; ашық қол жетімді және ағылшын және орыс тілдеріндегі толық мәтіні бар басылымдар. Шығару критерийлері: төмен әдістемелік сападағы жарияланымдар, конференция материалдары. Бұл шолуға 54 басылым енгізілді.

Нәтижелер. Виртуалды шындық жүйелеріндегі сабақтардың тиімділігін бағалау үшін заманауи нейробейнелеу және ЭЭГ әдістерін қолдану церебральды инсульттан кейін науқастардың моторлық және когнитивті салаларын қалпына келтіру үшін оңалту бағдарламаларын құруға мүмкіндік береді.

Қорытындылар. Виртуалды шындыққа негізделген араласулар арқылы жүзеге асырылатын технологиялардың үйлесімі қалпына келтірудің барлық кезеңдерінде моторлы-когнитивті оңалту мен эмоционалды сфераны түзету нәтижелеріне әсер етуі мүмкін және пациенттің қалыпты өмірінде кейінгі көрініске ие болуы мүмкін.

Түйін сөздер: виртуалды шындық, оңалту, инсульт, ЭЭГ, МРТ, когнитивті функциялар, мотор функциялары.

Bibliographic citation:

Klimov L.V., Shurupova M.A., Aizenshtein A.D., Trofimova A.K., Shamalov N.A., Ivanova G.E. Virtual reality efficiency in motor and cognitive rehabilitation in patients after cerebral stroke: a review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 149-156. doi 10.34689/SH.2022.24.5.019

Климов Л.В., Шурупова М.А., Айзенштейн А.Д., Трофимова А.К., Шамалов Н.А., Иванова Г.Е. Обзор показателей эффективности виртуальной реальности в двигательной и когнитивной реабилитации больных после церебрального инсульта // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 5(Т.24). С. 149-156. doi 10.34689/SH.2022.24.5.019

Климов Л.В., Шурупова М.А., Айзенштейн А.Д., Трофимова А.К., Шамалов Н.А., Иванова Г.Е. Церебральды инсульттан кейінгі науқастардың моторлы - когнитивті оңалтуындағы виртуалды шындықтың тиімділік көрсеткіштеріне шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 5 (Т.24). Б. 149-156. doi10.34689/SH.2022.24.5.019

Introduction

Currently, stroke is considered to be one of the main causes of death and disability, highly contributing to mortality in the world [12]. Clinical outcomes of stroke consist in development of persistent motor impairments, incoordination, and decrease in motor execution speed [27] as well as in development of sensory systems functioning, impairments in perception, analysis and programming of activity - restriction visual fields, ignoring part of the space, reduced visual acuity, cognitive function deficits, especially in information processing and executive function [19].

Analysis of the literature data shows that the use of virtual environments solves not only the problems of correcting motor disorders, but also modifies cognitive, motivational and social deficits [29, 52, 14].

Rehabilitation activities carried out in virtual environments, unlike classical methods of cognitive rehabilitation, can create complex conditions of varying degrees of complexity, linking together such diverse processes as motivation, motor control, cognitive processes and learning mechanisms, anxiety and depression based on sensory feedback. In recent years, high-tech methods have been increasingly used in neurorehabilitation to restore the motor functions of paretic limbs. Training using the brain-computer interface (BCI) is often combined with the use of virtual reality (VR) technology, which provides visual biofeedback, which contributes to better assimilation of instructions and more efficient performance of motor imagination tasks [7].

The combination of VR and BCI can arouse interest in patients and increase their motivation, which contributes to improved patient compliance [8, 28].

Active rehabilitation phase is known to take several weeks though patients were shown to be able to improve their functioning month after the onset of the disease as well [51]. At the same time, many stroke patients report persistent disablement and quality of life decrease due to motor and cognitive impairments [35]. Therefore, finding new approaches to recovery of lost functions is a pressing issue.

The aim of the study: to analyze published data on the virtual reality technologies and assessment of its efficiency using neuroimaging methods in stroke rehabilitation.

Search strategy

The search was performed in the following scientific databases: PubMed, Cochrane Library (Fig. 1). A search was made in English keywords: "virtual reality", "motor rehabilitation", "cognitive rehabilitation", "cerebral stroke", "MRI", "EEG". The search depth was 20 years. Three sources of literature, dated by 1979, 1981 and 1992 year, were used, because they contain important conceptual information. 1115 records were found. Articles were not limited by publication date. The inclusion criteria were as following: literature reviews, original articles, meta-analyses, full-text open-access publications; various causes of cerebral stroke, absence of psychotropic pharmacology, presence of visual-spatial societies (neglect syndrome and hemianopia), diagnostic methods of neuroimaging MRI and EEG. The exclusion criteria were as following: case reports; conference proceedings; small sample sizes of patients; availability of a complete description of the intervention protocol. In accordance with the recommendations above criteria, 1059 records were excluded and 56 full-text articles were searched.

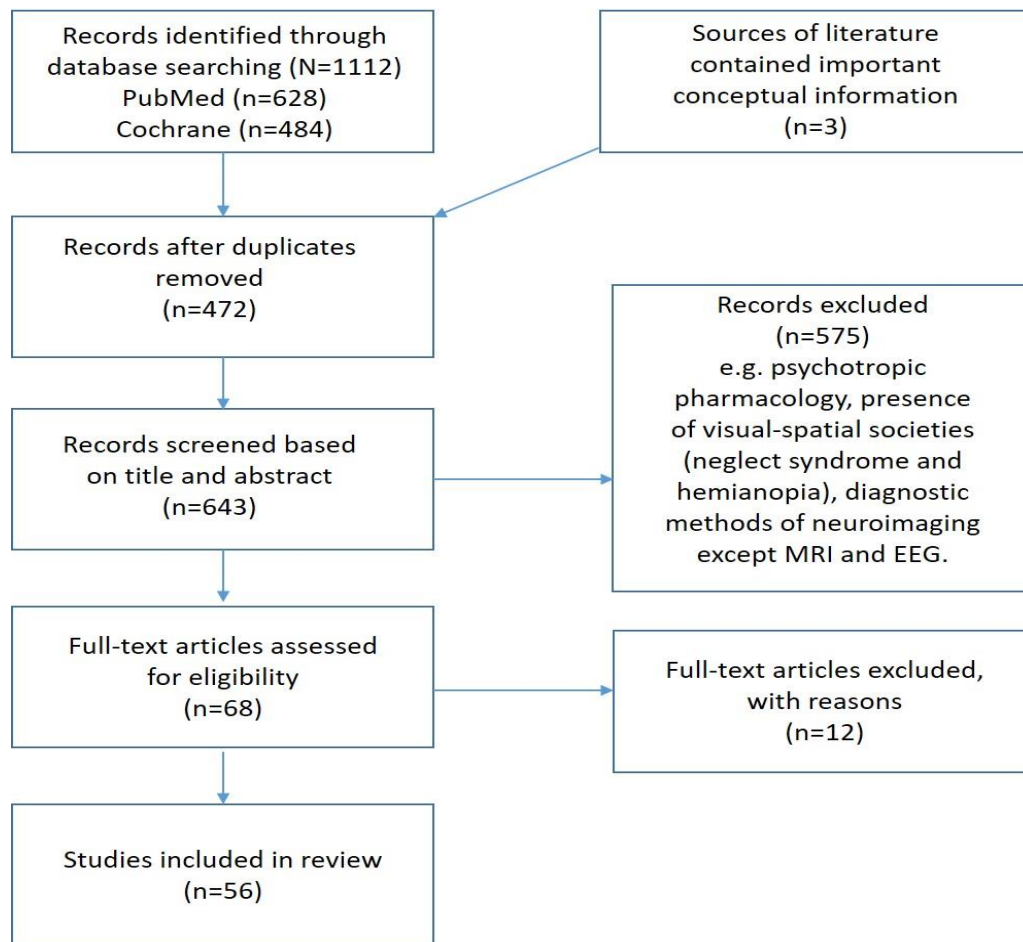


Fig. 1. Algorithm of the study selection.

Search results and discussion

Virtual reality (VR) is a computer simulation of real environment reproducing certain situation through sensory output (visual, auditory, olfactory, tactile etc.) in order to generate response [39].

Currently, the following technical variants of virtual reality are most often used:

1. Computer monitor, plasma panel or 3D playback panel.
2. A virtual reality room where the image is projected onto several screens that are placed around the user, a sound system and polarizing glasses that provide stereoscopic perception can be used.
3. Virtual Reality helmet (HMD – head mounted display), connected to a computer and a device that tracks the position of the head. In this option, the user is completely immersed in the virtual environment.

All three variants in foreign literature are considered, namely, as variants of VR. For the patient's perception, all three options have different values and the result of perception. A computer monitor with its two-dimensional or pseudo-three-dimensional image is the most familiar and simple tool of reproducing VR. Moreover, modern monitors always contain the appropriate sound-reproducing equipment, and the realism of the image is close to natural.

The virtual reality room is a composite complex that affects several modalities at once. The patient is located in the center of the room on the treadmill, projection screens

are located around him, covering about 270 degrees of the field of view. It can be three or more plane screens connected

in one system or one representing a semi-cylindrical screen. A synchronized image of a task or a game is presented on the screens by several projectors.

The patient controls the system using the movements of his body or external devices. The latter can be dynamic platforms, treadmills or motion capture system sensors. However, systems of this type are not yet massive due to their high cost and the need to allocate a large area of space. There are also more compact devices for specialized tasks that can be installed in a room of the usual size for a hospital. The advantages of such devices are that contraindications for central nervous system and vision, in this case, is minimal. After a short time of training, what is happening on the screen begins to be perceived as real. Motion-recording video cameras and the corresponding software allow for a detailed analysis of the patient's movement features.

A head-mounted display (HMD) is a display device worn on the head or as part of a helmet that has a small optical display in front of one (monocular HMD) or each eye (binocular HMD). The HMD creates a three-dimensional image, showing two images - one for each eye. The speaker system adds the effect of full presence. HMD are often divided into two classes according to the ability to combine an artificial image with a real one. Most HMD can only display an artificial (virtual) image. Some HMD allow

user to combine real and virtual images, realizing augmented reality or mixed reality. The combination can occur due to translucent mirrors (Optical See-Through) or with the help of video cameras that capture reality, and the use of this video stream when generating an image (Video See-Through).

The most contemporary models use eye tracking technology, which allows user to register the orientation and fixation of the user's gaze. Applications for virtual environments can be simple linear games, as well as complex story versions with several levels of complexity.

It is difficult to reveal the most effective option for VR reproduction, since they differ in cost, complexity and duration of implementation, training of patients and staff education.

VR and interactive games are used as therapeutic methods for rehabilitation. This use consists in implementing computer programs for modeling real-life objects and situations. VR and interactive games may have certain advantages in comparison to tradition rehabilitation approaches as they can provide patients with greater sense of involvement in the imitation of functional task execution as opposite to usual hospital practices [23]. VR therapy is used mainly on the later stages of rehabilitation after stroke [5,40]. Simple VR systems can be used at home at the post-rehabilitation stage [47].

Videogames, in particular, exergames, namely, games concentrated on correction of physical impairments such as visuomotor coordination and response latency, improve attention and spatial cognition [4]. Exergames were shown to affect positively cognitive abilities, namely, executive functions, attention and visuospatial skills in clinical as well as non-clinical groups [48].

VR technologies allow training to be conducted in the environment perceived as closely resembling real life which results in improved movement restoration and increased physical activity as well as higher motivation and active involvement of patients in rehabilitation process [2]. Thanks to three key elements necessary for motor functions training (stimulation repetition, sensory feedback, patient motivation) VR provides an opportunity to train motor skills more effectively and in the same particular context in which they will be executed in real life [24]. From the neurobiological point of view VR provides multisensory stimulation capable of causing mirror neurons system activation and may involve movement observation thus complementing other therapeutic methods considered effective for motor skills recovery [49].

Virtual reality in motor and cognitive function recovery

In Russia VR therapy rehabilitation of patients with motor impairments develops along with robotized and mechano-therapies [7]. VR approach is based on the fundamental mechanisms of movement physiology established by the classics of Russian physiology – N. A. Bernstein and P. K. Anokhin. Evidence-based approach to study of the VR technologies allowed to determine that it demonstrated the greatest efficiency in recovery of walking [44]. Generalized data showing relatively high efficiency of VR technologies implementation in motor function

rehabilitation after cerebral stroke is provided in a series of Russian papers [7, 45].

VR influence on cognitive abilities was not considered in the previous studies [29] although a demand for VR approaches to non-motor deficits correction is reflected in a series of studies analyzing memory and attention function in relation to VR use [15]. Despite evidence for strong interconnection between cognitive and motor functions [17], neurological rehabilitation traditionally focuses on the motor system, ignoring perceptive-cognitive aspects [33].

Activities of daily living (ADLs) are known to require simultaneity of several cognitive and physical processes. Execution of so-called dual-task (dual-tasking) was found to disturb walking causing falling especially in patients with cognitive function deficits [46].

One of the first attempts to combine physical and cognitive training was made by Carlo Perfetti from Italy [37] who proposed a theory of learning based on the theory of self-regulation of conditioned reflex of P. K. Anokhin. Motor function regulation is seen as cognitive training as it involves perception-cognition-activity integration [33]. The main training process engages such cognitive functions as perception, memory, attention, speech and thinking [37].

In comparison with traditional therapies, training using cognitive strategies showed a relatively high efficiency in upper limb movement rehabilitation [20]. A series of investigations demonstrated cognitive rehabilitation, dual tasking, computer games and cognitive and motor-cognitive interventions such as VR to improve physical activity [30, 16, 38, 45]. To name one, Liao et al. showed a program of physical and cognitive training using VR to result in a substantial improvement in dual-tasking in senior citizens with moderate cognitive deficits, probably due to increased demand for executive function activation [25].

In a study of an ability to move one's limb while performing a cognitive task it was found that activity increased in premotor cortex as well as in dorsolateral prefrontal cortex involved in memory function. This result contributes to our understanding of motor activity and movement correction as well as in learning and task technique memorization [41]. Therefore, cognitive training in spatial task may be more effective for impaired motor function recovery.

Bang et al. found that learning elements in upper limb motor function rehabilitation improved everyday activity in stroke patients [3].

VR efficiency evaluation using MRI

Currently functional MRI and electroencephalography (EEG) are employed for VR capabilities assessment.

In a series of studies using fMRI BOLD signals dependent on oxygen level in blood were analyzed as an indicator of functional connectivity between different areas of the brain in the resting state (rsFC) [6, 55]. During the acute phase after stroke functional connectivity within hemispheres and between them differ depending on the severity of injury, weakening in patients in a serious condition [9, 55]. Clinically, these results support use of functional connectivity to assess brain networks as a prognostic factor for after-stroke rehabilitation, and also can be viewed as an 'entry point' for VR [6].

A study by Chinese scientists focused on the effects of cognitive computerized training in stroke patients using resting state fMRI [26]. They found the patients from therapy group (n=16) to have greater connectivity between hippocampus and frontal lobe (right lower, middle, left lower, middle and higher frontal gyri) and left parietal lobe after 10 weeks of training in comparison to the control group. Improved neuropsychological scores were shown to correlate with increased functional activity of the hippocampus in connection with frontal and parietal lobes only in the therapy group.

Adamovich et al. evaluated VR training efficiency [1], demonstrating that:

1. Virtual avatar imitation with real-time feedback correlated with activation in fronto-parietal areas;
2. Transient increase of activation in left insula occurred during observation with purpose of mimicking movements executed by virtual avatar;
3. Virtual avatar imitation with feedback (in relation to control conditions) was associated with localized involvement of oblique gyrus, pre-cuneus and extrastriatal area being the structures involved in 'free will' execution.

In another study, efficiency of cognitive training in fully immersive VR for pre-dementia patients was evaluated using rs-fMRI [18]. After cognitive multidomain training experimental group demonstrated an improvement of visuospatial function and decrease of apathy in comparison with control group. Also, improved performance in spatial task was associated with increase in fronto-temporal FC in the experimental group.

VR efficiency evaluation using electroencephalography (EEG)

Changes in cerebral blood flow after stroke can be detected as they cause particular EEG patterns in the ischemic area consisting in decrease in faster (alpha and beta) and increase in slower (theta and delta) frequencies power [21]. Apart from its role as highly sensitive method for locating cerebral ischemia, EEG can be used as diagnostic and prognostic tool for therapy efficiency assessment after stroke [42].

Many studies showed certain cEEG indexes to be characteristic of such changes in cognitive functions as moderate cognitive impairments [21] and dementia [10]. In accordance with generally accepted view on cognitive functions and memory [22], in this studies alpha and theta rhythms may be of interest for screening for cognitive deficits after stroke. Unlike relative power of theta-rhythm or calculated from three electrodes as in Schleiger et al., EEG evaluation revealed global alpha-power [42], synchronous EEG alpha-rhythm, and lower peak alpha-frequency [43] for assessment of cognitive disturbances after stroke.

Current research of brain activity by means of EEG allowed to associate cognitive, emotional and social functions with influence of certain stimuli. While modern VR devices are portable and mobile, traditional EEG requires patient immobilization thus limiting their implications and opportunities for researcher, which lead to development of portable EEG devices which can be attached to VR glasses [53]. A substantial number of researches on VR describe changes in patient motor functions due to VR training. Changes in VR parameters such as screen inclination

angle, exposure time, realism, and animated avatar use all increase presence effect. Avatar use promotes neural plasticity in sensorimotor areas associated with the mirror neurons system (MNS) [11]. Observation of movement, even modeled (on the screen, as is the case in VR), allows to engage present motor programs which, in turn, will contribute to the movement execution [36]. These processes are reflected in changes of amplitude of alpha and beta rhythms in EEG, in particular, decrease in alpha-rhythm and increase in beta-rhythm in brain areas associated with MNS, including lower frontal gyrus, lower part of precentral gyrus, rostral part of lower parietal lobe and temporal, occipital and parietal areas [28].

Suppression of μ -rhythm is considered to be the main indicator of MNS activity [34].

Combination of VR and movement rehabilitation promote increase in neurophysiological processes intensity due to a group of factors associated with motor control, psychological aspects, including inner motivation, goal, working memory, decision making and positive self-esteem. These aspects influence brain EEG-rhythms, associated with MNS activation, such as theta and gamma oscillations [56]. In particular, theta-rhythm is believed to be involved in extraction of motor memory traces while gamma-rhythm reflects conscious access to visual representation of the goal [8]. Such a broad frequency band is evident for engagement of multiple neural pathways of cerebrum, including both ascending (automatic selection of movement) and descending (task management) neural processes in MNS involved in movement decoding [31]. A recent work has shown that images of observed, executed and imagined movements can be decoded from suspected MNS areas such as area of Broca and ventral premotor cortex involved in complex interplay with traditional MNS areas generating μ -rhythm [13].

Apart from rehabilitation of motor functions, VR technology is used in therapy of emotional disorders, especially generalized anxiety disorder (GAD) [50]. GAD is characterized by alternated response stress evaluated quantitatively using various methods of physiological parameters measurement, including muscle tension, skin conductivity, nerve impulse conduction speed, heart activity and levels of hormone concentrations. Changes in EEG were studied in VR, demonstrating increase in alpha-rhythm amplitude while watching natural in comparison with urban landscapes [54], while watching plants with flowers in comparison with pots without plants, and while watching greenery in comparison with a wall made of concrete blocks [32].

Conclusion

Thus, virtual reality is probably one of the most perspective technologies for neurorehabilitation capable of combining scientifically proven methods of rehabilitation and principles of neurobiology into motivating approach to therapy, allowing patients to control their rehabilitation. Use of modern methods of neuroimaging and EEG may provide an opportunity to evaluate the efficiency of influence, to localize the necessary the area of interest and build a rehabilitation program for motor and cognitive recovery in patients after cerebral stroke.

Author Disclosures

The authors report there are no competing interests to declare

Funding. No funding was received.

Ethical approval details. The study does not require the approval of the ethics committee.

No part of this article has been published in other journals or is under consideration elsewhere.

References:

1. Adamovich S.V. et al. A virtual reality-based system integrated with fmri to study neural mechanisms of action observation-execution: a proof of concept study // Restorative neurology and neuroscience. 2009. 27(3): 209-223.
2. Afridi A., Malik A.N., Tariq H., Rathore F.A. The emerging role of virtual reality training in rehabilitation // J Pak Med Assoc. 2022. 72(1):188-191.
3. Bang Y.S., Kim H.Y., Lee M.K. Factors affecting the upper limb function in stroke patients // The Journal of the Korea Contents Association. 2009. 9(7): 202-210.
4. Bediou B. et al. Meta-analysis of action video game impact on perceptual, attentional, and cognitive skills // Psychological bulletin. 2018. 144(1): 77.
5. Cameirao M.S. et al. The combined impact of virtual reality neurorehabilitation and its interfaces on upper extremity functional recovery in patients with chronic stroke // Stroke. 2012. 43(10): 2720-2728.
6. Carter A.R. et al. Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke // Annals of neurology. 2010. 67(3): 365-375.
7. Chernikova L.A. et al. Robotic and mechanotherapeutic technology to restore the functions of the upper limbs: prospects for development // Современные технологии в медицине. 2016. 8(4) (eng):222-230.
8. Cheron G., Petit G., Cheron J., et al. Brain oscillations in sport: toward EEG biomarkers of performance // Front Psychol. 2016;7:246.
9. De Bruyn N. et al. Functional network connectivity is altered in patients with upper limb somatosensory impairments in the acute phase post stroke: A cross-sectional study // PloS one. 2018. 13(10): e0205693
10. Dubovik S. et al. Adaptive reorganization of cortical networks in Alzheimer's disease // Clinical neurophysiology. 2013. 124(1): 35-43
11. Fadiga L, Craighero L. Electrophysiology of action representation // Clin Neurophysiol. 2004. 21:157-69.
12. Feigin V.L. et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // The Lancet. 2014. 383(9913) 245-255
13. Filimon F., Rieth C.A., Sereno M.I., Cottrell G.W. Observed, executed, and imagined action representations can be decoded from ventral and dorsal areas // Cereb Cortex. 2015. 25(9):3144-58.
14. Fu M.J., Knutson J.S., Chae J. Stroke Rehabilitation Using Virtual Environments // Phys Med Rehabil Clin N Am. 2015. 26(4):747-57
15. Gamito P., Oliveira J., Coelho C., Morais D., Lopes P., Pacheco J., Brito R., Soares F., Santos N., Barata A.F. Cognitive training on stroke patients via virtual reality-based serious games // Disabil Rehabil. 2017. 39(4):385-388.
16. Giuseppe P., et al. Cognitive and cognitive-motor interventions affecting physical functioning: a systematic review // BMC geriatrics. 2011: 1-19.
17. Haywood K.M., Getchell N. Life span motor development. // Human kinetics. 2019. 23(5):e24526
18. Kang Jae Myeong, et al. Cognitive training in fully immersive virtual reality improves visuospatial function and fronto-occipital functional connectivity in a pre-dementia state: A randomized controlled trial. 2020. (preprint)
19. Kalaria R.N., Akinyemi R., Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia // Biochim Biophys Acta. 2016. 1862(5):915-25
20. Khizhnikova A.E., Klochkov A.S., KotovSmolenskiy A.M., Suponeva N.A., Chernikova L.A. Virtual reality as an upper limb rehabilitation approach // Human Physiology 2017. 43(8): 855-862, <https://doi.org/10.1134/s0362119717080035>
21. Klimesch W. Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information // Trends in cognitive sciences. 2012. 16(12): 606-617
22. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis // Brain research reviews. 1999. 29(2-3): 169-195
23. Kwakkel G., van Peppen R., Wagenaar R.C., Wood Dauphinee S., Richards C., Ashburn A., Miller K., Lincoln N., Partridge C., Wellwood I., Langhorne P. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis // Stroke. 2004. 35(11): 2529-39.
24. Levin MF, Weiss PL, Keshner EA. Emergence of virtual reality as a tool for upper limb rehabilitation: incorporation of motor control and motor learning principles. Phys Ther. 2015. 95(3):415-25
25. Liao Y.Y., Chen I.H., Lin Y.J., Chen Y., Hsu W.C. Effects of Virtual Reality-Based Physical and Cognitive Training on Executive Function and Dual-Task Gait Performance in Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Control Trial // Frontiers in aging neuroscience. 2019. 11: 162.
26. Lin Z. et al. Analysis of central mechanism of cognitive training on cognitive impairment after stroke: Resting-state functional magnetic resonance imaging study // Journal of International Medical Research. 2014. 42(3): 659-668.
27. Lyons A. et al. Stealth attack // Good Practice. 2017. 9: 14.
28. Machado, S., Araújo, F., Paes, F., Velasques, B., Cunha, M., Budde, H., Ribeiro, P. EEG-based brain-computer interfaces: an overview of basic concepts and clinical applications in neurorehabilitation. Reviews in the Neurosciences, 2010. 21(6), 451-468.
29. Maggio, M. G. et al/ R., The growing use of virtual reality in cognitive rehabilitation: fact, fake or vision? A scoping review. Journal of the National Medical Association, 2019. 111(4), 457-463.
30. McEwen S.E., Huijbregts M.P., Ryan J.D., Polatajko H.J. Cognitive strategy use to enhance motor skill acquisition post-stroke: a critical review // Brain Inj. 2009. 23(4): 263-77.

31. *Mc Garry L.M.J.* The role of the mirror neuron system in bottom-up and top-down perception of human action. Dissertation // Canada: Toronto University Press. 2015: 1-205.
32. *Nakamura R., Fujii E.* A comparative study of the characteristics of the electroencephalogram when observing a hedge and a concrete block fence // *J. Jpn. Inst. Landsc. Archit.* 1992. 55: 139–144. doi: 10.5632/jila1934.55.5_139
33. *Newell K.M.* Motor skill acquisition // *Annu Rev Psychol.* 1991. 42: 213-37.
34. *Oberman L.M., Pineda J.A., Ramachandran V.S.* The human mirror neuron system: a link between action observation and social skills // *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2007. 2(1): 62–66
35. *Patel M.D. et al.* Relationships between long-term stroke disability, handicap and health-related quality of life // *Age and Ageing.* 2006. 35(3): 273-279.
36. *Pavlova M., Lutzenberger W., Sokolov A., Birbaumer N.* Dissociable cortical processing of recognizable and non-recognizable biological movement: analyzing gamma MEG activity // *Cereb Cortex.* 2004. 14:181–8.
37. *Perfetti C.* La rieducazione motoria dell'Emiplegico. Milano: Ghedini, 1979. 172 c.
38. *Regenbrecht H., Hoermann S., McGregoret G., Dixon B., Franz E., Ott C., Hale L., Schubert T., Hoermann J.* Visual manipulations for motor rehabilitation // *Computers & Graphics* 2012. 36(7): 819–834.
39. *Riener R., Hadders M.* Virtual reality in medicine // London: Springer; 2012.
40. *de Rooij IJM, van de Port IGL, Meijer J-WG.* Effect of virtual reality training on balance and gait ability in patients with stroke: systematic review and meta-analysis. *Phys Ther.* 2016;96:1905–1918.]
41. *Sanes J.N.* Motor cortex rules for learning and memory // *Curr Biol.* 2000. 10(13):R495-7.
42. *Schleiger E. et al.* Frontal EEG delta/alpha ratio and screening for post-stroke cognitive deficits: the power of four electrodes // *International journal of psychophysiology.* 2014. 94(1): 19-24
43. *Schleiger E. et al.* Poststroke QEEG informs early prognostication of cognitive impairment // *Psychophysiology.* 2017. 54(2): 301-309
44. *Sidiakina I.V., Dobrushina O.R., Liadov K.V., Shapovalenko T.V., Romashin O.V.* The role of evidence-based medicine in the neurorehabilitation: the innovative technologies (a review) // *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury* 2015; 92(3): 53–56, <https://doi.org/10.17116/kurort2015353-56>.
45. *Shurupova M.A., Aizenshtein A.D., Trofimova A.K., Ivanova G.E.* Clinical and anamnestic data that affect the outcome of rehabilitation on virtual reality in patients with stroke // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(12-2):33-40. (In Russ.).
46. *Springer S. et al.* Dual-tasking effects on gait variability: The role of aging, falls, and executive function // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 2006. 21(7): 950-957.
47. *Standen P.J., Threapleton K., Richardson A., Connell L., Brown D.J., Battersby S., Platts F., Burton A.* 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):340-350.
48. *Stanmore E., Stubbs B., Vancampfort D., de Bruin E.D., Firth J.* The effect of active video games on cognitive functioning in clinical and non-clinical populations: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Neurosci. Biobehav.* 2017. 78: 34–43. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.04.011
49. *Stoykov M. E., Madhavan S.* Motor priming in neurorehabilitation // *J. Neurol. Phys. Ther.* 2015. 39: 33–42. doi: 10.1097/NPT.0000000000000065
50. *Tarrant J., Viczko J., Cope H.* Virtual Reality for Anxiety Reduction Demonstrated by Quantitative EEG: A Pilot Study // *Front. Psychol.* 2018. 9:1280. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01280
51. *Teasell R.W. et al.* Rethinking the continuum of stroke rehabilitation // *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 2014. 95(4): 595-596.
52. *Tieri G. et al.* Virtual reality in cognitive and motor rehabilitation: facts, fiction and fallacies. *Expert Rev Med Devices.* 2018. 15(2):107-117
53. *Tremmel C., Herff C., Krusienski D.J.* EEG Movement Artifact Suppression in Interactive Virtual Reality. In Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS, Berlin, Germany, 2019; p. 4576–4579
54. *Ulrich R.S.* Natural versus urban scenes: some psychophysiological effects // *Environ. Behav.* 1981. 13: 523–556. doi: 10.1177/0013916581135001
55. *Urbain M.A. et al.* Resting-state functional connectivity and its association with multiple domains of upper-extremity function in chronic stroke // *Neurorehabilitation and neural repair.* 2014. 28(8): 761-769
56. *Zarka D., Cevallos C., Petieau M., Hoellinger T., Dan B., Cheron G.* Neural rhythmic symphony of human walking observation: upside-down and uncoordinated condition on cortical theta, alpha, beta and gamma oscillations // *Front Syst Neurosci.* 2014. 18(8): 169.

Contact Information

Shurupova Marina Alekseevna – Federal State Budgetary Institution “Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies” of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia.

Address: Russia, Moscow, Istrinskaya street, 5-11 region

Phone: +7 916 228 32 11

E-mail: shurupova@fccps.ru

Received: 05 August 2022 / Accepted: 17 September 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.020

UDC 616-007.17: 612.751.3: 616-005.1-08: 616-021.3

PRIMARY HEMOSTASIS DISORDERS IN HEMATOMESENCHYMAL DYSPLASIA SYNDROME. LITERATURE REVIEW

Fatima Muratova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2848-5081>,

Zhanna Mussabekova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3442-4963>

Maxut Kazymov¹, <https://orcid.org/0000-0002-7763-3960>

Saltanat Zh. Rakhimbayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-6771-3705>

Viktor Sturov², <https://orcid.org/0000-0001-8243-247X>

¹ Semey Medical University, NCJSC, Semey, Republic of Kazakhstan;

² Novosibirsk State University, Institute of Medicine and Psychology V. Zelman, Novosibirsk, Russian Federation.

Abstract

Relevance: Hematomesenchymal dysplasia (HMD), as a background pathology in recurrent clotting disorders, is reported with a frequency of 54.9% and manifests as combined and concomitant forms in 45.1% of patients, undifferentiated forms in 22.1%, and differentiated forms in 9.8% as Marfan, Ehlers-Danlos, Whorlick-Lobstein, Franceschetti syndrome, etc. Hemorrhagic disorders are one of the obligate syndromes of HMD, characterized by an early onset and recurrent course, and the nosological structure is quite heterogeneous, due to genetic defects in various parts of the hemostatic system. Angiopathies were detected in 12.3% of patients, thrombocytopathies - 25.5%, Willebrand syndrome (disease) - 11.5%, hemophilia - 4.3%, their combinations - 45.1%, 1.3% had latent (asymptomatic) defects [24].

Aim: To review the literature on disorders of the primary hemostasis in hematomesenchymal dysplasia.

Search strategy: Sources were searched in the following databases: UpToDate, BMJ, PubMed, Scopus, Wiley, Medline, The Cochrane Library, Springer Link, Web of Science. The depth of the search was 18 years: from 2004 to 2022. Thirty-one articles were included in the literature review, which were available in full text and underwent a critical appraisal process.

Algorithm for selecting literary resources → Study of clinical guidelines, monographs reporting the concept of undifferentiated connective tissue dysplasia, mesenchymal dysplasia syndrome, hematomesenchymal dysplasia, joint hypermobility syndrome → Review of articles from journals, academic journals, dissertations → Systematization of the material → Literature analysis and article writing.

Results and conclusions: The problem of hemostasis disorders in HMD is understudied and requires more attention to cover this narrow field of hematology as variants of the clinical picture is various and the most life-threatening complications are both profuse bleeding and thrombophilic manifestations [24].

Keywords: *hematomesenchymal dysplasia, children, primary hemostasis, systemic mesenchymal dysplasia, thrombocytopathy.*

Резюме

НАРУШЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА ПРИ СИНДРОМЕ ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Фатима К. Муратова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2848-5081>,

Жанна А. Мусабекова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3442-4963>

Максут С. Казымов¹, <https://orcid.org/0000-0002-7763-3960>

Салтанат Ж. Рахимбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-6771-3705>

Виктор Г. Стуров², <https://orcid.org/0000-0001-8243-247X>

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

² ФГБОУВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Институт медицины и психологии В. Зельмана, г. Новосибирск, Российская Федерация.

Актуальность: Гематомезенхимальная дисплазия (ГМД), как фоновая патология при рецидивирующих нарушениях свертывания крови, регистрируется с частотой 54,9% и проявляется как комбинированными и сочетанными вариантами у 45,1% пациентов, недифференцированными формами – у 22,1%, так и дифференцированными - у 9,8% в виде синдромов Марфана, Элерса-Данлоса, Вролика-Лобштейна, Франческетти и др. Геморрагические расстройства являются одним из облигатных синдромов ГМД, характеризуются ранним дебютом и рецидивирующим течением и по нозологической структуре весьма неоднородны, что обусловлено генетическими дефектами в различных звеньях системы гемостаза. Ангиопатии обнаруживаются у 12,3% пациентов, тромбоцитопатии – 25,5%, синдром (болезнь) Виллебранда – 11,5%, гемофилия – 4,3%, их комбинации – 45,1%, у 1,3% - скрытые (бессимптомные) дефекты [24].

Цель: обзор литературных ресурсов по нарушениям тромбоцитарного звена системы гемостаза при гематомезенхимальной дисплазии.

Стратегия поиска: Поиск источников проводился в базах: UpToDate, BMJ, PubMed, Scopus, Wiley, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Science. Глубина поиска составила 18 лет: с 2004 по 2022 годы. В обзор литературы были включены 31 статья, которые были доступны в виде полного текста и прошли критический процесс оценки.

Алгоритм отбора литературных ресурсов → Изучение руководств, монографий, отражающих концепцию недифференцированной дисплазии соединительной ткани, синдрома мезенхимальной дисплазии, гематомезенхимальной дисплазии, синдрома гипермобильности суставов → Изучение статей из журналов, научных сборников, диссертаций → Систематизация материала → Анализ литературы и написание статьи.

Результаты и выводы: Проблема гемостазиологических расстройств при ГМД недостаточно изучена и требует большего внимания с целью освещения данной узконаправленной области гематологии, так как варианты клинической картины разнообразны и наиболее жизнеугрожающими осложнениями являются как профузные кровотечения, так и тромбофиллические проявления [24].

Ключевые слова: гематомезенхимальная дисплазия, дети, первичное звено гемостаза, системная мезенхимальная дисплазия, тромбоцитопатия.

Түйіндеме

ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЫҚ ДИСПЛАЗИЯ СИНДРОМЫНДАҒЫ БАСТАПҚЫ ГЕМОСТАЗ ЖҮЙЕСІНІҢ БҰЗЫЛУЫ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

Фатима к. Муратова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2848-5081>,

Жанна А. Мусабекова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3442-4963>

Максут С. Казымов¹, <https://orcid.org/0000-0002-7763-3960>

Салтанат Ж. Рахимбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-6771-3705>

Виктор Г. Стуров², <https://orcid.org/0000-0001-8243-247X>

¹ КеАҚ "Семей медицина университеті", Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² ФМБЖБМ "Новосибирск ұлттық зерттеу мемлекеттік университеті", В. Зельман медицина және психология институты, Новосибирск қ., Ресей Федерациясы.

Кіріспе: Гематомезенхималық дисплазия (ГМД) қайталанатын қан ұюының бұзылуларындағы фондық патология ретінде 54,9% жиілікпен тіркеледі және пациенттердің 45,1%-ында біріктірілген және ілеспе формалар, 22,1%-да бөлінбеген формалар және 9,8% - да сараланған формалар түрінде Марфан, Элерс-Данлос, Вролик-Лобштейн, Франческетти және т.б. геморрагиялық бұзылулар ГМД облигациялық синдромдарының бірі болып табылады. басталу және қайталанатын курс, ал нозологиялық құрылым гетерогенді, бұл гемостаз жүйесінің әртүрлі бөліктеріндегі генетикалық ақауларға байланысты. Ангиопатиялар науқастардың 12,3% - да, тромбоцитопатиялар - 25,5% - да, Виллебранд синдромы (ауру) - 11,5% - да, гемофилия - 4,3% - да, олардың комбинациясы - 45,1% - да, 1,3% - да жасырын (асимптоматикалық) ақаулар бар [24].

Мақсаты: гематомезенхималды дисплазиядағы гемостаз жүйесінің бұзылуы туралы әдебиеттік шолу.

Іздеу стратегиясы: дереккөздер келесі мәліметтер базасынан табылды: Up To Date, BMJ, Pub Med, Scopus, Wiley, Medline, Cochrane кітапханасы, Springer Link, Web of Science. Іздеу тереңдігі 18 жыл болды: 2004 жылдан 2022 жылға дейін. Әдебиеттерге шолу толық мәтінде қол жетімді және сыни бағалаудан өткен отыз бір мақаланы қамтыды.

Әдеби ресурстарды таңдау алгоритмі → Дәнекер тінінің бөлінбеген дисплазиясы, мезенхималық дисплазия синдромы, гематомезенхималық дисплазия, буындардың гипермобилділік синдромы туралы түсініктерді, монографияларды зерттеу → Журналдардан, ғылыми жинақтардан, диссертациялардан мақалаларды зерттеу → Материалды жүйелеу → Әдебиеттерді талдау және мақала жазу.

Нәтижелер мен қорытындылар: ГМД гемостазының бұзылуы мәселесі жеткілікті түрде зерттелмеген және гематологияның осы тар аймағын қамтуға көп көңіл бөлуді қажет етеді, өйткені клиникалық көріністің нұсқалары әртүрлі және өмірге қауіпті асқынулар-бұл ауыр қан кету және тромбофильді көріністер [24].

Түйінді сөздер: гематомезенхималық дисплазия, балалар, гемостаздың бастапқы буыны, жүйелік мезенхималық дисплазия, тромбоцитопатия.

Bibliographic citation:

Muratova F., Mussabekova Zh., Kazymov M., Rakhimbayeva S.Zh., Sturov V. Primary hemostasis disorders in hematomeseenchymal dysplasia syndrome. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 157-165. doi 10.34689/SH.2022.24.5.020

Муратова Ф.К., Мусабекова Ж.А., Казымов М.С., Рахимбаева С.Ж., Стуров В.Г. Нарушения первичного звена гемостаза при синдроме гематомезенхимальной дисплазии. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 5(Т.24). С. 157-165. doi 10.34689/SH.2022.24.5.020

Муратова Ф.К., Мусабекова Ж.А., Казымов М.С., Рахимбаева С.Ж., Стуров В.Г. Гематомезенхималық дисплазия синдромындағы бастапқы гемостаз жүйесінің бұзылуы. Әдебиеттік шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 5 (Т.24). Б. 157-165. doi10.34689/SH.2022.24.5.020

Introduction

The importance of studying diseases of the hemostasis system in children is due to the wide variety of clinical symptoms, combination with pathologies of other organs and systems, difficulty in diagnosis, and even the possibility of disability. Hemostasis is a complex multi-stage (cascade) process of two links, a primary, vascular-platelet, and a final, plasma-coagulation process. The pathological conditions of each vary widely, with congenital and acquired ones differentiated according to genesis, hemorrhagic and thrombotic variants determined according to the nature of the clinical manifestations. A balance between hemorrhagic syndrome and thrombosis is necessary to maintain physiological levels of the hemostasis system. Despite the classified variants of clotting disorders, there is a wide range of unexplored pathological syndromes which require more detailed investigation. The pathogenetic mechanism of thrombohemorrhagic manifestations is associated with abnormal development of the mesenchymal layer of the vascular endothelium, manifested by the hematomeseenchymal dysplasia (HMD) syndrome. HMD is a variant of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) [5]. UCTD refers to cases in which the complex phenotypic features do not match any differentiated diseases. The concept of HMD was created by *Barkagan Z.S.*, followed by further studies on hemorrhagic and thrombotic conditions in connective tissue dysplasia carried out by a group of research students and followers of the professor's school. However, the nature of bleeding manifestations in children with hemorrhagic mesenchymal dysplasia did not sufficiently analyze in the available literature [*Andreeva N.N.*, 2005].

An urgent problem of connective tissue dysplasia is hemostasis disorders. The hemorrhagic syndrome is one of the manifestations of mesenchymal abnormalities [*Barkagan Z.S.*, 1988]. The changes affect both the coagulation and platelet-vascular stages of hemostasis. The severity of HMD can range from mild to severe, even life-threatening conditions (intracranial hemorrhage, uterine, gastrointestinal hemorrhage). A variety of hemorrhagic manifestations - recurrent epistaxis, mild bruising, and excessive bleeding of the gums - are often seen in various forms of dysplasia [*Barkagan Z.S. et al.*, 1994].

The worldwide prevalence of HMD is unknown; separate studies suggest that the incidence varies according to the severity of the clinical manifestations, with mild to moderate variants occurring in 60-80% of cases and severe variants occurring less frequently in the range of 10-20% [2].

Aim: to review the bibliographic resources on disorders of the primary hemostasis in hematomeseenchymal dysplasia.

Search strategy: The list of sources in the following databases: UpToDate, BMJ, Pub Med, Scopus, Wiley, Medline, The Cochrane Library, Springer Link, Web of Science. The depth of the search is eighteen years: from 2004 to 2022. The literature review included thirty-one papers available in full text and reviewed through a critical appraisal process.

Algorithm for selecting literary resources → Study of clinical guidelines, monographs reporting the concept of undifferentiated connective tissue dysplasia, mesenchymal dysplasia syndrome, hematomeseenchymal dysplasia, joint hypermobility syndrome → Review of articles from journals, academic journals, dissertations → Systematization of the material → Literature analysis and article writing.

This literature review was carried out as part of the PhD Dissertation on "Complex assessment of the hemostasis system and genetic screening in children with hematomeseenchymal dysplasia". The study theme was approved by the ethical committee.

The results of the search and discussion section.

I. Primary hemostasis disorders in thrombocytopathies associated with GMD syndrome.

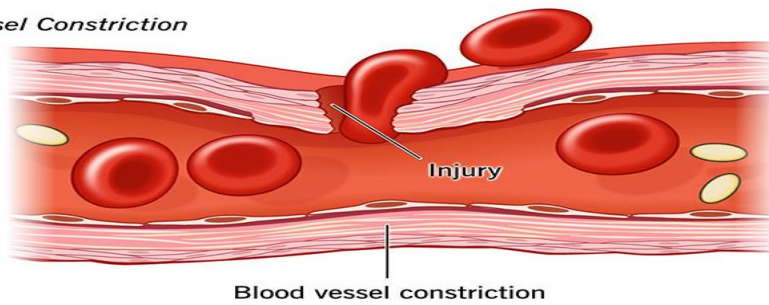
The primary site of hemostasis is the vascular and platelet stage of the clotting system, in which platelets play a significant role. When a blood vessel, artery, or vein, is damaged, platelets immediately begin the bleeding arrest phase by forming clumping clot plates at the site of damage to the vascular wall. This process consists of three consecutive steps: adhesion, secretion, and aggregation. During the adhesion phase, platelets attach themselves to the site of the vascular wall defect and spread across the vessel surface to stop bleeding. The secretion phase follows, marked by platelet activation, as platelets are inactive without vessel wall disruption. In turn, activated platelets release the contents of their granules. The final phase of primary hemostasis is aggregation, during which platelets stick together under the influence of biologically active amines, resulting in the formation of plugs. The outer part of the platelets contains receptors, while the inner part includes granules, which play a crucial role in the clotting process [19].

There are conditions in the development in which platelet function does not perform as it should, and its function is impaired. Due to impaired platelet plug formation, bleeding time might have prolonged, and patients with impaired platelet function are prone to form a hemorrhagic syndrome, which manifests as hematoma and spontaneous, prolonged bleeding. The underlying cause of platelet dysfunction can be related to a problem with the platelets themselves or with a single receptor or granule. Platelet dysfunction can be congenital or acquired [31].

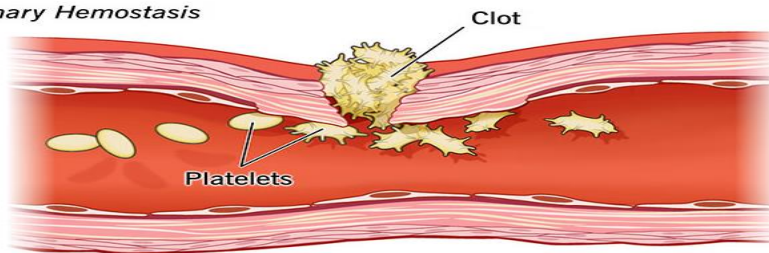
Clinically, the hemorrhagic syndrome in thrombocytopathies is manifested by a microcirculatory type of bleeding, which can occur either alone or in combination with other hemorrhagic diatheses. Thus, congenital thrombocytopathy can be associated with hemophilia. According to *Suvorova N.M.*, the study revealed that 1/5 of children with hemophilia had manifestations of the microcirculatory type of bleeding, namely nasal bleeding, petechiae, ecchymoses, and gastrointestinal bleeding, the frequency of which was higher in the group of children with manifestations of connective tissue dysplasia syndrome. In addition, impaired platelet aggregation function was confirmed in 1/2 of the children with hemophilia. Among them, 80% had symptoms of connective tissue dysplasia, and 7.5% were detected in combination with an unexpressed reduction of the Willebrand factor. Platelet quality defects were detected during the assessment of serotonin concentration and release, manifested by impaired serotonin storage pool and serotonin release response, and the incidence of these defects was also higher in children with connective tissue dysplasia. Further, neonates with hemophilia, combined with hypocoagulation symptoms, were found to have both impaired platelet aggregation function and serotonin release from platelets [9, 25].

Hemostasis

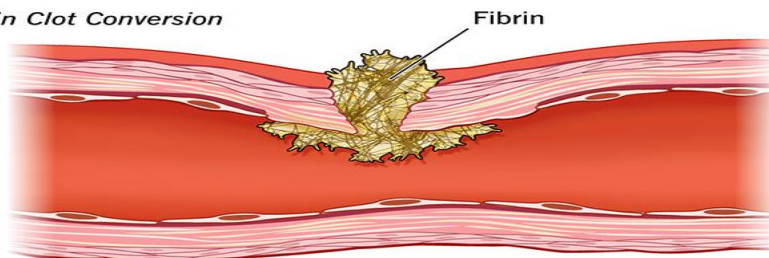
A) Vessel Constriction



B) Primary Hemostasis



C) Fibrin Clot Conversion



© 2021 Cleveland Clinic

Picture 1. Hemostasis is how body plugs and repairs a wound

[<https://my.clevelandclinic.org/health/symptoms/21999-hemostasis>].

To verify the diagnosis of thrombocytopathy, the traditional method of diagnosis, light transmission aggregometry, and a more modern test of platelet functional activity based on flow cytometry before and after platelet activation is used. The clinical presentation of bleeding symptoms is assessed using the ISTH BAT scale. It is not always possible to correlate clinical signs of hemorrhage with laboratory findings, as there are cases in the literature where a severe hemorrhagic syndrome may have laboratory coagulogram indicators within normal limits, but asymptomatic patients show significant changes in hemostatic tests at the time of the prophylactic examination. According to a group of researchers in a retrospective evaluation of 50 children with thrombocytopathy, in which thrombocytopenia was an exclusion criterion, a comparative analysis of aggregometry and PFA with the ISTH BAT bleeding scale revealed that aggregometry had little susceptibility to platelet granule deficiency. In addition, abnormal results from the PFA test and without the defect were not differentiated when the ISTH BAT bleeding scale was applied [10].

In a further study, the subject was the detection of primary clotting pathology in children with bleeding manifestations in the absence of concomitant coagulopathy and thrombocytopenia and the evaluation of the correlation between the degree of clinical manifestations and platelet dysfunction. Of 32 children aged 1 to 17 years with various

hemorrhages, the PFA study revealed that two children showed no defects, four children had a deficiency of integrin IIb3, and twenty-six patients had a variety of quantitative and functional platelet granule defects, among which, dense granule deficiency was detected in twelve patients. Combined defects were found in fourteen children. A direct correlation was found between the clinical bleeding index and the degree of integrin activation and dense granule release ($p < 0.05$), besides a statistically significant correlation between the clinical bleeding index and isolated disorders of integrins or dense granules, was not found. It follows that the degree of change in the phenotypic features of platelets may correlate with the severity of manifestations of the hemorrhagic syndrome, which makes the use of the test of platelet functional activity promising in the diagnosis of the etiology of the hemorrhagic syndrome among the child population [6].

Inherited defects of platelet function are a heterogeneous cluster of rare clotting disorders, with symptoms ranging from mild to life-threatening. Accurate diagnosis of platelet function defects remains a challenge, even for specialists. Despite advances in understanding the etiology of these defects, in the vast majority of patients with inherited platelet disorders, the underlying mechanisms remain unknown. The treatment of platelet dysfunction will depend on the specific type of disorder as well as the severity of the bleeding. Platelet transfusion remains the

main therapy for severe bleeding. Alternatively, rFVIIa (90-120 µg/kg bolus infusion) can be given. In contrast to receptor defects, platelet function defects can be treated with desmopressin (0.3 µg/kg body weight intravenously or in case of mild bleeding with Octostim (Ferring) spray) and/or cyclocapron (tranexamic acid 20 mg orally) [21,13].

Moderate types in general, are very difficult to diagnose correctly. Current methods for assessing platelet function are hardly standardized and require proper laboratory equipment and staff competence. Analyses need to be carried out immediately after venipuncture, which is only possible in specialized central laboratories. Consequently, the prevalence of hereditary thrombocytopathies in the population remains underestimated.

The use of flow cytometry is currently one of the most promising methods for the diagnosis of inherited platelet abnormalities. This method detects several platelet functions simultaneously, including in patients with low platelet counts. In addition, flow cytometry requires a very small amount of blood, which is a priority for pediatric patients. One of the advanced diagnostic trends in congenital thrombocytopathies is molecular genetic diagnosis. The growth of molecular genetic diagnostics has been driven by advances in next-generation sequencing (NGS) technology, a method that allows a large number of samples to be examined in a single time frame, hence being financially and time-saving for the study.

It cannot be excluded that, in the next few years, molecular genetic diagnostic methods will replace first-line functional tests in the identification of thrombocytopathies. The interpretation of the sequencing results is challenging and it is sometimes difficult to establish a link between the phenotypic manifestations of hemorrhagic bleeding and the mutation. In addition, moderate hemorrhagic events are in most cases a combined condition that is the result of complex inheritance of several defects that do not individually induce hemorrhagic events. Consequently, the stepwise application of functional tests according to international guidelines is now basic in the diagnostics of platelet abnormalities of hereditary origin [11].

The morphological and functional parameters of the platelets of newborns and their mothers in norm and thrombohemorrhagic complications of pregnancy were analyzed. The state of platelets was assessed by automatic hematologic analysis, computer cytomorphometry, and aggregation capacity. Pathological changes in the platelet hemostasis of mothers suffering from thrombopathy have been found to affect the morphofunctional cell activity of their children, which is expressed in an increase in the quantitative, optical, geometrical, and functional properties of platelets [1].

The diagnosis of thrombocytopathies has its difficulties and peculiarities. The clinical manifestations of thrombocytopathies can be nasal bleeding, menorrhagia, and another bleeding. The absence of a poor family history does not exclude the presence of a spontaneous mutation leading to the development of the disease in the patient. In the presence of any history of bleeding of the microcirculatory type (easily formed ecchymoses, nasal and gingival bleeding), a detailed history and comprehensive examination of both plasma and platelet hemostasis must be performed. Genetic analysis is of course important to

identify the specific mutation and, if possible, trace it back into the family tree. Patients with hereditary thrombocytopathy should be seen in specialized hematology centers [8].

The diagnostic search for hereditary thrombocytopathies must exclude thrombocytopenia, and plasma hemostasis disorders, followed by specific tests characterizing platelet aggregation properties and functional activity. For the differential diagnosis of Hermansky-Pudlak syndrome and Chediak-Higashi syndrome, morphological examination of peripheral blood cells and genetic analysis are essential [3, 19].

The light transmission aggregometry (LTA) method has been recognized as the "gold standard" for assessing platelet functional activity. The method is based on the photometer estimation of the light transmission capacity (% aggregation) of citrate-rich platelet plasma when an aggregation agonist (ADP, epinephrine, collagen, arachidonic acid, thromboxane, ristocetin) is added to it. Platelet aggregation induced by ristocetin, which activates Willebrand factor binding to the glycoprotein complex GPIIb-IX-V, is also measured using LTA. In this test, data on the intake of medications and homeopathic drugs that may affect platelet aggregation must be considered [20].

Aggregometric features of several thrombocytopathies are known to be present. The absence of aggregation with all agonists except ristocetin indicates Glanzmann thrombasthenia. This diagnosis can be confirmed by flow cytofluorimetry, a quantitative assessment of the platelet membrane receptor IIb/IIIa. A significantly reduced response to all concentrations of ADP indicates a defect in the ADP receptor P2Y₁₂. Decreased second wave aggregation by ADP and epinephrine and decreased aggregation with collagen may indicate a storage pool deficiency. To confirm dense granule deficiency, the functional status of dense granules should be examined by flow cytofluorimetry and electron microscopy. Thus, the recognition and differential diagnosis of thrombocytopathies should be based on a comprehensive study of hemostasis, examination of platelet morphology by light and electron microscopy, assessment of functional activity by flow cytofluorimetry, and genetic analysis to identify mutations correlating with different types of thrombocytopathies [4, 18].

A study by Russian researchers found that the acquired form of thrombocytopathies prevails over hereditary thrombocytopathies in children. It was observed more frequently in children from 11 to 14 years of age. In 55.5% of cases, the cause of acquired thrombocytopathy was the intake of drugs, NSAIDs, antibiotics, and antihistamines. The hemorrhagic syndrome manifested typical recurrent epistaxis and ecchymosis in 55% and 25%, respectively, with a normal platelet count, against a background of increased mean platelet volume, hypochromic anemia, prolonged Ivy bleeding time, addition coagulogram values were within reference values, in contrast, aggregation with ADP and adrenaline was impaired.

The initial diagnosis of platelet dysfunction in the pediatric population should include a set of hematological tests: analysis of mean platelet volume, Ivy bleeding time, coagulogram, measures of degree, time, and rate of platelet aggregation with ADP agonists, adrenaline, ristomycin. To

definitively verify the diagnosis of platelet dysfunction, abnormal aggregation must be recorded three times at 45-day intervals, with a precise protocol for the hemostasiogram tests [12,7].

Adolescents with menorrhagia or other mucocutaneous bleeding symptoms suggestive of clotting disorders should be screened for platelet dysfunction in conjunction with other clotting disorders, including Willebrand disease and factor deficiency. A complete blood count, including platelet count and platelet size, should be performed to determine thrombocytopenia. In addition, a blood smear test should be performed as part of the assessment. Previous platelet counts can help to distinguish acquired thrombocytopenia from congenital thrombocytopenia. Before testing platelet function, a thorough history of medication should be

obtained and, if medically possible, medications that depress platelets should be discontinued 10-14 days before testing. Neither a bleeding time nor a platelet function assay -100 has sensitivity or specificity for screening or diagnosis of platelet dysfunction. Platelet light transmittance aggregatometry in platelet-rich plasma is considered the benchmark for diagnosing mild abnormalities of platelet dysfunction. Typical agonists include collagen, ADP, arachidonic acid, adrenaline, and ristocetin. Nonthrombocytopenic freshly prepared samples are required for platelet aggregometry. Platelet adenosine triphosphate release, valuable for diagnosing storage pool and secretion disorders, can be performed with Lumiaggregometry. Flow cytometry helps diagnose Bernard-Soulier syndrome and Glanzmann thrombasthenia [27, 29].

Table 1.

Primary hemostasis diagnostic tests.

Primary hemostasis diagnostic tests		
	Screening tests	Description
1	Complete blood count: platelet count and platelet size, mean platelet volume	helps to distinguish acquired thrombocytopenia from congenital thrombocytopenia, exclude thrombocytopenia
2	Ivy bleeding time	time more than 10 minutes are concerning for coagulopathy, method is more accurate but has an increased scarring risk. Normal bleeding time less than 8 minutes
3	Duke bleeding time	times greater than 5 minutes indicates to coagulopathy, method is less accurate and carries a higher hematoma rate. Normal bleeding time less than 3 minutes
4	Coagulogram	blood clotting factors assays (Factor I, Factor II, Factor VIII, IX, for exclusion secondary hemostasis disorders)
5	Platelet light transmittance aggregatometry	detection of time and rate of platelet aggregation with ADP agonists, adrenaline, collagen, arachidonic acid, tromboxane, ristomycin.
6	Lumiaggregometry	method for detection of platelet function disorders, platelet adenosine triphosphate release, valuable for diagnosing platelet storage pool and secretion disorders
7	Flow cytometry	helps diagnose Bernard-Soulier syndrome and Glanzmann thrombasthenia
8	POCT (Point-of-care testing of platelet count)	provides real-time data for rapid decision method, similar results with the reference method and good correlation between capillary and venous blood samples, provides point-of-care assessment of normal and thrombocytopenic platelet counts from fingerprick blood with high precision and limited interferences

A comparative review of platelet function assessment tests has shown that work continues to transform the various platelet function assessment tests into diagnostic tools for assessing clotting disorders and monitoring antiplatelet therapy. The available POCT platelet function assessment system (point-of-care testing or testing at the patient's bedside) makes in laboratories and intensive care units, allowing their use in various clinical settings, such as inherited clotting disorders, intensive cardiovascular care, traumatic coagulopathy, liver transplantation and obstetric care for bleeding prognosis. Similarly, the use of these POCT tests could be extended not only at the patient's bedside in critical areas outside the specialist laboratory, but also in centralized and remote laboratories. Newly available POCTs can be considered useful supplements to existing well-established functional platelet tests, but further prospective studies are needed to determine the use of these tests. Future improvements in the study of the platelet genome and proteome may include knowledge of platelet

function testing with notable implications for the diagnosis and management of patients with hemorrhagic or thrombotic defects [28, 14].

In the same way, according to a study by *Connie H. Miller*, gender, race, diet, and testing system affect platelet function test results in healthy individuals, and these differences should be considered when interpreting results in patients referred for bleeding evaluation. Adrenaline and ristocetin are particularly problematic; abnormal results observed with only one of these agonists may reflect population changes and should be interpreted with caution. Exclusion of flavonoid-rich foods from the diet 24 h before testing may reduce false-positive results. Systems with the lowest intra-individual variability and fewest false positives might be the best choice for testing patients; increased specificity often leads to decreased sensitivity. A similar comparison of methods using patients with known defects in platelet function would be required to determine whether methods demonstrating the least variability retain sufficient

sensitivity to detect mild platelet defects and whether measurements that reduce specificity significantly improve diagnostic efficacy. Because of the high frequency of abnormal results observed in normal individuals, it is necessary to confirm all abnormal results by demonstrating the reproducibility of the defects in another sample, as well as examining specific receptors, granules, or DNA, to ensure an accurate diagnosis and avoid mislabelling patients as having platelet dysfunction [23, 30].

Despite recent advances in this field, there is no uniform approach to the assessment of a child with symptoms of mild bruising and/or bleeding. A detailed personal and family history of bleeding symptoms should be obtained. Future research will show whether tools such as the pediatric bleeding questionnaire can be used as screening tools to identify patients who require additional laboratory tests when initial screening is normal. The physical examination cannot be forgotten as an important part of the assessment, and assessment of joint mobility should be included in every initial visit, especially in pediatric patients. Platelet dysfunction is one of, if not the most common inherited clotting disorders. However, testing for such disorders is time-consuming and requires a stepwise approach. Differences in methodology and interpretation of platelet aggregation testing adversely affect our ability to differentiate the literature and make meaningful clinical decisions. Hematologists need to understand the indications and limitations of platelet function testing methods used by their institutions. Although recently published guidelines will hopefully improve the standardization of techniques such as platelet aggregometry, population studies are still needed to better understand the expected laboratory results of common facilities, such as platelet storage and release defects [26, 16,17].

The diagnosis of hereditary blood clotting disorders (HBCs) remains a challenge, especially for inherited platelet disorders, due to the heterogeneity of the clinical and laboratory phenotype, the limited specificity of platelet function tests, and a large number of potential causative genes. Disclosure of the underlying molecular defect provides an effective diagnosis of HBCs, facilitating prognosis and clinical care, which is particularly important in implicating severe clinical syndromes and may be associated with an increased risk of malignancy. Until recently, Sanger sequencing of candidate genes was the only method of molecular diagnosis, but this approach is time-consuming and expensive and requires phenotype-based identification of any obvious candidate gene(s). High-tech sequencing (HTS) now enables simultaneous and rapid investigation of several genes at an affordable cost. This HTS technology, which includes targeted sequencing of predefined genes, whole-genome sequencing, or complete genome sequencing, is revolutionizing the genetic diagnostics of human diseases. With its widespread adoption in research and clinical practice, HTS is rapidly improving the molecular characterization of HBCs. However, despite this powerful approach, many patients still do not receive a diagnosis. As HBCs are complex and rare diseases, the development of better laboratory assays, improved bioinformatics systems, and the formation of

interdisciplinary teams are recommended to improve our understanding of HBCs [22, 15].

Conclusion. Based on the above literature review, the difficulty in accurately verifying hereditary thrombocytopathies is that platelet defects can often be complex, combining granule and platelet receptor defects. Thrombocytopathies are an integral component of GMD, often accompanying coagulopathies such as hemophilia, and Willebrand's disease. In addition, the phenotype of the disease may not correlate with the genotype, hence the diagnosis of platelet dysfunction requires a multidisciplinary examination of platelet function, performing several methods, standard and genetic, as well as correlation analysis according to the ISTHBAT bleeding scale. Such a comprehensive approach to the diagnosis of thrombocytopathies based on GMD facilitates a much easier understanding of the etiopathogenesis of platelet defects and will help to interpret the results more effectively, allowing a more accurate algorithm for the management of primary hemostasis pathology to be defined.

Authors' contribution. *This work had carried out as part of a PhD Dissertation on "Complex assessment of the hemostasis system and genetic screening in children with hematomeseenchymal dysplasia".*

All authors were equally involved in the search and analysis of the literature and writing the sections of the article.

Conflict of interest: *The authors declare that they have no conflict of interest.*

The authors state that this manuscript is original, has not been published before, and is not currently being considered for publication elsewhere.

Financing: *During this work, there was no funding from outside organizations and medical missions.*

Литература:

1. Бондарь Т.П., Цатурян Е.О., Муратова А.Ю. Влияние состояния тромбоцитарного звена гемостаза матери на морфофункциональные показатели тромбоцитов новорожденных // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2012. №4. С. 59.
2. Бен Салха М., Ренина Н.Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2016. Т. 24. №4. С. 164-172. doi: 10.23888/PAVLOVJ20164164-172.
3. Дёмина И.А., Зозуля Н.И., Лихачева Е.А., Васильев С.А., Яструбинецкая О.И., Пантелеев М.А. Синдром Германского–Пудлака: особенности дифференциальной диагностики редкой формы наследственной тромбоцитопатии // Гематология и трансфузиология. 2015. Т. 60. №4. С.41-44.
4. Дёмина И.А., Кумскова М.А., Пантелеев М.А. Тромбоцитопатии // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015. №1. С.54-60. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-54-60
5. Дубов С.К. Система гемостаза у пациентов с синдромом соединительнотканной дисплазии. Диссертация. 2004. С.203. <http://medical-diss.com/medicina/sistema-gemostaza-u-patsientov-s-sindromom-soedinitelnotkannoy-displazii#ixzz5Sb1Qup8F>

6. Жарков П.А., Дёмина И.А. Пантелеев М.А. Использование метода функциональной активности тромбоцитов для диагностики тромбоцитопатий у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016. Т.15. №2. С. 40–46 DOI: 10.20953/1726-1708-2016-2-40-46
7. Карслиева М.В. Эндотелиально-тромбоцитарная дисфункция у молодых пациентов с дисплазией соединительной ткани. Диссертация. 2006. С.147 <http://medical-diss.com/medicina/endotelialno-trombotsitarnaya-disfunktsiya-u-molodyh-patsientov-s-displaziey-soedinitelnoy-tkani#ixzz5Sb9ekqEG>
8. Кумскова М.А., Дёмина И.А., Подоплелова Н.А., Баландина А.Н., Серёгина Е.А., Бондар Е.В. и др. Диагностика тромбастении Гланцмана с помощью исследования показателей плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2015. Т. 14 №4. С. 17–24.
9. Суворова Н.М. Нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у детей, больных гемофилией. Диссертация. 2010. С.93 <http://medical-diss.com/medicina/narushenie-sosudisto-trombotsitarnogo-gemostaza-u-detey-bolnyh-gemofiliey>
10. Федорова Д.В., Жарков П.А., Игнатова А., Федотов А., Полохов Д., Полетаев А. и др. Диагностика тромбоцитопатий у детей: корреляции исследования функциональной активности тромбоцитов с клинической картиной и результатами агрегометрии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018. Т.17. №1. С.16-22. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-1-16-22>
11. Федорова Д.В., Жарков П.А., Плясунова С.А., Серёгина Е.А., Игнатова А.А. Диагностика врожденных нарушений функций тромбоцитов: современное состояние вопроса // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017. Т.16. №1. С.83–95.
12. Ходулева С.А., Зайцева Л.П., Ромашевская И.П. Некоторые аспекты диагностики тромбоцитопатий у детей // Проблемы здоровья и экологии. 2007. №4. С.34-38. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-aspekty-diagnostiki-trombotsitopatii-u-detey>
13. Bourguignon A., Tasneem S., Hayward C.P. Screening and diagnosis of inherited platelet disorders // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 2022;59(6):405-444, DOI:10.1080/10408363.2022.2049199
14. Dickerson W.M., Yu. R., Westergren H.U., Paraskos J., Schatz P., Tigerstrom A. et al. Point-of-care microvolume cytometer measures platelet counts with high accuracy from capillary blood // PLOS ONE. 2021; 16(8), e0256423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256423>
15. Forrest D.J. Platelet disorders // InnovAiT. 2022.15(3):138-144. doi:10.1177/1755738021996740
16. Fritsma G.A., McGlasson D.L. Whole Blood Platelet Aggregometry // Methods Mol Biol. 2017; 1646:333-347. DOI:10.1007/978-1-4939-7196-1_26
17. Gomez K., Anderson J., Baker P., Biss T., Jennings I., Lowe G., et al. Clinical and laboratory diagnosis of heritable platelet disorders in adults and children: a British Society for Haematology Guideline // Br J Haematol. 2021; 195: 46-72. <https://doi.org/10.1111/bjh.17690>
18. Gunning W.T., Kramer P.M., Cichocki J.A., Karabin B.L., Khuder S.A., Grubb B.P. Platelet Storage Pool Deficiency and Elevated Inflammatory Biomarkers Are Prevalent in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome // Cells. 2022; 11,774:1-9. doi:10.3390/cells11050774
19. Haley K.M. Platelet Disorders // Pediatr Rev. 2020; 41(5):224–235. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0359>
20. Israels S.J., Kahr W.H.A., Blanchette V.S., Luban N.L.C., Rivard G.E., Rand M.L. Platelet disorders in children: A diagnostic approach // Pediatric Blood & Cancer. 2011; 56:975–983. doi:10.1002/pbc.22988
21. Kirchmaier C.M., Pillitteri D. Diagnosis and Management of Inherited Platelet Disorders // Transfus Med Hemother. 2010;37(5):237-246. DOI:10.1159/000320257
22. Maria Bastida J., Benito R., Luisa Lozano M., Marín-Quilez A., Janusz K., Martín-Izquierdo M., et al. Molecular Diagnosis of Inherited Coagulation and Bleeding Disorders // Semin Thromb Hemost. 2019; 45(07): 695-707. DOI: 10.1055/s-0039-1687889
23. Miller C.H., Rice A.S., Garrett K., Stein S.F. Gender, race and diet affect platelet function tests in normal subjects, contributing to a high rate of abnormal results // Br J Haematol. 2014;165(6):842-853. DOI:10.1111/bjh.12827
24. Muratova F., Mussabekova Zh., Kazymov M., Sturov V. Hemostasis disorders in hematomesenchymal dysplasia syndrome. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 157-164. doi 10.34689/SH.2022.24.4.020
25. Nicholson L.L., Simmonds J., Pacey V., De Wandele, I.; Rombaut L., et al. International Perspectives on Joint Hypermobility: A Synthesis of Current Science to Guide Clinical and Research Directions // Journal of Clinical Rheumatology. 2022; 28(6): 314-320. doi: 10.1097/RHU.0000000000001864
26. O'Brien S.H. An update on pediatric bleeding disorders: bleeding scores, benign joint hypermobility, and platelet function testing in the evaluation of the child with bleeding symptoms // Am J Hematol. 2012;87(1):40-44. DOI:10.1002/ajh.23157
27. Philipp C.S. Platelet disorders in adolescents // J Pediatr Adolesc Gynecol. 2010;23(6):11-14. DOI: 10.1016/j.jpjg.2010.08.012
28. Paniccia R., Priora R., Liotta A.A., Abbate R. Platelet function tests: a comparative review // Vasc Health Risk Manag. 2015; 11:133-148. DOI:10.2147/VHRM.S44469
29. Rocheleau A.D., Khader A., Ngo A.T.P., Boehnlein C., Mcdavitt C., Lattimore S., Recht M., Mccarty O.J.T., Haley K.M. Pilot study of novel lab methodology and testing of platelet function in adolescent women with heavy menstrual bleeding // Pediatric Research. 2018; 83:693–701. doi:10.1038/pr.2017.298
30. Rüdiger E. Scharf. 49 - Acquired Disorders of Platelet Function. // Platelets. 2019; 4: 905-920. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813456-6.00049-7>.
31. Shapiro A., Bolton-Maggs P., Cecchini C., Moerloose Ph., Federici A., Kadir R. What are inherited platelet function disorders? // World Federation of Hemophilia. Canada: Quebec. 2012;2: 2-4. www.wfh.org

References:

1. Bondar T.P., Tsaturyan E.O., Muratova A.Yu. Vliyaniye sostoyaniya trombositarnogo zvena gemostaza materi na morfofunktsional'nye pokazateli trombositov novorozhdennykh. [The influence of platelet haemostasis of mother on platelet morphofunctional parameters in newborns]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. [Med vestn Sev Kavkaz]. 2012. №4. pp. 59. [in Russian]
2. Ben Salha M., Repina N.B. Klinicheskaya diagnostika nedifferentsirovannoi displazii soedinitel'noi tkani. [Clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova* [I.P.Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2016. T. 24. №4. pp. 164-172. doi: 10.23888/PAVLOVJ20164164-172. [in Russian]
3. Demina I.A., Zozulya N.I., Likhacheva E.A., Vasiliev S.A., Yastrubinskaya O.I., Panteleev M.A. Sindrom Germanskogo–Pudlaka: osobennosti differentsial'noj diagnostiki redkoi formy nasledstvennoi trombositopatii. [Hermansky-Pudlak syndrome: peculiarities of differential diagnosis of a rare form of hereditary thrombocytopathy]. *Gematologiya i transfuziologiya*. [Hematology and transfuziologiya]. 2015. T 60. №4. pp. 41-44. [in Russian]
4. Dyomina I.A., Kumsikova M.A., Panteleev M.A. Trombositopatii. [Thrombocytopathies]. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii*. [Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology]. 2015. T.1. pp. 54-60. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-54-60. [in Russian]
5. Dubov S.K. Sistema gemostaza u patsientov s sindromom soedinitel'notkannoi displazii. [Haemostasis system in patients with connective tissue dysplasia syndrome]. *Dissertatsiya*. [Dissertation]. 2004. pp. 103. [in Russian]
6. Zharkov P.A., Demina I.A., Panteleev M.A. Ispol'zovanie metoda funktsional'noi aktivnosti trombositov dlya diagnostiki trombotditopatii u detei. [Use of a platelet functional activity technique for diagnosing pediatric thrombocytopathies]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. [Issues in Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics]. 2016. T.15. №2. pp. 40–46. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-2-40-46. [in Russian].
7. Karslieva M.V. Endotelial'no-trombositarnaya disfunktsiya u molodykh patsientov s displaziei soedinitel'noi tkani. [Endothelial-platelet dysfunction in young patients with connective tissue dysplasia]. *Dissertatsiya*. [Dissertation]. 2006. pp. 147 [http://medical-](http://medical-diss.com/medicina/endotelialno-trombositarnaya-disfunktsiya-u-molodyh-patsientov-s-displaziey-soedinitel'noy-tkani#ixzz5Sb9ekqEG)
8. Kumsikova M.A., Demina I.A., Podoplelova N.A., Balandina A.N., Seryogina E.A., Bondar E.V. i dr. Diagnostika trombastenii Glanzmana s pomoshch'yu issledovaniya pokazatelei plazmennogo i trombositarnogo zven'ev gemostaza. [Diagnosis of Glanzmann's thrombasthenia by examination of plasma and platelet hemostasis]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. [Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics]. 2015. T.14. №4. pp. 17–24 [in Russian].
9. Suvorova N.M. Narushenie sosudisto-trombositarnogo gemostaza u detei, bol'nykh gemofiliei [Disorders of vasculo-platelet hemostasis in children with hemophilia]. *Dissertatsiya*. [Dissertation]. 2010. pp. 93. <http://medical-diss.com/medicina/narushenie-sosudisto-trombositarnogo-gemostaza-u-detey-bolnyh-gemofiliey> [in Russian].
10. Fedorova D., Zharkov P., Ignatova A., Fedotov A., Polokhov D., Poletaev A., i dr. Diagnostika trombositopatii u detei: korrelyatsii issledovaniya funktsional'noi aktivnosti trombositov s klinicheskoi kartinoi i rezul'tatami agregometrii. [Diagnosis of thrombocytopathies in children: correlations of platelet functional activity study with clinical picture and aggregometry results]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. [Issues in Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics]. 2018. T.17. №1. pp. 16-22. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-1-16-22> [in Russian].
11. Fedorova D.V., Zharkov P.A., Plyasunova S.A., Sergegina E.A., Ignatova A.A. Diagnostika vrozhdennykh narushenii funktsij trombositov: sovremennoe sostoyanie voprosa. [Diagnosis of congenital disorders of platelet function: current status of the issue]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. [Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics]. 2017. T.16 № 1. pp. 83–95 [in Russian]
12. Khoduleva S.A., Zaitseva L.P., Romashevskaya I.P. Nekotorye aspekty diagnostiki trombositopatii u detei. [Some aspects of diagnosis of thrombocytopathies in children]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. [Health and ecological issues]. 2007. № 4 pp. 34-38. [in Russian].

Контактная информация:

Муратова Фатима Кадыржановна - докторант кафедры пропедевтики детских болезней НАО «Медицинский университет Семей» г. Семей, Республика Казахстан.

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

E-mail: fatimacub@mail.ru

Телефон: + 7 771 095 48 88

Получена: 19 июля 2022 / Принята: 29 сентября 2022 / Опубликовано online: 31 октября 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.021

УДК 616-006.482:575.1-08-053.2.6

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДХОДЫ К ЕЕ ЛЕЧЕНИЮ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Райгуль Р. Нусупова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8039-4446>

Лаура А. Пак², <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Мейрам С. Мулдахметов¹, <https://orcid.org/0000-0002-8389-2061>

Бакыткали А. Ибраимов³

¹ НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

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

³ Корпоративный Фонд «University Medical Center», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность: Медуллобластома – одна из наиболее распространенных злокачественных новообразований ЦНС в детском возрасте. Генетические особенности заболевания могут играть важную роль в определении подходов к лечению, но до настоящего времени этот аспект изучен недостаточно.

Цель: Общая характеристика современных сведений о генетических вариантах медуллобластомы в контексте возможности целенаправленного формирования траектории лечения.

Стратегия поиска: Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, eLibrary.ru, Google Scholar. Проанализирован ряд оригинальных публикаций и обзоров по направлению исследования за 2012-2022 гг, но также были включены публикации ранее 2012 года, так как они содержат информацию, касательно данной патологии в детском возрасте и классические базовые подходы в терапии и стратификации болезни. Отбор публикаций осуществлялся в соответствии с целью обзора – максимально полной и компактной характеристики генетики медуллобластомы в соответствии с современным лечением.

Результаты и выводы: В целом в настоящее время имеются существенные основания для разработки дифференцированных подходов к лечению МБ у детей, основанных на различных видах побочных действий на лучевую и химиотерапию. Однако даже в мировой медицине практическое использование таких подходов ограничено. В настоящее время четко определены 4 основных генетических типа медуллобластомы, имеющие множество подтипов, в связи с чем выдвинуты некоторые гипотезы о дискаляции терапии. Данные о влиянии генетических типов на лечение ограничиваются единичными исследованиями, и окончательных утвержденных заключений, согласно выдвинутым гипотезам в рекомендательных материалах не отражены.

Ключевые слова: медуллобластома; детский возраст; генетическая характеристика; лечение.

Abstract

GENETIC VARIANTS OF MEDULLOBLASTOMA IN CHILDREN AND APPROACHES TO ITS TREATMENT. LITERATURE REVIEW.

Raigul R. Nussupova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8039-4446>

Laura A. Pak², <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Meiram S. Muldakhmetov¹, <https://orcid.org/0000-0002-8389-2061>

Bakytkaaly A. Ibraimov³

¹ NCJSC «Astana Medical University», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

² NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

³ Corporate Foundation "University Medical Center", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Relevance: Medulloblastoma is one of the most common malignant neoplasms of the central nervous system in childhood. The genetic characteristics of the disease may play an important role in determining treatment approaches, but this aspect has not been sufficiently studied to date.

Objective: General characteristics of current information about the genetic variants of medulloblastoma in the context of the possibility of purposeful formation of a treatment trajectory.

Search strategy: A number of original publications and reviews in the field of research for 2012-2022 were analysed, but we also included publications earlier than 2012, since they contain information about this pathology in childhood and classical basic approaches in the therapy and stratification of the disease. The selection of publications was carried out in accordance with the purpose of the review - the most complete and compact characterization of the genetics of medulloblastoma in accordance with modern treatment.

Results and Conclusions: In general, there are currently substantial grounds for the development of differentiated approaches to the treatment of MB in children based on various types of side effects on radiation and chemotherapy. However, even in world medicine, the practical use of such approaches is limited. There are currently 4 major genetic types of medulloblastoma with many subtypes, in this connection, some hypotheses have been put forward about the de-escalation of therapy. Data on the effect of genetic types on treatment are limited to single studies, and the final approved conclusions, according to the hypotheses put forward, are not reflected in the recommendation materials.

Key words: medulloblastoma; childhood; genetic characteristic; treatment.

Түйіндеме

БАЛАЛАРДАҒЫ МЕДУЛЛОБЛАСТОМАНЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ НҰСҚАЛАРЫ ЖӘНЕ ОНЫ ЕМДЕУ ТӘСІЛДЕРІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Райгуль Р. Нусупова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8039-4446>

Лаура А. Пак², <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Мейрам С. Мулдахметов¹, <https://orcid.org/0000-0002-8389-2061>

Бакыткали А. Ибраимов³

¹ «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² «Семей медицина университеті», КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ «University Medical Center» Корпоративтік қоры, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі: Медуллобластома – балалық шақтағы орталық жүйке жүйесінің ең жиі кездесетін қатерлі ісіктерінің бірі. Аурудың генетикалық сипаттамалары емдеу тәсілдерін анықтауда маңызды рөл атқаруы мүмкін, бірақ бұл аспект бүгінгі күнге дейін жеткілікті түрде зерттелмеген.

Мақсаты: емдеу траекториясын мақсатты түрде қалыптастыру мүмкіндігі контекстінде медуллобластоманың генетикалық нұсқалары туралы қазіргі ақпараттың жалпы сипаттамасы.

Іздеу стратегиясы: 2012-2022 жылдарға арналған ғылыми-зерттеу саласындағы бірқатар түпнұсқа жарияланымдар мен шолулар талданды, бірақ біз сондай-ақ 2012 жылдың бұрын жарияланымдарды енгіздік, өйткені олар балалық шақтағы осы патологияға қатысты ақпаратты және ауруды емдеу мен стратификациялаудың классикалық негізгі тәсілдерін қамтиды. Жарияланымдарды іріктеу шолу мақсатына сәйкес жүргізілді - заманауи емдеуге сәйкес медуллобластоманың генетикасының ең толық және жинақы сипаттамасы.

Нәтижелер мен қорытындылар: Жалпы, қазіргі уақытта сәулелік және химиотерапияның әртүрлі жанама әсерлеріне негізделген балалардағы МБ - ны емдеудің сараланған тәсілдерін әзірлеу үшін айтарлықтай негіздер бар. Алайда, тіпті әлемдік медицинада да мұндай тәсілдерді практикалық қолдану шектеулі. Қазіргі уақытта көптеген кіші типтері бар медуллобластоманың 4 негізгі генетикалық түрі бар, осыған байланысты терапияның деэскалациясы туралы кейбір гипотезалар ұсынылды. Генетикалық типтердің емдеуге әсері туралы деректер бірлік зерттеулермен шектеледі және ұсынылған гипотезаларға сәйкес түпкілікті бекітілген қорытындылар ұсынымдық материалдарда көрсетілмеген.

Түйінді сөздер: медуллобластома; балалық шақ; генетикалық қасиет; емдеу.

Библиографическая ссылка:

Нусупова Р.Р., Пак Л.А., Мулдахметов М.С., Ибраимов Б.А. Генетические варианты медуллобластомы у детей и подходы к ее лечению. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 166-178. doi 10.34689/SH.2022.24.5.021

Nussupova R.R., Pak L.A., Muldakhmetov M.S., Ibraimov B.A. Genetic variants of medulloblastoma in children and approaches to its treatment. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 166-178. doi 10.34689/SH.2022.24.5.021

Нусупова Р.Р., Пак Л.А., Мулдахметов М.С., Ибраимов Б.А. Балалардағы медуллобластоманың генетикалық нұсқалары және оны емдеу тәсілдері. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5 (Т.24). Б. 166-178. doi 10.34689/SH.2022.24.5.021

Актуальность

Медуллобластома (МБ) наиболее распространенная злокачественная опухоль головного мозга у детей [69], которая развивается из тканей мозжечка. Медиана возраста постановки диагноза составляет примерно 6 лет. Клинические проявления МБ, зачастую обусловлены повышенным внутричерепным давлением на фоне гидроцефалии, также могут быть неспецифические проявления и включать головные боли, тошноту, утреннюю рвоту и плохую успеваемость при обучении. Более специфические симптомы, такие как атаксия, паралич черепных нервов и проблемы со зрением, могут быть связаны с прямым эффектом сдавления тканей впадины и/или повышенным внутричерепным давлением.

Диагностическое обследование включает магнитно-резонансную томографию и цитологическое исследование спинномозговой жидкости. Стратификация клинического риска интегрирует вышеупомянутое обследование в систему стадирования *C.H. Chang и соавт.* [5]. Лечение включает 3 этапа - нейрохирургическую резекцию, облучение (обычно ограничивается пациентами старше 3 лет) и цитотоксическую химиотерапию.

Пятилетняя общая выживаемость при МБ составляет около 75%, но многие выжившие сталкиваются с серьезными когнитивными, эндокринными и психосоциальными последствиями [23,35,71]. Исходы лечения, проведенного в соответствии с общепринятой клинико-патологической стратификацией риска, различаются в зависимости от группы риска, при этом заболевание со средним риском определяется у пациентов старше 3 лет с проведенной тотальной резекцией и отсутствием метастазов на момент постановки диагноза (5-летняя общая выживаемость >80%), заболевание с высоким риском, определяемое у пациентов младше 3 лет с субтотальной резекцией при метастазах на момент постановки диагноза (5-летняя общая выживаемость >80%) и заболевание с высоким риском, определяемое у пациентов младше 3 лет с субтотальной резекцией при метастазировании на момент постановки диагноза (5-летняя общая выживаемость <70%) [23,25,35,70,71].

Будучи эмбриональной опухолью мозжечка, МБ цитологически имеет характер недифференцированной, состоящей из мелких круглых однородных клеток с гиперхромными ядрами.

Такая цитология предполагает появление этих опухолей из различных популяций стволовых клеток/предшественников на ранних стадиях развития нервной системы. При гистопатологической оценке МБ, другие недифференцированные опухоли, возникающие в задней черепной ямке, такие как атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль и эмбриональная опухоль с многослойными розетками, следует учитывать при дифференциальной диагностике [12,18]. Несмотря на ранние разногласия по поводу классификации МБ и других эмбриональных опухолей, таких как атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль и ныне устаревший термин «примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС» (ПНЭО), транскриптомное профилирование окончательно

дифференцировало МБ от других внутричерепных эмбриональных опухолей [76,98]. Кроме того, эти и другие ранние исследования проложили путь к молекулярной классификации МБ, которая стратифицирует пациентов более надежно, чем только клинические параметры [76]. Согласно консенсусу, молекулярные подгруппы МБ (WNT, SHH, группа 3 и группа 4) были включены в обновление классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2016 г. [52].

Цель: обзор литературных ресурсов по генетическим вариантам медуллобластомы у детей и особенностям терапии.

Стратегия поиска: Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, eLibrary.ru, Google Scholar. Глубина поиска научной литературы составила 10 лет (2012-2022гг.), но также были включены публикации ранее 2012 года, так как они содержат информацию, касательно данной патологии в детском возрасте и классические базовые подходы в терапии и стратификации болезни. Были использованы ключевые слова: медуллобластома; детский возраст; генетическая характеристика; лечение.

Критерии включения составили: период 10 лет (2012-2022гг.) и некоторые публикации ранее 2012 года, публикации на английском и русском языках, возраст пациентов от 0 до 18 лет, вид статей – обзорная статья, рандомизированные контролируемые исследования, метаанализ, систематический обзор, серии клинических случаев, нормативно-правовые документы на английском и русском языках. **Критерии исключения:** публикации с неясными выводами, повторно встречающиеся публикации, материалы конференций и описание клинических случаев. В результате поиска нами было изучено 115 зарубежных публикаций, из них в данный обзор вошли 100 публикаций.

Результаты поиска и обсуждение.

Молекулярные подгруппы и механизмы развития МБ. МБ представляет собой биологически и клинически гетерогенное заболевание, которое может широко варьироваться в зависимости от демографической характеристики, фенотипа, атипичных проявлений и клинических исходов. Расшифровка различного клинического течения некоторых опухолей с помощью молекулярных биомаркеров долгое время представляло собой ключевое препятствие при анализе межопухолевой гетерогенности у пациентов с МБ. Например, ядерная экспрессия β -катенина в опухолях пациентов с благоприятным исходом предвещала окончательную идентификацию конкордантной группы WNTМБ [19,23]. Точно так же были идентифицированы гистопатологические корреляции результатов лечения. Например, десмопластическая морфология и относительно благоприятный прогноз у педиатрических пациентов с МБ определяет подмножество опухолей группы SHH, в то время как крупноклеточная/анапластическая (LCA) морфология связана с плохим прогнозом, что в конечном итоге классифицируется в опухоли группы 3. Такое разнообразие клинического поведения и молекулярного фенотипа в значительной степени стимулировало представление о МБ, как совокупности различных новообразований.

Ранние транскриптомные исследования с помощью микрочипов идентифицировали от четырех до шести транскриптомных групп, имеющих клиническое значение, в зависимости от размера когорты и подходов к кластеризации [7,43,63,104]. В результате этих исследований возникли четыре консенсусные молекулярные группы (WNT, SHH, группа 3 и группа 4) [102]. Эти молекулярные группы имеют различные демографические особенности, генетические изменения и модели экспрессии генов, тем самым формируя новую основу для изучения заболевания в лаборатории и клинике. Кроме того, эти молекулярные группы проявляют резко различающиеся ответы на традиционную терапию, что позволяет проводить стратификацию риска на молекулярном уровне с потенциалом устранения некоторых связанных с лечением последствий, влияющих на качество жизни выживших. С появлением массивов метилирования ДНК высокой плотности для исследования эпигеномов МБ внутри молекулярных подгрупп была выявлена дополнительная гетерогенность и новые подтипы [3,62,93]. Хотя консенсус по определению, номенклатуре и методологии, необходимой для определения этих подтипов, сохраняется, такая дополнительная детализация, вероятно, поможет подробному изучению биологии опухоли МБ при информировании клинической оценки. Кроме того, такая гетерогенность среди эпигенетически определенных подтипов указывает на потенциальный путь к пониманию хроматина и эпигенетической дисрегуляции, как общих направлений в изучении биологии МБ.

На WNT-активированные МБ приходится только около 10% диагнозов МБ. Они предполагают наилучший прогноз: более 95% детей имеют 5-летнюю выживаемость [3,23,104]. Опухоли обычно возникают у детей старшего возраста (>4 лет) с одинаковой гендерной частотой [102]. Эти опухоли при постановке диагноза также редко имеют метастазы. Следует отметить, что у взрослого населения с диагностированными опухолями WNT исход, как правило, не такой благоприятный, как при заболевании в детском возрасте [8,85]. Легко идентифицируемые по сигнатуре экспрессии гена WNT, эти опухоли названы так из-за активации обычного пути передачи сигнала Wingless (WNT) [9,19]. Почти 90% МБ группы WNT содержат соматические активирующие мутации в экзоне 3 CTTNB1 [61]. Эти мутации стабилизируют продукт гена, β -катенин, предотвращая его деградацию путем расщепления цитоплазматического комплекса (содержащего APC) и облегчающий его беспрепятственную транслокацию в ядро, чтобы действовать как коактиватор транскрипции транскрипционных факторов семейства TCF/LEF. Большинство пациентов, в опухолях которых отсутствуют соматические мутации CTTNB1, несут патогенные зародышевые варианты APC, что требует генетического тестирования на синдром Тюрко у этих пациентов [109].

Таким образом, конститутивная активность изменения пути WNT, приводящее к клеточному росту и пролиферации в этих опухолях, может возникать в результате повышенной стабильности самого β -

катенина или затрудненной деградации. Дополнительные гены с периодическими мутациями в опухолях WNT включают DDX3X, SMARCA4, TP53, CSNK2B, PIK3CA и ERHA7 [61]. В то время как SMARCA4, PIK3CA и TP53 обычно мутируют при различных видах рака человека, мутации в CSNK2B подчеркивают важную роль передачи сигналов WNT в этих опухолях, поскольку он кодирует β -субъединицу катенина, положительного регулятора передачи сигналов WNT [14,37,57,79,114]. DDX3X кодирует РНК-хеликазу, которая может способствовать онкогенезу WNT, за счет расширения популяции предполагаемых клеток происхождения этих опухолей [26,86]. ERHA7 также играет критическую роль в формировании паттерна развития популяций нейронов, однако точный молекулярный патогенез, лежащий в основе таких мутаций, остается неизвестным [10,77]. Учитывая влияние дисрегуляции хроматина в молекулярных подгруппах МБ, мутации в SMARCA4 и других членах комплексов ремоделирования хроматина SWI-SNF в опухолях WNT подчеркивают зависимость, специфичную для подгруппы и клеточные уязвимости, лежащие в основе онкогенеза. Геномы WNTMB, как правило, цитогенетически сбалансированы, за исключением моносомии 6, встречающейся в 85% опухолей [65]. Несмотря на высокую частоту характерных генетических событий в опухолях WNT, использование только моносомии 6 и мутаций CTTNB1 в качестве биомаркеров опухоли WNT не позволит идентифицировать до 15% WNTMB. Гетерогенность подгруппы WNT проявляется в двух возрастных подтипах, стратифицирующих детей и взрослых [3]. Следует отметить, что частота зуплоидии хромосомы 6 намного выше у взрослых. Поскольку результаты у пациентов с WNTMB, как правило, благоприятны для детей, и текущие усилия в терапии в данной популяции пациентов направлены на деэскалацию терапии и минимизацию токсичности [44].

SHH-активированные МБ составляют примерно две трети МБ у подростков (16 лет) и только около 15% МБ у детей в возрасте 3-16 лет [42]. В отличие от однородных в значительной степени WNTMB, SHHMB демонстрируют поразительную степень биологической, патологической и клинической гетерогенности [3,93]. Прогноз этих опухолей в значительной степени определяется генетическими факторами в дополнение к общим и клиническим параметрам, таким как возраст пациента, метастатический статус и морфология [39]. Названные в честь активации сигнального пути sonic hedgehog (SHH), SHHMB обладают изменениями в генах, ведущими к независимой от лиганды активации этого канонического сигнального пути, что способствует неконтролируемому клеточному росту и пролиферации. Такие изменения включают мутации с потерей функции или делеции в PTCH1 и SUFU, активирующие мутации SMO и амплификации GLI1, GLI2 и/или MYCN [61]. При стандартной передаче сигналов SHH, растворимый лиганд SHH связывается с PTCH1 на клеточной поверхности, тем самым дерепрессируя SMO. Затем активированный SMO может трансдуцировать сигнал SHH внутриклеточно, активируя SUFU-опосредованную репрессию GLI1/2, позволяя этим факторам

транскрипции перемещаться в ядро и вызывать экспрессию генов-мишеней, таких как протоонкогены семейства MYC, стимулирующие рост циклины и сам PTCH1 (для подавления обратной связи) [16,67]. Понимание роли SHH на молекулярном уровне при МБ определило реализацию таргетной терапии ингибиторами SMO у пациентов со зрелым скелетом [41,87,88].

Отличительные цитогенетические события SHH при МБ включают потерю хромосом 9q и 10q, потенцирующую потерю гетерозиготности по PTCH1 (расположенному на 9q) и SUFU (расположенному на 10q) [41,61,96,102]. Недостаточность этих важнейших негативных регуляторов передачи сигналов SHH подчеркивает роль PTCH1 и SUFU, как супрессоров опухолей [101]. Кроме того, мутации с потерей функции, зародышевые или соматические/мозаичные, в TP53 могут приводить к дефектам репарации ДНК и могут способствовать кластерным хромосомным перестройкам, известным как хромотрипсис, которые наблюдаются в опухолях с совпадающими амплификациями онкогенов [84]. Мутации TP53 у детей и подростков с SHHМБ предвещают негативный прогноз, что резко контрастирует с прогнозом опухолей WNT с соматическими мутациями TP53 [115]. Таким образом, SHHМБ с мутацией TP53 указан отдельно в классификации ВОЗ и клинически считается очень высоким риском [52]. Такое возрастное распределение генетических поражений также подчеркивается преобладанием соматических мутаций промотора TERT почти у всех взрослых с SHHМБ, в то время, как только 10–20% опухолей у детей имеют такие события [41]. В дополнение к опухолям WNT, DDX3X также трансформируется в МБSHH, хотя и с несколько меньшей частотой - около 20% [61]. Другие гены, периодически изменяющиеся в опухолях SHH, включают классы модификаторов хроматина, регуляторов транскрипции и компонентов сигнальной трансдукции. KMT2C и KMT2D, мутировавшие в 7% и 13% SHHМБ, соответственно, являются членами семейства MLL/COMPASS и метилируют H3K4 для регуляции промоторов и/или энхансеров [78]. Мутации горячей точки в IDH1, встречающиеся в 4% SHHМБ, отражают фенотип гиперметилирования, наблюдаемый во взрослых глиомах [4,61,66]. Мутации в PTEN, негативном регуляторе пролиферативного пути PI3K/AKT, встречаются в 7% SHH МБ и могут также придавать внутреннюю или приобретенную устойчивость к молекулярной терапии против активации пути SHH [55]. Несмотря на плохо изученные молекулярные механизмы, лежащей в основе уязвимости эпигенетического или сигнального каскада, конститутивная активация SHH, вероятно, синергирует с нарушением регуляции хроматина и канонических путей передачи сигнала, способствуя онкогенезу в уязвимых клеточных популяциях [49,91,95]. Межопухолевая гетерогенность среди SHHМБ была подтверждена как на клиническом, так и на молекулярном уровне [3,4,93]. Были идентифицированы четыре различных подтипа, обозначенные как α , β , γ и δ , с различным демографическим составом и молекулярным ландшафтом [3].

Среди пациентов младше 5 лет были идентифицированы два сопоставимых подтипа, iSHH-I/II (соответствует SHH- β/γ), с 5-летней выживаемостью без прогрессирования примерно 25% и 75% соответственно [89]. Кроме того, сравнение секвенирования одноклеточной РНК SHHМБ и анатомия развития мозжечка выявило возрастные траектории развития, которые, по-видимому, повторяют различные степени дифференцировки нейронов между SHH опухолями у младенцев и детей старшего возраста [31]. Взятые вместе, эти новые данные SHHМБ подчеркивают успехи в связывании биологии опухоли с клиническим течением.

Встречаясь, как правило, в младенчестве и раннем детском возрасте, опухоли группы 3 составляют примерно четверть МБ. Эти опухоли также в два раза чаще встречаются у мужчин и отличаются высокой частотой метастазирования на момент поступления [102]. При МБ группы 3 высокоактивные энхансеры, блокирующие DDX31, перемещаются проксимальнее GF11B, что приводит к его гиперэкспрессии [64]. Такое поразительное генетико-эпигенетическое взаимодействие подчеркивает необходимость контекстуализации геномных событий с помощью аннотаций регуляторных элементов генов. Ландшафт соматически измененных генов в МБ группы 3 относительно скуден, только SMARCA4, KBTBD4, CTDP1 и KMT2D периодически мутируют более чем в 5% опухолей [61,78,36]. KBTBD4 является недостаточно охарактеризованным членом семейства Kelch-BTB-BACK, которое состоит из белков, участвующих в убиквитин-протеасомном пути [2]. Соматические инсерции внутри рамки считывания в KBTBD4 сгруппированы в консервативном домене Kelch, что может привести к нарушению регуляции распознавания субстрата [61]. CTDP1 функционирует как протеинфосфатаза, субстраты которой включают рецепторы BMP [90]. Молекулярный патогенез мутаций CTDP1, который может возникать в виде сдвигов рамки считывания в фосфатазном домене, малоизучен [36]. Остается неизвестным, отличается ли вклад мутаций SMARCA4 и KMT2D в опухолях группы 3 от того, что наблюдается в WNT и SHH МБ соответственно.

МБ группы 4, как наиболее распространенная молекулярная подгруппа МБ, составляют до 40% всех случаев и, как правило, возникают у детей старшего возраста [102]. Опухоли группы 4 имеют гендерное смещение в сторону мужчин почти 3:1. Несмотря на то, что он считается промежуточным с точки зрения выживаемости, примерно у 33% пациентов есть метастатическое заболевание при поступлении, а латентный период рецидива больше для опухолей группы 4 по сравнению с другими МБ [3,82]. Как и их аналоги группы 3, опухоли группы 4 остаются плохо охарактеризованными, с точки зрения, лежащей в основе биологии опухоли. Хотя МБ группы 4 не могут выявить драйверные гены, периодически мутировавшие с частотой выше 10%, класс соматически измененных генов подчеркивает вероятность нарушения регуляции модификатора хроматина в молекулярном патогенезе этой молекулярной подгруппы [61,73].

Взаимоисключающие мутации с потерей функции в модификаторах хроматина KDM6A, ZMYM3 и KMT2C предполагают возможную конвергентную дисрегуляцию эпигенома при онкогенезе [33,61,86]. KDM6A действует как деметилаза H3K27 и связывается с комплексами MLL, вызывая изменения в метилировании H3K4. KMT2C, член семейства MLL и член комплекса COMPASS, может модулировать активность регуляторных элементов гена посредством действия метилтрансферазы H3K4 на промоторы и энхансеры [83]. ZMYM3 был описан в ассоциации с другими модификаторами хроматина и вовлекается в ответ на повреждение ДНК [48]. Нарушения этих хорошо описанных модификаторов хроматина могут нарушать регуляторный ландшафт хроматина и транскрипции в промоторах и/или энхансерах ключевых онтогенетических генов, способствуя онкогенезу группы 4. Кроме того, нарушение этих модификаторов хроматина может изменить клеточный ответ на повреждение ДНК. Наиболее распространенное предполагаемое драйверное событие в МБ группы 4 включает гиперэкспрессию PRDM6 посредством захвата энхансера, при котором тандемные дубликации и другие структурные варианты в локусе SNCAIP сопоставляют высокоактивный суперэнхансер с промоторными элементами PRDM6 [61]. PRDM6 описан, как модификатор хроматина и регулятор транскрипции в развивающейся сердечно-сосудистой системе, хотя функциональное подтверждение его роли при МБ отсутствует [11,111]. CDK6, также амплифицируемый исключительно в опухолях группы 4, кодирует ключевой регулятор клеточного цикла перехода G1-S [54,80]. Мутации «горячих точек» в T-box домене TBR1, транскрипционного фактора развития нервной системы, встречаются исключительно в опухолях группы 4 [20,36]. Подобно своим аналогам из группы 3, МБ группы 4 содержат амплификацию MYCN на уровне генов, а также соматические мутации в KBTBD4 [61]. Поскольку амплификации OTX2 также происходят в опухолях группы 4, перекрывающийся спектр измененных генов между МБ групп 3 и 4, предполагает возможный континуум с точки зрения биологии опухоли. На цитогенетическом уровне опухоли группы 4 характеризуются высокой частотой изохромосомы 17q, потерей хромосом 8 и 11 и приобретением хромосом 7 [61,65]. Определенные цитогенетические события, а именно потеря хромосомы 11 и приобретение хромосомы 17, были связаны с благоприятным прогнозом у пациентов с МБ группы 4 [96].

Представляя почти две трети всех МБ, опухоли группы 3 и группы 4 демонстрируют широкий спектр клинического поведения, при этом у многих пациентов возникают рецидивы, не смотря на наличие среднего риска [27]. Кроме того, была обнаружена молекулярная гетерогенность внутри МБ групп 3 и 4 с идентификацией различного количества подтипов групп 3/4 с использованием разных методов [3,7,43,61,65,93]. Однако степень, в которой эти клинические и молекулярные подтипы могут быть в конечном счете согласованы, остается под вопросом. Из-за различных аналитических подходов и предвзятости в отношении состава когорт в предыдущих исследованиях было

идентифицировано разное количество подтипов группы 3/4. Northcott P.A. и др. использовали t-распределенное стохастическое соседство, встраивающее уменьшение размерности и кластеризацию на основе плотности в когорте из 740 опухолей группы 3/4, профилированных с помощью массива метилирования ДНК [61]. Schwalbe E.C. и др. также использовали матрицы метилирования ДНК, но внедрили факторизацию неотрицательной матрицы на 243 опухолях группы 3/4 [93]. Cavalli F.M.G. и др. интегрированные массивы экспрессии генов и метилирования ДНК с использованием слияния сетей сходства на 470 образцах группы 3/4 [3]. В попытке объединить эти крупномасштабные анализы недавно был проведен метаанализ, основанный на вышеупомянутых исследованиях, чтобы обобщить подтип второго поколения МБ группы 3/4 и разработан классификатор случайного распределения для восьми молекулярных подтипов МБ группы 3/4 на основе массива метилирования ДНК [94].

Наследственная предрасположенность. МБ может быть связана с редкими синдромами наследственной предрасположенности к опухолям. Синдром Горлина, характеризующийся повреждающими мутациями в SUFU или PTCH1, связан с повышенным риском МБ [97]. Другие синдромы, связанные с аберрантной передачей сигналов SHH, такие как синдром Карри-Джонса (мозаичные мутации SMO) или синдром цефалополисиндактилии Грейга (мутации GLI3), подчеркивают дисрегуляцию пути SHH, как объединяющий патофизиологический механизм для SHH-активированной МБ [28]. Синдром семейного аденоматозного полипоза (Тюрко), характеризующийся мутациями в APC, предрасполагает к WNTМБ. Помимо сигнальных осей развития, другие молекулярные процессы, обычно затрагиваемые при синдромах предрасположенности зародышевой линии с повышенным риском МБ, включают дефекты зародышевой линии в механизме реакции на повреждение ДНК/репарации, например, при синдроме Ли-Фраумени (мутации TP53) и конституциональной репарации несоответствия (мутации в MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2) [41,50,51,60,84,100]. Недавние исследования выявили повреждающие зародышевые мутации примерно у 10% всех пациентов с МБ. Наиболее часто измененные гены предрасположенности включают APC, BRCA2, PALB2, PTCH1, SUFU и TP53, что составляет 6% МБ. Следует отметить, что бремя и распределение зародышевой предрасположенности к МБ не распределяются равномерно по молекулярным группам. В то время как 20% пациентов с SHHМБ имеют предрасполагающие варианты зародышевой линии, такая предрасположенность, основанная на известных наследственных опухолевых генах, гораздо реже встречается в опухолях группы 3 и группы 4. Кроме того, специфические мутации, связанные с предрасположенностью к зародышевой линии, обуславливают риск МБ и, таким образом, влияют на возраст при постановке диагноза, а также на связь с молекулярной группой. Клинические проявления и синдромальная симптоматика варьируют в зависимости от конкретной генетической предрасположенности. В

сочетании с частотой рака в семейном анамнезе различные измененные гены, предрасположенные к МБ, подчеркивают различные потребности в генетическом тестировании, семейном консультировании и наблюдении.

Современная эра геномики МБ позволила получить важнейшие представления об основах биологии опухолей, усовершенствованных подходах к молекулярной диагностике и целенаправленном клиническом ведении. Тем не менее, необходимы значительные усилия, чтобы адаптировать стратегии лечения к стратификации риска, руководствуясь обычными гистопатологическими и клиническими признаками и адаптированными к контексту молекулярных подгрупп и подтипов МБ. Кроме того, признаки молекулярного риска, выявленные в ходе крупномасштабных геномных ретроспективных исследований, должны быть проверены и контекстуализированы в проспективных исследованиях. Внедрение молекулярно-ориентированной терапии требует не только тщательного рассмотрения рациональных мишеней лекарственных средств, основанных на биологии опухоли, но и тщательной оценки этих агентов в соответствующих доклинических моделях. Кроме того, эволюция опухоли и природа рецидива заболевания должны быть всесторонне изучены, чтобы направлять усилия по спасению пациентов, у которых терапия первой линии оказалась неэффективной. Точно так же систематическая характеристика зародышевых линий пациентов должна проводиться помимо известных генов предрасположенности к раку, чтобы выявить ранее неизвестные генетические риски, которые будут определять долгосрочное наблюдение и генетическое консультирование. Наконец, несмотря на постепенный прогресс в выживаемости некоторых пациентов, улучшение общей выживаемости, также необходимо рассматривать с точки зрения качества жизни с усилиями, направленными на терапевтическую деэскалацию у пациентов с благоприятным исходом.

В то время, как понимание межопухолевой гетерогенности среди МБ облегчило биологически и клинически значимую молекулярную классификацию, более глубокая характеристика этих опухолей с использованием методов секвенирования отдельных клеток выявила дополнительные слои внутриопухолевой гетерогенности. Кроме того, такие подходы могут быть использованы для раскрытия нормальных каскадов клеточной дифференцировки, связанных с развитием, для корреляции транскриптомных сигнатур отдельных опухолевых клеток со специфическими клеточными популяциями в развивающемся мозжечке. Два недавних транскриптомных исследования одиночных клеток использовали развивающийся мозжечок мыши в качестве эталонного атласа для раскрытия клеточных иерархий и транскрипционных программ, лежащих в основе различных молекулярных подгрупп МБ [31]. В дополнение к повторению предшественников гранулярных нейронов, в качестве клеточного происхождения для SHHMB, обе подгруппы идентифицировали униполярные щеточные клетки, как

предполагаемые клеточные предшественники МБ группы 4. Кроме того, для SHHMB была обнаружена связь с возрастом иерархии развития, при этом состояние дифференцировки клеток в опухоли обратно коррелировало с возрастом пациента на момент постановки диагноза. Также, было показано, что клеточный состав МБ группы 3/4 варьируется в зависимости от доли дифференцированных и недифференцированных клеток, при этом опухоли группы 3 в основном состоят из последних. Эти новые идеи могут указывать на необходимость пересмотреть МБ группы 3/4 как континуум, особенно для тех подтипов, промежуточных между группой 3 и группой 4. Хотя эти исследования указывают на специфическую клеточную и механистическую предрасположенность к онкогенезу МБ в контексте нормального развития мозжечка, дополнительная характеристика МБ на эпигеномном уровне и уровне хроматина будет необходима для деконволюции соответствующих вкладов клеточного происхождения и аберраций транскрипции, вызванных мутациями в эпигенетическом механизме, в общую сигнатуру данной опухоли. Вероятно, что с появлением моноклеточных подходов к профилированию ландшафта хроматина и связыванию транскрипционных факторов уточнение молекулярной структуры МБ продолжит способствовать более глубокому пониманию патогенеза этого опасного заболевания.

Терапия и качество жизни при МБ. Важным прогностическим фактором у пациентов с МБ является анатомическая характеристика опухоли (в первую очередь, ее размеры) [81]. Как правило, лечение состоит из хирургической резекции с последующей химиотерапией и лучевой терапией. Это лечение обеспечивает выживаемость 70-80% детей с заболеванием, ограниченным первичной локализацией.

У детей с МБ рекомендуется максимально безопасная хирургическая резекция [15]. Хирургические вмешательства обычно выполняются в положении сидя или лежа [58]. Рост опухоли по срединной линии может приводить к обтурации четвертого желудочка мозга и вызывать окклюзионную гидроцефалию, которая требует отведения спинномозговой жидкости до, во время или после хирургической резекции через экстравентрикулярные дренажи, эндоскопическую вентрикулостомию или вентрикулоперитонеальный шунт [39,53]. В то время как пациенты с хирургической резекцией, с использованием более длительной анестезии могут привести к значительному снижению нейрокогнитивных функций [74].

Лучевая терапия (ЛТ) является основным компонентом лечения МБ. Как правило, дети, за исключением младенцев, могут подвергаться ЛТ. Многочисленные рандомизированные исследования показывают, что период от 4 до 5 недель между операцией и лучевой терапией способствует заживлению ран и снижает риск повторного роста опухоли. Однако лучевую терапию можно проводить и в другое время от 21 до 90 дней после хирургической резекции с аналогичной эффективностью [6,45]. Стандартная рентгенологическая лучевая терапия проводится в дозе 23,4 Гр на позвоночник и головной

мозг с последующим увеличением до 30,6 Гр на область ложе опухоли. ЛТ проводится фракционировано в дозе по 1,8 Гр в течение 30–33 дней до достижения дозы 54–59,4 Гр [53].

Была оценена доза ЛТ, необходимая пациентам детского возраста с МБ группы среднего риска. Исследование фазы III детской онкологической группы показало, что буст-объем для краниоспинального облучения (КСО) можно безопасно уменьшить без ущерба для выживаемости пациентов, наблюдаемой после стандартного КСО основания черепа. Пациенты в возрасте от 3 до 21 года, получившие меньшую дозу облучения, имели аналогичную пятилетнюю безрецидивную выживаемость (81%) по сравнению со стандартными дозами лучевой терапией (83%) и такую же общую выживаемость (85%). Тем не менее, было обнаружено снижение выживаемости детей в возрасте от 3 до 7 лет со средней степенью риска, получивших более низкую дозу облучения. 5-летняя безрецидивная выживаемость при применении низких доз КСО в этой популяции составила 71,4% по сравнению с 82,9% при использовании стандартных доз КСО. Несмотря на снижение 5-летней выживаемости, снижение КСО у этих пациентов было связано с лучшими нейрокognитивными исходами и более высоким коэффициентом интеллекта (IQ), чем у пациентов, получавших стандартную дозу КСО [56].

Часто при МБ облучение должно быть направлено на весь мозг и позвоночник, чтобы снизить риск рецидива. Во все большем количестве исследований предполагается, что протонная лучевая терапия может быть более эффективной при МБ, чем фотонная. Традиционно МБ у детей лечили рентгенофотонной лучевой терапией. В отличие от фотонной, более современная протонная терапия использует заряженные частицы, глубину проникновения которых в ткани можно контролировать. Протонная лучевая терапия приводит к меньшему облучению здоровых тканей, сводя к минимуму нецелевые побочные эффекты [30], уменьшая психологические, социальные и функциональные побочные эффекты и продлевая общую выживаемость [17]. Одним из долгосрочных последствий радиации является снижение когнитивных и интеллектуальных способностей. Kahalley и др. исследовали интеллектуальные данные 79 детей с МБ, получавших либо протонную (ПЛТ), либо фотонную (ФЛТ) ЛТ. Эти пациенты были разделены на две группы и контролировались по смешанным переменным. У пациентов, получавших ПЛТ, были более благоприятные интеллектуальные результаты, чем у тех, кто получал ФЛТ, включая более высокий долгосрочный коэффициент интеллекта (IQ) и лучшую рабочую память, перцептивное мышление и скорость обработки информации [38]. Тем не менее, другое недавнее одноцентровое исследование фазы 2 продемонстрировало, что ПЛТ была столь же опасна, как и традиционная ФЛТ, и не давала преимуществ в выживаемости при лечении медуллобластомы у детей. В ретроспективном исследовании Chang и др. выявили небольшую когорту педиатрических пациентов, которым проводилось КСО с пассивным рассеиванием протонов или КСО с фотонами «поле в поле». Они обнаружили,

что пациенты, получавшие протонную КСО, имели более низкий прогнозируемый риск сердечной смертности и заболеваемости вторичным раком, чем при традиционной ФЛТ.

Химиотерапия необходима для лечения МБ, направленная на остаточные клетки опухоли и микрометастазы, которые не могут быть устранены хирургическим путем или полностью подвержены лучевому воздействию. Дети переносят химиотерапию лучше, чем взрослые, при многих видах рака, включая МБ [99]. Одним из режимов адъювантной химиотерапии при МБ стандартного риска у детей является винкристин, цисплатин, циклофосфамид и ломустин [89]. В 2006 г. Children's Oncology Group рекомендовала еженедельное введение винкристина во время лучевой терапии с последующими восемью циклами винкристина, цисплатина или боциклофосфамида, либо ломустина [71]. Однако винкристин не считался частью стандарта лечения МБ в недавнем клиническом исследовании (SJMB03, NCT00085202) [24]. Использование химиотерапии позволяет избежать облучения развивающегося головного и спинного мозга и связанного с облучением неврологического дефицита у младенцев и детей раннего возраста [13,29]. Исследование HIT-2000 показало, что системная химиотерапия в сочетании с внутривенным введением метотрексата является адекватной альтернативой КСО у детей в возрасте до 4 лет. Эти пациенты продемонстрировали 93% 5-летнюю выживаемость без прогрессирования и 100% общую выживаемость. Следует отметить, что более 75% пациентов в этом исследовании имели подтип SHH [59].

Для детей старше 3 лет с МБ высокого риска химиотерапия может быть добавлена к лучевой терапии для лечения хирургически нерезектабельной или метастатической опухоли. Однако исследования, проведенные в последние годы, показывают, что химиотерапия может проявлять побочные эффекты, не давая значительного улучшения выживаемости. Добавление карбоплатина улучшило 5-летнюю безрецидивную выживаемость у пациентов с высоким риском на 19%, хотя этот эффект был ограничен подтипом группы 3 [47].

Клинические испытания иммунотерапии у пациентов с МБ продолжаются. Иммунотерапия показала эффективность при лечении опухолей вне ЦНС [75]. Иммунотерапия зависит от того, как иммунная система пациента выявляет и уничтожает опухолевые клетки. Опухоли, резистентные к лучевой и химиотерапии, могут быть восприимчивы к иммунотерапии, поскольку ее механизм действия не зависит от повреждения, репарации и репликации ДНК. Кроме того, в случае эффективности иммунотерапия может избавить детей от когнитивных и других неврологических побочных эффектов лучевой и химиотерапии на развивающуюся центральную нервную систему. Иммунотерапевтические подходы к МБ детского возраста включают онколитическую вирусную терапию и вакцинотерапию. Онколитическая вирусная терапия использует инактивированный штамм вируса для проникновения и репликации внутри раковых клеток, стимулируя естественную иммунную систему организма

для избирательного уничтожения проникших опухолевых клеток. Несколько вирусов были протестированы на доклинических моделях, включая ВПГ-1, корь, реовирус, аденовирус и парвовирус.

Клинические испытания фазы I у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной МБ включают использование полиовируса (NCT03043391), вируса кори (NCT02962167), реовируса дикого типа в сочетании с сарграмостимом (NCT02444546), дендритных клеток с импульсной РНК цитомегаловируса (NCT03615404), вируса простого герпеса G207, экспериментального вируса с использованием вируса герпеса (NCT03911388 и NCT02457845) [22]. Эти исследования продолжаются, и их результаты еще не опубликованы. Раковые вакцины на основе ДНК и РНК доставляют генетическую информацию, кодирующую опухолеспецифические антигены, распознаваемые иммунной системой пациента [34]. Напротив, пептидные противораковые вакцины используют синтетические пептиды для стимуляции антигенпрезентирующих клеток и опухолеспецифических Т-клеток [1]. Вакцинная терапия МБ имела ограниченный успех в доклинических испытаниях и испытаниях фазы I. Клинические испытания фазы I (NCT01171469) исследуют максимально переносимую дозу вакцины из аутологичных дендритных клеток, реагирующих на стволовые клетки аллогенной опухоли головного мозга. В другом испытании фазы I (NCT01326104) изучается новая вакцинная терапия с использованием дендритных клеток, нагруженных тотальной опухолевой РНК, и аутологичных лимфоцитов, размноженных *ex vivo*. Эта вакцинная иммунотерапия будет проводиться одновременно с лучевой терапией. Конечной точкой эффективности этого продолжающегося исследования у педиатрических пациентов с рецидивирующей МБ является увеличение продолжительности жизни. Клинические испытания фазы II у пациентов с рецидивирующей МБ (NCT00014573) сочетают химиотерапию с вакцинотерапией, трансплантацией стволовых клеток и ИЛ 2 с аутологичными опухолевыми клетками.

В нескольких исследованиях изучалось качество жизни пациентов с МБ. Дети с МБ испытывают различные симптомы, которые могут улучшиться после лечения. Более 60% пациентов с МБ имеют атаксию, что значительно выше, чем при других опухолях детского возраста. Недавнее продольное исследование зафиксировало течение атаксии в течение двух лет после операции по поводу МБ. Показатели атаксии и функциональной подвижности наиболее значительно улучшались в первые 3 месяца после хирургического лечения, а затем постепенно.

Потеря слуха, вызванная цисплатином (CIHL), является хорошо документированным осложнением лечения МБ у детей [40,46,68]. Недавнее рандомизированное совместное групповое исследование фазы 3 показало, что при назначении антиоксиданта тиосульфата натрия (STS) в подходящее время он защищал от CIHL, не влияя на эффективность цисплатина [21].

Выводы: В целом в настоящее время имеются существенные основания для разработки дифференцированных подходов к лечению МБ у детей, основанных на различных видах побочных действий на лучевую и химиотерапию. Однако даже в мировой медицине практическое использование таких подходов ограничено. В настоящее время четко определены 4 основных генетических типа медуллобластомы, имеющие множество подтипов, в связи с чем выдвинуты некоторые гипотезы о дискалации терапии. Данные о влиянии генетических типов на лечение ограничиваются единичными исследованиями, и окончательных утвержденных заключений, согласно выдвинутым гипотезам в рекомендательных материалах не отражены.

Вклад авторов: Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

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

Литература:

1. CalvoTardón M., Allard M., Dutoit V., Dietrich P.-Y., Walker P.R. Peptides as cancer vaccines // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019. 47, 20–26.
2. Canning P., Cooper C.D., Krojer T., Murray J.W., Pike A.C., Chaikuad A. et al. Structural basis for Cul3 protein assembly with the BTB-Kelch family of E3 ubiquitin ligases // *J. Biol. Chem.* 2013. 288:7803–7814.
3. Cavalli F.M.G., Remke M., Rampasek L., Peacock J., Shih D.J.H., Luu B. et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups // *Cancer Cell.* 2017. 31:737–754 e6.
4. Ceccarelli M., Barthel F.P., Malta T.M., Sabedot T.S., Salama S.R., Murray B.A. et al. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma // *Cell.* 2016. 164:550–563.
5. Chang C.H., Housepian E.M., Herbert C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas // *Radiology.* 1969. 93:1351–1359.
6. Chin A.L., Moding E.J., Donaldson S.S. et al. Survival impact of postoperative radiotherapy timing in pediatric and adolescent medulloblastoma // *Neuro Oncol.* 2018. 20, 1133–1141.
7. Cho Y.J., Tsherniak A., Tamayo P., Santagata S., Ligon A., Greulich H. et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome // *J. Clin. Oncol.* 2011. 29:1424–1430.
8. Clifford S.C., Lannering B., Schwalbe E.C., Hicks D., O'Toole K., Nicholson S.L. et al. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic

medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOP-PNET4 clinical trial // *Oncotarget*. 2015. 6:38827–39.

9. Clifford S.C., Lusher M.E., Lindsey J.C., Langdon J.A., Gilbertson R.J., Straughton D. et al. Wnt/Wingless pathway activation and chromosome 6 loss characterize a distinct molecular sub-group of medulloblastomas associated with a favorable prognosis // *Cell Cycle*. 2006. 5:2666–70.

10. Cwiek P., Leni Z., Salm F., Dimitrova V., Styp-Rekowska B., Chiriano G. et al. RNA interference screening identifies a novel role for PCTK1/CDK16 in medulloblastoma with c-Myc amplification // *Oncotarget*. 2015. 6:116–129.

11. Davis C.A., Haberland M., Arnold M.A., Sutherland L.B., Mc Donald O.G., Richardson J.A. et al. PRISM/ PRDM6, a transcriptional repressor that promotes the proliferative gene program in smooth muscle cells // *Mol. Cell Biol*. 2006. 26:2626–2636.

12. de Haas T., Oussoren E., Grajkowska W., Perek-Polnik M., Popovic M., Zdravcevic-Z. et al. Letal OTX1 and OTX2 expression correlates with the clinicopathologic classification of medulloblastomas // *J. Neuropathol*. 2006. *Exp. Neurol*. 65:176–186.

13. Deinlein F. et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone // *N. Engl. J. Med*. 2005, 352, 978–986.

14. Donehower L.A., Soussi T., Korkut A., Liu Y., Schultz A., Cardenas M. et al. Integrated analysis of TP53 gene and pathway alterations in the cancer genome // *atlas Cell Rep*. 2019. 28:1370–1384 e5.

15. Dressler E.V., Dolecek T.A., Liu M., Villano J.L. Demographics, patterns of care, and survival in pediatric medulloblastoma // *J. Neuro-Oncol*. 2017, 132, 497–506.

16. Duman-Scheel M., Weng L., Xin S., Du W. Hedgehog regulates cell growth and proliferation by inducing Cyclin D and Cyclin E // *Nature*. 2002. 417:299–304.

17. Eaton B.R., Esiashvili N., Kim S. et al. Clinical Outcomes Among Children With Standard-Risk Medulloblastoma Treated With Proton and Photon Radiation Therapy: A Comparison of Disease Control and Overall Survival // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2016. 94,133–138.

18. Ellison D.W., Dalton J., Kocak M., Nicholson S.L., Fraga C., Neale G. et al. Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups // *Acta Neuropathol*. 2011. 121:381–396.

19. Ellison D.W., Onilude O.E., Lindsey J.C., Lusher M.E., Weston C.L., Taylor R.E. et al. beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee // *J. Clin. Oncol*. 2005. 23:7951–7957.

20. Fink A.J., Englund C., Daza R.A., Pham D., Lau C., Nivison M. et al. Development of the deep cerebellar nuclei: transcription factors and cell migration from the rhombic lip // *J. Neurosci*. 2006. 26:3066–3076.

21. Freyer D.R., Chen L., Krailo M.D. et al. Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): A multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2017. 18,63–74.

22. Friedman G.K., Johnston J.M., Bag A.K. et al. Oncolytic HSV-1 G207 Immunovirotherapy for Pediatric High-Grade Gliomas // *N. Engl. J. Med*. 2021, 384, 1613–1622.

23. Gajjar A., Chintagumpala M., Ashley D. et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial // *Lancet Oncol*. 2006. 7:813–820.

24. Gajjar A., Robinson G.W., Smith K.S. et al. Outcomes by Clinical and Molecular Features in Children With Medulloblastoma Treated With Risk-Adapted Therapy: Results of an International Phase III Trial (SJMB03) // *J. Clin. Oncol*. 2021. 39, 822–835.

25. Gandola L., Massimino M., Cefalo G., Solero C., Spreafico F., Pecori E. et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma // *J. Clin. Oncol*. 2009. 27:566–571.

26. Gibson P., Tong Y., Robinson G., Thompson M.C., Currie D.S., Eden C. et al. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins // *Nature*. 2010. 468:1095–1099.

27. Goschzik T., Schwalbe E.C., Hicks D., Smith A., Zur Muehlen A., Figarella-Branger D. et al. Prognostic effect of whole chromosomal aberration signatures in standard-risk, non-WNT/non-SHH medulloblastoma: a retrospective, molecular analysis of the HIT-SIOPNET 4 trial // *Lancet Oncol*. 2018. 19:1602–1616.

28. Grange D.K., Clericuzio C.L., Bayliss S.J., Berk D.R., Heideman R.L., Higginson J.K. et al. Two new patients with Curry-Jones syndrome with trichoblastoma and medulloblastoma suggest an etiologic role of the sonic hedgehog-patched-Gli pathway // *Am J. Med. Genet. A* 146A. 2008:2589–2597.

29. Grill J., Sainte-Rose C., Jouvet A. et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: An SFOP prospective trial in young children // *Lancet Oncol*. 2005. 6, 573–580.

30. Grosshans, D.R. Proton therapy for paediatric medulloblastoma // *Lancet Oncol*. 2016. 17, 258–259.

31. Hovestadt V., Smith K.S., Bihannic L., Filbin M.G., Shaw M.L., Baumgartner A. et al. Resolving medulloblastoma cellular architecture by single-cell genomics // *Nature*. 2019. 572:74–79.

32. Hovestadt V., Smith K.S., Bihannic L., Filbin M.G., Shaw M.L., Baumgartner A. et al. Resolving medulloblastoma cellular architecture by single-cell genomics // *Nature*. 2019. 572:74–79.

33. Huether R., Dong L., Chen X., Wu G., Parker M., Wei L. et al. The landscape of somatic mutations in

epigenetic regulators across 1,000 paediatric cancer genomes // *Nat. Commun.* 2014. 5:3630.

34. *Jahanafrooz Z., Baradaran B., Mosafer J. et al.* Comparison of DNA and mRNA vaccines against cancer // *Drug Discov. Today* 2020. 25:552–560.

35. *Jakacki R.I., Burger P.C., Zhou T. et al.* Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: a Children's Oncology Group Phase I/II study // *J. Clin. Oncol.* 2012. 30:2648–2653.

36. *Jones D.T., Jager N., Kool M., Zichner T., Hutter B., Sultan M. et al.* Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma // *Nature*. 2012. 488:100–105.

37. *Kadoch C., Hargreaves D.C., Hodges C., Elias L., Ho L., Ranish J. et al.* Proteomic and bioinformatic analysis of mammalian SWI/SNF complexes identifies extensive roles in human malignancy // *Nat. Genet.* 2013. 45:592–601.

38. *Kahalley L.S., Peterson R., Ris M.D. et al.* Superior Intellectual Outcomes after Proton Radiotherapy Compared With Photon Radiotherapy for Pediatric Medulloblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2020. 38:454–461.

39. *Klein O., Boussard N., Guerbouz R. et al.* Surgical approach to the posterior fossa in children, including anesthetic considerations and complications: The prone and the sitting position // *Technical note. Neurochirurgie* 2021, 67, 46–51.

40. *Knight K.R.G., Kraemer D.F., Neuwelt E.A.* Ototoxicity in Children Receiving Platinum Chemotherapy: Underestimating a Commonly Occurring Toxicity That May Influence Academic and Social Development // *J. Clin. Oncol.* 2005. 23, 8588–8596.

41. *Kool M., Jones D.T., Jager N., Northcott P.A., Pugh T.J., Hovestadt V. et al.* Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothed inhibition // *Cancer Cell.* 2014. 25:393–405.

42. *Kool M., Korshunov A., Remke M., Jones D.T., Schlanstein M., Northcott P.A. et al.* Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas // *Acta Neuropathol.* 2012. 123:473–484.

43. *Kool M., Koster J., Bunt J., Hasselt N.E., Lakeman A., van Sluis P. et al.* Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinico-pathological features // *PLoS ONE* 3.2008.e3088.

44. *Korshunov A., Sahm F., Zheludkova O., Golanov A., Stichel D., Schrimpf D. et al.* DNA methylation profiling is a method of choice for molecular verification of pediatric WNT-activated medulloblastomas // *Neuro Oncol.* 2019. 21:214–221.

45. *Kortmann R.-D., Kühl J., Timmermann B. et al.* Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: Results of the German

prospective randomized trial hit'91 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 46, 269–279.

46. *Landier W., Knight K., Wong F.L. et al.* Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: Prevalence, risk factors, and concordance of grading scales—a report from the Children's Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2014. 32, 527–534.

47. *Leary S.E.S., Packer R.J., Li Y. et al.* Efficacy of Carboplatin and Isotretinoin in Children with High-risk Medulloblastoma: A Randomized Clinical Trial From the Children's Oncology Group. *JAMA // Oncol.* 2021. 7, 1313–1321.

48. *Leung J.W., Makharashvili N., Agarwal P., Chiu L.Y., Pourpre R., Cammarata M.B. et al.* ZMYM3 regulates BRCA1 localization at damaged chromatin to promote DNA repair // *Genes Dev.* 2017. 31:260–274.

49. *Lin C.Y., Erkek S., Tong Y., Yin L., Federation A.J., Zaparka M. et al.* Active medulloblastoma enhancers reveal subgroup-specific cellular origins // *Nature*. 2016. 530:57–62.

50. *Lindsay H., Jubran R.F., Wang L., Kipp B.R., May W.A.* Simultaneous colonic adenocarcinoma and medulloblastoma in a 12-year-old with biallelic deletions in PMS2 // *J. Pediatr.* 2013. 163:601–603.

51. *Ling C., Yang W., Sun H., Ge M., Ji Y., Han S. et al.* Rare compound heterozygous mutations in gene MSH6 cause constitutive mismatch repair deficiency syndrome // *Clin. Case Rep.* 2018.6:1448–1451.

52. *Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K. et al.* The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary // *Acta Neuropathol.* 2016. 131:803–820.

53. *Martin A.M., Raabe E., Eberhart C., Cohen K.J.* Management of Pediatric and Adult Patients with Medulloblastoma // *Curr. Treat. Options Oncol.* 2014, 15, 581–594.

54. *Mendrzyk F., Radlwimmer B., Joos S., Kokocinski F., Benner A., Stange D.E. et al.* Genomic and protein expression profiling identifies CDK6 as novel independent prognostic marker in medulloblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2005. 23:8853–8862.

55. *Metcalfe C., Alicke B., Crow A., Lamoureux M., Dijkgraaf G.J., Peale F. et al.* PTEN loss mitigates the response of medulloblastoma to Hedgehog pathway inhibition // *Cancer Res.* 2013. 73:7034–7042.

56. *Michalski J.M., Janss A.J., Vezina L.G. et al.* Children's Oncology Group Phase III Trial of Reduced-Dose and Reduced-Volume Radiotherapy With Chemotherapy for Newly Diagnosed Average-Risk Medulloblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2021. 39, 2685–2697.

57. *Millis S.Z., Ikeda S., Reddy S., Gatalica Z., Kurzrock R.* Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19784 diverse solid tumors // *JAMA Oncol.* 2016. 2:1565–1573.

58. *Muzumdar D., Deshpande A., Kumar R. et al.* Medulloblastoma in childhood King Edward Memorial

hospital surgical experience and review: Comparative analysis of the case series of 365 patients // *J. Pediatr. Neurosci.* 2011, 6, S78–S85.

59. *Mynarek M., von Hoff K., Pietsch T. et al.* Non metastatic Medulloblastoma of Early Childhood: Results from the Prospective Clinical Trial HIT-2000 and An Extended Validation Cohort // *J. Clin. Oncol.* 2020. 38, 2028–2040.

60. *Nguyen A., Bougeard G., Koob M., Chenard M.P., Schneider A., Maugard C. et al.* MSI detection and its pitfalls in CMMRD syndrome in a family with a bi-allelic MLH1 mutation // *Fam. Cancer.* 2016. 15:571–577.

61. *Northcott P.A., Buchhalter I., Morrissy A.S., Hovestadt V., Weischenfeldt J., Ehrenberger T. et al.* The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes // *Nature.* 2017. 547:311–317.

62. *Northcott P.A., Hielscher T., Dubuc A., Mack S., Shih D., Remke M. et al.* Pediatric and adult sonic hedgehog medulloblastomas are clinically and molecularly distinct // *Acta Neuropathol.* 2011. 122:231–240.

63. *Northcott P.A., Korshunov A., Witt H., Hielscher T., Eberhart C.G., Mack S. et al.* Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants // *J. Clin. Oncol.* 2011. 29:1408–1414.

64. *Northcott P.A., Lee C., Zichner T., Stutz A.M., Erkek S., Kawachi D. et al.* Enhancer hijacking activates GF11 family oncogenes in medulloblastoma // *Nature.* 2014. 511:428–434.

65. *Northcott P.A., Shih D.J., Peacock J., Garzia L., Morrissy A.S., Zichner T. et al.* Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes // *Nature.* 2012. 488:49–56.

66. *Noushmehr H., Weisenberger D.J., Diefes K., Phillips H.S., Pujara K., Berman B.P. et al.* Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma // *Cancer Cell.* 2010. 17:510–522.

67. *Oliver T.G., Grassegger L.L., Carroll A.L., Kaiser C., Gillingham C.L., Lin S.M. et al.* Transcriptional profiling of the Sonic hedgehog response: a critical role for N-myc in proliferation of neuronal precursors // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2003. 100:7331–7336.

68. *Orgel E., Jain S., Ji L. et al.* Hearing loss among survivors of childhood brain tumors treated with an irradiation-sparing approach. *Pediatr // Blood Cancer* 2012. 58,953–958.

69. *Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS.* Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015 // *Neuro Oncol.* 2018. 20(Suppl. 4):iv1–iv86.

70. *Oyharcabal-Bourden V., Kalifa C., Gentet J.C., Frappaz D., Edan C., Chastagner P. et al.* Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiationtherapy: a French Society of Pediatric Oncology Study // *J. Clin. Oncol.* 2005. 23: 4726–4734.

71. *Packer R.J., Gajjar A., Vezina G. et al.* Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average risk medulloblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2006. 24, 4202–4208.

72. *Packer R.J., Gajjar A., Vezina G. et al.* Phase III study ofcraniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2006. 24:4202–4208.

73. *Parsons D.W., Li M., Zhang X., Jones S., Leary R.J., Lin J.C. et al.* The genetic landscape of the childhood cancer medulloblastoma // *Science.* 2011. 331:435–439.

74. *Partanen M., Anghelescu D.L., Hall L. et al.* Longitudinal associations between exposure to anesthesia and neurocognitive functioning in pediatricmedulloblastoma. // *Eur. J. Cancer* 2021, 148, 103–111.

75. *Perng P., Lim M.* Immunosuppressive Mechanisms of Malignant Gliomas: Parallels at Non-CNS Sites. *Front // Oncol.* 2015. 5, 153.

76. *Pomeroy S.L., Tamayo P., Gaasenbeek M., Sturla L.M., Angelo M., McLaughlin M.E. et al.* Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression // *Nature.* 2002. 415:436–442.

77. *Prost G., Braun S., Hertwig F., Winkler M., Jagemann L., Nolbrant S. et al.* The putative tumor suppressor gene EphA7 is a novel BMI-1 target // *Oncotarget.* 2016. 7:58203–58217.

78. *Pugh T.J., Weeraratne S.D., Archer T.C., Pomeranz Krummel D.A., Auclair D., Bochicchio J. et al.* Medulloblastoma exome sequencing uncovers subtype-specific somatic mutations // *Nature.* 2012. 488:106–110.

79. *Rabalski A.J., Gyenis L., Litchfield D.W.* Molecular pathways: Emergence of Protein Kinase CK2 (CSNK2) as a potential target to inhibit survival and DNA damage response and repair pathways in cancer cells // *Clin. Cancer Res.* 2016. 22:2840–2847.

80. *Raleigh D.R., Choksi P.K., Krup A.L., Mayer W., Santos N., Reiter J.F.* Hedgehog signalling drives medulloblastoma growth via CDK6 // *J. Clin. Invest.* 2018. 128:120–124.

81. *Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E. et al.* Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: The current consensus // *Acta Neuropathol.* 2016, 131, 821–831.

82. *Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Faria C.C., Perreault S., Cho Y.J. et al.* Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: an integrated clinical and molecular analysis // *Lancet Oncol.* 2013. 14:1200–1207.

83. *Rampias T., Karagiannis D., Avgeris M., Polyzos A., Kokkalis A., Kanaki Z. et al.* The lysine-specific methyltransferase KMT2C/MLL3 regulates DNA repair components in cancer // *EMBOR ep.* 2019. 20:e46821.

84. *Rausch T., Jones D.T., Zapatka M., Stutz A.M., Zichner T., Weischenfeldt J. et al.* Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations // *Cell.* 2012. 148:59–71.

85. Remke M., Hielscher T., Northcott P.A., Witt H., Ryzhova M., Wittmann A. Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants // *J. Clin. Oncol.* 2011. 29:2717–2723.
86. Robinson G., Parker M., Kranenburg T.A., Lu C., Chen X., Ding L. et al. Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma // *Nature.* 2012. 488:43–48.
87. Robinson G.W., Kaste S.C., Chemaitilly W., Bowers D.C., Laughton S., Smith A. et al. Irreversible growth plate fusions in children with medulloblastoma treated with a targeted hedgehog pathway inhibitor // *Oncotarget.* 2017. 8:69295–69302.
88. Robinson G.W., Orr B.A., Wu G., Gururangan S., Lin T., Qaddoumi I. et al. Vismodegib exerts targeted efficacy against recurrent sonic hedgehog-subgroup medulloblastoma: results from phase II pediatric brain tumor consortium studies PBTC-025B and PBTC-032 // *J. Clin. Oncol.* 2015. 33:2646–2654.
89. Robinson G.W., Rudneva V.A., Buchhalter I., Billups C.A., Waszak S.M., Smith K.S. et al. Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2018. 19:768–784.
90. Satow R., Kurisaki A., Chan T.C., Hamazaki T.S., Asashima M. Dullard promotes degradation and dephosphorylation of BMP receptors and is required for neural induction // *Dev. Cell.* 2006. 11:763–774.
91. Schuller U., Heine V.M., Mao J., Kho A.T., Dillon A.K., Han Y.G. et al. Acquisition of granule neuron precursor identity is a critical determinant of progenitor cell competence to form Shh-induced medulloblastoma // *Cancer Cell.* 2008. 14:123–134.
92. Schwalbe E.C., Lindsey J.C., Nakjang S., Crosier S., Smith A.J., Hicks D. et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study // *Lancet Oncol.* 2017. 18:958–971.
93. Schwalbe E.C., Lindsey J.C., Nakjang S., Crosier S., Smith A.J., Hicks D. et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study // *Lancet Oncol.* 2016, 2017. 18:958–971.
94. Sharma T., Schwalbe E.C., Williamson D., Sill M., Hovestadt V., Mynarek M. et al. Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes // *Acta. Neuropathol.* 2019. 138:309–326.
95. Shi X., Wang Q., Gu J., Xuan Z., Wu J.I. SMARCA4/ Brg1 coordinates genetic and epigenetic networks underlying Shh-type medulloblastoma development // *Oncogene.* 2016. 35:5746–5758.
96. Shih D.J., Northcott P.A., Remke M., Korshunov A., Ramaswamy V., Kool M. et al. Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups // *J. Clin. Oncol.* 2014. 32:886–896.
97. Smith M.J., Beetz C., Williams S.G., Bhaskar S.S., O'Sullivan J., Anderson B. et al. Germline mutations in SUFU cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with PTCH1 mutations // *J. Clin. Oncol.* 2014. 32:4155–4161.
98. Sturm D., Orr B.A., Toprak U.H., Hovestadt V., Jones D.T.W., Capper D. et al. New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs // *Cell.* 2016. 164:1060–1072.
99. Tabori U., Sung L., Hukin J. et al. Medulloblastoma in the second decade of life: A specific group with respect to toxicity and management: A Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium Study // *Cancer* 2005, 103, 1874–1880.
100. Taebner J., Wimmer K., Muleris M., Lascols O., Colas C., Fauth C. et al. Diagnostic challenges in a child with early onset desmoplastic medulloblastoma and homozygous variants in MSH2 and MSH6 // *Eur. J. Hum. Genet.* 2018. 26:440–444.

Контактная информация:

Нусупова Райгуль Рыскалиевна – докторант НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Кабанбай батыра 29/1, блок Б, кв. 82.

E-mail: raigulya_87@mail.ru

Телефон: +7 778 257 59 01

Получена: 27 мая 2022 / Принята: 05 октября 2022 / Опубликовано online: 31 октября 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.022

UDC 614.2

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПРОСНИКОВ НА ФОНЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Рауан Б. Раймбеков^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2886-3652>;

Ажар А. Дюсупова³, <https://orcid.org/0000-0002-8857-4118>;

Оксана А. Юрковская³, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>;

Раида И. Фаизова³, <https://orcid.org/0000-0002-7168-6826>;

Татьяна И. Терехова³, <https://orcid.org/0000-0002-9438-1515>;

Наталья Е. Глушкова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

¹ Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;

² Алматинский онкологический центр, г. Алматы, Республика Казахстан;

³ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Пациенты со злокачественными опухолями головы и шеи (ОГШ) нуждаются в сохранении качества жизни, применение любого из доступных методов лечения характеризуется агрессивностью и может приводить к ухудшению функции органов, отвечающих за речь, прием пищи и дыхание, с последующим снижением качества жизни в виде дисфагий, затруднённого дыхания, нарушения глотания, появления косметических изъянов лица и шеи, ксеростомии, тризм, потери слуха, остеонекроза нижней челюсти, которые являются частыми симптомами после облучения, все это не может не влиять на благополучие пациента во всех сферах человеческой жизни [1], [13]. В Казахстане существует пробел в изучении КЖ пациентов с раком головы и шеи, отсутствуют исследования, изучающие связь между предикторами КЖ и выживаемостью, настоящая работа имеет цель хотя бы в малой степени восполнить этот пробел и привлечь внимание к данной проблеме.

Цель: проанализировать статьи с исследованием КЖ пациентов на фоне специализированного лечения.

Стратегия поиска: проведен автоматизированный поиск релевантных источников, по ключевым словам *качество жизни, опухоли головы и шеи, анкетирование, лучевая терапия* в научных базах PubMed, а также ручной поиск в системе Google Scholar. Глубина поиска составила 10 лет (с 2011 по 2021 г). Источники отбирались в соответствии с базовым контекстом исследования. Из 56 статей было выявлено 5 опросников для оценки КЖ пациентов с ОГШ. Анализ источников и выделение информационных блоков, впоследствии использованных в написании обзора.

Критерии включения: не было строго задано критериев включения материалов в литературный обзор, кроме использования материалов по контексту и по экспертному анализу исследователя, так как мы не имели полного доступа к базам данных платной литературы, а также к рукописям, находящимся в частичном доступе.

Результаты: Анализ анкет (FACT-H&N, UW-QOL, EORTC QLQ-C30/QLQ-H&N35/43) представил статистически значимую корреляцию КЖ и побочных симптомов лечения [3].

Выводы: Тщательный мониторинг оценки КЖ позволяет медицинскому персоналу более точно представить эффект выбранного лечебного воздействия и сформировать группы пациентов с риском прогрессирования, в итоге может использоваться в качестве нового прогностического маркера выживаемости.

Ключевые слова: *Качество жизни, опухоли головы и шеи, анкетирование, лучевая терапия.*

Abstract

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK TUMORS USING QUESTIONNAIRES AGAINST THE BACKGROUND OF SPECIALIZED TREATMENT

Rauan B. Raimbekov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2886-3652>;

Azhar A. Dyusupova³, <https://orcid.org/0000-0002-8857-4118>;

Oksana A. Yurkovskaya³, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>;

Raida I. Faizova³, <https://orcid.org/0000-0002-7168-6826>;

Tatyana I. Terekhova³, <https://orcid.org/0000-0002-9438-1515>;

Natalia E. Glushkova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

¹ Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Almaty Oncology Centre, Almaty, Republic of Kazakhstan;

³ NJSC "Medical university of Semey", Semey, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Patients with malignant head and neck tumors need to preserve the quality of life, the use of any of the available treatments is characterized by aggressiveness and can lead to deterioration of the function of the organs responsible for speech, eating and breathing, with a subsequent reduction in quality of life in the form of dysphagia and difficulty in breathing, swallowing, the appearance of cosmetic defects of the face and neck, xerostomia, trismus, hearing loss, lower jaw osteonecrosis are common symptoms after radiation, all of which cannot but affect the well-being of the patient in all areas of human life [1], [13]. There is a gap in the study of QOL in patients with head and neck cancer in Kazakhstan, there are no studies examining the relationship between QOL predictors and survival rate, the present work aims to fill this gap at least to a small extent and draw attention to this problem.

Objective: to analyze articles with the study of QOL of patients against the background of specialized treatment.

Search Strategy: Automated searches for relevant sources were conducted, using the keywords, quality of life, head and neck tumors, questionnaires, radiotherapy in PubMed scientific databases, as well as manual searches in Google Scholar. The depth of the search was 10 years (from 2011 to 2021). Sources were selected according to the underlying context of the study. Of the 56 articles, 5 questionnaires were identified to assess the QOL of patients with Head and Neck Tumors. Analysis of the source and the allocation of information blocks, subsequently used in writing the review.

Inclusion Criteria: there was no strict criterion for the inclusion of materials in the literature review, other than the use of materials by context and by the researcher's expert analysis, because we did not have full access to databases of paid literature, nor to manuscripts in partial access.

Results: Questionnaire analysis (FACT-H&N, UW-QOL, EORTC QLQ-C30/QLQ-H&N35/43) presented a statistically significant correlation of QOL and adverse treatment symptoms [3].

Conclusions: Careful monitoring of QOL assessment allows the medical staff to represent the effect of the chosen treatment intervention more accurately and to form groups of patients at risk of progression, as a result it can be used as a new prognostic marker of survival.

Key words: Quality of life, head and neck tumors, questionnaires, radiation therapy.

Түйіндеме

МАМАНДАНДЫРЫЛҒАН ЕМДЕУ АЯСЫНДА САУАЛНАМАЛАРДЫ ҚОЛДАНА ОТЫРЫП, БАС ЖӘНЕ МОЙЫН ІСІКТЕРІ БАР ПАЦИЕНТТЕРДІҢ ӨМІР СҮРУ САПАСЫН БАҒАЛАУ

Рауан Б. Раймбеков^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2886-3652>;

Ажар А. Дюсупова³, <https://orcid.org/0000-0002-8857-4118>;

Оксана А. Юрковская³, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>;

Раида И. Фаизова³, <https://orcid.org/0000-0002-7168-6826>;

Татьяна И. Терехова³, <https://orcid.org/0000-0002-9438-1515>;

Наталья Е. Глушкова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

¹ Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² "Алматы онкологиялық орталығы", Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ КеАҚ «Семей Медицина Университеті», Семей қ.; Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: бас және мойын қатерлі ісіктері бар пациенттер өмір сүру сапасын сақтауды қажет етеді, қол жетімді емдеудің кез-келген әдісін қолдану агрессивтілікпен сипатталады және сөйлеу, тамақтану және тыныс алу үшін жауап беретін органдар функциясының нашарлауына, дисфагия түрінде өмір сапасының төмендеуіне және тыныс алудың қиындауына, жұтылуына, бет пен мойынның косметикалық ақауларының пайда болуына әкелуі мүмкін., ксеростомия. тризм, есту қабілетінің жоғалуы, төменгі жақтың остеонекрозы сәулеленуден кейін жиі кездесетін белгілер болып табылады, мұның бәрі адам өмірінің барлық салаларында науқастың әл-ауқатына әсер ете алмайды [1], [13]. Қазақстанда өмір сапасын зерттеуде олқылық бар болжамшылар арасындағы байланысты зерттейтін зерттеулер жоқ өмір сапасы мен өмір сүру деңгейі, нақты жұмыс, кем дегенде, осы олқылықтың орнын толтыруға және осы мәселеге назар аударуға бағытталған.

Мақсаты: мамандандырылған емдеу аясында пациенттердің өмір сүру сапасын зерттейтін мақалаларды талдаңыз.

Іздеу стратегиясы: Өзекті көздерді, негізгі сөздерге сәйкес, өмір сапасы, бас және мойын ісіктері, сауалнама, PubMed ғылыми базаларында сәулелік терапия, сондай-ақ Google Scholar жүйесінде қолмен іздеу автоматтандырылған іздеу жүргізілді. Іздеу тереңдігі 10 жыл болды (2011 жылдан 2021 жылға дейін). Дереккөздер зерттеудің негізгі контекстіне сәйкес таңдалды. 56 мақаланың ішінен бас және мойын ісіктері бар пациенттердің өмір сүру сапасын бағалау үшін 5 сауалнама анықталды. Дереккөзді талдау және кейіннен жазбаша шолуда қолданылатын ақпараттық блоктарды таңдау.

Қосу критерийлері: материалдарды контекст бойынша және зерттеушінің сараптамалық талдауы бойынша пайдаланудан басқа, әдеби шолуға қосу критерийі қатаң берілмеген, өйткені біз ақылы әдебиеттің дерекқорына, сондай-ақ ішінара қол жетімді қолжазбаларға толық қол жеткізе алмадық.

Нәтижелер: Сауалнамаларды талдау (FACT&N, UW-DPOL, EORTC QLQ-C30/QLQ-H&N35/43) өмір сапасы мен емдеудің жанама белгілерінің статистикалық маңызды арақатынасын ұсынды [3].

Қорытындылар: Өмір сүру сапасын бағалауды мұқият бақылау медициналық қызметкерлерге таңдалған емдік әсердің әсерін дәлірек көрсетуге және прогрессия қаупі бар пациенттер тобын құруға мүмкіндік береді, нәтижесінде оны өмір сүрудің жаңа болжамды белгісі ретінде пайдалануға болады.

Түйінді сөздер: *Өмір сапасы, бас және мойын ісіктері, сауалнама, сәулелік терапия.*

Библиографическая ссылка:

Раймбеков Р.Б., Дюсупова А.А., Юрковская О.А., Фаизова Р.И., Терехова Т.И., Глушкова Н.Е. Оценка качества жизни пациентов с опухолями головы и шеи с использованием опросников на фоне специализированного лечения // Наука и Здравоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 179-187. doi 10.34689/SH.2022.24.5.022

Raimbekov R.B., Dyusupova A.A., Yurkovskaya O.A., Faizova R.I., Terekhova T.I., Glushkova N.E. Assessment of quality of life in patients with head and neck tumors using questionnaires against the background of specialized treatment // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp.179-187. doi 10.34689/SH.2022.24.5.022

Раймбеков Р.Б., Дюсупова А.А., Юрковская О.А., Фаизова Р.И., Терехова Т.И., Глушкова Н.Е. Мамандандырылған емдеу аясында сауалнамаларды қолдана отырып, бас және мойын ісіктері бар пациенттердің өмір сүру сапасын бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5(Т.24). Б. 179-187. doi 10.34689/SH.2022.24.5.022

Ведение

Во всем мире заболеваемость людей с опухолями головы и шеи составляет примерно 400 000 случаев в год, шестое по распространенности злокачественное новообразование, смертность превышает 300 000 человек в год [10], [43], [37], [22].

В последние годы улучшились показатели эффективности лечения и общая 5-летняя выживаемость при раке головы и шеи с 54,7% в 1992–1996 гг. до 65,9% в 2002–2006 гг., но качество жизни по-прежнему остается проблемой для пациентов [1], [40], [21], [54].

F. Gil и коллеги отметили, что пациенты с ОГШ часто испытывают наивысший уровень тревоги во время постановки диагноза [38], негативный психологический фон пациентов может повлиять на ухудшение результатов лечения [20] и выживаемости [25], [6], при этом уровень депрессии, тревоги и посттравматические стрессовые расстройства являются одними из самых высоких среди всех онкологических заболеваний [20], [2]. Уровень самоубийств среди пациентов в четыре раза выше, чем среди населения в целом [5], более 50% пациентов часто испытывали физическую боль, более 40% сталкивались с функциональными ограничениями в полости рта [56]. Hammerlid et al. сообщили об изменении качества жизни у пациентов в течение первого года после постановки диагноза со значительным ухудшением, сразу после завершения лечения [24].

Около 80% пациентов с ОГШ проводят лучевую терапию, при этом здоровые структуры страдают от радиационной нагрузки, следовательно, существует тенденция побочных лучевых реакций со стороны критических органов, оказывая влияние на КЖ [49]. Наблюдаются ранние и поздние побочные лучевые реакции, в зависимости от временного периода, где ранние реакции имеют тенденцию к последующим снижениям. В свою очередь, поздними реакциями считаются необратимые процессы с тенденцией прогрессирования [26], что закономерно приводит к

временной или стойкой утрате трудоспособности [20]. Дисфагия при поздних осложнениях является одним из ключевых факторов снижения КЖ, представляет собой радиационную интоксикацию нервно-мышечных тканей, утолщение констрикторов глотки, надгортанной и голосовой щели гортани на фоне лучевой и химиотерапии [17], что может привести к аберрантному кашлю и аспирации, которые в свою очередь повышают риск возникновения заболевания органов дыхательных путей, пневмонии, бронхита [49].

Частота возникновения ксеростомии составляет около 40% при проведении лучевой терапии. При ксеростомии по шкале RTOG grade 3/4 снижается качество сна, наблюдается эмоциональное напряжение, снижение социальной полноценности [7], может привести к ухудшению акта глотания, речи, увеличению заболеваемости ротовой полости, что отражается на КЖ пациента. По Karabach et al., количество колонизации *Candida* зависит от степени гипосаливации ротовой полости [34]. Более высокие дозы радиации изменяют количество и качество вырабатываемой слюны, что приводит к дисбалансу микробиома полости рта с увеличением количества кариесогенных бактерий, впоследствии предрасполагая этих пациентов к развитию зубного кариеса [33], [12], [55]. Постлучевой кариес – быстро прогрессирующий и высокодеструктивный тип кариеса зубов, может появиться в течение первых 3 месяцев после лучевой терапии [23].

Установлено, что негативные процессы на фоне лучевой терапии, влияющие на восприятие вкуса, такие как выделение слюны, глотание, трудности с жеванием и воздействие радиации на вкусовые рецепторы языка, могут негативно влиять на психосоциальный аспект жизни с последующим снижением аппетита и потерей массы тела [14], [41]. Послеоперационные дефекты вынуждают пациентов жить с назогастральным зондом и трахеостомической трубкой [35], [50], это приводит к недоеданию и к потере аппетита, что коррелирует с 2-летней выживаемостью [30].

Злокачественные опухоли головы и шеи относятся к тем заболеваниям, при которых вопрос о сохранении КЖ стоит очень остро, так как применение любого из доступных методов лечения характеризуется агрессивностью и может приводить к значительному ухудшению функции важных органов, отвечающих за речь, прием пищи и дыхание, с последующим снижением качества жизни в виде дисфагий с затруднённым дыханием, глотанием, а также появление косметических изъянов лица и шеи, ксеростомия, тризм, потеря слуха, остеонекроз нижней челюсти являются наиболее частыми стойкими симптомами после облучения, все это не может не влиять на благополучие пациента во всех сферах человеческой жизни [1], [13].

В Казахстане существует пробел в изучении качества жизни пациентов с раком головы и шеи, отсутствуют исследования, изучающие связь между предикторами КЖ и выживаемостью, настоящая работа имеет целью хотя бы в малой степени восполнить этот пробел и привлечь внимание к данной проблеме.

Цель. Проанализировать статьи с исследованием оценки КЖ пациентов на фоне специализированного лечения. Использование опросников - основной инструмент для определения КЖ, анкетирование пациентов позволяет фиксировать КЖ на разных этапах лечебного пути, однако существуют несколько вариаций опросников: Functional Assessment of Cancer Therapy-Head & Neck (FACT-H&N); University of Washington Quality of Life (UW-QOL); European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30-questions (EORTC QLQ-C30); EORTC quality of life questionnaire, head and neck cancer-specific module (EORTC QLQ-H&N35; QLQ-H&N43). Необходимо проанализировать каждый опросник и выбрать один из вариантов для его применения в будущих исследованиях на территории Казахстана.

Стратегия поиска

Нами был проведен автоматизированный поиск релевантных источников, по ключевым словам, *качество жизни, опухоли головы и шеи, анкетирование, лучевая терапия*-в научных базах PubMed, а также ручной поиск в системе Google Scholar. Глубина поиска составила 10 лет (с 2011 по 2021 г). Источники отбирались в соответствии с базовым контекстом исследования. Преимущество отдавалось публикациям в рецензируемых изданиях и при их отсутствии публикациям «серой литературы». На первом этапе был отобран общий массив статей, из которого были отфильтрованы наиболее подходящие по ключевым словам и контексту. Из 56 статей было выявлено 5 опросников для оценки КЖ пациентов с ОГШ. На втором этапе производился анализ источника и выделение информационных блоков, впоследствии использованных в написании обзора.

Критерии включения: нами не было строго задано критериев включения материалов в обзор литературы, кроме использования материалов по контексту и по экспертному анализу исследователя, так как мы не имели полного доступа к базам данных платной литературы, а также к рукописям, находящимся в частичном доступе. **Критериями исключения** стали статьи низкого методологического качества.

Методы исследования качества жизни пациентов с опухолями головы и шеи.

Опросник FACT-H&N оценивает связанное со здоровьем качество жизни (КЖ) у пациентов с раком головы и шеи. Анкета содержит 38 пунктов: 7 по физическому состоянию, 7 по социальному/семейному благополучию, 6 по эмоциональному статусу, 7 по функциональным критериям и 11 по дополнительным и специфическим проблемам.

UW-QOL содержит 12 конкретных вопросов о различных аспектах качества жизни (боль, внешний вид, активность, отдых, глотание, жевание, речь, плечо, вкус, слюна, настроение и тревога) [51]. UW-QOL является наиболее подходящим инструментом скрининга для оценки проблем внешнего вида в клинической практике [15].

EORTC QLQ-C30 включает 5 функциональных шкал (физическая, работоспособность, когнитивная, эмоциональная и социальная), 3 шкалы симптомов (усталость, боль, тошнота или рвота), общее состояние здоровья / шкалу качества жизни и 6 дополнительных симптомов (одышка, потеря аппетита, бессонница, финансовые трудности, запоры и диарея) [18]. Чем больше значение по функциональным шкалам и шкале общего состояния здоровья, тем лучше КЖ, в то время как увеличение значения по шкалам симптомов означает ухудшение [1].

EORTC QLQ-H&N35 является модулем основного опросника EORTC QLQ-C30, включает 35 вопросов, разработан для специальной оценки наиболее важных симптомов и побочных эффектов лечения при опухолях головы и шеи и состоит из 18 шкал, куда входят аспекты социальной жизни, состояния тела и сексуальности (боль, глотание, вкус и запах, речь, прием пищи в общественных местах, социальные контакты). Он включает 7 шкал, которые позволяют оценить боль, глотание, ощущения (вкус и запах), речь, питание, социальные контакты, сексуальность, при этом чем больше значение по шкалам, тем хуже КЖ [18,52], [1].

Недавний систематический обзор показал, что шкалы QLQ-H&N35 обладают надежными психометрическими характеристиками и признанием пациентов во всем мире. Однако были предложены некоторые методологические улучшения, например, по шкале речи и сексуальности [45], что указывает на необходимость обновления и пересмотра модуля, это будет полезно как с клинической, так и с исследовательской точки зрения. Также QLQ-H&N35 недостаточно охватывает побочные эффекты при методах лечения рака головы и шеи, которые включают индукционную или одновременную сопутствующую химиотерапию и/или таргетную терапию. После всестороннего обзора группой EORTC по качеству жизни и по раку головы и шеи, QLQ-H&N35 был обновлен и протестирован.

EORTC QLQ-H&N43 — это обновленная и переработанная версия EORTC QLQ-H&N35, куда были включены различные локализации опухоли, стадии, варианты и фазы лечения, чтобы обеспечить применимость модуля в широком спектре клинических исследований. По сравнению с предыдущей версией, EORTC QLQ-H&N43 содержит 43 пункта и исследует

несколько важных симптомов у пациентов с раком головы и шеи, относящихся к 6 многоэлементным и 13 одноэлементным подшкалам симптомов, а именно: боль, глотание, проблемы с органами чувств, речью, с питанием в публичных местах, снижение сексуальности, проблемы с зубами, сухость во рту/липкая слюна, проблемы с внешностью, боли в области плеч, проблемы с кожей, тревога, социальные контакты, открывание рта, кашель, лимфедема, заживление ран, потеря веса, неврологическая симптоматика. Каждый пункт оценивается по 4-балльной шкале Лайкерта, а баллы по каждой подшкале варьируются от 0 до 100, где более высокие баллы указывают на более выраженные симптомы [46].

Результаты

Анализ анкет (FACT-H&N, UW-QOL, EORTC QLQ-C30/QLQ-H&N35/43) представил статистически значимую корреляцию, связанную с КЖ и с побочными явлениями в полости рта (боль, вкус, слюноотделение, речь, глотание и жевание), внешним видом, активностью и тревогой, основополагающими для оценки качества жизни [21].

Результаты опросника FACT-H&N показал, что общее самочувствие имело меньшее негативное влияние на КЖ, высокое негативное влияние на КЖ имела связь с эмоциональным фоном [21]. Через месяц после завершения лечения качество жизни вернулось к состоянию до лечения, однако симптомы побочных явлений отрицательно влияют на качество жизни в долгосрочной перспективе [53].

Опросник UW-QOL затрагивает проблемы связанные с качеством жизни по отношению к общему состоянию здоровья. При анализе наблюдается дисфункция плечевого сустава с меньшим негативным влиянием на КЖ, в свою очередь качество слюны показало высокое негативное влияние [21]. Наблюдалось снижение физического функционала во время прохождения лучевой терапии и в первые 3 месяца после окончания лечения с дальнейшим улучшением, но без полного восстановления до исходного уровня в течение 12 месяцев. Продолжительность лечения, нарушение глотания, изменение вкуса влияют на ухудшения показателей психологического фона через 3 и 12 месяцев ($P < 0,05$) [41], и оставались приоритетной проблемой в течение последующих лет после лечения [42]. Ларауэй и его коллеги показали более высокое качество жизни пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами [27].

Анкетирование пациентов, с использованием опросников EORTC QLQ-C30 и модуля QLQ-H&N35 показали следующие результаты. Качество жизни у не состоящих в браке и с низким семейным финансовым доходом ухудшалось ($p < 0,05$), в сравнении с имеющими супружество и высокими семейными доходами [28]. Наблюдалась тенденция к ухудшению функции глотания, общего состояния здоровья, эмоционального функционирования, общего уровня боли и боли в области головы и шеи, частоты бессонницы, затруднений при открывании рта, частоты приема анальгетиков, затруднений при публичном приеме пищи, нарушения восприятия вкуса и запаха,

увеличение вязкости слюны и сухости в полости рта [32], [1]. Социальная активность положительно влияла на КЖ, при наличие тошноты и рвоты наблюдалось негативное влияние [21]. Ксеростомия наблюдалась в течение 2 месяцев после лечения ($p < 0,001$), что коррелировало с качеством жизни ($p < 0,044$) [31], однако в первые 18 месяцев КЖ было относительно низким, в большинстве случаев восстановилось через 1 год как минимум до 25% от исходного уровня, но наблюдается значительное негативное влияние через 24 месяца [26], [9]. Затрудненное глотание в первые 12 месяцев после завершения лучевой терапии имело высокое негативное влияние на КЖ, но постепенно уменьшалось через 18 и 24 месяца [26]. Абендштейн и др. показали результаты опросников EORTC QLQ-C30 и модуля QLQ-H&N35, после пяти лет наблюдения чувствительность, сексуальность, проблемы с зубами, открывание рта и сухость во рту ухудшились. Подобные результаты были обнаружены независимо от пола, возраста, стадии или локализации, когда учитывались клинически значимые изменения. Пациенты, умершие в период от 1 до 5 лет наблюдения, сообщили о снижении КЖ через 1 год по сравнению с выжившими. 40% пациентов сообщили об улучшении КЖ с момента постановки диагноза и пройденного лечения с последующим 5-летним наблюдением [3]. Сексуальные проблемы чаще отмечались у пациентов с раком ротоглотки, чем у других подгрупп рака. Кроме того, у этой группы пациентов было больше проблем с глотанием, потерей аппетита, проблемы с зубами, сухостью во рту, выделением слюны и недомоганием. Снижение массы тела во многом зависело от восприятия вкуса и запаха, вязкости слюны и выраженности ксеростомии, затрудненного глотания, дискомфорта приема пищи в общественных местах ($p = 0,058$) [36]. Пациенты 65 лет и старше испытывали меньше боли и бессонниц в сравнении с более молодыми. Снижение выживаемости среди пациентов моложе 65 лет, пациенты получившие высокие дозы облучения, и пациенты, перенесшие радикальное хирургическое вмешательство с последующим облучением, также чаще испытывали функциональные и симптоматические проблемы (утомляемость, тошноту и рвоту, бессонницу, запоры, сухость во рту и недомогание), с большей вероятностью удаляли зубы после лечения [54].

EORTC QLQ-H&N43 содержит множество шкал QLQ-H&N35, поэтому данные исследований с использованием двух разных версий модуля головы и шеи EORTC будут в некоторой степени сопоставимы [46]. Результаты EORTC QLQ-H&N43 показал, что опросник был способен дифференцировать пациентов, которые различались по стадиям и наличием метастазов, что подтверждает его достоверность. При использовании опросника пациенты с запущенным заболеванием набрали больше баллов почти по всем симптомам, что подтверждает достоверность опросника [11].

Учитывая результаты анализа опросников, EORTC QLQ-C30 и модуль EORTC QLQ-H&N43 будут выбраны для дальнейшего исследования КЖ

онкологических пациентов ОГШ на территории Казахстана.

Обсуждение

Качество жизни ухудшилось во время лучевой терапии [4], но по истечению 12 месяцев наблюдалось улучшение общего состояния, психологического фона, уменьшение боли [41], но без полного восстановления [42], тем не менее, сохраняется ряд стойких симптомов - ухудшение физического функционирования, утомляемость, ксеростомия и липкая слюна [48]. Улучшение вкуса отмечается через 3 недели после завершения ЛТ, но полное восстановление вкусовой функции происходит не всегда [14], восстановление вкусовых ощущений в первую очередь снижает тревогу, но не влияет на настроение [41]. Исследователи отмечают отсутствие дальнейшего изменения КЖ при динамическом наблюдении, хотя существуют научные работы, в которых показано улучшение КЖ в более отдаленном периоде после лечения. В итоге все положительные значимые изменения параметров КЖ могут быть связаны именно с ослаблением болевого синдрома, что в итоге приводит к существенному улучшению субъективной оценки общего состояния здоровья [1], [29], [8]. Лечение поздних побочных реакции после облучения остается малоэффективным, негативные реакции со стороны критических органов влекут за собой ухудшение КЖ вплоть до летального исхода [49]. Местонахождение больницы, уровень образования, пол, раса и семейное положение, возраст, локализация рака, стадия заболевания, социальная поддержка, курение, установка зонда для кормления и употребление алкоголя являются важными факторами, определяющими качество жизни через 12 месяцев [48], [50].

Лечение радиационного кариеса может оказаться сложной задачей, следовательно, нужно уделить внимание профилактике кариеса. Это может быть достигнуто за счет предоперационной и предлучевой стоматологической подготовки с последующим наблюдением состояния зубов после облучения, постоянный уход на дому, который включает нанесение фтора [23]. Профилактика гипосаливации не повлияла на оценку КЖ из-за влияния мукозита после ЛТ [19]. Пациенты, получавшие адъювантную ХЛТ, имели худшее качество жизни по сравнению с адъювантной ЛТ [1]. Социальная изоляция отрицательно влияла на физическое и психическое качество жизни [4].

Плохие исходные показатели КЖ связаны с более высоким риском рецидива [1], [29], [8]. Качество жизни отразилось на общей смертности, что составило от 50% до 64% по сравнению с 23–26% среди других пациентов [36].

Большинство пациентов с ОГШ адаптируются к своим физическим изменениям, надежда и позитивный настрой на выздоровление помогают с адаптацией к своей «новой норме», что может благоприятно влиять на общее КЖ после завершения курса лечения [42], [43], [53]. В целом, эмоциональное состояние улучшилось, несмотря на снижение физической функциональности. Уровень тревожности снизился в течение 3 месяцев с последующей положительной динамикой после лечения. Психологическая помощь

показала свою эффективность в улучшении качества жизни [44].

Исследования качества жизни пациентов с раком головы и шеи, проходящих химиотерапевтическое и радиотерапевтическое лечение, помогли в планировании лечения с целью снижения как физического, так и психологического стресса для лучшей реабилитации пациентов [39]. Пациенты, которые перед лечением выполняли глотательные упражнения, продемонстрировали улучшение качества жизни, а также улучшение в эмоциональном, функциональном и физическом аспектах жизни. В связи с этим становится все более важным выявление анатомических структур, связанных с актом глотания, с целью минимизировать лучевую нагрузку [26]. Восстановление глотания и связанных с ним функций также связано с восстановлением психосоциального статуса, хотя и более медленными темпами [42]. Пациенты, получавшие радикальное облучение с последующей операцией в области шеи, также чаще выполняли упражнения для сохранения гибкости шеи/плеч [54]. После проведения медицинской реабилитации отмечалась положительная динамика показателей шкалы физического функционирования, отсутствие болевого синдрома и отказ от приема анальгетиков, при этом пациент перестал испытывать затруднения при приеме пищи в публичных местах, также отмечалось увеличение массы тела [52].

Пожилые пациенты, получавшие лучевую терапию, демонстрируют относительно высокое долгосрочное качество жизни [28], [43]. Вероятно, пожилые пациенты ранее чаще испытывали выраженные болевые симптомы из-за старческого возраста до лечения и, следовательно, с меньшей вероятностью жаловались на побочные реакции после лечения. В свою очередь, молодые пациенты больше боролись и жаловались на функциональные и симптоматические последствия лечения, потому что для них важно было вернуться в привычный режим жизни, так как они относились к трудоспособному населению и имели больше обязательств в социуме [54]. Высокий социально-экономический статус оказывал большую выживаемость [16].

Чтобы увеличить общую выживаемость при ОГШ, большинство текущих исследований сосредоточено на разработке новых методов лечения, в литературе указывается, что качество жизни после лечения является важным фактором для прогнозирования 5-летней выживаемости [36]. Необходимо проводить регулярные обследования для мониторинга физического функционирования, степени усталости, сухости и вязкой слюны, разработки соответствующих и эффективных вмешательств для решения этих проблем и, таким образом, для улучшения качества жизни пациентов [48]. Рекомендуется регистрировать КЖ до 2 лет после окончания лечения, чтобы полностью понять влияние на выживаемость пациентов с ОГШ. Выявление факторов, которые могут появиться на результатах дальнейших исследований и повлиять на качество жизни во время лечения, разработать меры профилактики и лечения, которые помогут пациентам

успешно завершить весь процесс лечения до полного выздоровления [53].

EORTC QLQ-H&N35 продемонстрировал приемлемую надежность, успешно различал онкологических больных и группу сравнения, а также среди подгрупп онкологических больных на разных этапах лечения (конструктивная валидность). Опросник был чувствителен к последствиям лучевой терапии и к локализации заболевания. Его корреляция от низкой до умеренной с основным вопросником EORTC QLQ-C30 указывала на то, что QLQ-H&N35 предоставил уникальную информацию (дискриминантная достоверность). Баллы были в значительной степени связаны с рядом демографических переменных.[47] QLQ-H&N35 широко используется во всем мире, в основном в обсервационных исследованиях, и продемонстрировал надежные психометрические характеристики на разных языках. Тем не менее, некоторые методологические проблемы означают, что инструмент может быть улучшен в некоторых областях [45]. В исследованиях, изучающих мультимодальное лечение или таргетную терапию, QLQ-H&N43 может быть более подходящим для выявления различий между группами пациентов. Обе версии, QLQ-H&N35 и QLQ-H&N43, имеют перекрывающиеся элементы и шкалы; следовательно, если клиницисты захотят использовать обновленный модуль в будущем, можно использовать существующие данные из предыдущего модуля головы и шеи [46].

Выводы

КЖ представляет собой достаточно сложный интегральный параметр, на который оказывают влияние самые разные факторы: возраст, сопутствующие заболевания, культурные, профессиональные, психологические, личностные характеристики каждого конкретного пациента и многое другое. Все это формирует определенный базовый уровень КЖ, который изменяется после применения того или иного метода противоопухолевого лечения, наряду с другими критериями определяет успешность лечения онкологических заболеваний. Тщательный мониторинг оценки КЖ позволяет применить тот или иной метод лечения, что позволяет медицинскому персоналу более точно представить эффект выбранного лечебного воздействия и сформировать группы пациентов с риском прогрессирования, в итоге может использоваться в качестве нового прогностического маркера выживаемости. Учитывая положительную динамику в эффективности противоопухолевой терапии и, как следствие, увеличение выживаемости пациентов, оценка КЖ в клинической практике может выявить пациентов, нуждающихся в комплексной и гуманитарной помощи, предполагается, что оценка качества жизни у пациентов должна быть включена в клиническую практику. Это поможет медицинским работникам в процессе принятия решений о лечении, в диспансерном наблюдении, проведении профилактических и психологических мероприятий, дополнительной поддержке и лечении побочных явлений специализированного лечения, индивидуализировать медицинскую и психологическую помощь на этапе реабилитации.

Вклад авторов: Все авторы внесли равный вклад в подготовку и написание статьи.

Конфликт интересов: Конфликтов интересов не выявлено, все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Финансирование: Данное исследование не получило никакого финансирования.

Сведения о публикации: Ни один фрагмент данной статьи не был опубликован в других журналах и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Литература:

1. Карпенко А.В. и др. Динамика качества жизни у пациентов с раком полости рта, перенесших комбинированное/комплексное лечение, и его клиническая значимость // Опухоли головы и шеи. АБС-пресс Издательский дом, 2019. Т. 8, № 4. С. 39–47.
2. A review of depression in the head and neck cancer patient - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19606075/> (accessed: 06.03.2022).
3. Abendstein H. et al. Quality of life and head and neck cancer: a 5 year prospective study // Laryngoscope. Laryngoscope, 2005. Vol. 115, № 12. P. 2183–2192.
4. Astrup G.L. et al. Symptom burden and patient characteristics: Association with quality of life in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy // Head Neck. Head Neck, 2017. Vol. 39, № 10. P. 2114–2126.
5. Badr H. et al. Psychological distress in patients and caregivers over the course of radiotherapy for head and neck Cancer // Oral Oncology. Pergamon, 2014. Vol. 50, № 10. P. 1005–1011.
6. Barber B. et al. Depression and Survival in Patients With Head and Neck Cancer: A Systematic Review // JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. American Medical Association, 2016. Vol. 142, № 3. P. 284–288.
7. Beetz I. et al. The Groningen Radiotherapy-Induced Xerostomia questionnaire: development and validation of a new questionnaire // Radiother Oncol. Radiother Oncol, 2010. Vol. 97, № 1. P. 127–131.
8. Becker S.T. et al. Quality of life in oral cancer patients—effects of mandible resection and socio-cultural aspects // J Craniomaxillofac Surg. J Craniomaxillofac Surg, 2012. Vol. 40, № 1. P. 24–27.
9. Bian X., Song T., Wu S. Outcomes of xerostomia-related quality of life for nasopharyngeal carcinoma treated by IMRT: based on the EORTC QLQ-C30 and H&N35 questionnaires // Expert Rev Anticancer Ther. Expert Rev Anticancer Ther, 2015. Vol. 15, № 1. P. 109–119.
10. Bray F. et al. 394 CA: A Cancer Journal for Clinicians Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA CANCER J CLIN. 2018. Vol. 68. P. 394–424.
11. Davudov M.M. et al. Psychometric evaluation of Azeri version of the head and neck cancer specific quality of life questionnaire (EORTC QLQ-H&N43) // Health and Quality of Life Outcomes. BioMed Central, 2020. Vol. 18, №1.
12. Devi S., Singh N. Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer // National Journal of

- Maxillofacial Surgery. Wolters Kluwer -- Medknow Publications, 2014. Vol. 5, № 2. P. 117.
13. *Devins G.M. et al.* The burden of stress in head and neck cancer // *Psycho-Oncology*. John Wiley & Sons, Ltd, 2013. Vol. 22, № 3. P. 668–676.
14. *Deshpande T.S. et al.* Radiation-Related Alterations of Taste Function in Patients With Head and Neck Cancer: a Systematic Review // *Curr Treat Options Oncol*. *Curr Treat Options Oncol*, 2018. Vol. 19, № 12.
15. *Djan R., Penington A.* A systematic review of questionnaires to measure the impact of appearance on quality of life for head and neck cancer patients // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013. Vol. 66, № 5. P. 647–659.
16. *Du X.L. et al.* Effects of individual-level socioeconomic factors on racial disparities in cancer treatment and survival // *Cancer*. John Wiley & Sons, Ltd, 2011. Vol. 117, № 14. P. 3242–3251.
17. *Eisbruch A. et al.* Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. Vol. 60, № 5. P. 1425–1439.
18. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual The EORTC QLQ-C30. 2001.
19. *Fisher J. et al.* Phase III quality-of-life study results: impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer—RTOG 97-09 // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Elsevier, 2003. Vol. 56, № 3. P. 832–836.
20. *Gil F. et al.* First Anxiety, Afterwards Depression: Psychological Distress in Cancer Patients at Diagnosis and after Medical Treatment // *Stress and Health*. John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Vol. 28, № 5. P. 362–367.
21. *Gomes E.P.A. de A. et al.* Head and Neck Cancer Patients' Quality of Life: Analysis of Three Instruments. // *Journal of Dentistry*. 2020. Vol. 21, № 1. P. 31–41.
22. *Gupta B., Johnson N.W., Kumar N.* Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge // *Oncology*. *Oncology*, 2016. Vol. 91, № 1. P. 13–23.
23. *Gupta N. et al.* Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review // *Natl J Maxillofac Surg*. *Natl J Maxillofac Surg*, 2015. Vol. 6, № 2. P. 160.
24. Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer—A longitudinal study - Hammerlid - 2001 - Head & Neck - Wiley Online Library [Electronic resource]. URL: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0347\(200102\)23:2%3C113::AID-HED1006%3E3.0.CO;2-W](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0347(200102)23:2%3C113::AID-HED1006%3E3.0.CO;2-W) (accessed: 06.03.2022).
25. *Kim S.A. et al.* Pretreatment depression as a prognostic indicator of survival and nutritional status in patients with head and neck cancer // *Cancer*. John Wiley & Sons, Ltd, 2016. Vol. 122, № 1. P. 131–140.
26. *Langendijk J.A. et al.* Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy // *Journal of Clinical Oncology*. 2008. Vol. 26, № 22. P. 3770–3776.
27. *Laraway D.C. et al.* Quality of life in older people with oral cancer // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Churchill Livingstone, 2012. Vol. 50, № 8. P. 715–720.
28. *Liao L.J. et al.* Health-related quality of life and utility in head and neck cancer survivors // *BMC Cancer*. BioMed Central Ltd., 2019. Vol. 19, № 1.
29. *Mair M.D. et al.* Longitudinal and cross-sectional assessment of quality of life in surgically treated advanced (T4) cancer of the buccal mucosa // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2017. Vol. 124, № 6. P. 529–536.
30. Malnutrition and food intake in relation to quality of life in head and neck cancer patients - Hammerlid - 1998 - Head & Neck - Wiley Online Library [Electronic resource]. URL: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0347\(199809\)20:6%3C540::AID-HED9%3E3.0.CO;2-J](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0347(199809)20:6%3C540::AID-HED9%3E3.0.CO;2-J) (accessed: 06.03.2022).
31. *McMillan A.S. et al.* Preservation of quality of life after intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: results of a prospective longitudinal study // *Head Neck*. *Head Neck*, 2006. Vol. 28, № 8. P. 712–722.
32. *Melo Filho M.R. de et al.* Quality of life of patients with head and neck cancer // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. Elsevier, 2013. Vol. 79, № 1. P. 82–88.
33. *Murphy B.A., Deng J.* Advances in Supportive Care for Late Effects of Head and Neck Cancer // *J Clin Oncol*. *J Clin Oncol*, 2015. Vol. 33, № 29. P. 3314–3321.
34. *Nguyen N.T.A., Ringash J.* Head and Neck Cancer Survivorship Care: A Review of the Current Guidelines and Remaining Unmet Needs // *Curr Treat Options Oncol*. *Curr Treat Options Oncol*, 2018. Vol. 19, № 8.
35. *Nguyen N.P. et al.* Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head-and-neck cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. Vol. 61, № 3. P. 772–778.
36. *Osthus A.A. et al.* Prediction of survival by pretreatment health-related quality-of-life scores in a prospective cohort of patients with head and neck squamous cell carcinoma // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013. Vol. 139, № 1. P. 14–20.
37. *Parkar S.M., Shah M.N.* A relationship between quality-of-life and head and neck cancer: A systemic review // *South Asian Journal of Cancer*. Thieme Medical Publishers, 2015. Vol. 4, № 4. P. 179.
38. *Postluszny D.M. et al.* Posttraumatic stress disorder symptoms in newly diagnosed patients with head and neck cancer and their partners // *Head & Neck*. John Wiley & Sons, Ltd, 2015. Vol. 37, № 9. P. 1282–1289.
39. Prospective evaluation of the quality of life of oral tongue cancer patients before and after the treatment - Agarwal - *Annals of Palliative Medicine* [Electronic resource]. URL: <https://apm.amegroups.com/article/view/3759/5887> (accessed: 14.03.2022).
40. *Pulte D., Brenner H.* Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis // *Oncologist*. *Oncologist*, 2010. Vol. 15, № 9. P. 994–1001.
41. *Rajeev-Kumar G. et al.* Emotional Quality of Life After Radiation Therapy for Oropharyngeal Carcinoma //

Advances in Radiation Oncology. Elsevier Inc, 2019. Vol. 4, № 4. P. 674–682.

42. Roe J.W.G. et al. Patient-reported outcomes following parotid-sparing intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. How important is dysphagia? // Oral Oncol. Oral Oncol, 2014. Vol. 50, № 12. P. 1182–1187.

43. Rühle A. et al. Surviving Elderly Patients with Head-and-Neck Squamous Cell Carcinoma—What Is the Long-Term Quality of Life after Curative Radiotherapy? // Cancers 2021, Vol. 13, Page 1275. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2021. Vol. 13, № 6. P. 1275.

44. Sanjida S. et al. Are psychological interventions effective on anxiety in cancer patients? A systematic review and meta-analyses // Psycho-Oncology. John Wiley & Sons, Ltd, 2018. Vol. 27, № 9. P. 2063–2076.

45. Singer S. et al. Performance of the EORTC questionnaire for the assessment of quality of life in head and neck cancer patients EORTC QLQ-H&N35: a methodological review // Qual Life Res. Qual Life Res, 2013. Vol. 22, № 8. P. 1927–1941.

46. Singer S. et al. Measuring quality of life in patients with head and neck cancer: Update of the EORTC QLQ-H&N Module, Phase III // Head Neck. Head Neck, 2015. Vol. 37, № 9. P. 1358–1367.

47. Sherman A.C. et al. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer: cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Head and Neck module (QLQ-H&N35) // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2000. Vol. 126, № 4. P. 459–467.

48. So W.K.W. et al. Quality-of-life among head and neck cancer survivors at one year after treatment—a systematic review // Eur J Cancer. Eur J Cancer, 2012. Vol. 48, № 15. P. 2391–2408.

49. Stojan P. et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer // Cancer Treatment Reviews. W.B. Saunders Ltd, 2017. Vol. 59. P. 79–92.

50. Terrell J.E. et al. Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. Vol. 130, № 4. P. 401–408.

51. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization // Social Science & Medicine. Pergamon, 1995. Vol. 41, № 10. P. 1403–1409.

52. Trizna N. et al. Dynamics of quality of life of patients as a method for evaluating surgical treatment outcome for oral and oropharyngeal cancer // Oncologia i radiologia Kazakhstana. Kazakh Institute of Oncology and Radiology, 2021. Vol. 59, № 1. P. 31–35.

53. Tsan Y.H. et al. Predictors of Quality of Life Change in Head-and-Neck Cancer Survivors during Concurrent Chemoradiotherapy: A Prospective Study // Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing. Wolters Kluwer Medknow Publications, 2021. Vol. 8, № 3. P. 237–245.

54. Verma N. et al. Patient-reported outcomes for dental health, shoulder-neck dysfunction, and overall quality of life after treatment with radiation for head and neck cancer // Laryngoscope Investigative Otolaryngology. John Wiley and Sons Inc, 2019. Vol. 4, № 3. P. 300–306.

55. Walker M.P. et al. Impact of Radiotherapy Dose on Dentition Breakdown in Head and Neck Cancer Patients // Pract Radiat Oncol. Pract Radiat Oncol, 2011. Vol. 1, № 3. P. 142–148.

56. Westgaard K.L. et al. Oral and ocular late effects in head and neck cancer patients treated with radiotherapy // Scientific Reports. Nature Research, 2021. Vol. 11, № 1.

References:

1. Karpenko A.V. et al. Dinamika kachestva zhizni u patsientov s rakom polosti rta, perenesshikh kombinirovannoe / kompleksnoe lechenie, i ego klinicheskaya znachimost' [Dynamics of quality of life in patients with oral cancer who underwent combined / complex treatment, and its clinical significance.]. *Opukholi golovy i shei* [Tumors of the head]. ABC-press Publishing House, 2019. Vol. 8, № 4. P. 39–47. [inRussian]

Контактная информация:

Раймбеков Рауан Бактыбекович – магистрант по специальности «Общественное здравоохранение», Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050040, мкр. Коктем-1, д. 14, кв. 2

E-mail: raimbekovrauan9@gmail.com;

Телефон: 87078098509

Получена: 04 марта 2022 / Принята: 27 июля 2022 / Опубликовано online: 31 октября 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.023

УДК 616.718.72-089.84

ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДА РЕПОЗИЦИИ ВНУТРИСУСТАВНОГО КОМПРЕССИОННОГО ПЕРЕЛОМА ПЯТОЧНОЙ КОСТИ

Мухтар Т. Абильмажинов¹, <https://orcid.org/0000-0002-8688-6329>

Тимур М. Жанаспаев¹, <https://orcid.org/0000-0001-5752-6044>

Галия А. Жанаспаева², <https://orcid.org/0000-0002-4947-451X>

¹ НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² РГП на ПХВ «Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпеннова Н.Д.», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность. Внедрение КТ сканирования и интраоперационной 3D визуализации показало, что визуальная и рентгеноскопическая оценка результата репозиции внутрисуставного оскольчатого компрессионного перелома пяточной кости не соответствует действительности. При переломах II типа по Sanders частота неполной репозиции достигает 26,1%, III типа -35,2%-47%. Наиболее сложна репозиция многооскольчатых переломов IV типа по Sanders при которой ряд исследователей предпочитают первичный подтаранный артродез.

Цель: определение наиболее эффективного метода репозиции внутрисуставного оскольчатого компрессионного перелома пяточной кости со вдавлением, импрессией суставной фасетки и деформацией внешней конфигурации пяточной кости.

Стратегия поиска. Произведен обзор публикаций доступных в базах данных PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library, а также русскоязычных статей опубликованных с 1990 по март 2022 года. А также взяты для анализа источники раннее 1990 г., содержащие концептуальную информацию. Поиск литературы производился двумя исследователями, которые оценивали результаты репозиции на основе рентгенологической, артроскопической и 3D визуализации и отдаленные клинические исходы лечения, осложнения.

Результаты. Из 262 рецензируемых статей в данный обзор включены 64 полнотекстовые статьи, в которых отражена методика репозиции внутрисуставного оскольчатого перелома пяточной кости, ее результаты и её воздействие на исходы лечения, частоту осложнений.

Выводы. Адекватная анатомическая репозиция импрессированной задней суставной фасетки при внутрисуставном переломе пяточной кости достигается открыто из минидоступа либо из расширенного латерального под контролем рентгенологической, артроскопической либо 3D визуализации. Для восстановления анатомической конфигурации тела пяточной кости наиболее эффективны интраоперационные малогабаритные репозиционные аппараты внешней фиксации. Используемые в настоящее время интраоперационные репозиционные аппараты имеют существенные недостатки и не обеспечивают в полном объеме восстановление внешней конфигурации пяточной кости.

Ключевые слова: пяточная кость, перелом, лечение внутрисуставного перелома, ORIF из ELA доступа, STA, CRIF, результаты или исход, осложнения или эффективность.

Abstract

EVOLUTION OF THE METHOD OF REDUCTION OF INTRA-ARTICULAR COMPRESSION FRACTURE OF THE CALCANEUS

Mukhtar T. Abilmazhinov¹, <https://orcid.org/0000-0002-8688-6329>

Timur M. Zhanaspayev¹, <https://orcid.org/0000-0001-5752-6044>

Galiya A. Zhanaspayeva², <https://orcid.org/0000-0002-4947-451X>

¹ NJSC "Astana Medical University", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

² "NSCTO named after acad. N.D. Batpenov" of Ministry of healthcare of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Relevance. The introduction of CT scanning and intra-operative 3D imaging showed that the visual and fluoroscopic assessment of the result of reposition of an intra-articular comminuted calcaneal compression fracture is untrue. In type II fractures according to Sanders, the frequency of incomplete reposition reaches 26.1%, type III - 35.2% -47%. The most

difficult is the reposition of multi-fragmented type IV fractures according to Sanders, in which a number of researchers prefer primary subtalar arthrodesis.

The purpose of this study was to determine the most effective method of repositioning an intra-articular comminuted calcaneal compression fracture with depression, articular facet impression, and deformity of the calcaneus external form.

Search strategy. The publications review available in the databases PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library, as well as Russian-language articles published from 1990 to March 2022. In addition, articles published before 1990 were included in review because they contain conceptual information. Two researchers who evaluated the results of reposition based on X-ray, arthroscopic and 3D imaging and long-term clinical outcomes of treatment and complications, carried out the literature search.

Results. Out of 262 peer-reviewed articles, 64 full-text articles are included in this review, which reflect the technique for repositioning an intra-articular comminuted calcaneus fracture, its results and its impact on treatment outcomes, and complication rates.

Conclusion. Adequate anatomical reposition of the impressed posterior articular facet in case of an intra-articular fracture of the calcaneus is achieved openly from a mini-approach or from an extended lateral approach under the control of X-ray, arthroscopic or 3D imaging. To restore the anatomy of the calcaneus, the most effective intra-operative small-sized repositioning devices for external fixation are most effective. The intra-operative repositioning devices, which are currently in use, have significant disadvantages and do not fully restore the calcaneus external form.

Key words: calcaneus, fracture, treatment of intraarticular fracture, ORIF through ELA, STA, CRIF, outcome, complications, efficacy.

Түйіндеме

ӨКШЕ СҮЙЕГІНІҢ БУЫНІШІЛІК ЖАНШЫЛҒАН СЫНЫҒЫНЫҢ РЕПОЗИЦИЯСЫ ТӘСІЛІНІҢ ДАМУЫ (ЭВОЛЮЦИЯСЫ)

Мухтар Т. Абильмажинов¹, <https://orcid.org/0000-0002-8688-6329>

Тимур М. Жанаспаев¹, <https://orcid.org/0000-0001-5752-6044>

Галия А. Жанаспаева², <https://orcid.org/0000-0002-4947-451X>

¹ КЕАҚ «Астана медицина университеті», Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² Академик Н.Ж. Батпенев атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Актуальность. КТ сканерлеуді және 3D операцияшілік бейнелеуді енгізу буынішілік ұсақталған өкшесүйек компрессиялық сынуының репозициясының нәтижесін визуалды және рентгенокопиялық бағалау шындыққа жанаспайтынын көрсетті. Sanders бойынша II типті сынықтарда толық емес репозиция жиілігі 26,1%, III типті - 35,2% -47% жетеді. Sanders бойынша IV типті көпжарқыншақты сынықтарды репозициялау ең қиыны болып табылады, ондайда бірқатар зерттеушілер біріншілік топайасты артродезді қалайды. Буынішілік ұсақталған өкшесүйек компрессиялық сынуын өкшесүйектің буын фасеткасының импрессиясымен және сыртқы конфигурациясының деформациясымен батыңқы етіп репозициялаудың ең тиімді әдісін анықтау аталмыш зерттеудің мақсаты болып табылады.

Іздеу стратегиясы. PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library дерекқорларында қолжетімді басылымға, сондай-ақ 1990 жылдан бастап 2022 жылғы наурызға дейін жарияланған орыс тіліндегі мақалаларға шолу жасалды. Сонымен қатар, тұжырымды (концептуалды) ақпараттары бар 1990 жылдан ерте шыққан әдебиеттер талдауға алынды. Әдебиеттерді іздеуді екі зерттеуші жүргізді, олар рентгендік, артроскопиялық және 3D бейнелеуге және емдеудің ұзақ мерзімді клиникалық нәтижелеріне, асқынуларға негізделген репозиция нәтижелерін бағалады.

Нәтижелер. Рецензияланған 262 мақаланың ішінде бұл шолуға 64 толық мәтінді мақалалар кіреді, оларда буынішілік ұсақталған өкшесүйек сынуын репозициялау әдістемесі, оның нәтижелері және оның емдеу нәтижелеріне әсері және асқыну жиілігі көрсетіледі.

Қорытындылар. Буынішілік ұсақталған өкшесүйектің сынуы кезінде импрессияларған артқы буындық фасеткасының барабар анатомиялық репозициясы рентгендік, артроскопиялық немесе 3D бейнелеудің бақылауымен шағын немесе кеңейтілген латеральды қол жеткізу арқылы жасалады. Өкшесүйек денесінің анатомиялық конфигурациясын қалпына келтіру үшін сыртқы бекітудің операцияшілік шағын өлшемді операцияшілік аппараттары ең тиімді болып табылады. Қазіргі уақытта қолданылатын операцияшілік репозициялық аппараттарының едәуір кемшіліктері бар және өкшесүйектің сыртқы конфигурациясын толық көлемді қалпына келуін қамтамасыз етпейді.

Түйінді сөздер:Өкше сүйегі, сынық, буынішілік сынықтардың емі, ашу жолы - ORIF ELA (ішкі фиксациямен ашық репозиция үшін бүйірлік кеңейтілген ашу жолы), CRIF STA (ішкі фиксациямен жабық репозиция үшін тарзалды синус ашу жолы), нәтижелері, асқынулары немесе тиімділігі.

Библиографическая ссылка:

Абильмажинов М.Т., Жанаспаев Т.М., Жанаспаева Г.А. Эволюция метода репозиции внутрисуставного компрессионного перелома пяточной кости // Наука и здравоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 188-195. Doi10.34689/SH.2022.24.5.023

Abilmazhinov M.T., Zhanaspayev T.M., Zhanaspayeva G.A. Evolution of the method of reduction of intra-articular compression fracture of the calcaneus // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 188-195. doi10.34689/SH.2022.24.5.023

Абильмажинов М.Т., Жанаспаев Т.М., Жанаспаева Г.А. Өкше сүйегінің буынішілік жаншылған сынығының репозициясы тәсілінің дамуы (эволюциясы) // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5(Т.24). Б. 188-195. doi10.34689/SH.2022.24.5.023

Введение

При внутрисуставном оскольчатом компрессионном переломе пяточной кости происходит многомерное смещение отломков, а именно импрессия, вдавление задней суставной фасетки в тело пяточной кости, деформация конфигурации кости в целом – варусное либо вальгусное искривление оси, снижение высоты, увеличение ширины, укорочение, уменьшение угла Белера, увеличение угла Гиссана. При сращении перелома с не устраненным смещением отломков возникает варусная либо вальгусная деформация заднего отдела стопы, продольное плоскостопие, таранно-большеберцовый, малоберцово-пяточный болевой импиджмент синдром, артроз подтаранного сустава, упорный болевой синдром, снижение опороспособности стопы и всей нижней конечности. [12,14, 37, 55, 29].

Подтаранный сустав имеет сложную геометрию конфигурации. Он вогнут в горизонтальной плоскости и выпуклой в сагитальной плоскости. Задняя суставная фасетка наклонена медиально и в подошвенную сторону. Все это создает трудности при репозиции и оценки её результата визуально и рентгеноскопически. Риск неадекватной репозиции задней суставной фасетки при компрессионном переломе пяточной кости является серьезной проблемой [48,60,44].

Цель: определение наиболее эффективного метода репозиции внутрисуставного оскольчатого компрессионного перелома пяточной кости со вдавлением, импрессией суставной фасетки и деформацией внешней конфигурации пяточной кости по данным литературы.

Стратегия поиска

Поиск проведен в соответствии с рекомендациями "Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов «PRISMA». Сначала был проведен компьютеризированный поиск публикации в базах данных Pubmed, Medline, Embase, Cochrane Librete, а также русскоязычной инфраструктуре знаний, опубликованных с 1990 по март 2022 г. посвященных лечению внутрисуставных переломов пяточной кости. Основными ключевыми словами были «пяточная кость», «перелом», «лечение внутрисуставного перелома», «ORIF из ELA доступа», «STA», «CRIF», «результаты» или «исход», «осложнения» или «эффективность». Для дополнительного включения выполнялся ручной поиск библиографии из оригинальных статей и систематических обзоров.

Включенные исследования соответствовали следующим критериям: клинические исследования с уровнем доказательности от I до IV, пациенты которым производилась репозиция одномоментная ручная, рычаговым аксиальным способами Westhues, аппаратами внешней фиксации, открытым миниинвазивным способом через sinus tarsi (STA), из расширенного латерального доступа (ELA) имевшие сведения о рентгеноскопической либо артроскопической, 3D визуализации и КТ оценки результата репозиции, сведения о клиническом исходе лечения по шкалам ВАШ и AOFAS и об осложнениях.

Критериями исключения служили: рефераты, тезисы, переломы без смещения отломков, внесуставные переломы, возраст до 18 лет, предыдущие операции на пяточной кости, открытые переломы.

Два исследователя (Жанаспаев Т.М. и Жанаспаева Г.А.) независимо друг от друга оценили заголовки и аннотации выбранных статей. В этот обзор включены полнотекстовые статьи без языковых ограничений. Включали статьи после визуального чтения, содержащие демографическую информацию, тип перелома по классификации Sanders [52], сведения о методике репозиции, клиническую, рентгеноскопическую либо артроскопическую и 3D визуализационную оценку результата репозиции, исходы лечения по шкалам ВАШ, AOFAS, осложнения.

Оценка качества публикации

Качество каждого исследования оценивалось с помощью шкалы MYNORS [54], методологического индекса для оценки нерандомизированных исследований. Исследования с оценкой MYNORS выше 75% рассматривались как имеющий низкий риск систематической ошибки. Окончательная оценка обсервационных исследований складывалась из результатов 8 пунктов, в случае сравнительных исследований из 12.

Результаты

Первые публикации о лечении переломов пяточной кости появились после 90 года XIX столетия и до 1930 года основным методом лечения была одномоментная ручная репозиция и гипсовая иммобилизация с моделированием продольного свода стопы. Использование данного метода лечения показало, что у 80,5% пострадавших возникают неправильно сросшиеся переломы из-за неадекватной репозиции и вторичного смещения отломков [28,20,16].

В 1931 году *L. Bohler* [26] предложил репозицию производить с помощью скелетного вытяжения. Один стержень вводился в пяточный бугор, второй через надлодыжечную область большеберцовой кости. За стержень в пяточном бугре производилась тракция вдоль оси пяточной кости. Смещение отломков по ширине устраняют при помощи тисков. По завершению репозиции перелом иммобилизовался гипсовой повязкой. Метод не нашел широкого применения поскольку после прекращения вытяжения в гипсовой повязке наступало вторичное смещение отломков. Что послужило снованием для использования длительного в течении 4-6 недель постоянного вытяжения [7, 8, 5, 3, 18]. По мере накопления опыта по репозиции компрессионного перелома пяточной кости скелетным вытяжением было установлено, что метод обеспечивает адекватную репозицию только у 23% пациентов, а у 77% перелом срастается со смещением отломков, что становится причиной плохого исхода лечения у 58,5% пострадавших [13, 31, 15]. В связи с этим метод лечения скелетным вытяжением в настоящее время оставлен.

В 1934 году *H. Westhues*, [21] изучив результаты лечения переломов пяточной кости, после одномоментной ручной репозиции и гипсовой иммобилизации установил, что плохие исходы лечения возникли из-за варусной либо вальгусной деформации заднего отдела стопы. Для восстановления оси пяточной кости после перелома он предложил чрескожную аксиальную репозицию металлическим стержнем, введенным через пяточный бугор в тело кости. Низводя вниз выступающий над пяткой стержень приводя кнутри при вальгусном смещении, кнаружи при варусном устранял смещение по оси кости, а также по длине. По завершении репозиции голень, стопу, стержень фиксируют в гипсовой повязке. Вначале метод чрескожной аксиальной рычаговой репозиции не привлек к себе особого внимания. Популяризация данного метода репозиции произошла после публикации *P. Essex – Lopresti* [35] в 1952 году. Метод получил широкое применение при консервативном лечении. В настоящее время данный метод используют при чрескожной репозиции внутрисуставного перелома пяточной кости II типа по *Sanders* [57,53,30,22]. Оценка результата репозиции по *Westhues* перелома II типа по *Sanders* в послеоперационном периоде КТ сканированием показала, что неполная репозиция имеет место в 22-26,1% случаев [50,64,48]. В связи с этим в настоящее время чрескожную репозицию и остеосинтез переломов пяточной кости II типа производят под контролем рентгеноскопии и артротомии. [63,49,43,38,45].

После появления публикации *Г.А. Илизарова* [4] в 80-х годах XX столетия началось внедрение закрытой репозиции, и фиксации внутрисуставного перелома пяточной кости аппаратами внешней фиксации. Важнейшим достоинством аппарата *Г.А. Илизарова* является его универсальность и возможность компоновки разных репозирующих модулей и узлов для направленного перемещения отломков кости по необходимой траектории. Разными исследователями предложены различные варианты компоновки

аппаратов для репозиции и фиксации перелома до полного сращения [21,2,17,11]. По мере накопления опыта лечения внутрисуставных переломов пяточной кости было установлено, что он не обеспечивает адекватную депрессию вдавленной суставной фасетки в массив тела кости из-за малой управляемости осколков в процессе репозиции. В тоже время констатировано, что аппарат восстанавливает высоту, длину и ширину кости за счет лигаментотаксиса. Громоздкость аппарата, большое число рентгеннепрозрачных металлических узлов, закрывающих зону перелома, затрудняют оценку результата репозиции. Кроме того методу свойственна высокая частота (17-19%) параспицевых воспалительных осложнений. В процессе длительного времени лечения перелома пяточной кости пациент испытывает дискомфорт и неудобства в повседневной жизни.

Таким образом, метод лечения внутрисуставных переломов пяточной кости аппаратами внешней фиксации не позволяет выполнить полную репозицию суставной поверхности пяточной кости, что в отдаленном периоде проявляется деформирующим артрозом подтаранного сустава у 74,7%-88% пациентов [9,19,10,6]. Все это стало причиной ограниченного применения аппаратов внешней фиксации при закрытых внутрисуставных компрессионных переломах пяточной кости в настоящее время. Метод можно использовать при открытых переломах.

Открытая репозиция из расширенного латерального доступа (ELA) и внутренняя фиксация (ORIF) с 1990 года признана золотым стандартом лечения внутрисуставных компрессионных переломов пяточной кости [25,56,59,39,24]. Открытое оперативное лечение внутрисуставных переломов пяточной кости должно восстановить конгруэнтность задней суставной фасетки и внешнюю форму пяточной кости, а именно высоту, ширину, длину пяточной кости и ее наклон. Широкий латеральный доступ обеспечивает прямой обзор латерального аспекта перелома задней суставной фасетки и тела пяточной кости. Исход лечения внутрисуставного перелома пяточной кости зависит как от адекватного восстановления задней суставной фасетки, так и от восстановления внешней конфигурации пяточной кости.

Широкомасштабное применение ORIF из ELA доступа в течении трех десятилетий вывило его недостатки среди которых ведущее место занимает раневые осложнения частота которых по данным разных авторов колеблется от 13% до 37% [27,34,41,23], что способствовало к переходу репозиции задней суставной фасетки через минимально инвазивный доступ в проекции *Sinus tarsi* (STA) [32,42,46].

Обсуждение

Использование в послеоперационном периоде КТ сканирования и интраоперационной 3D визуализации O-агт дугой выявило, что широко используемая рентгеноскопическая оценка результата репозиции при открытой редукции не соответствует действительности. При КТ контроле результата репозиции и 3D визуализации установлено, что у 35,2%-47% пациентов

имеет место недовправленность фрагментов суставной фасетки, которое не было установлено при рентгеноскопической оценке [40,36,33,44]. Обусловлено это тем, что подтаранный сустав имеет сложную геометрию конфигурации, он вогнут в горизонтальной плоскости и выпуклый в сагитальной плоскости. Задняя суставная фасетка наклонена медиально и в подошвенную сторону. Во время открытой репозиции визуально видна только наружная боковая стенка на ограниченном пространстве. Из-за ограниченности обзора очень трудна оценка результата репозиции задней суставной фасетки даже при ELA доступе и тем более при минимально инвазивном [51,47,62].

Восстановление внешней конфигурации пяточной кости при ORIF и минимально инвазивных методах лечения осуществляют большинство исследователей методом аксиальной репозиции по Westhues при котором не полностью устраняется смещение по высоте и ширине.

Небольшое число исследователей используют комбинированный метод репозиции внутрисуставного компрессионного перелома пяточной кости. Первым этапом осуществляют интраоперационно восстановление высоты, длины и ширины пяточной кости малогабаритными содержащими две опоры аппаратами внешней фиксации. Вторым этапом производят открытую репозицию фрагментов суставной фасетки из ELA или минимально инвазивных доступов [57,65,44,1,10,48]. В странах дальнего зарубежья используют стержневые аппараты, в Российской Федерации спицевые. Стержневые аппараты обеспечивают distraction пяточного бугра вдоль оси голени и производят его до расширения подтаранного сустава. При этом устраняют смещение отломков пяточной кости по высоте и частично не полностью по ширине.

Tomsen T. et.al. [57] использовали стержневой аппарат при лечении 37 пациентов. Один стержень вводили в пяточный бугор, второй в нижнюю треть большеберцовой кости. Производили distraction пяточной кости вдоль оси голени до расширения подтаранного сустава минимально инвазивным доступом поднимали вдавленную суставную фасетку. Фиксацию перелома производили винтами. Угол Белера бывший до операции в среднем $3,4^\circ$ был восстановлен до среднего значения $21,8^\circ$. После операции высота пяточной кости стала в среднем 40,8 мм, что составило 102% от нормы. Ширина в среднем составила 40,8 мм, что было больше чем на неповрежденной стопе пациентов.

Глухов В.В. и Челноков А.Н. [1] предложили спицевой аппарат из двух полуколец, который использовали при репозиции внутрисуставного перелома пяточной кости у 26 пациентов. В аппарате distraction производилась вдоль оси пяточной кости. Вторым этапом через минимально инвазивный доступ производили репозицию вдавленной суставной фасетки. Остеосинтез пяточной кости осуществляли блокируемым стержнем. У всех пациентов достигнут благоприятный клинический исход лечения. К сожалению, в публикации не приведены результаты

восстановления высоты, ширины и длины пяточной кости.

Заключение

Выполненный обзор показал, что повышение качества репозиции при внутрисуставном компрессионном переломе пяточной кости обеспечивает комбинированный метод. Анатомическая редукция задней суставной фасетки достигается только путем открытой репозиции с оценкой ее результата рентгеноскопическими и 3D визуализацией либо артроскопией подтаранного сустава. Восстановление высоты, ширины, длины, угла Белера и Гиссана возможно путем интраоперационной distraction малогабаритными аппаратами внешней фиксации. Известные интраоперационно используемые в настоящее время аппараты обеспечивают distraction только в одной плоскости, вдоль оси голени либо вдоль оси пяточной кости. Восстановление анатомического и пространственного положения пяточной кости за счет процесса лигаментотаксиса возможно при её distraction в выше приведенных двух плоскостях.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

Сведения о публикации: Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не был частично или полностью скопирован из других источников.

Литература:

1. Глухов Д.В., Челноков А.Н. Закрытый внутрикостный остеосинтез пяточной кости // Вестник травматологии и ортопедии Урала. 2013. Т.7, №1-2. С. 13-17.
2. Дрогин А.Р. Тактика хирургического лечения переломов пяточной кости применением методом чрезкостного остеосинтеза. дисс. канд. мед. Наук, Москва, 2002, 165 с.
3. Золотов А.С. Закрытая репозиция компрессионного перелома пяточной кости // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2005. № 4. С. 29-31.
4. Илизаров Г.А. Теоретические и клинические аспекты чрезкостного остеосинтеза с позицией открытого нами общепризнанных закономерностей - Курган, 1986. С. 7-12.
5. Исламбеков У.С., Халиков Р.А. Диагностика и лечение свежих переломов пяточной кости // Мед. Журнал Узбекистана. 1990. №3. 20с.
6. Каленский В.О. Применение внутрикостного остеосинтеза штифтами при лечении переломов пяточных костей. Автореф. дисс. канд. мед. наук - Москва, 2019. 141с.
7. Каплан А.В. Закрытые повреждения костей и суставов - Москва: Медицина, 1967. С.480-493.
8. Ключевский В.В. Скелетное вытяжение. - Ленинград: Медицина, 1991.
9. Корышков Н.А. Травма стопы - Ярославль - Рыбинск, 2006. С. 37-68.

10. *Купитман М.Е.* Новые способы минимально-инвазивной репозиции и фиксации переломов пяточной кости типа 73 В и 73 С. дисс. канд. мед. наук - Уфа, 2014, 124 с.
11. *Маслов В.В.* Диагностика и лечение переломов пяточной кости. дисс. канд. мед. наук, Иваново, 2006.
12. *Мирошникова Е.А.* Лечение больных с отдаленными последствиями переломов пяточной кости. Дисс. канд. мед. наук, Москва, 2009. 160 с.
13. *Никитин Г.М.* Лечение переломов пяточной кости. дисс. канд. мед. наук. Минск, 1977.
14. *Пахомов И.А.* Хирургическая тактика и организация специализированной помощи пациентам с ортопедической патологией стопы с голеностопного сустава. Дисс. докт. мед. наук. Новосибирск, 2012. 255с.
15. *Подсонный А.А.* Малоинвазивный чрескостный остеосинтез канюлированными винтами переломов пяточной кости. Дисс. канд. мед. наук. Новосибирск, 2015. 250с.
16. *Соколов В.А., Федосов А.Н.* Особенности лечения повреждения заднего отдела стопы у пострадавших с политравмой // Вестник травматологии, ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2008. №1. С.7-11.
17. *Соломин Ю.М.* Чрескостный остеосинтез при повреждениях пяточной кости // Руководство для врачей «Травматология и ортопедия» - СПб «Гиппократ». 2006. Т. 3. С. 681-683.
18. *Телицын П.Н.* Хирургическое лечение внутрисуставных компрессионных оскольчатых переломов пяточной кость. дисс. канд. мед. наук. Хабаровск, 2005, 95 с.
19. *Халилов Р.А.* Комплексное хирургическое лечение переломов пяточной кости. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2014. 172 с.
20. *Черкес-Заде Д.И., Каменов Ю.Ф.* Хирургия стопы. – Москва: Медицина, 1995. 54 с.
21. *Швед С.И., Сысенко Ю.М., Шупов В.Г.* Способ лечения внутрисуставных компрессионных переломов пяточной кости // Гений Ортопедии. 1997. №4. С. 51-53.
22. *Abdelgaid S.M.* Closed reduction and percutaneous cannulated screws fixation of displaced intra-articular calcaneus fractures // *Foot Ankle Surg.* 2012. Vol. 18, №3. P.164-179.
23. *Agren P-H, Wretenberg P, Sayed-Noor A.S.* Operative versus nonoperative treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures: a prospective, randomized, controlled multicenter trial // *J Bone Joint Surg.* 2013 Vol. 95, №15. P. 1351-1357.
24. *Akalin Y., Cansabuncu G., Çevik N., Avcı Ö., Akinci O., Öztürk A.* An evaluation of the results of locked plate osteosynthesis applied without the use of bone graft in Sanders type III and IV intra-articular calcaneus fractures // *Int Orthop.* 2020. Vol. 44, №12. P. 2753-2760.
25. *Benirschke S.K., Sangeorzan B.* Extensive intra-articular fractures of the foot: surgical management of calcaneal fractures // *Clin Orthop.* 1993. Vol. 290. P. 128–134.
26. *Bohler L.* Diagnosis, pathology and treatment of fracture of the calcis. *J Bone Joint Surg.* 1931. Vol 13, № 1. P. 75-89.
27. *Buckley R., Tough S., McCormack R., Pate G., Leighton R., Petrie D., Galpin R.* Operative compared with nonoperative treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures: a prospective, randomized, controlled multicenter trial // *J Bone Joint Surg Am.* 2002. Vol. 84. P. 1733-1744.
28. *Crosby L.A., Fitzgibbons T.* Intraarticular calcaneal fractures. Results of closed treatment // *Clin Orthop.* 1993. № 290. P.47–54.
29. *Day M.A., Ho M., Dibbern K., Rao K., An Q., Anderson D.D., Marsh J.L.* Correlation of 3D joint space width from weightbearing CT with outcomes after intra-articular calcaneal fracture // *Foot and Ankle International.* 2020. Vol.41, № 9, P.1106-1116.
30. *DeWall M, Henderson CE, McKinley TO, et.al.* Percutaneous reduction and fixation of displaced intra-articular calcaneus fractures // *J Orthop Trauma.* 2010. Vol. 24, № 8, P. 466–476.
31. *Dupars J., Cavagna R.* Classification anatomoclinique des fractures translaminaires du calcaneum // *Rev. Chiz. Oztop. Appaz. moteur.* 1989. Vol. 75, № 1. P. 69-70.
32. *Ebraheim N.A., Elgafy H., Sabry F.F., Freih M., Abou-Chakra I.S.* Sinus tarsi approach with trans-articular fixation for displaced intra-articular fractures of the calcaneus // *Swiss Foot Ankle Soc.* 2000. Vol. 21. №2. P. 105–113.
33. *Eckardt H., Lind M.* Effect of intraoperative three-dimensional imaging during the reduction and fixation of displaced calcaneal fractures on articular congruence and implant fixation // *Foot Ankle Int.* 2015. Vol. 36, №7. P. 764-773.
34. *Epstein N., Chandran S., Chou L.* Current concepts review: intra-articular fractures of the calcaneus // *Foot Ankle Int.* 2012. Vol. 33, №1. P. 79-86.
35. *Essex-Lopresti P.* The mechanism, reduction technique, and results in fractures of the os calcis // *Br. J. Surgery.* 1952. Vol. 39. P. 395–419.
36. *Franke J., Wendl K., Suda A.J. et al.* Intraoperative threedimensional imaging in the treatment of calcaneal fractures // *J Bone Joint Surg.* 2014. Vol. 96, №9. P. e72.
37. *Gonzalez T.A. et al.* Posterior facet settling and changes in Bohler's angle in operatively and nonoperatively treated calcaneus fractures // *Foot & Ankle International.* 2015. Vol.36, № 11. P. 1297-1309.
38. *Grün W., Molund, M., Nilsen, F., Stødle, A.H.* Results after percutaneous and arthroscopically assisted osteosynthesis of calcaneal fractures // *Foot and Ankle International.* 2020. Vol 41, №6. P. 689-697.
39. *Jungtae Ahn et. al.* Learning curve for open reduction and internal fixation of displaced intra-articular calcaneal fracture by extensile lateral approach using the cumulative summation control chart // *Foot and ankle international.* 2019. Vol. 40, №9, P. 1052-1059.
40. *Kienast B., Gille J., Queitsch C. et al.* Early weight bearing of calcaneal fractures treated by intraoperative 3D-fluoroscopy and locked-screw plate fixation // *Open Orthop J.* 2009. Vol 3. P. 69-74.
41. *Kline A.J., Anderson R.B., Davis W.H., Jones C.P., Cohen B.E.* Minimally invasive technique versus an extensile lateral approach for intra-articular calcaneal fractures // *Foot Ankle Int.* 2013. Vol. 34, №6. P. 773-780.
42. *Kwon J.Y., Guss D., Lin D.E., Abousayed M., Jeng C., Kang S., et al.* Effect of delay to definitive surgical

fixation on wound complications in the treatment of closed, intra-articular calcaneus fractures // *Foot Ankle International*. 2015. Vol.36, №5. P. 508–517.

43. Law G.W., Yeo N.E.M., Yeo W., Koo K., Chong K.W. Subtalar arthroscopy and fluoroscopy in percutaneous fixation of intra-articular calcaneal fractures // *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2017. Vol. 25, №1: 2309499016684995.

44. Looijen R.C., Misselyn D., Backes M., Dingemans S.A., Halm J.A., Schepers T. Identification of Postoperative Step-Offs and Gaps With Brodén's View Following Open Reduction and Internal Fixation of Calcaneal Fractures // *Foot Ankle International*. 2019. Vol.40, № 7, P.797-802.

45. Marouby S. et. al. Percutaneous arthroscopic calcaneal osteosynthesis for displaced intraarticular calcaneal fractures: Systematic review and surgical technique // *Foot and Ankle Surgery*. 2020. Vol 26, №5, P. 503-508.

46. Nosewicz T.L., Dingemans S.A., Backes M., Luitse J.S.K., Goslings J.C., Schepers T. A systematic review and metaanalysis of the sinus tarsi and extended lateral approach in the operative treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures // *Foot Ankle Surg*. 2019. Vol.25, №5. P. 580-588.

47. Nosewicz T.L., Knupp M., Bolliger L., et al. The reliability and validity of radiographic measurements for determining the three-dimensional position of the talus in varus and valgus osteoarthritic ankles // *Skeletal Radiol*. 2012. Vol. 41, №12. P. 1567-1573.

48. Park C.H., Yoon D.H. Role of subtalar arthroscopy in operative treatment of sanders type 2 calcaneal fractures using a sinus tarsi approach // *Foot Ankle Int*. 2018. Vol. 39, №4, P. 443–449.

49. Pastides P.S., Milnes L., Rosenfeld P.F. Percutaneous arthroscopic calcaneal osteosynthesis: a minimally invasive technique for displaced intra-articular calcaneal fractures // *J Foot Ankle Surg*. 2015. Vol. 54, №5. P. 798-804.

50. Rammelt S, Gavlik JM, Barthel S, Zwipp H. The value of subtalar arthroscopy in the management of intra-articular calcaneus fractures // *Foot Ankle Int*. 2002. Vol. 23, №10. P. 906-916.

51. Rubberdt A., Hofbauer V.R., Herbot M., Lohrer L., Ochman S., Raschke M.J. 3D navigated osteosynthesis of calcaneal fractures. Open and minimally invasive techniques // *Der Unfallchirurg*. 2009. Vol. 112, №1. P. 15-22.

52. Sanders R, Fortin P, DiPasquale T., Walling A. operative treatment in 120 displaced calcaneal fractures: results using a prognostic computed tomography scan classification // *Clin Orthop* 1993; 290:87-95

53. Schepers T., Schipper I.B., Vogels L.M.M, Ginai A.Z., Mulder P.G.H., Heetvel M.J., et. al. Percutaneous treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures // *J Orthop Sci*. 2007. Vol. 12. P. 22-27.

54. Slim K., Nini E., Forestier D. et.al. Methodological index for non- randomized studies (minor): development and validation of a new instrument // *ANZ J. surgery* 2003;73:712-716.

55. Tantavisut S., Phisitkul P., Westerlind B.O., Gao Y., Karam M.D., Marsh J.L. Percutaneous reduction and screw fixation of displaced intra-articular fractures of the calcaneus // *Foot Ankle Int*. 2017. Vol.38, №4. P.367-374.

56. Thordarson D.B., Krieger L.E. Operative vs. nonoperative treatment of intraarticular fractures of the calcaneus: a prospective randomized trial // *Foot Ankle Int*. 1996. Vol. 17. P.2–9.

57. Tomesen T., Biert J., FrÖlke J.P.M. Treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures with closed reduction and percutaneous screw fixation // *J Bone Joint Surg*. 2011. Vol. 93, №10. P. 920–928.

58. Tornetta P. 3rd. Percutaneous treatment of calcaneal fractures // *Clin Orthop Relat Res*. 2000. Vol. 375. P. 91-96.

59. Veltman E.S., Doornberg J.N., Stufkens S.A.S., Luitse J.S.K., M.P.J. van den Bekerom. Long-term outcomes of 1730 calcaneal fractures: systematic review of the literature // *J. Foot Ankle Surg*. 2013. Vol 52, №4. P. 486–490.

60. Wang Shouli et.al. Lateral bone slap approach for displaced calcaneus fractures // *ANZ Journal Surgery*. 2014. Vol.89, № 4, P.329-333

61. Westhues H. Eine neue Behandlungsmethode der Calcaneusfrakturen // *Arch Orthop. Unfallchir*. 1934. №35. S. 121.

62. Woon C.Y., Chong K.W., Yeo W., Eng-Meng Yeo N., Wong M.K. Subtalar arthroscopy and flurosocopy in percutaneous fixation of intra-articular calcaneal fractures: the best of both worlds // *J Trauma*. 2011. Vol. 71, №4. P. 917-925.

63. Yeap E.J., Rao J., Pan C.H., Soelar S.A., Younger A.S. Is arthroscopic assisted percutaneous screw fixation as good as open reduction and internal fixation for the treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures? // *Foot Ankle Surg*. 2016. Vol. 22, №3. P. 164-169.

64. Ye-ming Wang, Wan-fu Wei Sanders II type calcaneal fractures: a retrospective trial of percutaneous versus operative treatment // *Orthopedic Surgery*. 2015. Vol. 7, №1, P. 31-36.

65. Zhou H.C., Yu T., Ren H.Y., et al. Clinical comparison of extensile lateral approach and sinus tarsi approach combined with medial distraction technique for intra-articular calcaneal fractures // *Orthop Surg*. 2017. Vol. 9, №1. P. 77-85.

References: [1-21]

1. Glukhov D.V., Chelnokov A.N. Zakrytyi vnutrikostnyi osteosintez pyatochnoi kosti [Closed nailing of calcaneus]. *Vestnik travmatologii i ortopedii Urala* [Bulletin of traumatology and orthopedics of the Ural]. 2013. T.7, №1-2. pp. 13-17. [in Russian]

2. Drogin A.R. Taktika khirurgicheskogo lecheniya perelomov pyatochnoi kosti primeneniem metodom chreskostnogo osteosinteza. Diss. kand. med. nauk [Tactics of surgical treatment of calcaneal fractures by the methods of external fixation. Cand dis]. Moskva, 2002, 165 p. [in Russian]

3. Zolotov A.S. Zakrytaya repozitsiya kompressionnogo pereloma pyatochnoi kosti [Closed reduction of compression fracture of calcaneus. N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova* [Bulletin of traumatology and orthopedics named after N.N. Priorov]. 2005. № 4. pp. 29-31.

4. Ilizarov G.A. *Teoriticheskie i klinicheskie aspekty chrezkostnogo osteosinteza s pozitsiei otkrytogo nami obshchebiologicheskikh zakonov* [Theoretical and clinical aspects of external with the position of discovered by us general biological regularities]. Kurgan, 1986. p. 7-12. [in Russian]
5. Islambekov U.S., Khalikov R.A. Diagnostika i lechenie svezhikh perelomov pyatochnoi kosti [Diagnosis and treatment of fresh fractures of the calcaneus]. *Med. Zhurnal Uzbekistana* [Med. Journal of Uzbekistan]. 1990. №3. 20 p. [in Russian]
6. Kalenskii V.O. *Primenenie vnutrikostnogo osteosinteza shtiftami pri lechenii perelomov pyatochnykh kostei*. Diss. kand. med. nauk [The use of nailing in the treatment of calcaneal fractures. Cand.dis.]. Moskva, 2019. 141p. [in Russian]
7. Kaplan A.V. *Zakrytye povrezhdeniya kostei i sustavov* Closed injuries of bones and joints]. Moskva: Meditsina, 1967. p.480-493. [in Russian]
8. Klyuchevskii V.V. *Skeletnoe vytyazhenie* [Skeletal traction.]. Leningrad: Meditsina, 1991.185p. [in Russian]
9. Koryshkov N.A. *Travma stopy* [Injury of foot].– Yaroslavl'-Rybinsk, 2006. pp. 37-68. [in Russian]
10. Kupitman M.E. *Novye sposoby minimal'no-invazivnoi repozitsii i fiksatsii perelomov pyatochnoi kosti tipa 73 V i 73 S*. diss. kand. med. nauk [New methods of minimally invasive reduction and fixation of types 73B and 73C calcaneal fractures. Cand.dis.]. Ufa, 2014, 124 p. [in Russian]
11. Maslov V.V. *Diagnostika i lechenie perelomov pyatochnoi kosti*. diss. kand. med. Nauk [Diagnosis and treatment of fractures of the calcaneus. Cand.dis]. Ivanovo, 2006. 144p. [in Russian]
12. Miroshnikova E.A. *Lechenie bol'nykh s otdalennymi posledstviyami perelomov pyatochnoi kosti*. Diss. kand. med. nauk [Treatment of patients with long term consequences of calcaneal fractures. Cand.dis.], Moskva, 2009. 160 p. [in Russian]
13. Nikitin G.M. *Lechenie perelomov pyatochnoi kosti*. Diss. kand. med. nauk. [Treatment of fractures of the calcaneus. Cand.dis.] Minsk, 1977. [in Russian]
14. Pakhomov I.A. *Khirurgicheskaya taktika i organizatsiya spetsializirovannoi pomoshchi patsientam s ortopedicheskoi patologiei stopy s golenostopnogo sustava*. Diss. dokt. med. nauk. [Surgical tactics and organization of specialized aid to the patients with orthopaedic pathology of foot and ankle joint. Cand.dis.]. Novosibirsk, 2012. 255p. [in Russian]
15. Podsonnyi A.A. *Maloinvazivnyi chreskostzhnyi osteosintez kanyulirovannymi vintami perelomov pyatochnoi kosti*. Diss. kand. med. nauk [Less invasive fixation of calcaneal fractures by cannulated screws. Cand.dis.]. Novosibirsk, 2015. 250p. [in Russian]
16. Sokolov V.A., Fedosov A.N. *Osobennosti lecheniya povrezhdenii zadnego otdela stopy n postradavshikh s politravmoi* [Peculiarities of treatment of hindfoot injuries in the politramatised patients]. *Vestnik travmatologii, ortopedii im. N.N. Priorova* [Bulletin of traumatology and orthopedics named after N.N. Priorov]. 2008. №1. pp.7-11. [in Russian]
17. Solomin Yu.M. *Chreskostnyi osteosintez pri povrezhdeniyakh pyatochnoi kosti* [External fixation in calcaneal injurie]. *Rukovodstvo dlya vrachei «Traumatologiya i ortopediya»* [Manual for doctors «Traumatology and ortopaedics»]. SPB «Gippokrat». 2006. T. 3. pp. 681-683. [in Russian]
18. Telitsyn P.N. *Khirurgicheskoe lechenie vnutrisustavnykh kompressionnykh oskol'chatykh perelomov pyatochnoi kosti*. diss. kand. med. nauk [Surgical treatment of intraarticular compression comminuted fractures of calcaneus. Cand.dis. Khabarovsk, 2005, 95 pp. [in Russian]
19. Khalilov R.A. *Kompleksnoe khirurgicheskoe lechenie perelomov pyatochnoi kosti*. diss. kand. Med [Complex surgical treatment of calcaneal fractures]. Cand.dis. Sankt-Peterburg, 2014. 172 p. [in Russian]
20. Cherkas-Zade D.I., Kamenov Yu.F. *Khirurgiya stopy* [Surgery of foot]. – Moskva: Meditsina, 1995. 54 p. [in Russian]
21. Shved S.I., Sysenko Yu.M., Shipov V.G. *Sposob lecheniya vnutrisustavnykh kompressionnykh perelomov pyatochnoi kosti* [Method of treatment of intraarticular compression calcaneal fractures. *Genius of Ortopaedics*]. *Genii Ortopedii* [Genius of Ortopaedics]. 1997. №4. pp. 51-53. [in Russian]

Контактная информация:

Жанаспаев Тимур Маратович – PhD докторант 2 года обучения по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

ORCID 0000-0001-5752-6044

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Ш. Калдаякова 1 кв 45,

E-mail: timurzhanaspayev@gmail.com

Телефон: +7 775 098 06 08

Received: 05 April 2022 / Accepted: 17 September 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.024

UDC 616-002.9

FEATURES OF THE PATHOLOGY DEVELOPMENT OF HUMAN DEMODICOSIS. REVIEW

Marina N. Lemishenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-6596-2305>

Zaituna A. Khismetova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Zhibek R. Asarbekova², Kassym Zh. Yermekpayev³,

¹ NCJSC "Semey medical university", Semey, Republic of Kazakhstan;

² MU "Pobeda", Semey, Republic of Kazakhstan;

³ NCJSC « Semey medical university», resident, Semey, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Relevance. Demodex is the most common parasite found on humans, and yet little is known about its pathogenicity in relation to the ocular surface. The growing interest in demodex over the past 20 years has expanded our understanding of this tick and its pathogenetic role. Despite the growing interest in demodex in the literature, numerous obstacles remain for future research, so the section of this review is devoted to identifying and proposing for future consideration. The lack of uniformity in terms of terminology, diagnostic methods and approach to the treatment of demodex remains an obstacle to future comparisons of studies. This review summarizes current knowledge about demodex and hopes to offer some recommendations for future directions in the study of demodex in humans.

Search strategy. The study examined full-text publications in English and Russian, which are devoted features of the pathology development of human demodicosis. In the process of searching for literature, the following search engines were used: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar by keywords. The time period was designated 2007-2022. 299 publications were identified on this topic. Of these, 61 publications corresponded to the purpose of our study. Inclusion criteria: Publications of the level of evidence A, B: meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. Exclusion criteria: summary reports, newspaper articles and personal messages.

Results and conclusions. Papulopustular rosacea and demodexosis are common facial skin diseases that can be difficult to diagnose clinically. In addition to well-known clinical signs such as vascular signs and papules, in our study of patients with known papulopustular rosacea or demodexosis, we have shown that other clinical signs are also often present (inconspicuous follicular scales on the face, dandruff, folliculitis on the scalp, itching of the face or scalp). Therefore, the presence of these signs and symptoms should encourage dermatologists to conduct further diagnostic tests (for example, the recently described test based on the high density of demodex mites observed in these conditions) to ensure an accurate diagnosis.

Keywords: demodex mite, ocular surface, inflammation.

Резюме

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ ДЕМОДЕКОЗА ЧЕЛОВЕКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Марина Н. Лемешенко¹, <https://orcid.org/0000-0001-6596-2305>

Зайтуна А. Хисметова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Жибек Р. Асарбаева², Касым Ж. Ермекпаев³,

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

² МУ «Победа», г. Семей, г. Семей, Республика Казахстан;

³ НАО «Медицинский университет Семей», резидент, г. Семей, Республика Казахстан.

Актуальность. Демодекс является наиболее распространенным паразитом, встречающимся у людей, и все же мало что известно о его патогенности по отношению к глазной поверхности. Растущий интерес к демодексу за последние 20 лет расширил наше понимание этого клеща и его патогенетической роли. Несмотря на растущий интерес к демодексу в литературе, для будущих исследований остаются многочисленные препятствия, поэтому раздел этого обзора посвящен выявлению и предложению для дальнейшего рассмотрения. Отсутствие единообразия с точки зрения терминологии, методов диагностики и подхода к лечению демодекса остается препятствием для будущих сравнений исследований. Этот обзор обобщает современные знания о демодексе и надеется предложить некоторые рекомендации для будущих направлений в изучении демодекса у людей.

Стратегия поиска. В исследовании изучены полнотекстовые публикации на английском и русском языках, которые посвящены особенностям развития патогенеза демодекоза человека. В процессе поиска литературы использованы следующие поисковые системы: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar по ключевым

словам. Временной период был обозначен 2007-2022 годами. По данной теме выявлено 299 публикаций. Из них цели нашего исследования соответствовало 61 публикаций. *Критерии включения:* Публикации уровня доказательности А, В: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения.

Результаты и выводы. Папулопустулезная розацеа и демодекоз являются распространенными заболеваниями кожи лица, которые трудно диагностировать клинически. В дополнение к хорошо известным клиническим признакам, таким как сосудистые признаки и папулы, в нашем исследовании пациентов с известной папулопустулезной розацеа или демодекозом мы показали, что часто присутствуют и другие клинические признаки (незаметные фолликулярные чешуйки на лице, перхоть, фолликулит на коже головы, зуд лица или кожи головы). Следовательно, наличие этих признаков и симптомов должно побудить дерматологов провести дальнейшие диагностические тесты (например, недавно описанный тест, основанный на высокой плотности клещей демодекса, наблюдаемых в этих условиях), чтобы обеспечить точный диагноз.

Ключевые слова: клещ демодекс, глазная поверхность, воспаление.

Түйіндеме

АДАМ ДЕМОДЕКОЗЫ ПАТОЛОГИЯСЫНЫҢ ДАМУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Марина Н. Лемишенко¹, <https://orcid.org/0000-0001-6596-2305>

Зайтуна А. Хисметова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Жибек Р. Асарбаева², Касым Ж. Ермекпаев³,

¹ КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² "Победа" ММ, Семей, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ КеАҚ «Семей медицина университеті», резидент, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Түйін. Демодекс - бұл адамдарда кездесетін ең көп таралған паразит, бірақ оның көз бетіне қатысты патогенділігі туралы аз мәлімет бар. Соңғы 20 жылдағы демодекске деген қызығушылықтың артуы осы кене және оның патогенетикалық рөлі туралы түсінігімізді кеңейтті. Әдебиеттегі демодекске деген қызығушылықтың артуына қарамастан, болашақ зерттеулерге көптеген кедергілер бар, сондықтан осы шолудың бөлімі анықтауға және әрі қарай қарастыруға арналған. Терминология, диагностикалық әдістер және демодексті емдеу тәсілдері тұрғысынан біркелкіліктің болмауы болашақ зерттеулерді салыстыруға кедергі болып қала береді. Бұл шолу демодекс туралы қазіргі заманғы білімді жинақтайды және адамдарда демодексті зерттеудің болашақ бағыттары үшін кейбір ұсыныстар ұсынады деп үміттенеді.

Іздеу стратегиясы. Зерттеу адам демодекозының патогенезінің дамуына арналған ағылшын және орыс тілдеріндегі толық мәтінді басылымдарды зерттеді. Әдебиеттерді іздеу барысында келесі іздеу жүйелері қолданылды: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar кілт сөздер. Уақыт кезеңі 2007-2022 жылдармен белгіленді. Осы тақырып бойынша 299 жарияланым анықталды. Олардың ішінде біздің зерттеуіміздің мақсаты 61 басылымға сәйкес келді. *Қосу критерийлері:* А, В дәлелділік деңгейінің жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. *Шығару критерийлері:* қысқаша есептер, газет мақалалары және жеке хабарламалар.

Нәтижелер мен қорытындылар. Папулопустулярлы розацеа және демодекоз-бұл клиникалық диагноз қою қиын бет терісінің жиі кездесетін аурулары. Тамырлы белгілер мен папула сияқты белгілі клиникалық белгілерден басқа, белгілі папулопустулярлы розацеа немесе демодекозы бар пациенттерді зерттеуде біз басқа клиникалық белгілердің жиі кездесетінін көрсеттік (бетіндегі көрінбейтін фолликулалық таразылар, қайызғақ, бас терісіндегі фолликулит, бет немесе бас терісінің қышуы). Сондықтан, осы белгілердің болуы дәл диагнозды қамтамасыз ету үшін дерматологтарды қосымша диагностикалық сынақтарға итермелеуі керек (мысалы, осы жағдайларда байқалған демодекс кенелерінің жоғары тығыздығына негізделген жақында сипатталған тест).

Түйінді сөздер: демодекс кенесі, көз беті, қабыну.

Библиографическая ссылка:

Lemishenko M.N., Khismetova Z.A., Asarbakova Zh.R., Yermekpayev K.Zh. Features of the pathology development of human demodicosis. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 196-202. doi 10.34689/SH.2022.24.5.024

Лемишенко М.Н., Хисметова З.А., Асарбаева Ж.Р., Ермекпаев К.Ж. Особенности развития патологии демодекоза человека. Обзор литературы // *Наука и Здоровье*. 2022. 5(Т.24). С. 196-202. doi 10.34689/SH.2022.24.5.024

Лемишенко М.Н., Хисметова З.А., Асарбаева Ж.Р., Ермекпаев К.Ж. Адам демодекозы патологиясының даму ерекшеліктері. Әдебиеттік шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 5 (Т.24). Б. 196-202. doi10.34689/SH.2022.24.5.024

Introduction

Demodex, a genus of small parasitic mites infecting mammals, was first identified in 1841, but only recently attracted the attention of clinicians, including ophthalmologists, dermatologists and other specialists. Among the various types of mites, *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* are the only two that affect human skin. Because the eye is surrounded by protruding body parts such as the nose, eyebrow and cheek, it is not as accessible for daily hygiene as the rest of the body. Therefore, after infection with demodex occurs on the skin of the face, it is likely to spread and grow in the eye, which will lead to ocular demodocosis [34]. The morphology and habitats of the two demodex mites are different. The larger, *D. folliculorum*, about 0.3–0.4 mm long, is collected as a group in the hair follicle, while the smaller, *D. brevis*, about 0.2–0.3 mm long, is located separately in the sebaceous gland [8, 34]. Therefore, when sampling eyelashes, the probability of detecting *D. folliculorum* is much higher than the probability of detecting *D. brevis* in the general population and in patients with blepharitis [33]. The lifespan of demodex mites is about 3–4 weeks from the egg stage to the adult stage. Females can live another 5 days after oviposition [36].

The incidence of demodocosis infection increases with age, observed in 84% of the population aged 60 years and 100% of the population aged over 70 years. There are some risk factors that may predispose patients to the development of demodocosis of the eyes, such as rosacea, skin phototype, exposure to sunlight, alcohol consumption, smoking, stress, hot drinks, spicy food, sudden changes in temperature, and systemic immune status [28].

In the dermatology literature, demodex mites have been proposed as the causes of some skin diseases, such as follicular pityriasis, perioral dermatitis, rashes similar to scabies, facial pigmentation, rashes on bald scalp, demodocosis gravis and even basal cell carcinoma. In addition to skin diseases, ocular demodocosis is associated with a number of diseases of the external eyes, such as eyelash loss, improper alignment of eyelashes, blepharitis, conjunctivitis and blepharoconjunctivitis [15, 29–31, 34]. Interestingly, demodocosis was also associated with pterygium, meibomian gland dysfunction (MGD), vision-threatening keratitis, and basal cell carcinoma of the eyelid [19, 23].

Search strategy. The study examined full-text publications in English and Russian, which are devoted features of the pathology development of human demodocosis. In the process of searching for literature, the following search engines were used: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar by keywords. The time period was designated 2007–2022. 299 publications were identified on this topic. Of these, 61 publications corresponded to the purpose of our study.

Results and discussion

Pathogenesis

The pathogenesis of demodex mites has been discussed for a long time [27]. This is partly due to the fact that demodocosis has a high prevalence depending on age and is often found on the skin of asymptomatic people. In the eye, a similar debate has been raised regarding blepharitis. It is assumed that demodex mites become

pathogenic when they multiply and cause or worsen ocular symptoms and changes in the edge of the eyelid. However, none of the previous studies has convincingly demonstrated whether a minimum number of ticks should be present for symptoms to appear. Since humans are the sole host of demodex mites, no animal model of ocular demodocosis has been successfully created. A prospective cohort or controlled study on young patients in whom demodocosis infection is considered rare would confirm their pathogenic role in demodocosis. A possible causal relationship between demodex infection and eye inflammation can be further confirmed if the inflammation passes after tick-killing therapy [12].

The probable mechanism of action in case of demodex infection includes causing direct damage, acting as a bacterial carrier and inducing hypersensitivity. Firstly, demodex mites, especially *D. folliculorum*, absorb epithelial cells of the hair follicle, which leads to the expansion of the follicle. Microabrasions caused by tick claws additionally cause epithelial hyperplasia and reactive hyperkeratinization [3]. Meanwhile, *D. brevis* usually penetrates deep into the meibomian glands. In addition to mechanically blocking the openings of the meibomian glands, its chitinous exoskeleton can act as a foreign body and cause granulomatous reactions. Thus, demodex mites can be a potential cause of chalasia and MGD [15]. Secondly, demodex mites carry associated bacteria such as streptococci and staphylococci on their surface, as well as *Bacillus oleronius* inside their abdomen [3, 30]. Thirdly, proteins inside ticks and their debris or waste can cause inflammatory reactions of the host through delayed hypersensitivity or innate immune responses [3].

Demodex and eye disease

Although demodex infection manifests itself with almost no symptoms, there are concomitant diseases that have been associated with its presence, such as blepharitis [54, 61], meibomian gland dysfunction (MGD) [32, 35], keratitis, blepharokeratoconjunctivitis [59], chalazion [33], dry eye [2], and pterygium [55]. The risk of demodex in patients with blepharitis is 2.5 times, while the risk in patients with rosacea is three times higher than in the general population [25]. Demodocosis can also contribute to general inflammation of the ocular surface, including blepharitis, MGD and keratitis. Elevated levels of cytokines, chemokines and other biomarkers of inflammation are significantly reduced after the start of therapy. Tear cytokines, in particular interleukin-17, which plays an important role in inflammation of the ocular surface and the edge of the eyelid, positively correlate with demodocosis [26]. Demodex mite has also been implemented as a potential carrier of bacteria transferred to its surface, transporting streptococci and staphylococci, which can cause further inflammatory reactions of surrounding tissues. In addition, since the male demodex has no anus, the digested material remains in the intestine and penetrates into the surrounding tissues at the end of its life cycle [43, 57]. *Bacillus oleronius*, a bacterium isolated from the gut of *D. folliculorum*, produces antigens capable of provoking an immune response [16, 25, 30, 44]. Demodocosis in skin lesions, especially the face, is well documented in dermatology [20, 50]. It is well established that a strong correlation exists between acne rosacea and Demodex,

whereby a seven- to eight-fold increased risk of having Demodex in acne rosacea patients exists [60]. As *D. brevis* resides in sebaceous glands, it can be found in many areas of the body including the face, particularly the cheek and nasal-labial folds as well as the meibomian glands of the eyelid, establishing a strong correlation between acne rosacea and MGD [45]. What was not evident, until recently, was the correlation between eyelash and facial demodicosis. A positive correlation between the severity of eyelash infestation by *D. folliculorum* and facial demodicosis was demonstrated in non-rosacea patients [1]. In addition, the presence of demodex has been shown to affect changes in the microstructure of the meibomian glands (acinar size, severity of fibrosis, reflectivity of the meibum, and more), especially in patients with MGD. As support for the coexistence of dermatological and ocular demodicosis grows, the possibility of joint patient management between ophthalmology and dermatology is likely to become more obvious. Other predisposing factors to demodicosis include immunodeficiency and those suffering from depression. It was also revealed that those who wear contact lenses have a higher number of demodex mites, and this may be a factor in intolerance to contact lenses and subsequent rejection of them. Clinicians should consider Demodex as part of their differential diagnosis when a contact lens user complains of discomfort. Other factors that can affect the immune system and, consequently, predisposition to demodicosis include emotional stress, poor nutrition, poor sleep, ultraviolet phototherapy, skin tumors and concomitant diseases [16].

Diagnosis

The diagnosis of demodicosis is mainly based on clinical evaluation and is confirmed by microscopic detection of demodex mites in epilated eyelashes. Thus, the clinical diagnosis is inaccurate. Symptoms such as blepharitis, blepharoconjunctivitis, rosacea of the eyes, eyelash diseases and chalasia may be suspected of infection with demodex. CD is a reliable diagnostic feature. When examined with a slit lamp, CD has the appearance of hardened exudative secretions around the base of the eyelashes.

Detection of demodex can be easily performed by ophthalmologists or technicians. In short, two eyelashes per CD per eyelid are removed with thin forceps under a slit lamp. Sampling eyelashes with CD is more likely to give good results than random hair removal [24]. Under a light microscope, one drop of saline solution is pipetted to the edge of the cover glass before examination. For those who still have a CD, adding one drop of a solution of fluorescein, peanut butter or 75% alcohol can help the built-in demodex migrate outwards. The biggest question is the maximum number of ticks detected. Since demodex mites can be found in asymptomatic populations, it remains unclear how many eyelashes should be selected and how many mites are capable of causing pathological changes.

Recently, confocal laser scanning microscopy *in vivo* (CLSM) was used to detect demodex infection [49]. Demodex ticks are presented in the form of rounded or long cone-shaped structures with CLSM. However, in most cases it is difficult to distinguish between the two types of demodex mites with CLSM. In addition, the patient's cooperation is extremely necessary.

Diagnosis of demodicosis in children is a difficult task, if not problematic, because of their poor interaction during epilation. CD in children is not as obvious as in adults. In addition, the number of demodexes in children is generally lower than in adult patients, presumably due to the relatively shorter period of infection. Therefore, to establish the diagnosis of demodicosis of the eyes, it may be justified to take a sample of a much larger number of eyelashes in children than is recommended in adults, especially when CD is not manifested. However, given that demodicosis is considered zero or very rare among the general pediatric population, the detection of any number of ticks is of great importance.

Treatment

Demodex mites are resistant to a wide range of antiseptic agents, including 75% alcohol, 10% povidone-iodine and erythromycin [15]. By microscopic observation *in vitro* for 150 minutes, Gao et al. found that *D. folliculorum* can be killed by TTO depending on the dose. TTO not only cleanses the CD from the roots of the eyelashes, but also stimulates the penetration of mites on the skin. In addition to destroying demodex, TTO has antibacterial, antifungal, and anti-inflammatory effects.

Patients with demodicosis of the eyes are recommended to use Cliradex®, which contains TTO as an active component, as an eye scrub twice a day for 3 months to destroy demodex mites. In particular, after washing the face and eyelids with baby shampoo or soap and rinsing with warm water, Cliradex® is applied to the roots of the eyelashes both along the upper and lower edge of the eyelid with closed eyes.

Thus, demodex mites are the most common microscopic ectoparasites found in human skin and eye. Demodex infection is often overlooked in clinical studies of inflammatory diseases of the ocular surface and may be the cause of the ineffectiveness of antibacterial and antiviral treatment. Although its pathogenesis has been discussed for a long time, more and more evidence suggests that demodex infection is a potential cause of inflammation of the ocular surface in blepharitis, blepharoconjunctivitis, MHD, pterygium, chalasia, basal cell carcinoma of the eyelid and keratitis, threatening vision.

Treatment of demodicosis is not aimed at eradication, but rather at reducing the number of ticks to restore the balance of the ecology of the ocular surface [14]. Thus, the role of demodex as a parasite-commensal is still recognized by some authors [9, 42]. A limited number of antiseptics have demonstrated the ability to destroy the tick *in vitro*, including tea tree oil (TTO) [22, 41], cumin and dill oil, sage and peppermint oil and pilocarpine gel. Much attention has been paid to TTO, as it attracts the demodex mite from the eyelash follicle in a dose-dependent way, keep in mind that 100% TTO is excessively irritating to the skin. TTO is obtained from the leaves of the Australian native tree *Melaleuca alternifolia* and contains known ingredients, of which the most common is terpinene-4-ol (T4O), which has a strong demodectic affinity [56]. An increasing number of eyelid hygiene products are available to combat infection with demodex [4, 58], containing either TTO or T4O in various concentrations [6, 38]. Linalool, alcohol, which is the main component of rosewood (*Aniba rosaeodora*) and camphor tree (*Cinamomon camphora*) oils., they have also

been found to have strong antimicrobial properties, including leishmanicidal effects. Eyelid hygiene products containing TTO, T4O, linalool or a combination thereof reduce the survival time of demodex, although the effectiveness of linalool alone requires further study [37]. Although most eyelid cleansers are well tolerated, it has been reported that some of them cause discomfort when applied, from a few seconds to a few minutes [40]. Trial testing of products in the office, combined with patient education, can help curb patient anxiety once at home [48]. Another problem in compliance with treatment recommendations occurs in those patients who do not have symptoms. Combination therapy also reduces the number of ticks. The combination of treatment in the office with 50% TTO with daily homemade eye scrubs TTO112 or eyelid wipes with microblefaroxfoliation in the office (the method of mechanical treatment and exfoliation of the edge of the eyelids) showed effectiveness in reducing the number of mites and eye symptoms. New substances to combat demodex include New Zealand Manuka honey (*Leptospermum scoparium*) containing methylglyoxal (MGO), free of peroxide, with increased resistance to enzymatic inactivation [7]. MGO Manuka Honey has shown comparable effects with 50% TTO in reducing the viability of demodex in vitro [13], and has good tolerability and safety profile as an eye cream formulation, but this has not yet been commercialized. Other emerging substances exhibiting antimicrobial properties include hypochlorous acid [51] and okra-based polysaccharide (*Abelmoschus esculentus*) [47]; however, their demodectic properties have yet to be demonstrated [21]. In most studies, the effectiveness of therapy is measured only on *D. folliculorum*, since ticks are more accessible than *D. brevis*. The effectiveness of therapy is measured as a reduction in the number of ticks or a reduction in survival time, measured as the absence of movement of the legs or mouth. As mentioned earlier, observing the decreasing autofluorescence of propidium iodide dye determines the point of death 11 with greater accuracy and may be more suitable for assessing demodectic activity. Oral medications have also been considered in refractory cases of ocular demodicosis. Oral ivermectin is a broad-spectrum antiparasitic agent that effectively reduces demodex infection [17, 52, 53]. Combination therapy with ivermectin and metronidazole proved to be more effective than ivermectin alone in reducing the number of *D* mites. infection with follicle and gives hope for future therapeutic options for refractory cases. Additional therapy and recommendations may include cleansing the face twice a day, avoiding oil-based cleansers and oily cosmetics, as well as regular exfoliation of the skin to remove dead cells [50]. One study of demodex on the face showed that the use of makeup appears to be protective, as it can prevent the formation of skin follicles and prevent the transmission of ticks. It is also assumed that those who use cosmetics, they can clean their face more often [18]. In case of any concomitant facial abnormalities, it is also recommended to consult a dermatologist. It has been suggested that excessive use of creams/moisturizers should be avoided, as this may be an additional lipid nutrition for demodex. The rejection of lipid-based eye drops during demodicosis infection has not been documented; however, it has been

reported that the survival time of demodex increases with oil-based immersion, for example mineral oil, which is part of several artificial tears and ointments. Further research will be required to confirm this thesis. A recent meta-analysis evaluated the effectiveness of both local and systemic treatments for demodex blepharitis. Although all treatments reduced the number of ticks and reduced symptoms, stratified meta-analysis did not reveal any significant difference between local and systemic treatments [39]. Given the potential side effects of systemic medications, it may be recommended to start treatment with local therapy and reserve systemic options for more complex cases. Intense Pulsed light (IPL) is used for various medical and aesthetic skin diseases [46]. He has shown promising results in the treatment of demodicosis [5, 10], including in patients with rosacea and with eye damage. In one study, during which IPL was performed three times (initially, after 30 and 90 days), the level of elimination of demodex was 55% with IPL for one month and a significant improvement in lacrimation. time, evaluation of the quality of meibum and the Ocular Surface Diseases Index (OSDI) after three months in favor of IPL. At present, the exact mechanism explaining the effect of IPL on Demodex has not yet been fully elucidated; However, it has been suggested that demodex mites may be sensitive to the energy supplied during the IPL and/or the heat generated, which may raise the temperature to critical levels for their destruction. Real-time video recording in vitro IPL showed that the temperature of the microscope slide reaches 49°C with complete immobilization of the tick (retraction and lack of leg movement) within 25 seconds after IPL [11]. This phenomenon requires further clinical investigation.

Conclusion.

Papulopustular rosacea and demodecosis are common facial skin diseases that can be difficult to diagnose clinically. In addition to well-known clinical signs such as vascular signs and papules, in our study of patients with known papulopustular rosacea or demodecosis, we have shown that other clinical signs are also often present (inconspicuous follicular scales on the face, dandruff, folliculitis on the scalp, itching of the face or scalp). Therefore, the presence of these signs and symptoms should encourage dermatologists to conduct further diagnostic tests (for example, the recently described test based on the high density of demodex mites observed in these conditions) to ensure an accurate diagnosis.

Authors' Contributions: All authors were equally involved in the research and writing of this article.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding: There is no financial support and sponsorship.

Publication Information: The results of this study have not been previously published in other journals and are not pending review by other publishers.

References:

1. Aumond S., Bitton E. Palpebral and facial skin infestation by *Demodex folliculorum* // Contact lens & anterior eye: the journal of the British Contact Lens Association. 2020. № 2 (43). C. 115–122.

2. Ayyildiz T., Sezgin F.M. The Effect of Ocular Demodex Colonization on Schirmer test and OSDI Scores in Newly Diagnosed Dry Eye Patients // *Eye & contact lens*. 2020. (46 Suppl 1). C. S39–S41.
3. Bevins C.L., Liu F.T. Rosacea: skin innate immunity gone awry? // *Nature medicine*. 2007. № 8 (13). C. 904–906.
4. Bitton E., Ngo W., Dupont P. Eyelid hygiene products: A scoping review // *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*. 2019. № 6 (42). C. 591–597.
5. Cheng S. et al. Intense Pulsed Light Therapy for Patients with Meibomian Gland Dysfunction and Ocular Demodex Infestation // *Current medical science*. 2019. № 5 (39). C. 800–809.
6. Cheung I. et al. In vitro anti-demodectic effects and terpinen-4-ol content of commercial eyelid cleansers // *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*. 2018. № 6 (41). C. 513–517.
7. Craig J.P. et al. Preclinical development of MGO Manuka Honey microemulsion for blepharitis management // *BMJ open ophthalmology*. 2017. № 1 (1), P.1-12.
8. Elston C.A., Elston D.M. Demodex mites // *Clinics in Dermatology*. 2014. № 6 (32). C. 739–743.
9. Elston D.M. Demodex mites: facts and controversies // *Clinics in dermatology*. 2010. № 5 (28). C. 502–504.
10. Ertaş R. et al. The rapid effect of pulsed dye laser on demodex density of facial skin // *Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology*. 2019. № 3 (21). C. 123–126.
11. Fishman H.A., Periman L.M., Shah A.A. Real-Time Video Microscopy of In Vitro Demodex Death by Intense Pulsed Light // *Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery*. 2020. № 8 (38). C. 472–476.
12. Foley R. et al. Demodex: a skin resident in man and his best friend // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2021. № 1 (35). C. 62–72.
13. Frame K. et al. Comparing the in vitro effects of MGO™ Manuka honey and tea tree oil on ocular Demodex viability // *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*. 2018. № 6 (41). C. 527–530.
14. Fromstein S.R. et al. Demodex blepharitis: clinical perspectives // *Clinical optometry*. 2018. (10). C. 57–63.
15. Gao Y.Y. et al. Clinical treatment of ocular demodocosis by lid scrub with tea tree oil // *Cornea*. 2007. № 2 (26). C. 136–143.
16. Gazi U., Taylan-Ozkan A., Mumcuoglu K.Y. Immune mechanisms in human and canine demodocosis: A review // *Parasite immunology*. 2019. № 12 (41), P.1-7.
17. Holzchuh F.G. et al. Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin // *American journal of ophthalmology*. 2011. № 6 (151), P.1030-1034.
18. Horváth A. et al. Risk factors and prevalence of Demodex mites in young adults // *Acta microbiologica et immunologica Hungarica*. 2011. № 2 (58). C. 145–155.
19. Huang Y. et al. Ocular demodocosis as a risk factor of pterygium recurrence // *Ophthalmology*. 2013. № 7 (120). C. 1341–1347.
20. Jarmuda S. et al. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea // *Journal of medical microbiology*. 2012. № Pt 11 (61). C. 1504–1510.
21. Kabat A.G. In vitro demodocidal activity of commercial lid hygiene products // *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*. 2019. (13). C. 1493–1497.
22. Karakurt Y., Zeyton E. Evaluation of the Efficacy of Tea Tree Oil On the Density of Demodex Mites (Acari: Demodicidae) and Ocular Symptoms In Patients With Demodectic Blepharitis // *The Journal of parasitology*. 2018. № 5 (104). C. 473–478.
23. Kheirkhah A. et al. Corneal manifestations of ocular demodex infestation // *American journal of ophthalmology*. 2007. № 5 (143), P.743-749.
24. Kheirkhah A. et al. Fluorescein dye improves microscopic evaluation and counting of demodex in blepharitis with cylindrical dandruff // *Cornea*. 2007. № 6 (26). C. 697–700.
25. Kim J.H., Chun Y.S., Kim J.C. Clinical and immunological responses in ocular demodocosis // *Journal of Korean medical science*. 2011. № 9 (26). C. 1231–1237.
26. Kim J.T. et al. Tear cytokines and chemokines in patients with Demodex blepharitis // *Cytokine*. 2011. № 1 (53). C. 94–99.
27. Kligman A.M., Christensen M.S. Demodex folliculorum: requirements for understanding its role in human skin disease // *The Journal of investigative dermatology*. 2011. № 1 (131). C. 8–10.
28. Kulac M. et al. Clinical importance of Demodex folliculorum in patients receiving phototherapy // *International journal of dermatology*. 2008. № 1 (47). C. 72–77.
29. Lee S.H. et al. The relationship between demodex and ocular discomfort // *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010. № 6 (51). C. 2906–2911.
30. Li J. et al. Correlation between ocular Demodex infestation and serum immunoreactivity to Bacillus proteins in patients with Facial rosacea // *Ophthalmology*. 2010. № 5 (117).
31. Liang L. et al. Ocular demodocosis as a potential cause of pediatric blepharoconjunctivitis // *Cornea*. 2010. № 12 (29). C. 1386–1391.
32. Liang L. et al. Significant correlation between meibomian gland dysfunction and keratitis in young patients with Demodex brevis infestation // *The British journal of ophthalmology*. 2018. № 8 (102). C. 1098–1102.
33. Liang L., Ding X., Tseng S.C.G. High prevalence of demodex brevis infestation in chalazia // *American journal of ophthalmology*. 2014. № 2 (157), P.1-20.
34. Liu J., Sheha H., Tseng S.C.G. Pathogenic role of Demodex mites in blepharitis // *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2010. № 5 (10). C. 505–510.
35. López-Ponce D. et al. High prevalence of Demodex spp. infestation among patients with posterior blepharitis: correlation with age and cylindrical dandruff // *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2017. № 9 (92). C. 412–418.
36. Luo X. et al. Ocular Demodocosis as a Potential Cause of Ocular Surface Inflammation // *Cornea*. 2017. № Suppl 1 (36 Suppl 1). C. S9–S14.
37. Messaoud R. et al. Improvement in ocular symptoms and signs in patients with Demodex anterior blepharitis using a novel terpinen-4-ol (2.5%) and hyaluronic acid (0.2%) cleansing wipe // *Clinical*

- ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2019. (13). C. 1043–1054.
38. *Murphy O., O'Dwyer V., Lloyd-McKernan A.* The efficacy of tea tree face wash, 1, 2-Octanediol and microblepharoexfoliation in treating Demodex folliculorum blepharitis // Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association. 2018. № 1 (41). C. 77–82.
39. *Navel V. et al.* Efficacy of treatments for Demodex blepharitis: A systematic review and meta-analysis // The ocular surface. 2019. № 4 (17). C. 655–669.
40. *Ngo W., Jones L., Bitton E.* Short-Term Comfort Responses Associated With the Use of Eyelid Cleansing Products to Manage Demodex folliculorum // Eye & contact lens. 2018. (44 Suppl 2). C. S87–S92.
41. *Nicholls S.G. et al.* Demodex treatment in external ocular disease: the outcomes of a Tasmanian case series // International ophthalmology. 2016. № 5 (36). C. 691–696.
42. *Nicholls S.G. et al.* Demodex species in human ocular disease: new clinicopathological aspects // International ophthalmology. 2017. № 1 (37). C. 303–312.
43. *O'Reilly N. et al.* Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation // The British journal of dermatology. 2012. № 4 (166). C. 753–760.
44. *O'Reilly N., Menezes N., Kavanagh K.* Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea // The British journal of dermatology. 2012. № 5 (167). C. 1032–1036.
45. *Palamar M. et al.* Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction with meibography in patients with rosacea // Cornea. 2015. № 5 (34). C. 497–499.
46. *Papageorgiou P. et al.* Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results // The British journal of dermatology. 2008. № 3 (159). C. 628–632.
47. *Petropoulos S. et al.* The chemical composition, nutritional value and antimicrobial properties of Abelmoschus esculentus seeds // Food & function. 2017. № 12 (8). C. 4733–4743.
48. *Qiu T.Y., Yeo S., Tong L.* Satisfaction and convenience of using terpenoid-impregnated eyelid wipes and teaching method in people without blepharitis // Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2018. (12). C. 91–98.
49. *Randon M. et al.* In vivo confocal microscopy as a novel and reliable tool for the diagnosis of Demodex eyelid infestation // The British journal of ophthalmology. 2015. № 3 (99). C. 336–341.
50. *Rather P.A., Hassan I.* Human demodex mite: the versatile mite of dermatological importance // Indian journal of dermatology. 2014. № 1 (59). C. 60–66.
51. *Romanowski E.G. et al.* In Vitro Evaluation of a Hypochlorous Acid Hygiene Solution on Established Biofilms // Eye & contact lens. 2018. № Suppl 2 (44 Suppl 2). C. S187–S191.
52. *Salem D.A.B. et al.* Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of Demodex folliculorum // International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2013. № 5 (17). P.342-347.
53. *Schaller M., Pietschke K.* Successful therapy of ocular rosacea with topical ivermectin // The British journal of dermatology. 2018. № 2 (179). C. 520–521.
54. *Sedzikowska A., Oseka M., Skopinski P.* The impact of age, sex, blepharitis, rosacea and rheumatoid arthritis on Demodex mite infection // Archives of medical science : AMS. 2018. № 2 (14). C. 353–356.
55. *Tarkowski W., Moneta-Wielgoś J., Mlocicki D.* Do Demodex mites play a role in pterygium development? // Medical hypotheses. 2017. (98). C. 6–10.
56. *Tighe S., Gao Y.-Y., Tseng S.C.G.* Terpinen-4-ol is the Most Active Ingredient of Tea Tree Oil to Kill Demodex Mites // Translational vision science & technology. 2013. № 7 (2). C. 2.
57. *Wesolowska M. et al.* Prevalence of Demodex spp. in eyelash follicles in different populations // Archives of medical science : AMS. 2014. № 2 (10). C. 319–324.
58. *Wong K. et al.* The effect of Blephadex™ Eyelid Wipes on Demodex mites, ocular microbiota, bacterial lipase and comfort: a pilot study // Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association. 2019. № 6 (42). C. 652–657.
59. *Wu M. et al.* Evaluation of the ocular surface characteristics and Demodex infestation in paediatric and adult blepharokeratoconjunctivitis // BMC ophthalmology. 2019. № 1 (19), P.2-7.
60. *Zhao Y.E. et al.* Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rosacea // Archives of dermatology. 2010. № 8 (146). C. 896–902.
61. *Zhao Y.E. et al.* Association of blepharitis with Demodex: a meta-analysis // Ophthalmic epidemiology. 2012. № 2 (19). C. 95–102.

Contact information:

Lemishenko Marina Nikolayevna - master's student of the 1st scientific and pedagogical direction in the specialty "Public health", NCJSC "Semey medical university", Semey, Republic of Kazakhstan.

Mailing Address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, Abay st. 103.

E-mail: lemariin@mail.ru

Telephone: +7 (708) 343 48 31

Получена: 23 Июня 2022 / Принята: 27 сентября 2022 / Опубликовано online: 31 октября 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.025

УДК 616.24:578.831.31

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Аяулым Н. Жамакурова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3399-0456>

Дарига С. Смаилова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

Ардак М. Ауезова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5620-1651>

Алмагуль А. Кауышева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5341-3189>

Айжан С. Жолдасбекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

Наталья Е. Глушкова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Максут К. Кульжанов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>

¹ Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Респираторные заболевания являются глобальной медицинской, социальной и экономической проблемой во всем мире. В мире, по расчетам, примерно 300 миллионов больных бронхиальной астмой, что составляет около 10% взрослого населения. По подсчетам, ежегодно в мире фиксируется примерно 460 тыс. случаев смерти от бронхиальной астмы. Также, наиболее важная группа заболеваний, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является третьей по значимости причиной смерти в мире, от которой умерло 3,23 млн человек в 2019 году.

Цель исследования является изучение социальных, поведенческих, а также экономических факторов влияющих на хронические болезни легких путем проведения обзора литературы.

Стратегия поиска. Изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus и Mendeley. *Критерии включения:* Публикации уровня доказательности А, В: мета - анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. *Критерии исключения:* мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

Результаты. При наличии таких факторов риска окружающей среды, как курение, воздействия токсичных химических веществ и загрязнения воздуха, вероятность развития хронических респираторных заболеваний возрастает. Международное эпидемиологическое исследование (CORE) по ХОБЛ, бронхиальной астме и аллергическому риниту в странах СНГ показало, что распространенность ХОБЛ в Казахстане в 17 раз превышает официальные показатели. Кроме того, у взрослых пациентов с бронхиальной астмой риск ХОБЛ в 12 раз выше, чем у пациентов без астмы. Более 80% смертей от хронических болезней легких приходится на страны с низким и средним уровнем дохода

Заключение. Хронические болезни легких являются одними из важнейших проблем в современном здравоохранении. Анализ данных литературы свидетельствуют о важности знания поведенческих, социально-экономических факторов риска потенцирующих развития хронических респираторных заболеваний, таких как хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и некоторые виды пневмонии. Таким образом, первоочередное внимание должно быть уделено мерам, направленным на профилактику возникновения хронических болезней легких за счет коррекции факторов риска у населения и замедление прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, распространенность, факторы риска, экономические затраты.

Abstract

PREVALENCE AND RISK FACTORS OF CHRONIC RESPIRATORY DISEASES: A LITERARY REVIEW

Ayaulym N. Zhamakurova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3399-0456>

Dariga S. Smailova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

Ardak M. Aueyeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-5620-1651>

Almagul A. Kauysheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5341-3189>

Aizhan S. Zholdasbekova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

Natalya E. Glushkova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Maksut K. Kulzhanov¹, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>

¹ Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Respiratory diseases are a global medical, social and economic problem all over the world. It is estimated that there are approximately 300 million patients with bronchial asthma in the world, which is about 10% of the adult population. According to estimates, approximately 460 thousand deaths from bronchial asthma are recorded annually in the world. Also, the most important group of the disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death in the world, from which 3.23 million people died in 2019.

The aim of the study is to study the social, behavioral, as well as economic factors affecting chronic lung diseases through a literary review.

Search strategy. The articles in the public domain were studied using the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus and Mendeley. **Inclusion criteria:** Publications of the level of evidence A, B: meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. **Exclusion criteria:** expert opinion in the form of short messages, advertising articles.

Results. In the presence of environmental risk factors such as smoking, exposure to toxic chemicals and air pollution, the likelihood of developing chronic respiratory disease increases. An international epidemiological study (CORE) on COPD, bronchial asthma and allergic rhinitis in the CIS countries showed that the prevalence of COPD in Kazakhstan is 17 times higher than official figures. In addition, in adult patients with bronchial asthma, the risk of COPD is 12 times higher than in patients without asthma. More than 80% of deaths from chronic lung diseases occur in low- and middle-income countries.

Conclusion. Chronic lung diseases are one of the most important problems in modern healthcare. Analysis of the literature data indicates the importance of knowledge of behavioral, socio-economic risk factors that potentiate the development of chronic respiratory diseases, such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma and some types of pneumonia. Thus, priority attention should be paid to measures aimed at preventing the occurrence of chronic lung diseases by correcting risk factors in the population and slowing the progression of the disease.

Keywords: chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, prevalence, risk factors, economic costs.

Түйіндеме

СОЗЫЛМАЛЫ РЕСПИРАТОРЛЫҚ АУРУЛАРДЫҢ ТАРАЛУЫ ЖӘНЕ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Аялым Н. Жамакурова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3399-0456>

Дарига С. Смаилова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

Ардак М. Ауезова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5620-1651>

Алмагуль А. Кауышева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5341-3189>

Айжан С. Жолдасбекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

Наталья Е. Глушкова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Максут К. Кульжанов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>

¹ Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Тыныс алу аурулары бүкіл әлемде жаһандық медициналық, әлеуметтік және экономикалық проблема болып табылады. Әлемде шамамен 300 миллион бронх демікпесі бар науқастар бар, бұл ересек тұрғындардың шамамен 10% құрайды. Есептеулер бойынша, әлемде жыл сайын бронх демікпесінен шамамен 460 мың өлім тіркеледі. Сондай-ақ, аурудың маңызды тобы, өкпенің созылмалы обструктивті ауруынан (ӨСОА) 2019 жылы 3,23 миллион адам қайтыс болып, әлемдегі өлімнің үшінші себебі ретінде саналуда.

Зерттеудің мақсаты: өкпенің созылмалы ауруларына әсер ететін әлеуметтік, мінез-құлық және экономикалық факторларды әдеби шолу арқылы зерттеу.

Іздеу стратегиясы. PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus және Mendeley сияқты ғылыми жарияланымдардың және мамандандырылған іздеу жүйелерінің деректер базасын пайдалана отырып, көпшілікке қолжетімді, тереңдіктегі мақалалар зерделенді. **Іріктеу критерийлері:** А, В дәлелділік деңгейінің жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. **Ерекшелік критерийлері:** қысқа хабарламалар, жарнамалық мақалалар түріндегі сарапшылардың пікірі.

Нәтижелері. Темекі шегу, улы химикаттардың әсері және ауаның ластануы сияқты экологиялық қауіп факторлары болған кезде созылмалы респираторлық аурулардың пайда болу ықтималдығы артады. ТМД елдерінде ӨСОА, бронх демікпесі және аллергиялық ринит бойынша халықаралық эпидемиологиялық зерттеу (CORE) Қазақстанда ӨСОА таралуы ресми көрсеткіштерден 17 есе жоғары екенін көрсетті. Сонымен қатар, бронх демікпесі бар ересек пациенттерде демікпесі жоқ пациенттерге қарағанда ӨСОА қауіпі 12 есе жоғары. Өкпенің созылмалы ауруынан болатын өлімнің 80% - дан астамы табысы төмен және орташа елдерге келеді.

Қорытынды. Өкпенің созылмалы аурулары қазіргі заманғы денсаулық сақтаудағы маңызды проблемалардың бірі болып табылады. Әдебиет деректерін талдау созылмалы бронхит, өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (ӨСОА), бронх демікпесі және пневмонияның кейбір түрлері сияқты созылмалы респираторлық аурулардың дамуын тудыратын мінез-құлық, әлеуметтік-экономикалық қауіп факторларын білудің маңыздылығын көрсетеді. Осылайша,

халыққа әсер ететін қауіп факторларды түзету және бәсеңдету есебінен өкпенің созылмалы ауруларының пайда болуының алдын алуға бағытталған шараларға бірінші кезекте назар аудару керек.

Түйінді сөздер: созылмалы бронхит, өкпенің созылмалы обструктивті ауруы, бронх демікпесі, таралуы, қауіп факторлары, экономикалық шығындар.

Библиографическая ссылка:

Жамакурова А.Н., Смаилова Д.С., Аuezова А.М., Кауышева А.А., Жолдасбекова А.С., Глушкова Н.Е., Кульжанов М.К. Распространенность и факторы риска хронических респираторных заболеваний: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 203-211. doi 10.34689/SH.2022.24.5.025

Zhamakurova A.N., Smailova D.S., Auyezova A.M., Kauysheva A.A., Zholdasbekova A.S., Glushkova N.E., Kulzhanov M.K. Prevalence and risk factors of chronic respiratory diseases: a literary review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 203-211. doi 10.34689/SH.2022.24.5.025

Жамакурова А.Н., Смаилова Д.С., Аuezова А.М., Кауышева А.А., Жолдасбекова А.С., Глушкова Н.Е., Кульжанов М.К. Созылмалы респираторлық аурулардың таралуы және қауіп факторлары: әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5(Т.24). Б. 203-211. doi 10.34689/SH.2022.24.5.025

Введение

Респираторные заболевания считаются глобальной медицинской, социальной и экономической проблемой в мире. Важной группой заболеваний является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которая связана с распространением и прогрессированием заболевания [1]. ХОБЛ считается третьей по значимости фактором смерти во всем мире, от которой умерло 3,23 млн человек в 2019 году. Более 80% этих смертей приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. В Соединенных Штатах около 24 миллионов человек имеют респираторные заболевания, из них около 16 миллионов страдают от ХОБЛ. Ежегодно от ХОБЛ умирает более 140 тыс. человек по сравнению с 52 193 смертями в 1980 году. С 1980 по 2000 год уровень смертности от ХОБЛ увеличился на 64% и в данный момент эта болезнь является третьей по значимости причиной смерти [10].

Медико-социальная значимость ХОБЛ определена понижением качества жизни больных и увеличением цены пожизненного использования лекарств в системе здравоохранения, дорогостоящей неотложной врачебной помощи, длительной нетрудоспособности и выплат по инвалидности [11]. Расходы на компенсацию убытка здоровью от ХОБЛ в 30–40 раз превосходят таковые на ее профилактику [7].

Бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний легких, которое характеризуется тяжелым глобальным социальным и экономическим бременем. По оценкам, в мире насчитывается около 300 миллионов человек с бронхиальной астмой, что составляет около 10% взрослого населения [12]. За последние 30-40 лет распространенность бронхиальной астмы возросла в некоторых климатических и географических регионах и индустриальных странах [4].

Цель исследования: изучение социальных, поведенческих, а также экономических факторов влияющих на хронические болезни легких путем проведения обзора литературы.

Результаты

Распространенность и факторы риска хронических болезней легких в мире и в Казахстане.

Согласно данным официальной статистики, заболеваемость ХОБЛ в Казахстане составляет от 360 до 500 случаев на 100 000 взрослого населения. По мнению экспертов ВОЗ, этот коэффициент должен быть в 7-9 раз выше, проведено международное эпидемиологическое исследование (CORE) распространения ХОБЛ, бронхиальной астмы и аллергического ринита в странах СНГ. По результатам исследования, распространенность ХОБЛ в Казахстане превышает официальные данные в 17 раз [6].

Распространенность ХОБЛ остается высокой в определенных государствах как Чили - больше 20%, а в кое-каких странах более низкая, а именно в Мексике – в среднем 6%. Причиной этого изменения являются различия в образе жизни и поведении людей. Одно из глобальных исследований (проект BOLD) дало редкую возможность применять стандартизированные опросники и тесты функции легких для оценки распространенности ХОБЛ среди взрослых старше 40 лет в развитых и развивающихся странах [5]. Согласно исследованию BOLD, хроническая обструктивная болезнь легких во 2-й фазе и выше (GOLD 2008) составляет 10,1±4,8% у людей старше 40 лет; среди них 11,8±7,9% у мужчин и 8,5±5,8% у женщин [16].

По глобальным оценкам, показатель распространенности ХОБЛ составил в городах-13,6% и в сельской местности-9,7% в 2010 году, в общей сумме более 230 миллионов человек. К 2010 году это заболевание стало третьей причиной смерти в мире, и большинство зарегистрированных случаев смерти произошло в странах с низким и средним уровнем дохода. Кроме того, ХОБЛ часто приводит к инвалидности. Это заболевание связано с экологическими причинами, курением, респираторными заболеваниями, инфекционными заболеваниями и многими другими причинами. Хотя необходимость ранней диагностики не оспаривается, пациенты с ХОБЛ часто обращаются к врачам, уже находясь на поздних стадиях заболевания. По данным Европейского респираторного общества (European Respiratory Society), только в 25% случаев диагноз ставится в начальной стадии [5].

С первой половины 2013 года и до конца 2015 года, эксперты Украины, Казахстана и Азербайджана провели базовое исследование CORE (хроническая обструктивная болезнь легких в странах СНГ) в мегаполисах, таких как Киев, Алматы и Баку. Цель исследования состояла в том, чтобы оценить распространенность хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы и аллергического ринита в некоторых странах СНГ, чтобы получить четкую эпидемиологическую картину заболеваемости. Результаты исследования были опубликованы в журнале «*BMC Pulmonary Medicine*» 30 января 2018 года.

В исследовании приняли участие лица в возрасте от 18 лет, проживавшие в надлежащем населенном пункте за последние 10 лет и предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании. Участники, у которых есть какие-либо противопоказания к спирометрии или нет результатов этого исследования, ранее определенная гиперчувствительность к бронходилататорам, а также те, кто не может быть оценен из-за употребления алкоголя, курения и хронической обструктивной болезни легких (тест оценки ХОБЛ) и Опросник респираторных симптомов Американского торакального общества (*American Thoracic Society Respiratory Symptoms Questionnaire*), были исключены.

В общей сложности в исследование было включено 2842 взрослых участника (964 - Украина, 945 - Казахстан и 933 - Азербайджан). В трех странах большинство респондентов составляли женщины: 58,2% в Украине, 63,2% в Казахстане и 58,3% в Азербайджане. Средний возраст респондентов был немного выше 40 лет.

Согласно результатам анкетирования, распространенность ХОБЛ в Казахстане составляет 13,8 случая на 1000 человек, в Украине - 10,4 случая на 1000 человек, а в Азербайджане - 4,3 случая на 1000 человек. По оценкам предыдущих диагнозов, распространенность этого заболевания, оцененная с помощью спирометрии в течение периода исследования, была значительно выше среди представителей всех стран-участниц: в Украине было 31,9 случая на 1000 человек, в Казахстане - 66,7 случая на 1000 человек, а в Азербайджане - 37,5 случая на 1000 человек. По сравнению с более молодыми возрастными группами, более высокая распространенность ранее диагностированной ХОБЛ наблюдалась в возрастной группе 65 лет.

Экспериментаторы пришли к выводу, что распространенность ХОБЛ на основании спирометрической диагностики значительно выше, чем та, которая определена на основе опроса, что позволяет предположить, что это заболевание недооценивается в исследуемых странах (Украина, Казахстан и Азербайджан) [33].

В Великобритании исследователи изучили медицинские документы 38 859 пациентов старше 40 лет, у которых была диагностирована ХОБЛ на уровне первичной медико-санитарной помощи, и данные медицинского наблюдения за хронической обструктивной болезнью легких в течение ≥ 3 лет,

которые получали лечение с 1990 по 2009 год. Было установлено, что за 5 лет до постановки диагноза ХОБЛ врачи вовремя не диагностировали заболевание у 32 900 пациентов (85%) [34].

Случаи хронической обструктивной болезни легких у женщин, которым вовремя не поставили диагноз, встречаются чаще, чем у мужчин. Частота рентгенографии грудной клетки ниже за год до постановки диагноза, а частота госпитализации в течение 5 лет до постановки диагноза ХОБЛ выше [9].

В 2019 году факультет медицины и здравоохранения Казахского Национального университета им. аль-Фараби при поддержке Фонда Первого Президента Республики Казахстан – Елбасы провел международную конференцию «*Respiratory Junction Almaty: Where East meets West*», посвященная хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). По оценкам Министерства здравоохранения Республики Казахстан, число больных ХОБЛ в стране составляет не менее 800 000 человек. Хотя эта цифра не согласуется с результатами международных исследований - она сильно занижена. «Результаты первого международного эпидемиологического исследования на территории стран СНГ по распространенности ХОБЛ в 17 раз противоречат с официальными показателями Министерства здравоохранения РК, показывая на примере Алматы высокий уровень заболеваемости населения Казахстана в сопоставлении с прочими странами», — говорится в сообщении пресс-службы PBN Hill+Knowlton Strategies — ведущего международного агентства, занимающегося стратегическими коммуникациями в России, Украине, Казахстане и других стран СНГ [6].

В 2015 году 3,2 млн человек умерли от ХОБЛ во всем мире, что на 11,6% выше по сравнению с 1990 годом. Произошло снижение стандартизованного по возрасту коэффициента смертности на 41,9%, но этому противодействовали рост и старение населения мира. С 1990 по 2015 год распространенность ХОБЛ увеличилась на 44,2%, тогда как стандартизованная по возрасту распространенность снизилась на 14,7 [19].

Распространенность бронхиальной астмы.

По статистическим данным Глобального бремени болезней, в 2019 году 262 млн человек страдали от бронхиальной астмы и 461 000 человек умерли от этого заболевания [22].

По показателям крупномасштабных исследований заболеваемость астмой увеличивается с возрастом. Если рассматривать уровень заболеваемости в соответствии с возрастным индексом, то самый высокий пик вновь выявленной астмы у взрослых приходится на возраст 60–65 лет, что равнозначно 103 случаям на 100 000 населения, и две трети случаев смерти от астмы приходится на людей того же возраста [20].

По подсчетам, ежегодно в мире фиксируется примерно 460 тыс. случаев смерти от бронхиальной астмы. Как и заболеваемость бронхиальной астмой, уровень смертности от астмы имеет немаловажную роль для статистического анализа, отражая состояние борьбы с заболеваниями [23].

В 2015 году астма была самым распространенным хроническим респираторным заболеванием во всем

мире, при этом число случаев ХОБЛ было вдвое выше. Смертность от ХОБЛ была в восемь раз выше, чем от астмы. В 2015 году астма вызвала 1% глобальных DALY [21].

Распространенность бронхиальной астмы у взрослых также оценивается в соответствии с программой ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), одобренной Международным альянсом против туберкулеза и легочных заболеваний, которая проводится в 54 центрах в 22 странах. В этих центрах с помощью анкет было опрошено более 140 000 взрослых в возрасте от 20 до 44 лет. ECRHS показывает огромные географические различия в распространенности респираторных симптомов, бронхиальной астмы и атопической сенсibilизации: распространенность высока в англоязычных странах, и низка в Средиземноморском регионе и Восточной Европе [17].

Распространенность хронического бронхита. В рамках программы «Агентства по охране окружающей среды в области общественного здравоохранения и мониторинга окружающей среды» было проведено несколько исследований, связывающих воздействие загрязнения воздуха с распространенностью хронических респираторных заболеваний. Воздействие оксидов серы изучалось в бассейнах Солт-Лейк-Сити, в районах плавильных заводов Роки-Маунтин, Нью-Йорке и Чикаго. Во всех четырех районах распространенность хронического бронхита была выше в загрязненных районах, чем в чистых [15].

В 2017 году изучались распространенность, бремя и потенциальные факторы риска симптомов хронического бронхита в исследовании «Бремя обструктивного заболевания легких». В участвующих участках были отобраны репрезентативные выборки взрослых людей в возрасте ≥ 40 лет на популяционной основе. Участники заполнили анкеты и спирометрию. Симптомы хронического бронхита были определены как хронический кашель и мокрота в течение большинства дней в течение ≥ 3 месяцев каждый год в течение ≥ 2 лет. Были проанализированы данные 24 855 пациентов из 33 центров в 29 странах. Наблюдались значительные различия в распространенности симптомов, о которых сообщали сами пациенты, соответствующих нашему определению хронического бронхита, в разных местах: от 10,8% в Лексингтоне (Кентукки, США) до 0% в Иле-Ифе (Нигерия) и Блантайре (Малави). Пожилой возраст, низкий уровень образования, курение в настоящее время, воздействие паров на работе, самостоятельный диагноз астмы или рака легких и семейный анамнез хронического заболевания легких были связаны с повышенным риском хронического бронхита [29].

В 2016 году ученые провели метаанализ результатов подходящих исследований для оценки распространенности астмы, ХОБЛ и хронического бронхита в Иране. В международных и иранских базах данных, включая PubMed, Scopus, Web of Science, Irapmedex и базу данных научной информации (SID), проводился поиск популяционных исследований, в которых сообщалось о распространенности астмы и ХОБЛ с 1990 по 2015 годы. Для определения причин неоднородности использовались подгрупповой анализ и

метод мета-регрессии. По результатам метода случайных эффектов общая распространенность астмы когда-либо составляла 4,56% (3,76–5,36%) среди мужчин, а среди женщин - 4,17% (3,42–4,91%). Суммарная распространенность текущей астмы составила 7,95%, а доверительный интервал изменился с 5,85% до 10,06% (мужчины 5,83% (2,75% -8,92%), женщины 9,13% (3,35% -14,94%)). Общая распространенность астмы в Иране меньше, чем во многих других странах, таких как Кувейт, Ливан, Таиланд, Япония, Австралия и Германия, и выше, чем в некоторых других странах, таких как Оман, Пакистан, Южная Корея, Индия, Китай, Тайвань, Индонезия, Испания, Россия и Греция [40].

Факторы риска хронических респираторных заболеваний.

Определение причины риска является необходимым шагом в разработке стратегии профилактики и лечения любого заболевания. Факторы риска ХОБЛ делятся на две группы: экзогенные и эндогенные.

Экзогенные факторы. В настоящее время курение, по-видимому, является основным распространенным и важным фактором риска развития ХОБЛ. По сравнению с некурящими у курильщиков наблюдается увеличение распространенности респираторных симптомов и легочной дисфункции, а также возросла смертность от ХОБЛ [38].

На основании результатов, предложенных Американским торакальным обществом (American Thoracic Society), был сделан вывод, что трудовые вредности являются фактором некоторых симптомов ХОБЛ или случаев нарушения работы легких [41].

В прошлые годы было опубликовано множество работ, показывающих, что загрязнение воздуха в помещениях является важным фактором развития ХОБЛ из-за сжигания биоорганического топлива и отопления плохо вентилируемых жилых домов, особенно для женщин в развивающихся странах. Таким образом, использование женщинами биоорганического топлива для приготовления пищи является причиной высокой распространенности ХОБЛ среди некурящих женщин на Ближнем Востоке, в Азии и Африке [37]. Загрязнение воздуха в помещениях, вызванное сжиганием древесины, угля, навоза животных и растительных остатков, ежегодно убивает 2 миллиона женщин и детей [14].

Эндогенные факторы. Как отмечают некоторые зарубежные ученые, тяжелые респираторные инфекции, перенесенные в детстве, могут привести к снижению функции легких, а респираторные симптомы чаще встречаются во взрослом возрасте. [28].

Когортные исследования показали, что у взрослых больных с бронхиальной астмой риск ХОБЛ в 12 раз выше, чем у больных без астмы, и около у 20% обследованных развились симптомы ХОБЛ [42].

Особенно документированным генетическим фактором риска считается врожденный дефицит α -антитрипсина, который является основным ингибитором сериновых протеиназ в кровотоке по всему организму. Данный дефект встречается редко и чаще всего встречается у лиц из Северной Европы [13].

В Ташкенте в 2020 году 3 000 человек (1400 (46,7%) женщин и 1600 (53,3%) мужчин) из организованного населения в возрасте от 20 до 60 лет, работающих на различных предприятиях Ташкента, были обследованы в соответствии с Современной программой скрининга заболеваний легких.

Согласно результатам исследования, активный пульмонологический скрининг для определения ХОБЛ в организованных группах является разумным, позволив при обследовании 3 000 человек впервые выявить заболевание еще у 198 пациентов к 65 уже известным к моменту скрининга. При наличии таких факторов риска, как курение, воздействие токсичных химических веществ, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, вероятность развития ХОБЛ возрастает [8].

В статье *Тоскала Э. и Кеннеди Д.* было проведено обзор литературы по факторам риска атопической и неатопической астмы, включая факторы риска окружающей среды и генетические исследования у взрослых и детей.

В результате было выявлено несколько факторов риска окружающей среды, повышающих риск развития астмы, таких как воздействие загрязнения воздуха, табачного дыма и профессиональные факторы риска. Кроме того, аллергия, стресс и ожирение повышают риск развития астмы у генетически предрасположенных людей [39].

В 2012 и 2013 годах был проведен опрос в рамках проекта «Здоровье легких коренных народов» с участием 874 человек из 406 семей, расположенных в провинции Саскачеван, Канада. В анкете была собрана информация об индивидуальных и контекстуальных детерминантах здоровья, а также история когда-либо диагностированных ХБ (исходная переменная) из двух сообществ, участвующих в проекте «Здоровье легких коренных народов». По результатам анкетирования, значимыми детерминантами ХБ были: возраст, запах или затхлый запах плесени / плесени в доме, аллергия на домашнюю пыль и индекс массы тела [35].

Проводилось исследование в пяти городах Колумбии, с целью выявить распространенность, недостаточную диагностику и факторы риска хронического бронхита (ХБ) среди населения. Было принято перекрестное исследование с использованием метода вероятностной выборки в пяти городах Колумбии. ХБ определялся как «кашель и отхаркивание в течение трех или более месяцев в году в течение как минимум двух лет подряд». Использовали одномерный χ^2 или t -критерий Стьюдента и логистический регрессионный анализ. В исследование было включено 5539 человек. Распространенность составила 5,5%, недостаточный диагноз - 50,3%, и 33,7% случаев были у некурящих (53,6% у женщин, 16,9% у мужчин, $p < 0,001$). Скорректированные факторы риска: проживание в Боготе, курение в настоящее время, мужчина, возраст ≥ 64 лет, низкий уровень образования, воздействие дыма от древесины в помещении и воздействие паров, газов, пыли и дыма на рабочем месте [24].

Популяционное поперечное обследование было проведено для определения распространенности хронического бронхита и связанных с ним факторов

риска в городских районах (Пелотас) на юге Бразилии. 1053 человека в возрасте 40 лет и старше (90,3% подходящих субъектов) были опрошены с использованием вопросника ATSDLD-78. В результате 12 7% опрошенных субъектов были классифицированы как страдающие хроническим бронхитом. Значительное увеличение относительной вероятности хронического бронхита наблюдалось у мужчин с низким семейным доходом, низким уровнем школьного образования, привычками курения (20 и более сигарет в день), высоким профессиональное воздействие пыли, ненадлежащие жилищные условия, высокий уровень загрязнения воздуха в помещении и респираторные заболевания в детском возрасте. Низкий доход семьи, плохое школьное образование, курение и респираторные заболевания в детском возрасте были в значительной степени связаны с хроническим бронхитом [30].

Как средство повышения качества и эффективности медицинской помощи пациентам с хронической обструктивной болезнью легких, программы управления ХОБЛ получили широкое распространение. Имеются доказательства успешной реализации Программы управления заболеванием (Disease Management Program) при хронических заболеваниях, таких как ХОБЛ, сердечная недостаточность и диабет. Кроме того, были проведены исследования, изучающие эффективность программ специально для лечения ХОБЛ, и эти программы доказали эффективность таких программ [21].

Согласно показателям, в Германии, Финляндии, Канаде и некоторых других странах, реализующих программы управления ХОБЛ, смертность от ХОБЛ была снижена от 9% (Канада) до 16,7% (Финляндия) [36].

Экономические затраты на болезни органов дыхания (БОД). Был проведен систематический обзор литературы публикациям, опубликованным в период с 1 января 2006 года по 14 ноября 2016 года, материалы были взяты из баз данных Embase, MEDLINE и MEDLINE In-Process. Исследования были сгруппированы по типу представленных экономических результатов. По возможности данные также были сгруппированы в соответствии с тяжестью ХОБЛ или историей обострения у пациента. Всего в этот обзор было включено 73 первичных публикации: 66 – об использовании ресурсов здравоохранения, 22 - о прямых затратах и одна - о косвенных затратах. В большинстве исследований (94%) использовались данные из Европы или Северной Америки. Во многих исследованиях были отмечены тенденции к увеличению прямых затрат. Аналогичные тенденции были отмечены в зависимости от степени тяжести ХОБЛ и / или обострения в анамнезе для частоты госпитализаций и посещений первичной медико-санитарной помощи.

По итогам систематического обзора 73 публикации, исследователи сделали вывод, что ХОБЛ от умеренной до очень тяжелой степени представляет собой значительное экономическое бремя для медицинских работников, несмотря на доступность эффективных методов лечения и исчерпывающих руководств по их применению [26].

В цивилизованных странах самые большие расходы системы здравоохранения связаны с обострением хронической обструктивной болезни легких. Подсчитано, что в странах Европейского союза общие прямые затраты на респираторные заболевания составляют около 6% от общего бюджета здравоохранения, в то время как стоимость лечения ХОБЛ достигает 56% от этих затрат. [25].

Большая часть выполненных экспериментов показали, что в зависимости от тяжести и течения заболевания прямые затраты будут увеличиваться. В Испании прямые расходы на каждого пациента с ХОБЛ от постановки диагноза до смерти составляют в среднем 27 500 евро. Среди пациентов с легкой или умеренной обструкцией дыхательных путей они меньше - 9730 евро, по сравнению с пациентами с тяжелой ХОБЛ - 43 785 евро [18].

В Швеции суммарный убыток от ХОБЛ составляет около 650 миллионов евро в год [27], и 30% всех средств используется для 4% пациентов с тяжелой ХОБЛ несмотря на то, что на 83% пациентов с легкими заболеваниями — только 29% из всех средств. Подтверждено, что существенная часть прямых затрат на ХОБЛ связана с осложнением течения заболевания и госпитализацией. Затраты на госпитализацию составляют 40-57% всех прямых затрат для пациентов с ХОБЛ, достигая 63% среди пациентов с серьезными заболеваниями [31].

В Великобритании распределение прямых затрат на лечение пациентов с ХОБЛ выглядит следующим образом: расходы на госпитализацию -54%, лекарства - 16%, кислород - 3%, диагностические мероприятия и тесты - 5% и другие -22%. В 2002 году в Соединенных Штатах прямые затраты на лечение хронической обструктивной болезни легких составили 118 миллиардов долларов США, а косвенные - 114,1 миллиарда долларов США [32].

Согласно результатам анализа, число больных ХОБЛ, зарегистрированных в Российской Федерации, увеличилось на 12,5% в период с 2007 по 2012 год. Стоимость госпитализации больных ХОБЛ в стране составило 47,2 млрд рублей, амбулаторная помощь больным ХОБЛ - 13 млрд рублей, и 1,4 млрд рублей приходилось на вызовы СМП, а прямые государственные расходы на лечение ХОБЛ в Российской Федерации составили 61,6 млрд рублей [3].

В 2016 году экономические затраты БОД в РФ составили 903,9 млрд руб., в том числе 170,3 млрд рублей – ХОБЛ, что эквивалентно 0,2 % ВВП за этот год. В структуре основного ущерба от БОД и ХОБЛ преобладают косвенные потери в экономике, в которой преобладает преждевременная смерть людей трудоспособного возраста [2].

Заключение.

Хронические болезни легких являются одними из важнейших проблем в современном здравоохранении. Анализ данных литературы свидетельствуют о важности знания поведенческих, социально-экономических факторов риска потенцирующих развития хронических респираторных заболеваний, таких как хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и

некоторые виды пневмонии. Поэтому приоритетное внимание следует уделять мерам, направленным на предотвращение возникновения хронических заболеваний легких путем коррекции факторов риска среди населения и замедления прогрессирования заболевания.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Благодарность. Научно-техническая программа «Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан», OR12165486. *ClinicalTrials.gov* ID: NCT05122832.

Литература:

1. Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Шальнова С.А. и др. Эпидемиологические особенности хронических респираторных заболеваний в разных климатикогеографических регионах России // Пульмонология. 2014; (3): 55–61. DOI:10.18093/0869-0189-2014-0-3-55-61.
2. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году // Пульмонология. 2019; 29 (2): 159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166
3. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации // Качественная Клиническая Практика. 2014;(2):51-56. https://www.clinvest.ru/jour/article/view/204?locale=ru_RU (Дата обращения: 20.11.2021)
4. Кучма В.Р. и др. Эпидемиология заболеваний населения, проживающих на экологически неблагоприятных территориях // Экологическая безопасность регионов и рыночные отношения: материалы междунар. конф. – М., 1994. С. 363-368.
5. Мартышин О.О. Хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность, бремя и факторы риска в странах СНГ // Редакция «Украинского медицинского журнала». 2018-04-05. <https://www.umj.com.ua/article/123556/hronicheskaia-obstruktivnaya-bolezn-legkih-rasprostranennost-bremya-i-factory-riska-v-stranah-sng> (Дата обращения: 20.11.2021)
6. Первая международная конференция по пульмонологии // Respiratory Junction Almaty: Where East meets West. 2019. <https://www.kaznu.kz/ru/20215/news/one/16350/> (Дата обращения: 22.11.2021)
7. Пронина Е.Ю. Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. 2011; 4 (3): 18–23.
8. Ташметова Г.Т., Ливерко И.В. Хроническая обструктивная болезнь легких в организованных коллективах // Туберкулез и болезни легких. 2020. 98(6):36-39. <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/1433> (Дата обращения: 28.10.2021)
9. Федорова О.А. Хроническая обструктивная болезнь легких - проблемы несвоевременной диагностики на уровне первичного звена // Украинский медицинский журнал. 2014. 02. 17.

- <https://www.umj.com.ua/article/71391/xronicheskaya-obstruktivnaya-bolezn-legkix-problemy-nesvoevremennoj-diagnostiki-na-urovne-pervichnogo-zvena> (Дата обращения: 28.10.2021)
10. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ВОЗ. 2021. [https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (Дата обращения: 10.11.2021)
11. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. // Пульмонология. 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
12. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы // Пересмотр 2006. пер. с англ. – М.: Атмосфера, 2007. – 107 с.
13. Blanco I., de Serres F.J. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z deficiency alleles of α 1-antitrypsin deficiency in Asia // European Respiratory Journal. 2006 Dec. 28(6):1091-1099. DOI:10.1183/09031936.00029806
14. Chan – Yeung M., Ait-Khaled N., White N. et al. The burden and impact of COPD in Asia and Africa // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2004. Vol. 8, №1. P. 2 – 14.
15. Colome S., Ware J.H., Thibodeau L.A. et al. Chronic respiratory disease // Archives of Environmental Health. 1981 Oct; 41: 255–276. № 3 (27). doi: 10.1289/ehp.8141255
16. Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D., Kuenzli N., Perez-Padilla R., Postma D., Romieu I., Silverman E.K., Balmes J.R. Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir Crit Care Med. 2010 Sep 1;182(5):693-718. doi: 10.1164/rccm.200811-1757TH. PMID: 20802169.
17. Eur Respir J. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) // 1996 Apr. 9(4):687-95. doi: 10.1183/09031936.96.09040687. PMID: 8726932.
18. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries // Lancet. 2005 Jul 9-15;366(9480):104-6. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66845-6.
19. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet Respir Med. 2017 Sep;5(9):691-706. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
20. Gibson P.G., McDonald V.M., Marks G.B. Asthma in older adults // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 803–813.
21. Glasgow R.E., Funnell M.M., Bonomi A.E., et al. Self-management aspects of the improving chronic illness care breakthrough series: implementation with diabetes and heart failure teams // Ann Behav Med. 2002;24:80-7.
22. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet. 2020;396(10258):1204-22. <https://www.thelancet.com/gbd/summaries>. (Дата обращения: 24.11.2021)
23. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2007. <http://www.ginasthma.org>. (last accessed 25 March 2008).
24. Gonzalez-Garcia M. et al. Chronic bronchitis: High prevalence in never smokers and underdiagnosis - A population-based study in Colombia // Chronic Respiratory Disease. 2018. (16).
25. Halbert R.J., Isonaka S., George D. et al. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? // Chest 2003;123(5):1684_92.
26. Iheanacho I., Zhang Sh., King D. et al. Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Literature Review // PubMed. 2020 Feb 26; 15:439-460. DOI: 10.2147/COPD.S234942
27. Jansson S., Andersson F., Borg S. et al. Costs of COPD in Sweden according to disease severity // 2002 Dec;122(6):1994-2002. doi: 10.1378/chest.122.6.1994.
28. Matheson M.C. et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor of chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2005 Aug;60(8):645-51. doi: 10.1136/thx.2004.035170.
29. Mejza F., Gnatiuc L., Buist A. S. et al. Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study // The European respiratory journal. 2017 Nov 22;50(5):1700621. doi: 10.1183/13993003.00621
30. Menezes A.M.B., Victora C.G., Rigatto M. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis in Pelotas, RS, Brazil: A populationbased study // Thorax. 1994 Dec;49(12):1217-21. doi: 10.1136/thx.49.12.1217. PMID: 7878555; PMCID: PMC475326.
31. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study // Chest. 2003 Mar;123(3):784-91. doi: 10.1378/chest.123.3.784. PMID: 12628879.
32. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases // Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. NHLBI Publications and Resources. 2004. Accessed at: http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht_book.htm. (Дата обращения: 20.11.2021)
33. Nugmanova D., Feshchenko Y., Iashyna L., et al. The prevalence, burden and risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease in Commonwealth of Independent States (Ukraine, Kazakhstan and Azerbaijan): results of the CORE study // BMC Pulm Med. 2018. 18(1):26. Published 2018 Jan 30. doi:10.1186/s12890-018-0589-5
34. Osterweil N. COPD: clinicians miss myriad chances to spot it early // Medscape. February 13, 2014. www.medscape.com/viewarticle/820597
35. Pahwa P., Karunanayake C.P., Rennie D.C. et al. Prevalence and associated risk factors of chronic bronchitis in First Nations people // BMC Pulm Med 17. 95 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0432-4>
36. Pradeep Paul George et al. Evaluation of a disease management program for COPD using propensity

matched control group // J Thorac Dis. 2016;8(7):1661–1671. doi:10.21037/jtd.2016.06.05

37. Sethi S., Maloney J. et al. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir Crit Care Med. May 1, 2006. 173(9):991-8. doi: 10.1164.

38. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General // Washington DC: Center for Disease Control and Prevention, 2006. – 44 p. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44324/> (Дата обращения: 24.11.2021)

39. Toskala E., Kennedy D.W. Asthma risk factors // Int Forum Allergy Rhinol. Sep. 5, 2015. Suppl 1: S11-6. doi: 10.1002/alar.21557. PMID: 26335830; PMCID: PMC7159773.

40. Varmaghani M., Farzadfar F. et al. Prevalence of Asthma, COPD, and Chronic Bronchitis in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis // Iran J Allergy Asthma Immunol. 2003 Apr. 15(2):93-104. PMID: 27090362.

41. Viegas S., Faisca V.M., Dias H., Clérigo A., Carolino E., Viegas C. Occupational exposure to poultry dust and effects on the respiratory system in workers // J Toxicol Environ Health A. 2013;76(4-5):230-9. doi: 10.1080/15287394.2013.757199. PMID: 23514065.

42. Vonk J.M., Jongepier H., Panhuysen C.I. et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up // Thorax. 2003 Apr;58(4):322-7. doi: 10.1136/thorax.58.4.322. PMID: 12668795; PMCID: PMC1746641.

References:

1. Gambarjan M.G., Kalinina A.M., Shal'nova S.A. i dr. Epidemiologicheskie osobennosti khronicheskikh respiratornykh zabolevaniv raznykh klimatogeograficheskikh regionakh Rossii [Epidemiological features of chronic respiratory diseases in different climatogeographic regions of Russia]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2014; (3):55–61. DOI:10.18093/0869-0189-2014-0-3-55-61.

2. Koncevaia A.V., Mukaneeva D.K., Balanova Ju.A., Hudjakov M.B., Drapkina O.M. Ekonomicheskii ushherb ot boleznii organov dykhaniya i khronicheskoi obstruktivnoi boleznii legkikh v Rossiiskoi Federatsii v 2016 godu [Economic damage from respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation in 2016]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2019; 29 (2): 159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166

3. Krysanov I.S. Analiz stoimosti khronicheskoi obstruktivnoi boleznii lyogkikh v Rossiiskoi Federatsii [Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation]. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* [Quality Clinical Practice]. 2014;(2):51-56. https://www.clinvest.ru/jour/article/view/204?locale=ru_RU

4. Kuchma V.R. i dr. Epidemiologiya zabolevanii naseleniya, prozhivayushchikh na ekologicheski neblagopoluchnykh territoriyakh [Epidemiology of diseases of

the population living in ecologically unfavorable territories]. *Ekologicheskaya bezopasnost' regionov i rynochnye otnosheniya: materialy mezhdunar. konf.* [Environmental safety of regions and market relations: materials of the international conference]. M., 1994. pp. 363-368.

5. Martyshin O.O. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih: rasprostranennost', breyma i faktory riska v stranakh SNG. [Chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, burden and risk factors in the CIS countries]. *Ukrainskii meditsinskii zhurnal* [Ukrainian Medical Journal]. 2018. № 18(1):26. pp.7-10. <https://www.umj.com.ua/article/123556/hronicheskaya-obstruktivnaya-bolezn-legkih-rasprostranennost-breyma-i-faktory-riska-v-stranah-sng> (acecced: 20.11.2021).

6. *Pervaya mezhdunarodnaya konferentsiya po pul'monologii* [The first International Conference on Pulmonology]. Respiratory Junction Almaty: Where East meets West. 2019. <https://www.kaznu.kz/ru/20215/news/one/16350/> (acecced: 22.11.2021).

7. Pronina E.Ju. Vershina aisberga: epidemiologiya HOBL (obzor literatury) [Tip of the iceberg: epidemiology of COPD (review)]. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* [Bulletin of Modern Clinical Medicine]. 2011; 4 (3): 18–23.

8. Tashmetova G.T., Liverko I.V. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh v organizovannykh kolektivakh [Chronic obstructive pulmonary disease in organized groups]. *Tuberkulez i boleznii legkikh* [Tuberculosis and lung diseases]. 2020;98(6):36-39. <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/1433> (acecced: 28.10.2021).

9. Fedorova O.A. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkiy — problemy nesvoevremennoi diagnostiki na urovne pervichnogo zvena [Chronic obstructive pulmonary disease - problems of late diagnosis at the primary level]. *Ukrainskii meditsinskii zhurnal* [Ukrainian Medical Journal]. 2014. <https://www.umj.com.ua/article/71391/xronicheskaya-obstruktivnaya-bolezn-legkix-problemy-nesvoevremennoj-diagnostiki-na-urovne-pervichnogo-zvena> (acecced: 28.10.2021).

10. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh (HOBL)*. [Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD)]. *VOZ [WHO]*. 2021. [https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (acecced: 10.11.2021).

11. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Ajsanov Z.R. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoi obstruktivnoi boleznii legkikh [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.

12. Chuchalin A.G. *Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noi astmy. Peresmotr 2006*. [Global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma. Revision 2006]. per. s angl. M.: Atmosfera, 2007. 103 p.

Контактная информация:

Жамакурова Аялым Н. - докторант PhD, Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан.

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

E-mail: zhamakurova@mail.ru

Телефон: +7 702 426 75 00

Received: 15 August 2022 / Accepted: 28 September 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.026

UDC 616-083.88- 14.882

COMPARISON OF EMERGENCY MEDICAL SERVICES IN DIFFERENT COUNTRIES. LITERATURE REVIEW

Assylzhan M. Messova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

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

Diana G. Ygiyeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

Galymzhan N. Abilov²,

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

Gulnara B. Batenova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

Arman S. Bayanbaev³,

Ayaulym E. Akhmetova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4593-9404>

Askar S. Serikbaev¹, <https://orcid.org/0000-0002-6077-5065>

Gabdygali Z. Ygiyev⁴,

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

² NCJSC "Social Health Insurance Fund", The Branch in the Abay region, Semey c., Republic of Kazakhstan;

³ RSE on REM "National Coordinating Center for Emergency Assistance", Astana, Republic of Kazakhstan;

⁴ Hospital emergency medical care, Semey c., Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Emergency medical services (EMS) is a well-organized system used to get wounded or ill patients to the hospital. The primary goal of emergency medical services should be to make emergency medical care universally accessible to everyone in need. We give an overview of different system designs, system funding, and training.

The aim of the study is to analyze emergency medical services in different countries.

Material and methods. We searched scientific publications in evidence-based medicine databases (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate). Search keywords: "Emergency medical technician", "medical first responder", "emergency medical services", "emergency healthcare system", and "paramedic". A total 118 sources were found, and 32 articles were chosen for additional examination.

Results and conclusion. The creation of a single interdepartmental classifier of events, incidents, and emergencies as well as the approval of a single response process for all operational and emergency services are required in order to create a single information space (integrated communication platform) for emergency services that will allow for the prompt and efficient exchange of information. Emergency care must be administered by skilled personnel, including traffic officers, firefighters, and drivers, who are often the first on the scene of an accident. The amount of training hours for those without medical degrees should be raised in light of worldwide experience.

Keywords: emergency healthcare system, paramedic, Emergency medical technician

Резюме

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СЛУЖБЫ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ И РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Асылжан М. Месова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

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

Диана Г. Ыгиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

Галымжан Н. Абилов²,

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

Гулнара Б. Батенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

Арман С. Баянбаев³,

Аяулым Е. Ахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4593-9404>

Аскар С. Серикбаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-6077-5065>

Габдыгали Ж. Ыгиев⁴,

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

² НАО «Фонд социального медицинского страхования», Филиал по области Абай,

г. Семей, Республика Казахстан;

³ РГП на ПХВ «Национальный координационный центр экстренной медицины»,

г. Астана, Республика Казахстан;

⁴ КГП на ПХВ «Больница скорой медицинской помощи г. Семей», Республика Казахстан.

Введение Служба неотложной медицинской помощи (EMS) — это хорошо организованная система, используемая для транспортировки раненых или больных пациентов в больницу. Основная цель служб неотложной медицинской помощи должна состоять в том, чтобы сделать неотложную медицинскую помощь доступной для всех, кто в ней нуждается. Мы предоставляем обзор различных систем, системного финансирования и обучения.

Цель исследования - проанализировать службы экстренной медицинской помощи в разных странах.

Материал и методы. Мы провели поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate). Ключевые слова для поиска: «медицинский техник», «парамедик», «скорая медицинская помощь», «неотложная медицинская помощь», «фельдшер». Всего было найдено 118 релевантных источников, и 32 статьи были отобраны для дальнейшего изучения.

Результаты и вывод. В целях создания единого информационного пространства (единой коммуникационной платформы) экстренных служб необходимо создать единую межведомственную классификацию происшествий, происшествий и чрезвычайных ситуаций, а также утвердить единый процесс реагирования для всех аварийно-спасательных служб. Для обеспечения быстрого и эффективного обмена информацией. Неотложная медицинская помощь должна оказываться квалифицированным персоналом, включая спасателей, пожарных и водителей. Объем учебных часов для лиц без медицинского образования следует увеличить с учетом мирового опыта.

Ключевые слова: система неотложной медицинской помощи, парамедик, медицинский техник.

Түйіндеме

ШЕТ ЕЛДЕРДЕГІ ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ШҰҒЫЛ КӨМЕК ҚЫЗМЕТІН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Асылжан М. Месова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

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

Диана Г. Ығиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

Галымжан Н. Абилов²,

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

Гульнара Б. Батенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

Арман С. Баянбаев³,

Аяулым Е. Ахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4593-9404>

Аскар С. Серикбаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-6077-5065>

Габдығали Ж. Ығиев⁴,

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² «Әлеуметтік медициналық сақтандыру қоры» КеАҚ, Абай облысы бойынша филиалы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ «Шұғыл медицина жөніндегі ұлттық үйлестіру орталығы» ШЖҚ РМК, Астана, Қазақстан Республикасы;

⁴ «Семей қаласының жедел жәрдем ауруханасы» ШЖҚ КМК, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе Жедел медициналық қызмет (ЖМҚ) – жараланған немесе науқас науқастарды ауруханаға жеткізу үшін қолданылатын ұйымдастырылған жүйе. Жедел медициналық қызметтің (ЖМҚ) негізгі мақсаты шұғыл медициналық көмекті мұқтаждардың барлығына қолжетімді ету болуы керек. Біз әртүрлі жүйе дизайнына, жүйені қаржыландыруға және оқыту бағдарламаларына шолу жасаймыз.

Зерттеудің мақсаты әртүрлі елдердегі шұғыл медициналық қызметтерді талдау болып табылады.

Материал және әдістер Біз ғылыми жарияланымдарды дәлелді медицина деректер қорынан іздедік (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate). Іздеу кілт сөздері: «жедел медициналық техник», «медициналық алғашқы көмек көрсетуші», «жедел медициналық қызметтер», «жедел медициналық көмек көрсету жүйесі», «фельдшер». Барлығы 118 сәйкес дереккез табылып, қосымша сараптамаға 32 мақала таңдалды.

Нәтижелер және қорытынды Төтенше жағдайлар қызметтері үшін бірыңғай ақпараттық кеңістікті (біріктірілген байланыс платформасын) құру үшін оқиғалардың, оқыс оқиғалардың және төтенше жағдайлардың бірыңғай ведомствоаралық жіктеуінің құру, сондай-ақ барлық жедел және төтенше жағдайлар қызметтері үшін бірыңғай әрекет ету процесін бекіту қажет. Бұл шаралар ақпаратпен жедел және тиімді алмасуға мүмкіндік береді. Төтенше медициналық көмекті білікті қызметкерлер, соның ішінде жол-көлік оқиғасы болған жерде бірінші болып

келетін жол сақшылары, өрт сөндірушілер және жүргізушілер жүргізуі керек. Медициналық дәрежесі жоқ адамдар үшін оқу сағаттарының көлемі әлемдік тәжірибені ескере отырып, ұлғайтылуы керек.

Түйінді сөздер: жедел медициналық көмек жүйесі, парамедик, медициналық техник.

Bibliographic citation:

Messova A.M., Pivina L.M., Ygiyeva D.G., Abilov G.N., Dyussupov A.A., Batenova G.B., Bayanbaev A.S., Akhmetova A.E., Serikbaev A.S., Ygiyev G.Z. Comparison of emergency medical services in different countries. Literature review // *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 212-219. doi 10.34689/SH.2022.24.5.026

Мессова А.М., Пивина Л.М., Ыгијева Д.Г., Абилов Г.Н., Дюсупов А.А., Батенова Г.Б., Баянбаев А.С., Ахметова А.Е., Серикбаев А.С., Ыгијев Г.Ж. Сравнительный анализ службы экстренной медицинской помощи в зарубежных странах и Республике Казахстан. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 5 (Т.24). С. 212-219. doi 10.34689/SH.2022.24.5.026

Мессова А.М., Пивина Л.М., Ыгијева Д.Г., Абилов Г.Н., Дюсупов А.А., Батенова Г.Б., Баянбаев А.С., Ахметова А.Е., Серикбаев А.С., Ыгијев Г.Ж. Шет елдердегі және қазақстан республикасындағы шұғыл көмек қызметін салыстырмалы талдау. Әдебиеттерге шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 5 (Т.24). Б. 212-219. doi 10.34689/SH.2022.24.5.026

Introduction

Two methods have historically been used to practice emergency medicine in the highly developed world. The first is the well-known Anglo-American system, which includes trained emergency departments and a pre-hospital emergency medical service that uses paramedics. The second is the so-called Franco-German system, which has a well-developed pre-hospital emergency physician service but just a basic organization of hospital-based emergency care [4,7,18]. Currently, hospital-based emergency medicine is developing quickly on a global scale [26]. Access to more advanced technology, higher-quality education, and well-organized healthcare systems will improve survival rates. Understanding the components that enable emergency medical service (EMS) systems to achieve the best survival results is essential for understanding the structure and scope of EMS systems.

The aim of our study is to analyze emergency medical services in different countries.

Search strategy

We searched scientific publications in evidence-based medicine databases (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate). The search was also carried out using specialized search engines (GoogleScholar) and electronic scientific libraries (CyberLeninka). Inclusion criteria: studies performed on humans, published in English, Russian, as well as full versions of articles with abstracts published between 2000 and 2021. Exclusion Criteria: Book chapters, dissertations, conference papers, and all studies that did not report the findings of the EMS, that are not published, or that do not have an abstract and full text. Search keywords: "Emergency medical technician", "medical first responder", "emergency medical services", "emergency healthcare system", "paramedic". In total, 118 relevant sources were found, from which 32 publications were selected for further analysis.

Discussion

Two models of emergency medical care have conditionally developed: the Anglo-American, based on "grab and run" and the Franco-German, which agreed on "providing assistance on "the providing assistance at the scene of an accident." No model is better than the other, and the state must decide what suits them best according to

their resources, tasks and resources. However, the final decision must be judged on outcomes that reflect the impact on the health and lives of patients [4,7,10,24,25].

Another way to categorize emergency medical care systems is by the level of service and volume of care provided. They are usually classified as the basic life support (BLS) level and the advanced life support (ALS) level [8,9,15].

Basic Life Support (BLS) is closely related to the "grab and run" philosophy, providing non-invasive basic interventions and rapid transport to a medical facility. Interventions are usually basic and include non-invasive cardiopulmonary resuscitation (CPR), splinting, total immobilization, and access to oxygen. On the other hand, Advanced Life Support (ALS) is more suited to a "help on the spot and stabilize" approach. It includes all BLS procedures with the addition of invasive procedures such as endotracheal intubation, chest decompression, administration of controlled and strong drugs, etc.

A typical "Advanced Life Support System" system functions as a single-type fleet of ambulances that manage emergency care. All vehicles are equipped with qualified ALS personnel. While the multi-layered response system, which uses both BLS and ALS, sends ALS specialists only for the most severe cases, and uses BLS services for non-urgent and scheduled transfers of stable patients. A tiered system has the advantage of resources for acute care of critically ill patients [10,16].

Modern EMS systems have different functions and methods, but they are all similar in one way or another to the main models of EMS systems [15]. The goal of the international EMS system is a consideration model that is prioritized and compromised by cultural, environmental and financial factors for each individual population. Advocating for a single system that fits all is a suspicious approach to a diverse and rapidly changing world [1,2,5,6,9].

Organizing an ambulance service

The management of the impact of emergency medical care mainly takes place at the site of detection or discovery. In Croatia and Lithuania, the service is managed at a convenient level, in Estonia, the Czech Republic, Germany [3,25]. In Turkey, management was also carried out both at the capture and at a convenient level. In Ireland, ambulance

services are managed at capture level, with the exception of the city of Dublin where ambulance services are provided by the Dublin Fire Brigad Type of ownership [3].

Type of ownership

In most countries, both state and private ambulance services are served. In some countries, the ambulance organization fully supports public administration (Croatia, Czech Republic, Latvia, United Kingdom). In Ireland, outside of domestic and outbound, customs and voluntary ambulance services [3]. There are quite a few random ambulance services in Lithuania and Norway. In Kazakhstan, there is mainly a state emergency medical service, which is subordinate to the Ministry of Health. There are separate private ambulances.

Type of organization for the provision of emergency medical care

Most ambulance services in different countries are independent organizations. Ambulances in Belgium and

Germany and in Dublin (Ireland) are part of the fire department, also, in Belgium, the ambulance service can be part of hospitals, as in Estonia and Norway. In Lithuania, some ambulance services may be part of primary health care centres [3]. Private ambulance services in Ireland are independent organizations. In the Kazakhstan ambulance service is an independent organization that reports to the Ministry of Health. The traffic police are subordinate to the Ministry of the Interior, the fire service of the Ministry emergency situations. All of the above services require a single information platform for rapid response in emergency situations.

National regulations and legislation

National regulations exist for ambulance services, with the exception of Croatia, Lithuania and Germany. Forms for such regulations in different countries are present in table 1.

Table 1.

National regulations in different countries [3].

Country	National Law
USA	National Model EMS Clinical Guidelines
Belgium	Law on Emergency Medical Services, except for non Emergency Medical Service ambulance care
Czech Republic	Law on Emergency Medical Services
Estonia	Health Services Organisation Act
Hungary	Health Law
Ireland	A national regulator set-up under statutory instrument
Latvia	Regulations of Cabinet of Ministers Nr.1529, regulation of Cabinet of Ministers Nr.60
The Netherlands	Temporary Ambulance Care Act Emergency Medical Services Regulation
Norway	National law on Emergency Medical Service outside hospitals
Spain	A national law with some regional applications
Turkey	Emergency Medical Services Regulation
United Kingdom	Statutory providers responsible for all emergency (999) calls & Civil Contingencies
Kazakhstan	The general rules for the provision of emergency medical care Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated November 30, 2020 Code of the Republic of Kazakhstan "On the health of the people and the healthcare system" dated September 30, 2019 Rules for the training of persons without medical education (paramedics) for the provision of pre-hospital medical care dated December 2020

Financing

Ambulance services are funded from the state budget, mainly through health insurance (Belgium, Croatia, Czech Republic, Germany, Ireland, Lithuania, the Netherlands, Turkey, UK), in some countries, including through donation accounting (Belgium and Ireland).

In addition, ambulance services in Estonia and Germany are also applicable to paid services. The total budget (2014) of countries for ambulance services ranges from 25 million (Belgium) to 5 Billion Euro (Norway) [3].

In all countries, the ambulance system is financed by various funds. Large proportions arise from the national or regional budget, which consists of reimbursement and compulsory health insurance. Additional resources are: voluntary private insurance, charitable donations or direct patient payments in some countries.

In Kazakhstan, the total budget for EMS in 2021 consisted of 88.6 billion tenge (0.205 billion dollars) and the organization of the provision of ambulances is a fully public administration.

None-emergency level

In most countries, there are different levels for emergency medical care. In Germany, Hungary and the Netherlands there is a difference between intensive care/intensive care unit (ICU) emergency care transport and other transports. In addition, in Germany the level depends on the duration of the route (longer and shorter distances) [25,3]. In Ireland, there are different levels for the transport of emergency medical care for adults, newborns and children. In addition, there is a separate category for transportation between objects (organizations) (in the Czech Republic and Latvia). In the event that the patient is in an emergency, the arrival time in different countries varies from 60 minutes to four hours.

Emergency level

In the case of life-threatening situations, the time of medical care in the most European countries (Czech Republic, Estonia, Germany, Hungary, Ireland, Latvia, Lithuania, the Netherlands, Norway, Spain, Turkey and the UK) is 15 minutes or less, with the exception of the Czech

Republic (20 minutes). In Latvia, the arrival time is set within 8-10 minutes. In Ireland, in case of cardiac arrest, respiratory arrest or other life-threatening situations, it is 8 minutes, in all other cases of serious but not life-threatening events, it is 19 minutes. In Estonia, the arrival time to a state (potentially life-threatening) is a maximum of 20 minutes. For non-critical situations, the arrival time is 30 minutes [3].

In Kazakhstan, the calls received by the dispatcher are divided into 4 (four) categories of urgency in accordance to these rules: 1) call of the 1st (first) category of urgency - a patient's condition that poses an immediate threat to life, requiring immediate medical care; 2) call of the 2nd (second) category of urgency - a patient's condition that poses a potential threat to life without medical assistance; 3) call of the 3rd (third) category of urgency - a patient's condition that poses a potential hazard to health without medical assistance; 4) call of the 4th (fourth) category of urgency - the patient's condition, the appearance of symptoms of a disease or an exacerbation of a chronic disease, without sudden and pronounced diseases of organs and systems, in the absence of detection and likelihood of a disease in a patient. The classification of emergency calls aims to save costs for the health system and improve the ambulance service's ability to respond more quickly to calls that are clinically urgent.

The time of collection of paramedical and specialized (doctors) teams to the place of visiting patients from the moment of the call from the dispatcher of the emergency medical service is: 1 category of urgency - up to ten minutes; Category 2 urgency - up to fifteen minutes; Category 3 urgency - up to thirty minutes; Category 4 urgency - up to sixty minutes. The average time of arrival of the ambulance in Kazakhstan is 13.1 minute, in the city 13.3 minute and in the villages 12.9 minute.

Ambulance staff

There are now three different emergency care models. According to the first model, doctors are part of a team (21 countries). Despite this, the team of paramedics, nurses or specialists work independently. Paramedics providing care work independently. The ratio of machine assistance, staffed by doctors soon - 3:1, in rare countries - 4:1 [3].

According to the second model, first aid specialists are not doctors. This model is used by such countries as Sweden, Norway, the Netherlands, Finland, Great Britain. However, doctors work in a sanitation service or work group. Compliance with monitoring is built like a medical manager. Due to the disease, when the patient's condition becomes more revealed, it goes beyond the scope of the paramedic, the medical manager may be available to call for support [3].

The last model is the smallest. Groups in Ireland are only part of the paramedics' group, in Malta nurses are part of the working group.

Emergency medical care in Kazakhstan is provided by paramedics and specialized (doctor's) teams in accordance with the Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated November 30, 2020y. The paramedics team includes two paramedics and driver. The specialized (medical) team includes doctor, paramedic, driver. In the regional / city stations of the EMS, there are 1,492 mobile ambulance teams in one shift, of which 271 (18.2%) are

specialized (doctors) and 1,221 (81.8%) are paramedics. For 9 months of 2022, 896 brigades operate in city departments, 596 brigades in district departments.

According to the results of the survey data, instrumental diagnostics, the dynamics of the patient's condition on the background or after the therapeutic measures, in accordance with the preliminary diagnosis, reflecting the causes of this condition, the paramedic or physician of the ambulance team takes one of the following decisions: transportation of the patient to a medical organization providing inpatient care; the patient is left at the call site; the patient is left at home (in fact of residence).

One ambulance per 3,000 to 7,000 population in Austria (3,500), USA (3,500) 1 ambulance per 7,000 to 15,000 population: Finland (7,000), Bulgaria (7,500), Canada (12,000), Sweden (11,250), Lithuania (11,700), Estonia (15,000). In Kazakhstan, one ambulance serves over 13,000 population. One ambulance per over 15,000 population is typical for Norway, for Netherlands such rate is 25,000, for UK 19,000, for Turkey 32,600 [3].

The percentage of successful resuscitation

The percentage of successful resuscitation in OECD countries is 75 percent, that is, three out of four patients are saved at the time of clinical death. In Kazakhstan in 2015 this indicator was at the level of one to four, and now it is on average one to two across the country [4]. The number of resuscitations performed by the ambulance / primary care teams in 9 month of 2022, in total 1354 of them the number of cases of successful resuscitation performed by ambulance teams 503. Given the still low rates of successful resuscitation, it is necessary to train the first responders to the scene of an accident, such as traffic police, fire services, to provide emergency care.

EMS system in Kazakhstan

The total number of calls for 9 months of 2022 is 6,189,164. Category 1 - 307,027; Category 2 - 1,703,338; Category 3 - 1,849,527; the number of unsuccessful calls is 2.8% of the total call. Calls per 1,000 population in the reporting period covered 316.4. In the regional / city stations of the EMS, there are 1,492 mobile ambulance teams in one shift, of which 271 (18.2%) are specialized (doctors) and 1,221 (81.8%) are paramedics. For 9 months of 2022, 896 brigades operate in city departments, 596 brigades in district departments. The average time of arrival of the brigade is 13.1 min. in the city 13.3 min., and in the villages 12.9. The share of unsuccessful calls is 2.8% of the total call. The unsuccessful calls of the ambulance and emergency medical team - the departure of the ambulance team, which ended in the failure to provide the patient due to the unreliability of the address of the ambulance team call, or the absence of the patient at the address, or the false departure of the ambulance team. Priority based dispatch systems will help to resolve the problem of unsuccessful calls. The UK emergency ambulance service is reportedly used inappropriately in a number of studies, with numbers ranging from 16% to 52% [11,20,22,29]. While the majority of calls to the London Ambulance Service required a 999 response, 40% of them might have been handled by primary care, psychiatric services, or social services, according to a recent study by Victor et al [29].

Analysis of the training system for emergency medical professionals

Practice of medical care requires compliance with almost practical skills in providing emergency medical care. It is very crucial to receive training in standardized algorithms for determining the level of emergency medical care. At the same time, one of the important issues in the process of training employees of the ambulance service is the continuity of improving and maintaining the level of acquired practical skills in providing emergency medical care.

US Emergency Medicine Training System consist of 4 qualification levels: Emergency Medical Responder (EMR), Emergency Medical Technicians (EMT), Advanced Emergency Medical Technicians (AEMT), Paramedic [27].

Emergency Medical Responder

Emergency Medical Responder personnel provide emergency medical care to critically ill patients, have the knowledge and skills to provide immediate life-saving interventions while awaiting the arrival of additional emergency medical resources. Under medical supervision, emergency medical personnel perform basic interventions with minimal equipment. Individuals applying for an EMR certificate must meet the following requirements: successful completion of a state-approved Emergency Medical Response (EMR) course that meets or exceeds the National Emergency Medical Education Standards for Emergency Medical Response Applicants must have completed the course within the last two years, the course trainer must confirm successful completion of the course on the National Registry website. Possession of a valid CPR-BLS certificate and successful completion of a theory exam and a government-approved practical exam. Training period is 48-60 hours [30].

Emergency Medical Technicians (EMT)

Emergency medical technicians provide pre-hospital emergency medical care and transportation to critical and emergency patients. EMTs have the basic knowledge and skills needed to stabilize and safely transport patients from emergency transfers to life-threatening emergencies. Emergency medical technicians carry out interventions with the help of basic equipment that is in the ambulance. Individuals applying for an EMT certificate must meet the following requirements: successful completion of a state-approved Emergency Medical Response (EMT) course that meets or exceeds National Emergency Medical Education Standards for Emergency Medical Response. Applicants must have completed the course within the last two years, the course trainer must confirm successful completion of the course on the National Registry website. Possession of a valid CPR-BLS certificate with successful completion of a theory exam and a government-approved practical exam. Training period is 150-190 hours [27].

Advanced Emergency Medical Technicians (AEMT)

Emergency medical technicians provide pre-hospital emergency medical care and transportation to critical and emergency patients. EMTs have the basic knowledge and skills needed to stabilize and safely transport patients from emergency transfers to life-threatening emergencies. Emergency medical technicians carry out interventions with the help of basic equipment that is in the ambulance. Training period is 150-250 hours.

Paramedic

A paramedic is an associate member of the ambulance service. Paramedics have the basic knowledge and skills needed to stabilize and safely transport patients, from emergency transfers to life-threatening emergencies. Emergency medical technicians carry out interventions with the help of basic equipment that is in the ambulance.

Paramedic training programs can last anywhere from six months to four years. The associate's degree program lasts two years and is often offered at a community college. Degree programs are the most common, although four-year bachelor's degree programs also exist. Unlike countries such as Canada, the United Kingdom, Australia and New Zealand, in the United States, the minimum period of study is usually two to three years at an accredited college or university for entry-level paramedical education, and is a basic education, however, four years of paramedical education is desirable.

Many paramedical programs in the United States are delivered through technical schools that issue a program completion certificate upon completion. All programs must comply with current National Standards of Education.

Regardless of educational level, all students must meet the same state requirements for certification exams, including National Registry exams, which consist of the Psychomotor Practice Test and Computer Based Testing (CBT).

In addition, most states require paramedics to take continuing education courses and continue their medical education in order to maintain their license or certification. In addition to state examinations and examinations for inclusion in the national certification registry, most paramedics must be certified in pediatrics, pediatric prehospital care, prehospital trauma care, advanced cardiac resuscitation, with certification from organizations such as the American Heart Association and others [27].

Emergency Medicine Training System in Germany

In the German EMS system, paramedics provide the initial stage of pre-hospital emergency care, backed by an on-site emergency physician in life-threatening conditions. Because of this, paramedics must perform a set of advanced life support (ALS) procedures until an emergency physician arrives. The doctor then provides direct medical supervision to the paramedics and other medical personnel present. The paramedic ambulances (without doctors) can manage other (non-life-threatening) emergencies [12].

Paramedic level

German federal legislation regulates and protects two non-physician emergency professions: Rettungsassistent (two-year education, out of date as of the end of 2014) and Notfallsanitäter (three-year education, effective since 2015).

Emergency Medical Technician (EMT) Level

The Rettungsassistent (520 hours of training) and the Rettungshelfer (not standardized, about 240 hours out of the Rettungsassistent curriculum) are lower-level credentials that allow a person to work in EMS. Typically, people in the Rettungshelfer function are the drivers of non-emergency patient transports, with a Rettungsassistent serving as the vehicle's crew commander, depending on the state in which they work. Those in the Rettungsassistent role are frequently the emergency ambulance drivers in the

majority of German states, acting as an assistant to the Rettungsassistent and Notfallsanitäter [28].

Emergency physician (Notarzt)

The notarzt, or Emergency physician, must hold a board certification in emergency medicine, from the State Chamber of Physicians. A minimum year of residency in a critical care medicine-related speciality, additional training in anesthetics and critical care medicine, and passing a board exam are requirements for board certification. Technically, any physician who completes the board certification procedure is eligible for the position.

Once on the scene, the Emergency physician serves as the crew chief, is in charge of all physician-related duties, and gives medical guidance to all subordinate EMS personnel [12,28].

Emergency Medicine Training System in Kazakhstan

According to Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated November 24, 2009 No. 774. "On Approval of the Nomenclature of Medical and Pharmaceutical Specialties" approved specialties for the emergency medical service: with higher medical education - "Ambulance and emergency medical care" and «Paramedic», «General practice paramedic»).

By order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated May 31, 2019 No. KR DSM-89, the list of clinical specialties for training in internship and residency was supplemented with the specialty "Ambulance and emergency medical care". The previous level of education of persons wishing to master the educational residency programs is basic medical education, higher medical education, internship. The residency program in Kazakhstan lasts 3 years. According to the European Society for Emergency Medicine curriculum of emergency medicine includes a 5-year specialty education, three of which are spent in an emergency department [9].

Currently, there are 26 educational institutions in the republic that provide training for paramedics in the specialty 0301000 "General Medicine", classification 0301013 "Paramedic"

Order of the MZRK dated April 14, 2017 No. 165 (hereinafter referred to as Order No. 165) approved Model programs for advanced training and retraining of medical personnel in the specialty "Ambulance and emergency medical care" and "General Medicine (paramedic, general practice paramedic)".

The duration of training for doctors in advanced training cycles is from 54/1 to 216/4 hours (weeks), in certification cycles - 108/2 hours (weeks), in the retraining cycle for specialists with higher medical education in the specialty "General Medicine", "Pediatrics", "General Medicine", "Oriental Medicine" and internship - 864/16 hours (weeks). Training for a paramedic in Kazakhstan ranges from 2 years 10 months to 3 years 10 months.

Training of persons without medical education in the Republic of Kazakhstan.

According to the Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 15, 2020, in our country, first aid can be provided by persons without medical education who have received appropriate training and are trained in first aid skills. The curriculum "Training of

persons without medical education (paramedics)" must undergo theoretical training for at least 18 hours of study and practical training. Training of persons without medical education in first aid skills is carried out once every 3 years. It should be noted that in America people without medical education (medical technicians) are trained from 150-250 hours, in Germany 240-520 hours, while in Kazakhstan training is only 18 hours. Taking into account international experience, the number of hours of training for people without medical education should be increased.

Conclusion. In order to form a single information space (integrated communication platform) for emergency services for the prompt and effective exchange of information, it is necessary to unify the response processes: the creation of a single interdepartmental classifier of events, incidents and emergencies, as well as the approval of a single response process for all operational and emergency services.

It will be easier to handle the issue of dropped calls using priority-based dispatch systems.

The first people to arrive at the site of an accident, such as traffic police, firefighters, and drivers, must be trained to administer emergency care. Taking into account international experience, the number of hours of training for people without medical education should be increased.

Author Disclosures The authors report there are no competing interests to declare

Funding. The study is performed in the frame of the Project AP 14871609 "Optimizing the structure and improving the efficiency of the emergency medicine service in Kazakhstan by conducting training for people without medical education (medical technicians)". Ethical approval details. The study has approval of the Local Ethics Commission of the Semey Medical University on March 16, 2022.

References:

1. Anderson P., Petrino R., Halpern P., Tintinalli J. The globalization of emergency medicine and its importance for public health // Bulletin of the World Health Organization. 2006. Vol. 84. N10. P. 835–9.
2. Anderson P., Suter R., Mulligan T., Bodiwala G., Razzak J., Mock C. International Federation for Emergency Medicine (IFEM) Task Force on Access and Availability of Emergency Care. World Health Assembly Resolution 60.22 and its importance as a health care policy tool for improving emergency care access and availability globally // Annals of Emergency Medicine. 2012. Vol. 60. N1. P. 35–44.
3. Ambulance care in Europe Organization and practices of ambulance services in 14 European countries. Ambulance care in Europe, NIVEL 2015. 46p.
4. Arnold J.L. International emergency medicine and the recent development of emergency medicine worldwide // Ann Emerg Med. 1999. Vol. 33. N1. P. 97-103.
5. Arnold J., Holliman C. Lessons learned from international emergency medicine development // Emergency Medicine Clinics of North America. 2005. Vol. 23. N1. P. 133–47.
6. Alagappan K., Schafermeyer R., Holliman C. et al. International emergency medicine and the role for academic emergency medicine // Academic Emergency Medicine. 2007. Vol. 14. N5. P. 451–6.

7. Becker T., Trehan I., Hayward A. et al. Global emergency medicine: A review of the literature from 2017 // *Academic Emergency Medicine*. 2018. Vol. 25. P. 1287–98.
8. Calvello E., Broccoli M., Risiko N., Theodosis C., et al. Emergency care and health systems: Consensus-based recommendations and future research priorities. // *Academic Emergency Medicine*. 2013. Vol. 20. P. 1278–88.
9. Cameron P., Hobgood C., Mulligan T. Developments in international emergency medicine // *Emergency Medicine Australasia*. 2009. Vol. 21. N5. P. 339–41.
10. Fleischmann T., Fulde G. Emergency medicine in modern Europe // *Emergency Medicine Australasia*. 2007. Vol. 19. P. 300–302.
10. Gardner G.J. The use and abuse of the emergency ambulance service: some of the factors affecting the decision whether to call an emergency ambulance // *Arch Emerg Med*. 1990. Vol. 7. P. 81–9.
11. Hecker N., Domres B.D. The German emergency and disaster medicine and management system-history and present // *Chin J Traumatol*. 2018. Vol. 21. N2. P. 64–72.
12. Holliman C., Kirsch T., Green G., Wolfson G., Tom P. Guidelines for evaluation of international emergency medicine assistance and development projects // *Annals of Emergency Medicine*. 1997. Vol. 30. N6. P. 811–5.
13. Holliman C., VanRooyen M., et al. Planning recommendations for international emergency medicine and out-of-hospital care system development // *Academic Emergency Medicine*. 2000. Vol. 7. N8. P. 911–7.
14. Huecker M.R., Shreffler J., Platt M., O'Brien D., Stanton R., Mulligan T., Thomas J. *Emergency Medicine History and Expansion into the Future: A Narrative Review* // *Western Journal of Emergency Medicine: Integrating Emergency Care with Population Health*. 2022. Vol. 23. N3. P.418-423.
15. Huemer G., Pernerstorfer T., Mauritz W. *Prehospital emergency medicine services in Europe: structure and equipment* // *Eur J Emerg Med*. 1994. Vol. 1.N2. P. 62-8.
16. Huiyi T. A study on prehospital emergency medical service system status in Guangzhou. Hong Kong: University of Hong Kong; 2007. Retrieved from http://dx.doi.org/10.5353/th_b4005216
17. Kirsch T., Holliman C., Hirshon J., Doezema D. The development of international emergency medicine: a role for U.S. emergency physicians and organizations. SAEM International Interest Group // *Academic Emergency Medicine*. 1997. Vol. 4. N10. P. 996–1001.
18. Kobusingye O., Hyder A., Bishai D., Hicks E., Mock C., Joshipura M. Emergency medical systems in low- and middle-income countries: Recommendations for action // *Bulletin of the World Health Organization*. 2005. Vol. 83. N8. P. 626–31.
19. Morris D.L., Cross A.B. Is the emergency ambulance service abused? // *BMJ*. 1980. P. 121–3.
20. Nowacki A., Landes M., Azazh A., Puchalski Ritchie L. A review of published literature on emergency medicine training programs in low- and middle-income countries // *International Journal of Emergency Medicine*. 2013. Vol. 6. N1. P. 16–26.
21. Palazzo F.F., Warner O.J., Harron M. et al. Misuse of the London Ambulance Service: how much and why? // *J Accid Emerg Med*. 1998. Vol. 15. P. 368–70.
22. Razzak J., Kellermann A. Emergency medical care in developing countries: is it worthwhile? // *Bulletin of the World Health Organization*. 2002. Vol. 80. N11. P. 900–5.
23. Roudsari B.S., Nathens A.B., Arreola-Risa C., Cameron P., Civil I., Grigoriou G. et al. Emergency Medical Service (EMS) systems in developed and developing countries // *Injury*. 2007. Vol. 38. N9. P. 1001-1013.
24. Roessler M., Zuzan O. EMS systems in Germany // *Resuscitation*. 2006. Vol. 68. N1. P. 45-49.
25. Sayre M.R., White L.J., Brown L.H., McHenry S.D. National EMS Agenda Writing Team. National EMS Research Agenda // *Prehosp Emerg Care*. 2002. Vol. 6. N3. P. S1-43.
26. Taylor D.M., Jelinek G.A. A comparison of Australasian and United States emergency medicine training programmes // *Emergency Medicine*. 1999. Vol. 11. P. 49-56.
27. Thomas T. Developing and implementing emergency medicine programs globally // *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2005. Vol. 23. N1. P. 177–97.
28. Victor C.R., Peacock J.L., Chazot C. et al. Who calls 999 and why? A survey of the emergency workload of the London Ambulance Service // *J Accid Emerg Med*. 1999. Vol. 16. P. 174–8.
29. Wyatt J.P., Weber J.E. A transatlantic comparison of training in emergency medicine // *J Accid Emerg Med*. 1998. Vol. 15. N3. P. 175-80.
30. Wyatt J.P., Weber J.E. A transatlantic comparison of training in emergency medicine // *J Accid Emerg Med*. 1998. Vol. 15. N3. P. 175-80.

Contact Information

Messova Assylzhan - associated professor, Emergency Department, NCJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan;

Address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey c., Abaya 103.

E-mail: assylzhan2006@mail.ru

Phone: +7 7772138307

Получена: 01 августа 2022 / Принята: 24 октября 2022 / Опубликовано online: 31 октября 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.027

УДК 616.89-008.441-08

АНАЛИЗ СИТУАЦИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ НОВЫХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Гульнара И. Алтынбекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6642-4602>

Мария В. Прилуцкая^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>

Гульмира А. Садвакасова³, <https://orcid.org/0000-0002-4106-5607>

¹ Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы, Республика Казахстан;

² Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан;

³ РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Весь мир обеспокоен ситуацией с потреблением психоактивных веществ молодежью. Больше всех психоактивные вещества (ПАВ) потребляют молодые люди, которые также больше всех страдают от последствий, вызванных употреблением ПАВ, а самым популярным в молодежной среде веществом является каннабис. При этом, необходимо также акцентировать внимание государственных органов относительно возрастного порога наркозависимых лиц, так как именно подростковая, молодежная наркомания наиболее опасна и имеет в последующем губительные последствия. Эпидемиологические сведения о потреблении новых психоактивных веществ (НПВ) в большинстве мировых стран остаются на сегодняшний день фрагментарными и ограниченными. Основываясь на различных эпидемиологических исследованиях, можно говорить о том, что уровень проникновения ПАВ в наркосреду вырос. По мере увеличения числа синтетических каннабимиметиков (SCS) растет количество случаев управления автомобилем транспортом после курения спайсов второго поколения. Силы профессионального сообщества должны быть направлены на изучение НПВ, выработку диагностических критериев острой интоксикации, синдрома зависимости, состояний отмены, связанных с употреблением НПВ, разработку эффективных лечебных подходов и протоколов ведения пациентов.

Ключевые слова: потребление психоактивных веществ, новые психоактивные вещества, молодежная среда, наркосреда, синдром зависимости.

Abstract

ANALYSIS OF THE SITUATION OF CONSUMPTION OF NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Gulnara I. Altynbekova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6642-4602>

Mariya V. Prilutskaya^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>

Gulmira A. Sadvakassova³, <https://orcid.org/0000-0002-4106-5607>

¹ Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan;

² Pavlodar Branch of NCJSC «Semey Medical University», Pavlodar c., Republic of Kazakhstan;

³ Republican scientific and practical center of mental health, Almaty c., Republic of Kazakhstan.

The whole world is concerned about the situation with the use of psychoactive substances by young people. The most psychoactive substances are consumed by young people, who also suffer the most from the medical consequences caused by them, and the most popular substance among young people is cannabis. At the same time, it is also necessary to focus the attention of state bodies regarding the age threshold of drug addicts, since it is adolescent, youth drug addiction that is most dangerous and has disastrous consequences in the future. Epidemiological data on the consumption of new psychoactive substances (NPS) in most of the world's countries remain fragmented and limited today. Based on various epidemiological studies, we can say that the level of penetration of surfactants into the drug environment has increased. As the number of synthetic cannabimimetics (SCS) increases, the number of cases of driving after smoking second-generation spices increases. The forces of the professional community should be directed to the study of NSAIDs, the development of diagnostic criteria for acute intoxication, addiction syndrome, withdrawal states associated with the use of NSAIDs, the development of effective therapeutic approaches and patient management protocols.

Keywords: consumption psychoactive substances, new psychoactive substances, youth environment, drug environment, dependence syndrome.

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ЖАҢА ПСИХОАКТИВТІ ЗАТТАРДЫ ТҰТЫНУ ЖАҒДАЙЫН ТАЛДАУ

Гульнара И. Алтынбекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6642-4602>

Мария В. Прилуцкая^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>

Гульмира А. Сәдуақасова³, <https://orcid.org/0000-0002-4106-5607>

¹ Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² «Семей медицина университеті» КеАҚ ПФ, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы;

³ Республикалық психикалық денсаулық ғылыми-практикалық орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Бүкіл әлем жастардың заттарды тұтыну жағдайына алаңдайды. Ең көп психоактивті заттарды жастар тұтынады, олар да медициналық зардаптарға көбірек ұшырайды, ал жастар арасында ең танымал зат-каннабис. Бұл ретте, сондай-ақ мемлекеттік органдардың назарын нашақорлардың жас шегіне қатысты аудару қажет, өйткені бұл жасөспірімдердің, жастардың нашақорлығы аса қауіпті және кейіннен деструктивті зардаптарға әкеп соғады. Әлемнің көптеген елдерінде жаңа психоактивті заттарды (NSAID) тұтыну туралы эпидемиологиялық мәліметтер бүгінгі күнге дейін үзінді және шектеулі болып қала береді. Әр түрлі эпидемиологиялық зерттеулерге сүйене отырып, баз-ның есірткі ортасына ену деңгейі өсті деп айтуға болады. Саны артқан сайын синтетикалық каннабимиметиктер (SCS) екінші буын спайстарын шегуден кейін автомобиль көлігін басқару жағдайларының саны артып келеді. Кәсіби қоғамдастықтың күштері NSAID-ті зерттеуге, жедел интоксикацияның диагностикалық критерийлерін, тәуелділік синдромын, NSAID-ті қолданумен байланысты тоқтату жағдайларын жасауға, тиімді емдеу тәсілдері мен пациенттерді басқару хаттамаларын жасауға бағытталуы керек.

Түйінді сөздер: психоактивті заттарды тұтыну, жаңа психоактивті заттар, жастар ортасы, есірткі ортасы, тәуелділік синдромы.

Библиографическая ссылка:

Алтынбекова Г.И., Прилуцкая М.В., Садвақасова Г.А. Анализ ситуации потребления новых психоактивных веществ в Республике Казахстан // Наука и Здоровье. 2022. 5 (Т.24). С. 220-225. doi 10.34689/SH.2022.24.5.027

Altynbekova G.I., Prilutskaya M.V., Sadvakassova G.A. Analysis of the situation of consumption of new psychoactive substances in the Republic of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 220-225. doi 10.34689/SH.2022.24.5.027

Алтынбекова Г.И., Прилуцкая М.В., Сәдуақасова Г.А. Қазақстан Республикасында жаңа психоактивті заттарды тұтыну жағдайын талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5 (Т.24). Б. 220-225. doi 10.34689/SH.2022.24.5.027

Введение

Во всем мире растет количество лиц, потребляющих психоактивные вещества. Казахстанская молодежь также вовлечена в нелегальное потребление психоактивных веществ и был отмечен рост потребляющих по итогам национального исследования по потреблению наркотиков среди молодежи Республики Казахстан (ESPAD). Основная цель данного исследования состояла в том, чтобы определить клинические, социально-эпидемиологические причины потребления и распространенность употребления психоактивных веществ (ПАВ) в возрастной группе 13-18 лет. Выявлен достаточный уровень доступности нелегальных ПАВ, рост вовлеченности молодежи в нелегальное потребление ПАВ. При пересчете на население данной возрастной группы, исследователи предположили, что в 2021 году свыше 162 тыс. лиц в возрасте от 18 до 34 лет находились в зоне высокого риска и 27 тыс. имели зависимость от новых психоактивных веществ. Эти данные были озвучены 22 августа 2022 года на заседании Совета по молодежной политике при Президенте Республики Казахстан, где были рассмотрены основные проблемы, связанные с

распространением синтетических наркотиков среди молодежи Казахстана и мерах профилактики.

Большое внимание уделила Министр здравоохранения Республики Казахстан Ажар Гиният тому, что в разрезе потребляемых психоактивных веществ наблюдается четкая тенденция роста числа лиц, зависимых от новых, так называемых «синтетических наркотиков», «...за пять лет данный контингент вырос в 14 раз среди детского и взрослого населения (с 40 пациентов в 2017 году до 587 на 1 июля 2022 года...)» [4].

По данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан, на динамическом наблюдении с диагнозом «Психические поведенческие расстройства» (ППР) вследствие употребления психоактивных веществ состоит 107 898 человек, из них 6245 - молодежь в возрасте от 18 до 29 лет, (2888) 46% которых - вследствие употребления наркотических средств и психотропных веществ.

В Ежегодном докладе за 2021 год Международный комитет по контролю над наркотиками (МККН) выражает обеспокоенность ситуацией с потреблением психоактивных веществ молодежью и ссылается на

выводы, сформулированные во Всемирном докладе о наркотиках за 2019 год, подготовленном Управлением Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности (УНП ООН). Больше всех психоактивные вещества потребляют молодые люди, которые также больше всех страдают от вызванных ими медицинских последствий, а самым популярным в молодежной среде веществом является каннабис. По оценкам УНП ООН, в 2016 году каннабис употребляли 5,6 процента, или 13,8 млн, молодых людей в возрасте 15–16 лет. Эти показатели варьируются по регионам: самые высокие наблюдались в Европе (13,9%), за которой следовали Северная и Южная Америка (11,6%), Океания (11,4%), Африка (6,6%) и Азия (2,7%). Кроме того, согласно опубликованным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) оценочным данным о состоянии здоровья населения мира за 2015 год, если смертность от всех причин в возрастной группе 15–29 лет составила всего 4,8%, то смертность от расстройств на почве потребления наркотиков – 23,1% [13].

Необходимо акцентировать внимание государственных органов относительно возрастного порога наркозависимых лиц, так как именно подростковая, молодежная наркомания наиболее опасна и имеет в последующем губительные последствия. Подростковая и молодежная наркозависимость, как следствие, приводит к падению рождаемости и появлению на свет детей, являющихся инвалидами, которые зачастую не нужны родителям – наркоманам, а также к высокой смертности именно среди молодежи. Доля наркозависимых лиц в возрасте от 14 до 30 лет от общего числа лиц, злоупотребляющих наркотическими средствами и психотропными веществами, составляет 49,2%, а именно 23036 человек, из которых 20423 приходится на возраст от 18 до 30 лет. Следовательно, тема наркомании в обществе остается актуальной, должна подниматься постоянно и находить свое должное решение на государственном уровне.

Эпидемиологические сведения о потреблении новых психоактивных веществ (НПВ) в большинстве мировых стран остаются на сегодняшний день фрагментарными и ограниченными. Данные показывают, что распространенность НПВ среди взрослого населения составляет не более 1% [1]. Только в течение 2013 г. семьдесят один новый ПАВ были включены в отчет EU-EWS одним из государств – членом союза. Во Франции MDPV и 4-MEC вошли в десятку самых покупаемых наркотических веществ в течение 2010–2011 гг. [9].

В 2011 г. в странах ЕС сообщалось через сеть предупреждения злоупотребления наркотическими веществами (DAWN), что 22 904 случая обращений за скорой медицинской помощью были связаны с употреблением «солей для ванн» [11]. 5% европейцев в возрасте от 18 до 25 лет заявили о том, что, хотя бы однажды, но пробовали НПВ. Наибольшее число респондентов отмечается в Великобритании, Ирландии, Латвии, Польше [12].

Основываясь на различных эпидемиологических исследованиях, можно говорить о том, что уровень проникновения новых психоактивных веществ (ПАВ) в

наркосреду вырос. Уровень распространения мефедрона и других «легальных наркотиков» в Северной Ирландии в возрастной группе 15–24 лет составил 6%. Опрос лиц, посещающих ночные гей-клубы в юго-восточной части Лондона, показал, что среди 313 респондентов употребляют НПВ 65,8%, а 63,8% употребляют мефедрон [10]. Опрос британской молодежи, чье основное время отдыха приходится на ночные клубы, показал снижение потребления мефедрона от 19,5% в 2011 г. до 13,8% в 2012 г. К 2012 г. число смертельных случаев вследствие употребления мефедрона достигло 128 человек в странах ЕС [12]. Инъекционный путь потребления синтетических ПАВ в основном преобладает в Австрия, Бельгия, Чехия, Франция, Германия, Ирландия, Польша, Испания, Великобритания. По Российской Федерации, согласно исследованиям *Асадуллина А.Р. и Ахметовой Э.А.*, аналогичные данные отсутствуют, разрозненная статистика по регионам не позволяет составить полное мнение [2].

По мере увеличения числа синтетических каннабимиметиков (SCS) растет количество случаев управления автомобилем транспортом после курения спайсов второго поколения. Наиболее частыми веществами, выявляемыми у водителей, являются UR-144, XLR-11, APINACA, 5F-APINACA, ABPINACA, AB-CHMINACA. При проведении медицинского освидетельствования у водителей были выявлены следующие нарушения: угнетение фотореакций, дизартрия, головокружение, явления выраженной мозжечковой атаксии, когнитивные нарушения различной глубины [8]. При анализе записей на форумах потребителей можно сделать вывод о том, что наиболее популярными методами употребления 4-MEC являются интраназальный и пероральный с частым сочетанием обоих. Многие потребители 4-MEC быстро отказываются от интраназального употребления из-за повреждения слизистой оболочки носовых ходов и развития в дальнейшем хронического ринита.

Асадуллина А.Р. и соавт., указывают на связь популярности НПВ с агрессивной рекламой нелегальных производителей, декларируемых мнимую безопасность по сравнению со ставшими уже классическими наркотиками, легкую доступность через сеть Интернет и мессенджеры, поддерживающие тоннельное шифрование, законодательные бреши, трудности обнаружения в биологических средах при скрининге. Незначительные изменения в формуле уже запрещенных законом первого поколения НПВ обуславливают большие различия в биологической активности, фармакокинетики и возможности лабораторной идентификации новых веществ. Факторами риска для потребителей второго поколения НПВ являются измененная концентрация основного действующего вещества, отсутствие информации об активных веществах, содержащихся в смесях («миксах»), эффективных инструментов для проведения лечебных мероприятий (нет стандартов и протоколов ведения пациентов с отравлениями НПВ как первого, так и второго поколения), приводящие к самоубийству [2].

Самоубийство является серьезной проблемой общественного здравоохранения. Стремительное

появление и распространение новых поколений «дизайнерских» наркотиков предполагает появление новых проблем для системы здравоохранения, одна из которых высокий риск суицида у зависимых от синтетических катинонов. Наибольший риск суицида у зависимых от синтетических катинонов наблюдается в период абстиненции. [2].

Следует признать, что законодательные ограничения, принятые во многих странах мира по отношению к НПВ, отстают на шаг от подпольных производителей. Силы профессионального сообщества должны быть направлены на изучение НПВ, выработку диагностических критериев острой интоксикации, синдрома зависимости, состояний отмены, связанных с употреблением НПВ, разработку эффективных лечебных подходов и протоколов ведения пациентов.

Согласно страновому отчету (Отчет о достигнутом прогрессе – Казахстан. Глобальный мониторинг эпидемии СПИДа - 2020 год), в РК оценочное количество людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, составляет 31 378, и по данным национального мониторинга ВИЧ – инфекция распространена преимущественно среди ключевых групп населения: людей, употребляющих инъекционные наркотики, секс-работников, мужчин, имеющих секс с мужчинами. Распространенность ВИЧ-инфекции в возрастной группе 15-49 лет составляет 0,25% при прогнозе - 0,28%. Распространенность среди ключевых групп населения значительно выше, среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики (ЛУИН) этот показатель составляет 7,9%. Оценочное число ЛУИН в 2019 г. составило 94 600 человек. [5]

Для оценки ситуации злоупотребления психоактивными веществами, согласно действующим нормативно-правовым актам, в РК действует система регистрации больных алкоголизмом и наркоманией, которая включает в себя несколько видов наркологического учёта [3].

Согласно официальной статистике, на начало 2019 года число общего контингента лиц, находящихся под диспансерным и профилактическим наблюдением по поводу психических поведенческих расстройств (ППР), вызванных употреблением ПАВ, составило 125348 человек, в том числе 22748 с зависимостью от наркотиков. В расчёте на 100 тыс. населения этот показатель составил 681,4, при этом наблюдается снижение показателя на 9,5% по сравнению с прошлым отчетным периодом. В целом количество зарегистрированных потребителей наркотиков имеет тенденцию к уменьшению в течение последних пяти лет среди всех зарегистрированных зависимых лиц, включая мужчин и женщин. Максимальное количество зарегистрированных лиц приходится на возраст 30-39 лет.

По данным официальной статистики в республике отмечается снижение первичной заболеваемости ППР, вызванными употреблением наркотических средств и психотропных веществ, с 16,8 на 100 тыс. населения в 2019 году до 13,6 в 2020 г. В разрезе регионов наибольшая выявляемость – в г. Нур-Султан, Жамбылской и Кызылординской областях.

По количеству лиц, состоящих на официальном наркологическом учёте с ППР, вызванными употреблением наркотических средств и психотропных

веществ, так же идет снижение показателя с 22003 (122,0 на 100 тыс. населения) до 20498 человек (109,4 на 100 тыс. населения).

За период с 2016 по 2020 года, согласно официальным статистическим данным, в РК сократилось число общего контингента лиц, находящихся под диспансерным и профилактическим наблюдением по поводу психических поведенческих расстройств (ППР), вызванных употреблением психоактивных веществ (ПАВ) с 872,3 на 100 тыс. населения в 2016 году до 613,6 в 2020 году. В том числе официальные данные за пять лет показывают снижение общего контингента лиц с ППР, вследствие употребления наркотических средств и психотропных веществ в среднем в 1,5 раза (с 153,1 до 102,8 на 100 тыс. населения). Среди несовершеннолетних, в расчёте на 100 тыс. населения наблюдается так же снижение показателя в 3,5 раза – с 14,8 в 2016 году до 4,2 в 2020 году.

При этом в разрезе потребляемых психоактивных веществ четкая тенденция роста числа лиц, зависимых от новых психоактивных веществ, так называемых «синтетических наркотиков». За пять лет данный контингент вырос в 60 раз среди взрослого населения.

В 2019 году оценочная численность лиц, потребляющих наркотики с помощью инъекций, составила 94 600 человек [5], соответственно на наркологическом учёте состоит 18% потребителей инъекционных наркотиков от их оценочного количества. Доля потребителей инъекционных наркотиков в соотношении с численностью населения в возрасте от 15 лет и старше в Республике Казахстан составляет 0,9% [3].

Эпидемиологическое исследование потребления наркотиков среди населения страны, проведенное в 2012 году показало распространённость вовлечения в потребление ПАВ среди организованных групп молодёжи (учащиеся, студенты) [6]. Согласно полученным данным, 15,8% ($\pm 1,9$) учащихся в возрасте 16 лет употребляли в течение жизни какие-либо наркотические вещества. Наибольшая распространённость текущего потребления наркотических веществ и потребления когда-либо в жизни встречается среди молодёжи в возрасте 22 года и среди лиц, мужского пола. При сравнении текущего потребления наркотических веществ среди молодёжи наблюдается тенденция увеличения с возрастом количества лиц, потребляющих каннабис. Количество потребляющих опиаты и экстази остается примерно на одном и том же уровне, потребление ингалянтов, можно предположить, с возрастом снижается.

С декабря 2017 года по июнь 2018 года в РК было проведено Национальное исследование по потреблению наркотиков среди молодежи Республики Казахстан (ESPAD), основной целью которого было определение клинических, социально-эпидемиологических предикторов потребления ПАВ и распространённость употребления ПАВ в возрастной группе 13-18 лет. [4]

В исследовании приняли участие лица мужского и женского пола в возрасте 13–18 лет из числа учащихся среднеобразовательных школ и средне-специальных

учебных заведений (колледжи). Размер выборки составил 9600 человек. Географический охват исследования: 2 города республиканского значения (г. Нур-Султан, Алматы), 14 областных центров, а также город областного подчинения Семей (ВКО).

Высокий уровень осведомленности о ПАВ среди подростков и молодежи. На вопрос «Вы когда-нибудь слышали о следующих психоактивных веществах (ПАВ)?», были получены данные: о героине осведомлены 55,6%, кокаин 44,1%, спайс (43,1%), каннабис (42,3%).

Достаточный уровень доступности нелегальных ПАВ. До 9% респондентов утверждают о возможности достать все перечисленные нелегальные ПАВ в течение 24 часов.

Рост вовлеченности молодежи в нелегальное потребление ПАВ. За последние 30 дней кумулятивно использовали ПАВ 3,3% респондентов, при этом наиболее часто использовались ингалянты, каннабис, героин и группы стимуляторов и галлюциногенов. У 1,6% выявляется зависимость от ПАВ (кроме алкоголя и табака) в виде употребления 40 и более раз за последние 30 дней.

Если провести перерасчет на население данной возрастной группы, можно предположить, что 47 тыс. детей и подростков – в зоне высокого риска, и 23 тыс. имеют зависимых от психоактивных веществ.

Пилотная разведывательная эпидемиологическая оценка наркологической ситуации по потреблению НПВ в Республике Казахстан, проведенная в 2018 году показала, что отмечается значительная интенсификация рынка катинонов (синтетических стимуляторов) и соответственно их употребления. Наибольшая распространённость употребления НПВ наблюдается среди мужчин и в возрастной группе 25-30 лет.

Среди молодежи, которые приняли участие в опросе, 45,6% респондентов указали на то, что они слышали и знают хотя бы одно из новых психоактивных веществ, 6,3% отметили употребление каких-либо синтетических наркотиков в течение жизни и 2,4% имели опыт потребления этих веществ в течение последних 30 дней. По доле случаев употребления новых психоактивных веществ у опрошенных, среди всех регионов РК наибольшая распространённость этих веществ наблюдается в Северо-Казахстанской области и гг. Нур-Султан и Алматы.

Доля госпитализаций по поводу зависимости от НПВ в общем количестве наркологических расстройств за последние три года повысилась примерно в два с половиной раза, достигнув 10% в 2018 году. Лидирующими регионами по количеству госпитализаций по поводу употребления НПВ являются Северо-Казахстанская область, г. Нур-Султан, Алматинская область и г. Алматы.

В настоящее время Республиканский научно-практический центр психического здоровья, при поддержке Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, завершает Клинико-эпидемиологическое исследование распространения новых психоактивных веществ в Казахстане. Результатами исследования стали оценка осведомленности и особенностей употребления НПВ

среди молодежи 18-34 лет, а также анализ клинико-эпидемиологических характеристик злоупотребления НПВ в Республике Казахстан.

Предварительная оценка и сравнение с данными предыдущих исследований показывают снижение числа лиц с 6,3% до 3,9%, которые отметили употребление каких-либо синтетических наркотиков в течение жизни и снижение с 2,4 до 0,6%, имевших опыт потребления этих веществ в течение последних 30 дней. В целом количество людей, имеющих проблемное потребление алкоголя и наркотических средств в РК снижается.

Вместе с тем, выявлен рост популярности электронных сигарет среди лиц 18-34 лет почти в два раза. Среди молодежи, которые приняли участие в опросе: 46,6% респондентов указали на то, что они слышали и знают хотя бы одно из НПВ, 3,9% отметили употребление каких-либо синтетических наркотиков в течение жизни и 0,6% имели опыт потребления этих веществ в течение последних 30 дней.

Среди тех, кто употребляет традиционные наркотики, наиболее часто употребляется марихуана. Так 88,6% респондентов, которые указали на употребление каких-либо наркотических веществ за последние 30 дней, сообщили об употреблении марихуаны, при этом 41% из них указали на еженедельное или ежедневное употребление.

Отмечается повышение популярности галлюциногенов и седативных веществ – 6,8% потребителей ПАВ указали на употребление данных видов наркотиков за последние 30 дней; в предыдущем исследовании этот показатель составлял 2,1%.

Выводы. В настоящее время Министерство здравоохранения РК реализует Межведомственную дорожную карту по совершенствованию мер противодействия наркопреступности и профилактики наркомании на 2022–2023 годы, работа которой предусматривает «Открытие в региональных ЦПЗ отделений с трехэтапной программой медико-социальной реабилитации зависимых лиц». 166 Молодежных центров здоровья (МЦЗ) способствуют формированию у молодежи устойчивых навыков ведения здорового образа жизни и решению проблем в рамках укрепления своего здоровья, в том числе исключения вредных привычек. Для повышения эффективности профилактических мер по борьбе с наркоманией и результативности лечебных мероприятий, необходимо вовлечение различных служб (образования, социальных служб, правоохранительных органов и т.д.), государственных органов и самого общества.

Необходимо рассмотреть вопрос внедрения в системе образования психологического тестирования обучающихся, направленного на раннее выявление потребления наркотических средств и психотропных веществ.

Национальные исследования по потреблению наркотиков среди молодежи и вопросам профилактики употребления молодыми людьми, актуальными проблемами распространения новых ПАВ в Республике Казахстан необходимо продолжать.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

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

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

Финансирование – не проводилось.

Литература:

1. Асадуллин А.Р., Ахметова Е.А., Ненастьева А.Ю. Катиноны. Новая реальность // Наркология. 2017. №1 (181), С.87-92
2. Асадуллин А.Р., Ахметова Е.А., Асадуллина Г.М., Шарипов А.Р., Тимербулатова М.Ф. Самоубийства и синтетические катиноны. Клинико-генетический анализ // Тюменский медицинский журнал. 2017. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/suitsidy-i-sinteticheskie-katinony-kliniko-geneticheskiy-analiz> (дата обращения: 15.06.2022).
3. Байкенов Э.Б. и др. Национальный доклад о наркоситуации в Республике Казахстан 2013. <http://kncdiz.kz/files/00007836.pdf> (дата обращения: 15.06.2022).
4. Заседание Совета по молодежной политике Республики Казахстан по вопросам борьбы с наркоманией <https://www.gov.kz/memleket/entities/> (дата обращения 23.08.2022)
5. Наркологическая помощь населению Республики Казахстан за 2018-2019 годы: статистический сборник. – Павлодар, 2020. – 28 с.
6. Опрос молодежи об употреблении наркотиков и здоровье в Казахстане, УНП ООН, 2018 г., 160с.
7. Число зависимых от синтетических наркотиков казахстанцев за 5 лет выросло в 14 раз https://www.inform.kz/ru/chislo-zavisimyh-ot-sinteticheskikh-narkotikov-kazahstancsev-za-5-let-vyroslo-v-14-raz_a3969820 (дата обращения 23.08.2022)
8. EMCDDA, 2014a. European Drug Report 2014a. Trends and developments. URL: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_22827_2_EN_TDAT14001ENN.pdf. (Дата обращения 22.10.2016)
9. King L.A., Kicman A.T. A brief history of 'new psychoactive substances' // Drug testing and analysis. 2011. T.3. N7-8. P. 401–403.
10. Marusich J.A., Antonazzo K.R., Wiley J.L. et al. Pharmacology of novel synthetic stimulants structurally related to the "bath salts" constituent 3,4-methylenedioхуругоvalerone (MDPV) // Neuropharmacology. 2014. Vol. 87. P. 206–213
11. Meyer M.R., Maurer H.H. Metabolism of designer drugs of abuse: an updated review. // Current drug metabolism. 2010. Vol. 11. N5. P. 468–482.

12. Regunath H., Ariyamuthu V.K., Dalal P., Misra M. Bath salt intoxication causing acute kidney injury requiring hemodialysis // Hemodialysis international. 2012. Vol. 16. NS1. P. S47–S49.

13. Report of the International Narcotics Control Board for 2019 (E/INCB/2019/1). Vienna: UN, 2020. - 172 p. URL: https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReport/s/AR2019/Annual_Report/Russian_ebook_AR2019.pdf. Accessed on October 22, 2022.

References:

1. Asadullin A.R., Akhmetova E.A., Nenast'eva A.Yu. Katinony. Novaya real'nost' [Cathinones. New reality]. *Narkologiya* [Narcology]. 2017. №1 (181), pp.87-92 [in Russian]
2. Asadullin A.R., Akhmetova E.A., Asadullina G.M., Sharipov A.R., Timerbulatova M.F. Samoubiistva i sinteticheskie katinony. Kliniko-geneticheskii analiz [Suicides and synthetic cathinones. Clinical and genetic analysis]. *Tyumenskii meditsinskii zhurnal* [Tyumen Medical Journal] 2017. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/suitsidy-i-sinteticheskie-katinony-kliniko-geneticheskiy-analiz> (accepted: 15.06.2022). [in Russian]
3. Baikenov E.B. i dr. *Natsional'nyi doklad o narkosituatsii v Respublike Kazakhstan 2013* [National report on drug situation in the Republic of Kazakhstan 2013]. <http://kncdiz.kz/files/00007836.pdf> (accepted: 15.06.2022). [in Russian]
4. Zasedanie Soveta po molodezhnoi politike Respubliki Kazakhstan po voprosam bor'by s narkomaniie [Meeting of the Council for Youth Policy of the Republic of Kazakhstan on the fight against drug addiction] <https://www.gov.kz/memleket/entities/> (accepted: 23.08.2022) [in Russian]
5. Narkologicheskaya pomoshch' naseleniyu Respubliki Kazakhstan za 2018-2019 gody: statisticheskii sbornik [Drug treatment assistance to the population of the Republic of Kazakhstan for 2018-2019: statistical collection]. – Pavlodar, 2020. – 28 p. [in Russian]
6. Opres molodezhi ob upotreblenii narkotikov i zdorov'e v Kazakhstane, UNP OON [Youth survey on drug use and health in Kazakhstan, UNODC], 2018, 160p. [in Russian]
7. Chislo zavisimyh ot sinteticheskikh narkotikov kazakhstancsev za 5 let vyroslo v 14 raz [The number of Kazakhstanis addicted to synthetic drugs has increased 14 times over 5 years] https://www.inform.kz/ru/chislo-zavisimyh-ot-sinteticheskikh-narkotikov-kazahstancsev-za-5-let-vyroslo-v-14-raz_a3969820 (accepted: 23.08.2022) [in Russian]

Контактная информация:

Прилуцкая Мария Валерьевна – PhD, и.о. ассоциированного профессора, кафедра персонализированной медицины, Павлодарский филиал НАО «Медицинский Университет Семей», г. Павлодар, Казахстан,

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 140002, г. Павлодар, ул. Торайгырова 72/1.

E-mail: mariyapril2407@gmail.com

Телефон: + 7 718 255 28 54, + 7 701 418 65 39

Received: 22 September 2022 / Accepted: 26 October 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2021.24.5.028

UDC 578.834.1

COVID-19-ASSOCIATED IGA VASCULITIS: A CASE REPORT

Assylzhan Messoва¹, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

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

Makhmutbay Sanbayev², <https://orcid.org/0000-0001-8681-6972>

Zhuldyz Beshimbayeva³, <https://orcid.org/0000-0001-8148-0277>

Erlan Burkutov⁴,

Ulzhan Jamedinova⁵, <https://orcid.org/0000-0003-1671-289X>

Sabit M. Zhussupov⁶, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

¹ Department of Emergency Medicine, NCJSC «Semey medical university», Semey, Republic of Kazakhstan;

² Department of Pediatric Surgery, NCJSC «Semey medical university», Semey, Republic of Kazakhstan;

³ Department of hematology, Emergency Hospital of Semey city, Semey, Republic of Kazakhstan;

⁴ Chief physician, Emergency Hospital of Semey city, Semey, Republic of Kazakhstan;

⁵ Department of Epidemiology and Biostatistics, NCJSC «Semey medical university», Semey, Republic of Kazakhstan;

⁶ Pavlodar branch of NCJSC «Semey Medical University», Pavlodar city, Republic of Kazakhstan.

We report a case of COVID-19-related IgA vasculitis (IgAV) in adult with cutaneous and gastrointestinal manifestations. IgA vasculitis (IgAV) is a systemic, immune complex-mediated, small-vessel vasculitis that typically occurs in children, however adults can also be a target of it. IgAV is more common in children after viral infections but has not yet been identified as a result of COVID-19 infection. Since the main pathogenetic mechanism of this infection is vascular damage, it is likely that vasculitis associated with COVID-19 can be a serious problem, especially in the elderly.

Keywords: IgA vasculitis, COVID-19, Dermatology, hematology.

Резюме

КОВИД-19 АССОЦИИРОВАННЫЙ IGA ВАСКУЛИТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Асылжан Месова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

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

Махмутбай Санбаев², <https://orcid.org/0000-0001-8681-6972>

Жулдыз Бешимбаева³, <https://orcid.org/0000-0001-8148-0277>

Ерлан Буркутов⁴,

Улжан Джамединова⁵, <https://orcid.org/0000-0003-1671-289X>

Сабит М. Жусупов⁶, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

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

² Кафедра детской хирургии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

³ Отделение гематологии, Больница скорой медицинской помощи г. Семей, г. Семей, Республика Казахстан;

⁴ Главный врач, Больница скорой медицинской помощи, г. Семей, г. Семей, Республика Казахстан;

⁵ Кафедра эпидемиологии и биостатистики, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

⁶ Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан.

В статье описан клинический случай иммуноглобулин А васкулита ассоциированного с COVID-19, у взрослого с кожными и желудочно-кишечными проявлениями. IgA-васкулит представляет собой системный опосредованный иммунными комплексами васкулит мелких сосудов, который обычно возникает у детей, также встречается у взрослых. IgA-васкулит чаще встречается у детей после вирусных инфекций, но нет достаточных данных указывающих, что COVID-19 может вызывать данное заболевание. Поскольку основным патогенетическим механизмом этой инфекции является повреждение сосудов, вполне вероятно, что васкулит, связанный с COVID-19, может представлять серьезную проблему, особенно у пожилых людей.

Ключевые слова: IgA-васкулит, COVID-19, дерматология, гематология

Түйіндеме

КОВИД-19 БАЙЛАНЫСТЫ IgA ВАСКУЛИТИ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ**Асылжан Месова¹**, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>**Людмила Пивина¹**, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>**Махмутбай Санбаев²**, <https://orcid.org/0000-0001-8681-6972>**Жулдыз Бешимбаева³**, <https://orcid.org/0000-0001-8148-0277>**Ерлан Буркутов⁴**,**Улжан Джамединова⁵**, <https://orcid.org/0000-0003-1671-289X>**Сабит М. Жусупов³**, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>¹ Шұғыл медицина кафедрасы, «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;² Балалар хирургиясы кафедрасы, «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;³ Гематология бөлімшесі, Семей қ. шұғыл медициналық көмек ауруханасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;⁴ Бас дәрігер, Семей қ. шұғыл медициналық көмек ауруханасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;⁵ Эпидемиология және биостатистика кафедрасы, «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;⁶ «Семей Медицина университеті» КеАҚ Павлодар филиалы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Мақалада тері және асқазан-ішек жолдарының зақымдануы бар COVID-19 инфекциясымен шақырылған иммуноглобулин А васкулитімен науқас сипатталған. IgA васкулиті – бұл әдетте балаларда кездесетін, бірақ ересектерде де болатын жүйелік иммундық кешен арқылы жүретін ұсақ тамырларды зақымдайтын васкулит. Кейбір вирустық инфекциялардан кейін IgA васкулиті балаларда жиі кездеседі, бірақ COVID-19 ауруды тудыруы мүмкін екенін көрсететін дәлелдер жеткіліксіз. Бұл инфекцияның негізгі патогенетикалық механизмі қан тамырларының зақымдануы болғандықтан, COVID-19-бен байланысты васкулит, әсіресе егде жастағы адамдарда маңызды мәселе болуы мүмкін.

Түйін сөздер: IgA-васкулит, COVID-19, дерматология, гематология.

Библиографическая ссылка:

Messova A., Pivina L., Sanbayev M., Beshimbayeva Zh., Burkutov E., Jamedinova U., Zhussupov S.M. COVID-19-associated IgA vasculitis: a Case Report // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 226-229. doi 10.34689/SH.2022.24.5.028

Месова А., Пивина Л., Санбаев М., Бешимбаева Ж., Буркутов Е., Джамединова У., Жусупов С.М. Ковид-19 ассоциированный IgA васкулит: клинический случай // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 5(Т.24). С. 226-229. doi 10.34689/SH.2022.24.5.028

Месова А., Пивина Л., Санбаев М., Бешимбаева Ж., Буркутов Е., Джамединова У., Жусупов С.М. Ковид-19 байланысты IgA васкулиті: клиникалық жағдай // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 5 (Т.24). Б. 226-229. doi 10.34689/SH.2022.24.5.028

Coronavirus-19 disease is global economic and healthcare burden, with more than 519 million cases and 6.26 million deaths [10]. Typically, patients present with fever, CT signs of interstitial pneumonia, and respiratory distress; dermatological manifestations of infection have been reported in only a few publications [3,6,7,9]. The incidence of dermatological manifestations of Covid-19 ranged from 0.2% to 20.4% [1, 4]. We would like to report a case of IgA vasculitis (IgAV) in a COVID-19 positive patient from Kazakhstan.

Case

A-72-year old man with past history of ischemic heart disease and food allergy presented with a 5-day history of fever, fatigue. Initial laboratory test was positive for SARS-CoV-2. He has been receiving treatment at home with

gropinosin for 7 days, azytromycin for 3 days. Then patient's temperature returned to normal and the patient's condition improved, but weakness remained. On the 11th day of the disease, edema of the hands (Figure 1,2), hoarseness of voice and an urticarial rash appeared on the neck, the anterior surface of the chest (Figure 1), and the extensor surface of the arms. Additionally, prednisolone and antihistamines were administered. After receiving prednisolone, the urticarial elements turned pale, however, on the same day, a petechial rash appeared on the legs, trunk, and arms. Patient complained to pain, swelling and limitation of movement in the joints of the hands, as well as abdominal pain.

On admission to hospital, vital findings were as follows: temperature, 35,9°C; heart rate of 70 beats per minute,

respiratory rate of 18 breaths per minute, blood pressure 130/80 mmHg, and SpO₂ 96%. Chest CT scan did not

revealed pneumonia. Petechial rash was determined on his both upper and lower extremities, and trunk (Figure 3,4).



Fig. 1. Urticarial rash.



Fig.2. Edema of the hands.



Fig. 3. Petechial rash.



Fig. 4. Petechial rash.

The abdomen was soft but tender to deep palpation with hyperactive bowel sounds. No abdominal mass or hepatosplenomegaly was detected. The lower extremities showed no edema. Physical examination demonstrated no other abnormal findings. Upper gastroduodenoscopy revealed single areas of hemorrhage in the stomach.

Laboratory tests: hemoglobin 13.5 g/dL, white blood cell count $12.2 \times 10^9/L$ with a normal differential count, and platelet count 308/mcl. C-reactive protein and erythrocyte

sedimentation rates were 1 mg/L and 15 mm/h, respectively. Serum total protein and albumin, transaminase, blood urea nitrogen, creatinine, D-dimer, and ferritin were all within normal limits on admission to hospital. No biopsy was performed due to lack of equipment.

Because HV-related skin and gastrointestinal lesions (abdominal pain) were considered, treatment with prednisolone 20 mg daily for 6 weeks was initiated, and symptomatic treatment including bed rest along with a

hypoallergenic diet was started. Plasmapheresis was performed taking into account the circulation and deposition of immune complexes in the walls of blood vessels in vasculitis. Pentoxifylline was also prescribed due to its anti-inflammatory, immunomodulatory and bronchodilatory effects. Abdominal pain improved seven days after initial therapy. The petechial elements also began to dissolve within a week and fully recovered within 3 weeks of treatment. Prednisolone treatment was discontinued gradually. The patient was followed up for 2 months in the absence of IgAV symptoms. We received the consent from the patient to publish this report.

Discussion

COVID-19 patients have endothelial inflammation, apoptosis, and dysfunction. Endotheliitis and endothelial cell damage can lead to vasculitis in COVID-19 patients. COVID-19 associated IgA vasculitis was described by Allez et al. in 24-year-old man with skin rash, intense asymmetric arthralgia, periarticular swelling, and abdominal pain [1]. Hoskins et al. presented pediatric case of IgAV secondary to COVID-19 infection. 2-year-old male had nonblanching, violaceous rash, which resolved after steroid treatment [5].

Corticosteroids, immunosuppressive drugs, monoclonal antibodies, anticoagulants, antiplatelet agents, and immunoglobulin therapy are some of the most popular medications used to treat vasculitis [11]. Pentoxifylline had immunomodulatory, anti-inflammatory properties, and also antiviral effects [8]. Recent studies showed effectiveness of plasmapheresis in COVID-19 patients due to reducing the burden of cytokines and viruses [2]. In our case, a positive treatment effect was observed with a combination of glucocorticoids, plasmapheresis and pentoxifylline.

Conclusion

IgAV is mainly described in the pediatric population, but it also occurs in adults. The article presents one of the first reported cases of IgAV associated with COVID-19 in Kazakhstan. As the number of COVID-19 patients grows around the world, doctors should pay close attention to skin manifestations in patients, as they may suggest a more serious diseases. More research is needed to develop a comprehensive treatment plan for COVID-19 associated vasculitis.

Acknowledgments: We thank all the clinical staff at the Emergency Hospital of Semey for their dedicated clinical practice and patient care.

Disclosure: The authors declare that they do not have conflict of interest.

Authors contributions:

Conceptualization: Messova A., Burkutov E., Zhussupov S.M.;

Data curation: Beshimbayeva Zh., Jamedinova U.;

Formal analysis: Messova A., Pivina L.;

Methodology: Pivina L., Sanbayev M., Beshimbayeva Zh.;

Software: Sanbayev M., Jamedinova U.

Validation: Burkutov E., Pivina L.

Visualization: Sanbayev M.

Address for Correspondence:

Assylzhan Messova, MD, PhD, associated professor, Department of Emergency, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.

Mailing Address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, Abay st.103.

E-mail: assylzhan2006@mail.ru

Phone: +77772138307

Writing original draft: Messova A., Sanbayev M.

Writing-review and editing: Pivina L., Burkutov E., Beshimbayeva Zh.

References:

- Allez M., Denis B., Bouaziz J., Battistella M., Zagdanski A., Bayart J., et al. Arthritis Rheumatol; Hoboken, N.J: 2020 Nov 1. Covid-19 Related IgA Vasculitis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361577/> [Internet] [cited 2021 Oct 22].72(11).1952–3.
- Balaghali S., Dabbaghi R., Eshghi P., Mousavi S.A., Heshmati F., Mohammadi S. Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: Immunopathogenesis and coagulopathy // *Transfus Apher Sci.* 2020.59(6).102993. doi:10.1016/j.transci.2020.102993
- Daneshgaran G., Dubin D.P., Gould D.J. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review // *Am J Clin Dermatol.* 2020.21(5).627-639. doi: 10.1007/s40257-020-00558-4. PMID: 32865778; PMCID: PMC7456663.
- Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Eng J Med.* 2020.382.1708–20.
- Hoskins B., Keeven N., Dang M., Keller E., Nagpal R. A child with covid-19 and immunoglobulin a vasculitis // *Pediatr. Ann.* 2020.50(1).e44–e48.
- Jindal R., Chauhan P. Cutaneous manifestations of coronavirus disease 2019 in 458 confirmed cases: A systematic review // *J Family Med Prim Care.* 2020;9(9):4563-4569. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_872_20. PMID.33209764.PMCID. PMC7652150.
- Mayor-Ibarguren A., Feito-Rodriguez M., Quintana Castanedo L., Ruiz-Bravo E., Montero Vega D., Herranz-Pinto P. Cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection: a case report // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020.34(10).e541-e542. doi: 10.1111/jdv.16670. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32441876; PMCID: PMC7280661.
- Seirafianpour F., Mozafarpour S., Fattahi N., Sadeghzadeh-Bazargan A., Hanifiha M., Goodarzi A. Treatment of COVID-19 with pentoxifylline: Could it be a potential adjuvant therapy? // *Dermatol Ther.* 2020 Jul.33(4). e13733. doi: 10.1111/dth.13733. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32473070; PMCID: PMC7300917.
- Singh H., Kaur H., Singh K., Sen C.K. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review // *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2021 Feb;10(2):51-80. doi: 10.1089/wound.2020.1309. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33035150.
- WHO Coronavirus Disease Dashboard. <https://covid19.who.int>. Accessed May 13 2020.
- Wong Kalai et al. "COVID-19 associated vasculitis: A systematic review of case reports and case series // *Annals of medicine and surgery (2012) vol. 74 (2022).* 103249. doi:10.1016/j.amsu.2022.103249

Received: 10 июня 2022 / Accepted: 24 Сентября 2022 / Published online: 31 Октября 2022

DOI 10.34689/SH.2021.24.5.029

УДК 616.98-022:616-002.5

КОИНФЕКЦИЯ (ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ) И БЕРЕМЕННОСТЬ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Лаззат Т. Касаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-1926-4829>

Салтанат А. Сақыбаева², Шахсанам М. Юлдашева¹,

Карлыгаш Б. Насырова², Арман Ж. Дуйсенов²,

Гафур И. Эшметов³, Гаухар А. Муздыбаева²

¹ Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан;

² Международный Казахско-Турецкий университет им. Х.А. Ясави, г.Туркестан, Республика Казахстан;

³ Центр фтизиопульмонологии Туркестанской области, г. Шымкент, Республика Казахстан.

Резюме

В структуре заболеваемости туберкулезом особую остроту приобретает проблема беременности у больных туберкулезом женщин. Безусловно, это связано с гормональными изменениями во время беременности, а наличие ВИЧ инфекции только усугубляет течение и исход, как туберкулеза, так и беременности. На сегодняшний день проблема коинфекции туберкулез/ВИЧ у беременных женщин остается до конца не изученной.

Туберкулез (ТБ) является одной из самых распространенных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно в регионах с его высокой распространенностью. Наихудший прогноз имеют беременные женщины с ко-инфекцией, при этом основными факторами, влияющими на исход и прогноз беременности, являются тяжесть и распространенность ТБ, наличие его внелегочных локализаций, плохая приверженность к лечению, а также срок беременности при выявлении ТБ. Эти факторы влияют и на частоту таких акушерских осложнений, как выкидыши, преждевременные роды, низкая масса тела новорожденного. Поздняя диагностика ТБ является независимым фактором, который увеличивает частоту акушерской патологии почти в 4 раза, а риск преждевременных родов - в 9 раз.

Нами представлен клинический случай беременной женщины с коинфекцией (ТБ/ВИЧ). В Республике Казахстан данный клинический случай является единичным. Данным клиническим случаем мы показываем диагностику, течение и исход лечения туберкулеза у беременной женщины с коинфекцией, а также эффективность применения индивидуального режима лечения (ИРЛ).

Ключевые слова: туберкулез, беременность, коинфекция, ВИЧ-инфекция, лечение.

Abstract

CO-INFECTION (TUBERCULOSIS/HIV INFECTION) AND PREGNANCY. A CLINICAL CASE.

Lazzat T. Kasayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-1926-4829>

Saltanat A. Sakybayeva², Shakhshanam M. Yuldasheva¹,

Karlygash B. Nasyrova², Arman Zh. Duisenov²,

Gafur I. Eshmetov³, Gauhar A. Muzdybayeva²

¹ South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan;

² International Kazakh-Turkish University. H.A. Yasavi, Turkestan, the Republic of Kazakhstan;

³ Center of Phthisiopulmonology in Turkestan region, the Republic of Kazakhstan.

In the structure of the incidence of tuberculosis, the problem of pregnancy in women with tuberculosis becomes particularly acute. This is due to hormonal changes during pregnancy, and the presence of HIV infection worsens the course and outcome of both tuberculosis and pregnancy. The problem of tuberculosis/HIV co-infection in pregnant women remains not fully understood.

Tuberculosis (TB) is one of the most common opportunistic infections in HIV-infected patients, especially in regions with its high prevalence. Pregnant women with co-infection have the worst prognosis, while the main factors affecting the outcome and prognosis of pregnancy are the severity and prevalence of TB, the presence of its extrapulmonary localizations, poor adherence to treatment, as well as the duration of pregnancy when TB is detected. These factors also affect the frequency of obstetric complications such as miscarriages, premature birth, and low newborn body weight. Late diagnosis of TB is an independent factor that increases the frequency of obstetric pathology by almost 4 times, and the risk of premature birth by 9 times.

We present a clinical case of a pregnant woman with coinfection (TB/HIV). In the Republic of Kazakhstan, this clinical case is an isolated one. With this clinical case, we show the diagnosis, course and outcome of tuberculosis treatment in a pregnant woman with coinfection, as well as the effectiveness of the individual treatment regimen (ITR).

Key words: tuberculosis, pregnancy, coinfection, HIV infection, treatment.

Түйіндеме

КОИНФЕКЦИЯ (ТУБЕРКУЛЕЗ / АИТВ ИНФЕКЦИЯСЫ) ЖӘНЕ ЖҮКТІЛІК. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ.

Лаззат Т. Касаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-1926-4829>Салтанат А. Сақыбаева², Шахсанам М. Юлдашева¹,Карлыгаш Б. Насырова², Арман Ж. Дуйсенов²,Гафур И. Эшметов³, Гаухар А. Муздыбаева²¹ Оңтүстік-Қазақстан медициналық академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы;² Х.А. Яссауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан қ., Қазақстан Республикасы;³ Түркістан облысы фтизиопульмонология орталығы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

Туберкулезбен сырқаттанушылық құрылымында туберкулезбен ауыратын әйелдерде жүктілік проблемасы ерекше айқындыққа тән. Әрине, бұл жүктілік кезіндегі гормоналды өзгерістерге байланысты, ал АИТВ-инфекциясының болуы туберкулездің де, жүктіліктің де ағымын және нәтижесін күшейтеді. Бүгінгі күні жүкті әйелдерде коинфекция туберкулез/АИТВ мәселесі толық зерттелмеген. Туберкулез (ТБ) АИТВ жұқтырған пациенттерде, әсіресе оның таралуы жоғары өңірлерде ең көп таралған оппортунистік инфекциялардың бірі болып табылады. Ең нашар болжамға ко-инфекциясы бар жүкті әйелдер ие, бұл ретте жүктіліктің нәтижесі мен болжамына әсер ететін негізгі факторлар: ТБ ауырлығы мен таралуы, оның өкпеден тыс орналасуының болуы, емдеуге нашар бейімділігі, сондай-ақ ТБ анықталған кездегі жүктілік мерзімі болып табылады. Бұл факторлар түсік түсіру, мерзімінен бұрын босану, жаңа туған нәрестенің дене салмағының төмендігі сияқты акушерлік асқынулардың жиілігіне де әсер етеді. ТБ-ны кеш диагностикалау - бұл акушерлік патологияның жиілігін шамамен 4 есе, ал мерзімінен бұрын босану қаупін 9 есе арттыратын тәуелсіз фактор.

Біз коинфекция (ТБ/АИТВ) бар жүкті әйелдің клиникалық жағдайын зерттедік. Қазақстан Республикасында бұл мәселе жеткілікті зерттелмеген және осы клиникалық жағдай бірлі-жарым болып табылады.

Ұсынылған клиникалық жағдайда коинфекциясы бар жүкті әйелде туберкулезді анықтау, диагностикалау, емдеу барысы мен нәтижесін, яғни жүкті әйелде жеке емдеу режимін қолданғанын байқауға болады.

Түйін сөздер: туберкулез, жүктілік, коинфекция, АИТВ-инфекциясы, ем шаралары.

Библиографическая ссылка:

Касаева Л.Т., Сақыбаева С.А., Юлдашева Ш.М., Насырова К.Б., Дуйсенов А.Ж., Эшметов Г.И., Муздыбаева Г.А. Коинфекция (туберкулез/ВИЧ-инфекция) и беременность. Клинический случай // Наука и Здравоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 230-236. doi 10.34689/SH.2022.24.5.029

Kasayeva L.T., Sakybayeva S.A., Yuldasheva Sh.M., Nasyrova K.B., Duisenov A.Zh., Eshmetov G.I., Muzdybayeva G.A. Co-Infection (tuberculosis/HIVinfection) and pregnancy. A clinical case // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 230-236. doi 10.34689/SH.2022.24.5.029

Касаева Л.Т., Сақыбаева С.А., Юлдашева Ш.М., Насырова К.Б., Дуйсенов А.Ж., Эшметов Г.И., Муздыбаева Г.А. Коинфекция (туберкулез/АИТВ инфекциясы) және жүктілік. Клиникалық жағдай // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5 (Т.24). Б. 230-236. doi 10.34689/SH.2022.24.5.029

Актуальность

На сегодняшний день проблема коинфекции туберкулез/ВИЧ-инфекция у беременных женщин не изучена. В РК нет данных по данной проблеме. Есть только регистрация случаев туберкулеза у ВИЧ инфицированных лиц и туберкулез у беременных женщин. По данным Национального реестра больных туберкулезом (НРБТ), по РК в 2016г. зарегистрировано 688 случаев ТБ/ВИЧ, в 2017г. – 662, 2018г. - 724, 2019г. – 703, и в 2020г. - 626 соответственно. А сочетание ТБ/беременности 96 случаев в 2016г., 90 – 2017г., 73 – 2018г., и 79, 67 соответственно в 2019г. и 2020г. В 2016 году количество случаев ТБ/ВИЧ по Туркестанской области составило 14, в 2017г.- 10, в 2018г.- 8, в 2019г.– 10, в 2020г.- 12, в то время сочетание ТБ/беременность составило в 2016 году - 7, в 2017г. - 9, в 2018г. – 5, в 2019г. – 8, в 2020г. – 5.

По данным ряда авторов известно, что беременные женщины с ВИЧ-инфекцией/ТБ в 2,5 раза чаще передают ВИЧ-детям, чем женщины с ВИЧ без ТБ. Развитие ТБ у беременной женщины с ВИЧ-инфекцией увеличивает материнскую смертность в 2-3 раза, а младенческую в 3-4 раза по сравнению с женщинами с ВИЧ-инфекцией без ТБ. [8, 3] Дети, рожденные от матерей с ко-инфекцией в возрасте до 1 года в 24 раза чаще заболевают ТБ в сравнении с младенцами от женщин с ВИЧ-инфекцией без ТБ [1,5,7].

Для профилактики ТБ среди беременных в перечень обязательных методик входит флюорографическое исследование органов грудной клетки лиц из близкого окружения беременной [3,4,6].

Клинические проявления ТБ/ВИЧ-инфекции при беременности не всегда типичны, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Симптомами, которые заставляют заподозрить ТБ у беременной женщины с

ВИЧ-инфекцией, являются лихорадка, потливость, слабость, кашель, увеличение и воспаление периферических лимфатических узлов, а также малая прибавка массы тела или ее снижение во время беременности. При наличии респираторных, общих и/или локальных проявлений, высоковероятных для ТБ, на любом сроке беременности рекомендуется проводить рентгенологическое исследование ОГК с защитой для беременной матки просвинцованным фартуком для минимизации риска для плода [3,9,10,11,12].

Необходимо помнить, что рентгенологическое исследование ОГК обладает недостаточной чувствительностью и специфичностью у пациенток на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Поэтому в перечень обязательных методик обследования при подозрении на ТБ входят молекулярно-генетический метод исследования мокроты на МБТ, двукратное бактериоскопическое исследование мокроты КУБ и культуральное исследование. У беременных женщин с ВИЧ-инфекцией терапия ТБ с лекарственной устойчивостью не может быть отсрочена, так как высокий риск прогрессирования ТБ и неблагоприятного исхода вследствие иммуносупрессии [13,14,15].

Ведение беременных с ТБ/ВИЧ требует одномоментного проведения противотуберкулезной терапии и АРВТ, что является сложным из-за вынужденной полипрагмазии с перекрестными побочными реакциями. АРВТ при активном ТБ во время беременности назначается вне зависимости от срока гестации и наличия показаний для лечения ВИЧ-инфекции, прежде всего с целью профилактики перинатальной передачи ВИЧ [6,11].

Цель: представить диагностику, течение и исход лечения туберкулеза у беременной женщины с коинфекцией, а также показать эффективность применения индивидуального режима лечения (ИРЛ).

Клинический случай.

Женщина, 36 лет, поступила 19.06.2018 году в Областной противотуберкулезный диспансер Туркестанской области с жалобами на кашель с выделением мокроты гнойного характера, одышку при физической нагрузке, плохой аппетит, общую слабость, потливость, головокружение, потерю веса, периодическое повышение температуры тела до 38,5.

Из анамнеза: туберкулезом легких заболела в 2016 году, выявлена самообращением в апреле при рентгенологическом обследовании органов грудной клетки. С 08.04.2016г. госпитализирована в отделение ЛХО ОПТД, 14.04.2016г. произведена операция - диагностическая микроторакотомия справа, биопсия париетальной плевры, дренирование по Бюлау. После результатов гистологии с 22.04.2016г. решением ЦВКК назначено лечение по I категории с диагнозом: Экссудативный плеврит справа. МБТ(-). I категория. Новый случай. Во время обследования в стационаре впервые выявлен В-20 (анализ на ВИЧ 15.04.2016г положительный). Выяснено, что муж от II брака состоял на Д учете по поводу В20. После консультации инфекциониста ОЦ СПИД, больной назначена АРВТ. От 12.05.2016г выписана из стационара для продолжения интенсивной фазы (ИФ) по месту жительства.

С 08.07.16г. получала лечение в санатории, где в конце августа 2016г у больной появились боли в суставах, отечность, и образовался свищ в области правого голеностопного сустава. Была консультирована внегочным фтизиатром, взят биоматериал с раны для бактериологического исследования на МБТ, направлен на бактериологический анализ на МБТ, получен отрицательный результат. 08.09.16г. госпитализирована в НЦПТ в отделение хирургического лечения внегочного туберкулеза с диагнозом: Генерализованный туберкулез: туберкулезный плеврит справа. Туберкулез грудино-реберного сочленения слева, туберкулез правого голеностопного сустава, деструктивная форма, активная стадия, осложненный свищем. После дообследования решением ЦВКК НЦПТ выставлен диагноз: Диссеминированный туберкулез легких в фазе распада. Туберкулез грудино-реберного сочленения слева, туберкулез правого голеностопного сустава МБТ (-) 4 категория. ТБМЛУ. Тип - новый случай. Сопутствующий диагноз: В20, IV клиническая стадия. Анемия I-II степени. На основании результатов мокроты на G-expert от 13.09.2016г. МБТ+, устойчивость к Рифампицину, назначено лечение препаратами 2 ряда ПВР. С 15.09.2016г. начато лечение препаратами второго ряда по схеме: CmLfxPtoCsEZPas. 11.10.2016г в НЦПТ произведена операция: абсцессотомия, секвестрнекрэктомия грудино-ключичного сочленения слева. Фистулотомия, некрэктомия таранной и пяточной кости правой стопы. 28.10.16г. с улучшением выписана для продолжения ИФ на амбулаторное лечение по месту жительства. 15.07.2017г. переведена на поддерживающую фазу. На поддерживающем этапе лечение больная неоднократно получала лечение в санатории Балыкшы, Тюлькубасского района Туркестанской области.

На 22 месяце лечения ПВР в контрольных анализах мокроты от 11-11.06.2018г. МБТ(+) № 290. От 12.06.2018г. больная представлена на ЦВКК, с исходом «неудача лечения» и переведена в 1Г группу Д учета и госпитализирована в симптоматическое отделение ОПТД. При полном дообследовании выявлена «Беременность 26-27 недель».

Анамнез жизни: Росла и развивалась соответственно возрасту. Вирусный гепатит, кожно-венерологические заболевания, сахарный диабет отрицает. Травм не было. Последние 6 месяцев до поступления в стационар гемотрансфузии не проводилось. С 22.04.2016 года состоит на «Д» учет по поводу В-20. 06.05.2016г. назначено АРВТ. После выписки из стационара препараты принимала нерегулярно. С января 2018г не принимает АРВ терапию в связи с плохой переносимостью. Низкие социально-бытовые условия.

Эпид. анамнез: семейный тубконтакт отрицает. Укусы клещей, контакт с большим ККГЛ, укусы собак, кошек отрицает.

Гинекологический анамнез: данная беременность первая. Месячные с 17 лет по 7 дней, нерегулярно. Была замужем 3 раза. Брак III, с января 2018г. Беременностей и детей не было. Контрацепция проводилась, вставлен ВМС в ЦП Кентау, но женщина

самостоятельно удалила ВМС в частной клинике. Дату последней менструации не помнит.

Общее состояние при поступлении: тяжелое за счет симптомов тубинтоксикации, дыхательной недостаточности, белково-энергетической недостаточности, хронического иммунодефицита. Больная астенического телосложения, пониженного питания. Сознание ясное. На вопросы отвечает вяло. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные, сухие. Тургор кожи снижен. Подкожножировой слой слабо развит.

Неврологический статус: сознание ясное, адекватная. Черепно-мозговые нервы: зрачки D=S, движение глазных яблок в полном объеме, нистагм отсутствует. Носогубные складки симметричны. Девиация языка - отсутствует. Речь внятная. В позе Ромберга - устойчива. Менингеальные симптомы отрицательны. Костно-мышечная система без видимой деформации. Рост 164,0см, вес при поступлении-46кг.

Органы дыхания: дыхание через нос свободное. Грудная клетка астеническая. В акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура грудной клетки. Перкуторнолегочный звук. Голосовое дрожание – ослаблено справа. В легких аускультативно справа выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы. ЧДД 25-26 в 1 мин.

Сердечно-сосудистая система: в области шеи патологической пульсации нет. Границы сердца: правая по правому краю грудины, верхняя в III м/р слева, левая по левой СКЛ, верхушечный толчок в V м/р слева. Тоны сердца приглушены, тахикардия. АД 90/60 мм.рт.ст. Пульс 98 уд. в мин.

Пищеварительная система: язык сухой, обложен белым налетом. Глотание свободное, безболезненное. Живот умеренно увеличен в объеме, при пальпации отмечается болезненность в правом подреберье. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул со слов больной 1-2 раза в день, оформленный.

Мочевыделительная система: В области почек патологических выбуханий нет. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Мочеиспускание редкое, малыми порциями, безболезненное.

Лабораторные показатели при поступлении:

Общий анализ крови от 12.06.2018г.: эритроциты $2,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 62г/л, тромбоциты $209 \times 10^9/л$, лейкоциты $8,6 \times 10^9/л$, п.3%, сегм.72%, э.3%, м.5%, л.17%, СОЭ 68мм/час.

Биохимические анализы крови от 12.06.2018г.: общий белок 70г/л, АЛТ 0,8 мккат/л, АСТ 0,9мккат/л, общий билирубин 9,7ммоль/л; тимоловая проба 9,7; мочевины 2,3ммоль/л; креатинин 47,5мкмоль/л; холестерин 3,6ммоль/л, глюкоза в крови 5,1ммоль/л; железо 9,2мккат/л.

Общий анализ мочи от 12.06.2018г.: реакция 7,0, белок 0,066г/л; удельный вес 1010, глюкоза- отр, эпителии ед. в п/зр., лейкоциты 1-2-1 в п/зр., эритроциты неизмененные 0-1-1 в п/зр., измененные 2-3-2 в п/зр.

Коагулограмма от 12.06.2018г.: протромбиновое время 19с, протромбиновое отношение 0,89с, МНО - 89,

Фибриноген 1,9 г/л; тромбо тест V, ренальфикация 95; АЧТВ 39с.

Бактериоскопический анализ мокроты: на МБТ 13-14.06.18г. МТ ++. Кровь на RW от 13.06.2018г. отр. №45.

Кровь на содержание электролитов от 13.06.2018г.: рН 7,38; К - 3,0 ммоль/л; Na - 136 ммоль/л; Са - 1,16 ммоль/л.

Анализ крови на ТТГ от 20.06.2018г.: ТТГ 0,63 мкМЕ/мл (0,27-4,2)

Анализ крови на гликозированный гемоглобин от 20.06.2018г.: 6,50ммоль/л (4- 5,5).

ИФА на вирусные гепатиты В, С от 12.06.2018г.: отрицательный.

На обзорной рентгенографии грудной клетки от 19.06.2018г. (рис. 1) в проекции S1, S2, S3 справа, S1, S2, S4 слева определяется неомогенное инфильтративное затемнение низкой и средней интенсивности с нечеткими контурами с увеличением перифокального воспаления, с появлением полостей распада на фоне инфильтрации до 1,3x0,8см в диаметре. В нижних отделах обеих легких очаги обсеменения, шварта справа. Корни инфильтрованы. Синусы запаяны. Срединная тень расширена в поперечнике. Легочный рисунок усилен в н/о с обеих сторон. Заключение: Инфильтративный туберкулез верхней доли обеих легких в фазе распада и обсеменения.

УЗИ органов брюшной полости от 18.06.2018г.: Заключение. На момент осмотра в брюшной полости жидкости не выявлено. Диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Умеренная спленомегалия. Деформация и уплотнение ЧЛС, уплотнение паренхимы.

Заключение УЗИ беременной от 18.06.2018г.: Беременность 27-28 недель. Абсолютное маловодие. Тазовое предлежание плода.

УЗИ плевральной полости от 19.06.2018г.: свободной жидкости нет.

Эхокардиографическое обследование от 19.06.2018г.: полости сердца не расширены. Гипертрофия миокарда. Замедленная релаксация левого желудочка. Выпот в перикарде 150мл.

Учитывая тяжесть состояния, сопутствующие патологии и беременность, представлена на консилиум врачей по телемедицине совместно с НЦПТ от 19.06.2018г. **Рекомендовано:**

1. Представить на ЦВКК ННЦФ для назначения ИРЛ.
2. Решить вопрос о прерывании беременности после 2х недель лечения, после стабилизации общего состояния.

Решением ЦВКК НЦПТ МЗ РК от 19.06.2018г. в рамках пилотного проекта меморандумом между МЗСР РК и НПО «Партнеры во имя здоровья» назначено лечение новыми препаратами по схеме: Сиртуро (Бедаквилин) (Recipharm Pharmservices PVT. LTD) - 400мг 14дней, далее 200мг 3 раза в недели; Дельтиба (Деламанид) (Оцука Фармасьютикал Ко, LTD, Япония) - 200мг; Амизолид (Линезолид) (Абди Ибрахим Глобал Фарм РК) - 300мг; Клофазимин (Neel-Nayan Pharma PVT. LTD. Gujarat, India) - 200мг; Циклосерин (Абди Ибрахим Глобал Фарм РК) - 750мг.

Линезолид по 300мг ежедневно до нормализации показателей гемоглобина, эритроцитов крови.

Больная с 20.06.2018г. начала лечение новыми препаратами в ИРЛ в сочетании АРВ терапией в палате интенсивной терапии. Переносимость препаратов удовлетворительная. Общее состояние больной в динамике без ухудшения.

С больной проведена беседа, беременность желанная. Больная категорически отказалась от прерывания беременности.

Организован повторный консилиум врачей по теле-медицине с НЦПТ от 22.06.2018г *Клинический диагноз:* Инfiltrативный туберкулез верхней доли обеих легких в фазе распада и обсеменения МБТ+ IV категория тип: неудача лечения.

Сопутствующий диагноз: В-20, 4-ая клиническая стадия. 1 Беременность 27-28 недель. Абсолютное маловодие. Тазовое предлежание плаценты. Анемия III степени.

Осложнения: Дыхательная недостаточность I-II степени. Хроническая туберкулезная интоксикация.

Рекомендации: Продолжить лечение новыми препаратами ИРЛ и АРВ терапию. Контроль ЭКГ и анализов крови в динамике. Повторить СД 4, вирусную нагрузку в динамике (20.07.2018г). Повторный осмотр инфекциониста.

Результаты: СД4 - 97 от 03.07.2018г.; ВН - 2893 от 04.07.2018г.

Рекомендовано:

1. Продолжать АРТ терапию.
2. Дополнительно табл. Бисептрим 480мг по 1 табл. 2 раза в день.
3. Азитромицин отменить.

Лечение больной проводилось в ОРИТ. На фоне этиотропной терапии новыми препаратами состояние больной в динамике с улучшением, уже на первом месяце лечения уменьшились симптомы интоксикации, симптомы ДН.

Показатели красной крови сравнительно улучшились.

Общий анализ крови от 13.06.2018г.: эритроциты $2,7 \times 10^{12}$, гемоглобин 62г/л, от 19.07.2018г. эритроциты $3,6 \times 10^{12}$, гемоглобин 100г/л.

Наступила конверсия мазка мокроты: 13-14.06.2018г. МБТ 2+; 2+; 19-20.07.2018г. МБТ отр;

Беременность протекала без осложнений.

27.07.2018г. в 19 час. 05 мин, в условиях ОПТД, на высоте одной из потуг произошли самопроизвольные преждевременные роды в тазовом предлежании. Родился ребенок женского пола с весом 1800,0 гр. с оценкой по шкале Апгар 4-5 баллов, роды без осложнений. Младенец передан неонатологу в ОПЦ. До прибавления веса младенец находился под наблюдением неонатолога и педиатра в ОПЦ. После прибавления в весе, ребенок выписан домой под наблюдением участкового педиатра. Взяты анализы на ВИЧ, результат отрицательный. Через год повторный анализ на ВИЧ отрицательно.

Больная после родов продолжала лечение в условиях ОПТД в ОРИТ (в палате интенсивной терапии) под наблюдением реаниматолога, акушер-гинеколога, инфекциониста и фтизиатра. После родов в анализах крови, мочи, биохимических анализах в динамике без ухудшений. После родов на 3 месяце вставлен ВМС по медицинским показаниям. Больная с 03.09.2018г., в связи с улучшением состояния, переведена в III ЛТО, для продолжение лечения по ИРЛ. На фоне лечения, у больной отмечалась сравнительная нормализация уровня гемоглобина и эритроцитов по анализам крови от 08.08.2018г. эритроциты $3,1 \times 10^{12}$, гемоглобин 102г/л, тромбоциты 200×10^9 /л, гематокрит 27%, лейкоциты $3,3 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 2%, сегментоядерные 88%, моноциты 2%, лимфоциты 8%, СОЭ 54мм/час.) В связи с чем, увеличили дозу Линезолида с 300мг на 600мг внутрь 1 раз в сутки.

Решением ЦВКК ННЦФ от 01.02.2019г. на 6 месяце лечения отменен препарат Деламанид по схеме. Больная продолжает лечение по схеме: Бедаквилин 200мг 3 раза в неделю, Линезолид 600мг, Клофазимин 100мг, Циклосерин 750мг.

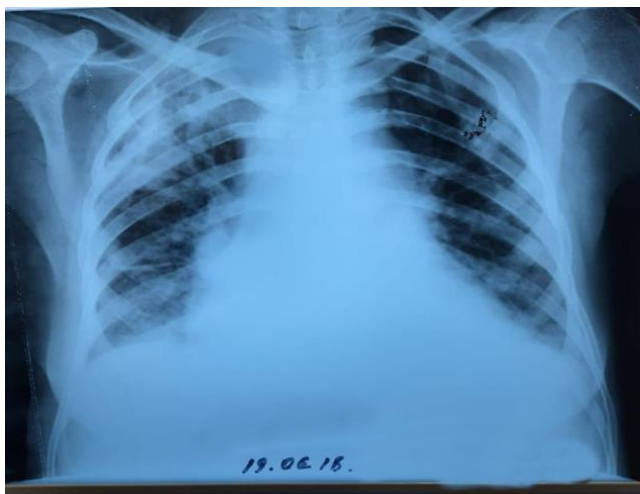


Рисунок 1. Обзорная рентгенография органов грудной клетки от 19.06.2018г.

Начало лечения.

Figure 1. Chest x-ray from 19.06.2018.

Start of treatment.

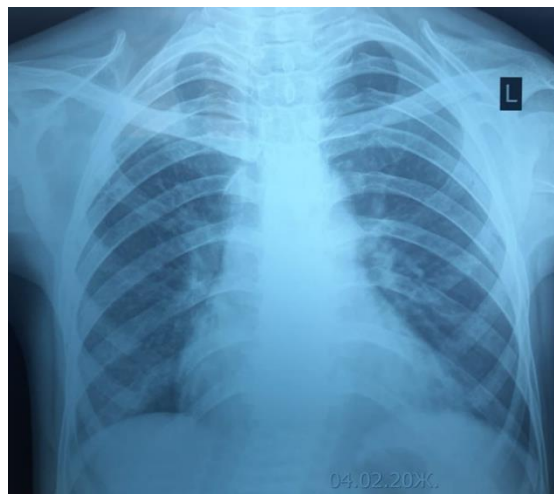


Рисунок 2. Контрольная обзорная рентгенография органов грудной клетки от 04.02.2020 г.

Конец лечения.

Figure 2. Control chest x-ray from 04.02.2020.

The end of treatment.

Результаты исследований в динамике на 20 месяце лечения:

Контрольная обзорная рентгенограмма органов грудной клетки и томограмма обоих легких ср 0,6-0,8 см от 04.02.2020 г. (рис.2): В верхних долях обеих легких инфильтративные тени незначительно рассасываются, фиброзируются. Корни бесструктурные. Синусы свободные.

Бакскопия мокроты от 11-12.02.2020г.: МБТ "отр" № 1595.

Общий анализ крови от 15.02.2020г.: Эритроциты - $3,9 \times 10^{12}/л$, Нв - 108 г/л, Лейкоциты - $4,2 \times 10^9/л$, тромбоциты - 214,0, П. - 4%, С. - 65%, М. - 4%, СОЭ - 24мм/ч.

Общий анализ мочи от 15.02.2020г.: уд.вес - 1015, белок в моче - 0,033 г/л, лейкоциты - 2-3 в поле зрения, эритроциты - 1-2 в поле зрения.

Биохимический анализ крови от 15.02.2020г. белок - 73г/л., общий билирубин - 14,3 мкмоль/л, АЛТ - 20,1МЕ/л, АСТ - 34,5МЕ/л, глюкоза - 4,5 ммоль/л, мочевины - 4,8 ммоль/л, креатинин - 53,6 ммоль/л.

Кровь на электролиты от 15.02.2020г.: Калий - 3,72 ммоль/л, Кальций - 0,97 ммоль/л, Натрий - 137,8ммоль/л.

ЭКГ от 10.02.2020г.: Синусовая тахикардия с ЧСС 75 в мин. Смещение ЭОС влево. Диффузные изменения миокарда. QTcF 409msec.

Больная получала лечение препаратами ИРЛ в течении 20 мес. (600 доз). 17.02.2020г. представлена на ЦВКК ННЦФ, решением ЦВКК ННЦФ от 09.01.2020г. больная завершила лечение, исход «вылечен», переведена во «II» группу ДУ.

Больная в удовлетворительном состоянии выписана домой для дальнейшего наблюдения участкового терапевта, фтизиатра и инфекциониста.

Выводы:

1. Впервые при применении препаратов по ИРЛ у беременной пациентки с коинфекцией ТБ/ВИЧ достигнута эффективность лечения ИРЛ в течении 20 месяцев, с исходом лечения «вылечен». Переносимость ИРЛ была хорошая, нежелательных явлений не было.

2. Ведение беременных с ТБ/ВИЧ требует одномоментного проведения противотуберкулезной терапии и АРВТ, что является сложным из-за вынужденной полипрагмазии с перекрестными побочными реакциями.

3. При активном ТБ во время беременности для профилактики перинатальной передачи ВИЧ назначается АРВТ вне зависимости от срока гестации.

4. На фоне ИРЛ, наступили преждевременные роды, на 31 неделе беременности. Родился ребенок с весом 1800,0 гр. с оценкой по шкале Апгар 4-5 баллов, роды прошли без осложнений.

5. Ребенок родился относительно здоровым с бронзовой окраской, анализы на ВИЧ сразу после родов и через один год отрицательные.

Руководство лечебного учреждения ознакомлено с ходом проводимого лечения и не возражает о публикации результатов лечения в открытой печати.

Вклад авторов:

Касаева Л.Т. - написание статьи и общее научное руководство;

Сакьябаева С.А., Насырова К.Б., Муздыбаева Г.А. - обзор литературы;

Эшметов Г.И., Юлдашева Ш.М. сбор и анализ материала.

Конфликт интересов: не заявлен

Литература:

1. Борисова М.И., Сулейманова Т.Р. Туберкулез и беременность: обоснование актуальности проблемы // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016. № 5. С. 26-29.

2. Валдшова С.Ш., Додхоева М.Ф., Сироджидинова У.Ю. Беременность и туберкулез: проблемы и пути их решения // Вестник Авиценны, 2019 Т.21. С.147-153.

3. Викторова И.Б., Нестеренко А.В., Зимица В.Н. Коинфекция (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин. Туберкулез и болезни легких. 2015. Т.12, С.8-18.

4. Каюкова С.И., Васильева И.А., Карпина Н.Л. и др. Диагностика репродуктивных нарушений у женщин, больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. 2017. №2. С.15-18.

5. Каюкова С.И., Комиссарова О. Г., Карпина Н.Л., Романов В.В., Уварова Е.В., Лимарова И.В. Ведение беременности, родов и послеродового периода у пациентки с лекарственно-устойчивым, деструктивным туберкулезом легких после этапного хирургического лечения // Туберкулез и болезни легких, 2018 Т. 96, С.51-63.

6. Кравченко А.В., Зимица В.Н., Викторова И.Б. Эпидемиология, течение и особенности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Медицина в Кузбассе. 2017. № 3, С.6-13.

7. Кукурика А.В., Юровская Е.И., Сердюк О.В. ВИЧ-ассоциированный мультирезистентный туберкулез у беременной: клиническое течение, эффективность лечения и перинатальные исходы // Туберкулез и болезни легких. 2021; №99(7), С.48-54.

8. Нестеренко А.В., Зимица В.Н., Каюкова С.И. Влияние туберкулеза на течение беременности, роды и перинатальные исходы // Туберкулез и болезни легких. 2018, Т. 96, С.62-63.

9. Полстяной А.М., Цхай В.Б., Грицан Г.В. и др. Анализ результатов ведения и интенсивного лечения беременных с тяжелыми формами туберкулеза // Акушерство, гинекология и репродукция. 2017. Т.9, С.38-43.

10. Рейхруд Т.А., Кульчавеня Е.В., Мышкова Е.П. и др. Туберкулез и беременность // Акушерство и гинекология. 2017. № 10. С.124-129.

11. Юрин О. Г., Ефремова О. С. Европейские и американские рекомендации по лечению ВИЧ инфекции // Медицинский совет. 2017. № 4. С.67-72.

12. Carvalho A.C., Cardoso C.A., Martire T.M. et al. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy // J Bras Pneumol. 2018. Vol. 44, No. 2. pp. 134-144.

13. Jaspard M., Elefant-Amoura E., Melonio I., et al. Bedaquiline and Linezolid for Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Pregnant Woman // *Emerg Infect Dis*. 2017. Vol. 23, No.10. pp. 39-51.

14. McKenna L., Frick M., Lee C., et al. A Community Perspective on the Inclusion of Pregnant Women in Tuberculosis Drug Trials // *Clin Infect Dis*. 2017. Vol. 65, No.8. pp. 1383-1387.

15. Moro R.N., Scott N.A., Vernon A. et al. Exposure to Latent Tuberculosis Treatment during Pregnancy. The PREVENT TB and the Adhere Trials // *Ann Am Thorac Soc*. 2018. Vol. 15, No.5. pp. 570-580.

References:

1. Borisova M.I., Suleimanova T.R. Tuberkulez i beremennost': obosnovanie aktual'nosti problemy [Tuberculosis and pregnancy: substantiation of the urgency of the problem]. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolovaniya* [Tuberculosis and socially significant diseases]. 2016. No. 5. pp. 26-29. [in Russian]

2. Valdoshova S. Sh., Dodkhoaeva M.F., Sirodzhidinova U.Yu. Beremennost' i tuberkulez: problemy i puti ikh resheniya [Pregnancy and tuberculosis: problems and solutions]. *Vestnik Avitsenny* [Avicenna 's Bulletin]. 2019, No.21. pp.147-53. [in Russian]

3. Viktorova I.B., Nesterenko A.V., Zimina V.N. Ko-infektsiya VICH-infektsiya/tuberkulez u beremennykh zhenshchin [Co-infection HIV infection/tuberculosis in pregnant women]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung diseases]. 2015. No.12. pp.8-18. [in Russian]

4. Kayukova S.I., Vasil'eva I.A., Karpina N.L. i dr. Diagnostika reproduktivnykh narushenii u zhenshchin, bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya [Diagnosis of reproductive disorders in women with respiratory tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung diseases]. 2017, No.2. pp.15-18. [in Russian]

5. Kayukova S.I., Komissarova O. G., Karpina N.L., Romanov V.V., Uvarova E.V., Limarova I.V. Vedenie beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda u patsientki s lekarstvenno-ustoichivym, destruktivnym tuberkulezom legkikh posle etapnogo khirurgicheskogo lecheniya

[Management of pregnancy, childbirth and the postpartum period in a patient with drug-resistant, destructive pulmonary tuberculosis after staged surgical treatment]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung diseases]. 2017, No.2. pp.15-18 [in Russian]

6. Kravchenko A.V., Zimina V.N., Viktorova I.B. Epidemiologiya, techenie i osobennosti lecheniya tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiei [Epidemiology, course and features of tuberculosis treatment in patients with HIV infection]. *Meditsina v Kuzbasse* [Medicine in Kuzbass]. 2017, No.3, pp. 6-13. [in Russian]

7. Kukurika A.V., Yurovskaya E.I., Serdyuk O.V. VICH-assotsirovanniy multirezistentnyy tuberkulez u beremennoi: klinicheskoe techenie, effektivnost' lecheniya i perinatal'nye iskhody [HIV-associated multi-resistant tuberculosis in pregnant women: clinical course, treatment efficacy and perinatal outcomes]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung diseases]. 2021, No.99(7), pp.48-54. [in Russian]

8. Nesterenko A.V., Zimina V.N., Kayukova S.I. Vliyaniye tuberkuleza na techenie beremennosti, rody i perinatal'nye iskhody [The influence of tuberculosis on the course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung diseases]. 2018, No.96, pp.62-63. [in Russian]

9. Polstyanoi A.M., Tskhai V.B., Gritsan G.V. i dr. Analiz rezul'tatov vedeniya i intensivnogo lecheniya beremennykh s tyazhelymi formami tuberkuleza [Analysis of the results of management and intensive treatment of pregnant women with severe forms of tuberculosis]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya* [Obstetrics, gynecology and reproduction]. 2017. No.9, pp.38-43. [in Russian]

10. Reikhrud T.A., Kul'chavenya E.V., Myshkova E.P. i dr. Tuberkulez i beremennost' [Tuberculosis and pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology] 2017.No.10. pp.124-129. [in Russian]

11. Yurin O.G., Efremova O.S. Evropeiskie i amerikanskie rekomendatsii po lecheniyu VICH infektsii [European and American recommendations for the treatment of HIV infection]. *Meditsinskii sovet* [Medical Advice]. 2017. No.4. pp. 67-72. [in Russian].

Корреспондирующий автор:

Касаева Лаззат Татибековна – к.м.н., заведующая кафедрой фтизиопульмонологии и радиологии АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Республика Казахстан 160001, г. Шымкент, площадь Аль-Фараби 1.

E-mail: l_kasaeva@mail.ru

Контактный тел.: 8-778-505-80-10

Received: 10 August 2022 / Accepted: 24 September 2022 / Published online: 31 October 2022

DOI 10.34689/SH.2021.24.5.030

UDC 616-002-053.2

CLINICAL CASE OF MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN A CHILD

Anya N. Seipenova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4568-6002>

Nurgul A. Abenova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0395-9025>

Alya S. Zhumabayeva², <https://orcid.org/0000-0002-9798-5496>

¹ Non-profit Joint Stock Company "West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University", Aktobe, Republic of Kazakhstan;

² City polyclinic No. 1, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Coronavirus infection in children is characterized by a relatively mild course. However, in rare cases in children, it can proceed according to the adult variant in the form of a severe course of pneumonia in combination with a multisystem inflammatory syndrome. The article presents a description of a clinical case of COVID-19 in a child in the form of a multisystem inflammatory syndrome with co-infection with herpes simplex virus, cytomegalovirus.

This article is intended for pediatricians, general practitioners, infectious disease specialists.

Key words: children, COVID-19, multisystem inflammatory syndrome, SARS-Cov-2.

Резюме

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У РЕБЕНКА

Ания Н. Сейпенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4568-6002>

Нургуль А. Абеннова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0395-9025>

Алия С. Жумабаева², <https://orcid.org/0000-0002-9798-5496>

¹ НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан;

² Городская поликлиника №1, г. Актобе, Республика Казахстан.

Коронавирусная инфекция у детей характеризуется относительно легким течением. Однако, в редких случаях у детей может протекать по взрослому варианту в виде тяжелого течения пневмонии в сочетании с мультисистемным воспалительным синдромом. В статье представлено описание клинического случая COVID-19 у ребенка в виде мультисистемного воспалительного синдрома с коинфекцией вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом.

Данная статья предназначена для педиатров, врачей общей практики, инфекционистов.

Ключевые слова: дети, COVID-19, мультисистемный воспалительный синдром, SARS-Cov-2.

Түйіндеме

БАЛАДАҒЫ МУЛЬТИЖҮЙЕЛІ ҚАБЫНУ СИНДРОМЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

Ания Н. Сейпенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4568-6002>,

Нургуль А. Абеннова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0395-9025>

Алия С. Жумабаева², <https://orcid.org/0000-0002-9798-5496>

¹ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы.

² №2 Қалалық емханасы, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы.

Коронвирусты инфекция балаларда салыстырмалы түрде жеңіл өтеді. Дегенмен, сирек жағдайда, ересектерде кездесетін мультисистемдік қабыну синдромымен қосарланған ауыр пневмония түрінде де кездеседі. Бұл мақалада баладағы COVID-19 мультисистемдік қабыну синдромының жай герпес вирусы және цитомегаловируспен коинфекциясы түріндегі клиникалық жағдайы берілген.

Бұл мақала педиатрларға, жалпы тәжірибе дәрігерлеріне, инфекционисттерге арналған.

Түйінді сөздер: балалар, COVID-19, мультисистемдік қабыну синдромы, SARS-Cov-2.

Bibliographic citation:

Seipenova A.N., Abenova N.A., Zhumabayeva A.S. Clinical case of multisystem inflammatory syndrome in a child // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 237-241. doi 10.34689/SH.2022.24.5.030

Сейпенова А.Н., Абеннова Н.А., Жумабаева А.С. Клинический случай мультисистемного воспалительного синдрома у ребенка // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 5(Т.24). С. 237-241. doi 10.34689/SH.2022.24.5.030

Сейпенова А.Н., Абеннова Н.А., Жумабаева А.С. Баладағы мультисистемді қабину синдромының клиникалық жағдайы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 5 (Т.24). Б. 237-241. doi 10.34689/SH.2022.24.5.030

Introduction

Modern acute respiratory diseases are characterized by polyetiology, high infectability and variability [2, 11]. In the structure of childhood infectious morbidity, acute respiratory infections range from 60 to 90%, in the vast majority of cases they are caused by a viral infection that affects various parts of the respiratory tract, differing in etiology, but having similar epidemiological, pathogenetic and clinical characteristics [12, 14, 20]. Complications of respiratory infections during the epidemic occur in 25-30% of cases [6,15]. Coronavirus infection COVID-19 in children in most cases is milder than in adult patients, but this does not exclude the possibility of developing severe forms of the disease. Children make up 1-11% of patients with confirmed cases of the disease, among them severe and extremely severe forms are observed in less than 1% of cases [16, 19]. Coronavirus infection in children is most characterized by a mild course, however, the development of severe variants of the disease is not excluded. Risk factors for a more severe course in children may have an unfavorable premorbid background, co-infection with other viruses and pathogens [1].

The aim of the study: to describe the observation of a severe case of COVID-19 in a child with the development of bilateral pneumonia, areas of pneumofibrosis of the lungs, exudative bilateral pleurisy, pericarditis and multisystem inflammatory syndrome.

The management of the clinic has no objections to the publication of this clinical case in the open press.

Case

Patient R., aged 4 years and 4 months, was in a children's hospital for 17 days. He was in the State Enterprise "Aktobe Medical Center" from 08/04/2020 to 08/21/2020.

The patient was admitted on the 5th day of the disease with complaints of an unproductive cough, an increase in body temperature to febrile figures, headaches, abdominal pain, skin rash, weakness, lethargy, decreased appetite.

Past medical history: a child from 4 pregnancies, 3 births at 42 weeks. Birth weight: 3800 g, body length: 55 cm. The child grew and developed according to age and gender. The child has normal physical and neuropsychic development. Preventive vaccinations were obtained with medical exemptions. He was not registered with specialists at the dispensary. Anamnesis morbi: chickenpox at the age of 2 years, right-sided bronchopneumonia (outpatient treatment) - at the age of 4 years 2 months. The living conditions are satisfactory. There were no previous blood transfusions. Allergy history is without features.

Epidemiological history: denies contact with patients with acute respiratory viral infections and other respiratory diseases. Analysis of swabs from the oropharynx and nasopharynx by the polymerase chain reaction method for the determination of SARS-Cov-2 RNA at the outpatient stage was negative.

It is known from the anamnesis that the child had a fever up to 39C, weakness, the child's mother brought down the temperature with paracetamol and ibufen. The child was observed by a district doctor with a diagnosis of Acute respiratory viral infection, outpatient treatment was prescribed according to the clinical protocol, but there was no positive effect from the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Rashes appeared on the body on the third day, after the examination an infectious disease specialist made the diagnosis: "Herpesvirus infection", and acyclovir, ceftriaxone were prescribed. There was no effect from the outpatient treatment. On the 5-th day, with the above complaints, the child is admitted to a children's hospital.

Objectively: the condition at admission is severe due to symptoms of intoxication and multiple organ pathology. Poor well-being. The skin is pale in color, there is a widespread erythematous rash, there are multiple focal petechial rashes, merging in some places (capillarotoxicosis). The subcutaneous fat layer is developed satisfactorily, distributed evenly, turgor and elasticity of tissues are preserved. No swelling. Peripheral lymph nodes are not enlarged. The osteoarticular system without visible pathology. The pharynx is slightly hyperemic, the tonsils are not enlarged, there are no plaque. In the lungs, breathing is weakened, wet wheezing is more on the left. Respiratory rate – 30 per 1 minute. The area of the heart and main vessels is not visually changed. The heart tones are sonorous, rhythmic. Heart rate – 120 beats per minute. Blood pressure is 100/80 mm Hg. The tongue is dry, overlaid with a white coating. The abdomen is swollen, painful on palpation. The liver and spleen are not enlarged. The Tinel's symptom is negative on both sides. Stool is normal. Urination is free, urine is light. No meningeal signs.

When interpreting the general blood test at admission, it was revealed: the presence of anemic syndrome: a decrease in hemoglobin to 86 g / l, erythrocytes – 3.39×10^{12} / l; color index – 0.76, hematocrit up to 24.9%; thrombocytopenia up to 85×10^9 / l, which is most characteristic of hemorrhagic syndrome; an increase in ESR - 14 mm /hour (norm up to 10 mm /hour), an increase in segmented neutrophils up to 70.2%, which indicates the addition of bacterial infection (against the background of normal leukocyte counts - $7,0 \times 10^9$ / l); There were no deviations in other indicators in the general blood test.

Coagulogram: INR 1.17, which indicates a tendency to thrombosis; lengthening of the APTT value of 60.7 (norm 38-55); increase in fibrinogen 4.7 g/l (norm up to 3.5g/l);

EIA for CMV, HSV, chlamydia, toxoplasmosis: HSV IgM – 0.330 (norm 0.256); HSV IgG 0.536 (norm 0.093); CMV IgG – 0.86 (norm 0.50);

EIA for antibodies to COVID-19 on the 8th day of treatment: Ig G is positive.

Chest X-ray: strengthening of the pulmonary heart in the basal zones, expansion of the mediastinal shadow.

Computed tomography of the thoracic segment: CT signs characteristic of bilateral pneumonia, areas of pneumofibrosis of the lungs, exudative bilateral pleurisy and pericarditis, regional lymphadenopathy, abdominal effusion.

ECG: sinus rhythm, heart rate – 100 per minute. The vertical position of the EHP. Dysmetabolic changes in the myocardium.

Consultation of an infectious disease specialist: COVID – 19. Community-acquired pneumonia on the left, acute course. Respiratory depression of 1st degree. Kawasaki's disease. Acute myocarditis of viral and bacterial etiology. Cardiac distress FR I-II. Secondary coagulopathy. Secondary thrombocytopenia. Deficiency anemia of mild degree.

Consultation of an optometrist: subconjunctival hemorrhage.

Received treatment: eufillin solution 2.4% 3.0 ml + sodium chloride solution 0.9% 100 ml 2 times in / in drip; digoxin 0.0008 x 2 times by mouth; ibufen 100 mg / 5 ml 1 tsp x 3 times by mouth; ambrobene solution 7.5 mg / ml 1 ml x 3 times through the mouth; glucose solution 5% 170 ml + potassium chloride 4% 3.0 ml x 2 times in / in drip; meropenem 300 mg x 3 times in / in; aldarone 25 mg x 1 time through the mouth; heparin 500 units + sodium chloride solution 0.9% 20 ml x 4 times in / in; Cef3 850 mg x 2 times in / in; albumin 20% 30 ml x 1 time / in drip;

General blood test on day 13: positive dynamics is noted: an increase in hemoglobin to 99 g/l, erythrocytes – $3.69 \times 10^{12} / l$; color index up to 0.8, hematocrit up to 29.6%, platelets – $280 \times 10^9 / l$; Leukocytes $5,89 \times 10^9 / l$; decrease in segmented neutrophils up to 18.5%;

The child was discharged from the hospital with a positive clinical effect. Upon discharge, the condition is satisfactory. Body temperature 36.5 C. The breathing rate is 25 breaths per minute. The heart rate is 100 beats per minute. No complaints. In the lungs, breathing is vesicular, there are no wheezes. The heart tones are rhythmic, clear. The abdomen is soft, painless. Stool is normal. Urination is free. No changes in organs. Recommended: observation of a pediatrician, prevention of colds; observation of a cardiologist at the place of residence; ECG, EchoCG in 1 month.

Discussion

Clinical features of COVID-19 infection in children were manifested by less pronounced clinical symptoms, unlike adults, the course was milder, and less often required hospitalization [10, 18]. In the work of O.V. Borisova and co-authors, the features of the clinical manifestations of COVID-19 in children of the Samara region were revealed [5]. According to them, the coronavirus infection in that development proceeded in a measured form (72.5%) with

damage to the upper respiratory tract, a decrease, the presence of gastrointestinal symptoms without a critical course and deaths. Although coronavirus infection in children during the pandemic was noted in a smoother course, there were also analogues of a severe course of infection in the form of a multisystem inflammatory syndrome. Several clinical cases from the practice of doctors around the world have been described [4,7,8,12,17]. In a clinical case of doctors from the city of Omsk, Russian Federation, the peculiarity of the course of a coronavirus infection in a teenager with the development of a multisystem inflammatory syndrome with prolonged fever, maculopapular rash, and multiple organ lesions was described [13]. In the work of L.N. Mazankova and co-authors, a severe form of COVID-19 was described in a teenager [9], where they revealed a feature of the clinical picture of a severe form in a teenager without an aggravated premorbid background, the features of which were the discrepancy between the physical data of a large degree of damage to the lung tissue, the development of hemorrhagic syndrome, low efficiency of antibacterial and antiviral therapy, positive effect of tocilizumab. Our given clinical case also not only shows that coronavirus infection can occur in severe form in children, but also allows us to identify the features of the clinical picture of severe form in children without a burdened premorbid background. In this child, clinical manifestations of coronavirus infection in the form of a multisystem inflammatory syndrome may be associated with co-infection with herpes simplex virus, cytomegalovirus.

Conclusion

Multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus infection, apparently, is an analogue of a severe course, and occurs in single children in the world. Multisystem inflammatory syndrome can develop in the late stages of the disease and not all PCR detects SARS-COV-2, but it is possible to detect antibodies to this pathogen. Thus, it is necessary to be wary of outpatient doctors regarding multisystem inflammatory syndrome in children with prolonged hyperthermia, signs of a serious condition.

Authors contributions

Seipenova A.N.: Literature search, data collection, data analysis, manuscript writing.

Abenova N.A.: Conceptualization, manuscript editing, manuscript review, supervision of the project.

Zhumabayeva A.S.: manuscript editing, manuscript review.

Competing interests

The authors declare no conflict of interest.

Литература:

1. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Баградзе М.Д. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Методические рекомендации. Версия 2 (03.07.2020). 73с.
2. Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., и др. Острая респираторная вирусная инфекция у

детей: современные подходы к диагностике и лечению. // Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (2): 100-108.

3. Белан Ю.Б., Гашина Е.А., Лобова Е.Ф., Шефер Е.П. Клинический случай развития мультисистемного воспалительного синдрома у ребенка с новой коронавирусной инфекцией // Детские инфекции. 2021; 20 (2): 60-63

4. Бегайдарова Р.Х., Слугин А.В., Сараманова А.С. и др. Мультисистемный воспалительный синдром, временно ассоциированный с COVID-19 у детей: собственные клинические наблюдения // Медицина и экология. 2021. 1: 93-100.

5. Борисова О.В., Бочкарева Н.М., Китаичик С.М., Кабанова Н.Л., Яшкина О.Н., Турко С.И. Особенности клинических проявлений COVID-19 у детей Самарского региона // Педиатрия. Concilium Medicum. 2021. 20. 1. 30-33.

6. Захарова И.Н. К вопросу о симптоматической терапии респираторных инфекций детей в сезон COVID-19. // Педиатрия. Concilium Medicum. 2020. 4: 25-30. DOI:10.26442/26586630.2020.4/200279

7. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение // Педиатрическая фармакология. 2020. Том 17 (3): 219-229

8. Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М. и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы // Журнал инфектологии. 2021. 13 (1): 13-20

9. Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Самитова Э.Р. и др. Тяжелая форма COVID-19 у подростка // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65 (5): 58-65.

10. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на июнь 2020). // Педиатрическая фармакология. 2020; Том 17 (3): 162-178

11. Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г. Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций? // Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 74-86.

12. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. М. Боргес. 2019. 300 с.

13. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Садькова Д.И. и др. Постковидный синдром у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. 66 (5): 188-193

14. Ющук Н.Д., Венгерова Ю.Я. Инфекционные болезни. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019; 1104 с.

15. Assaker R, Colas A-E, Julien-Marsollier F, et al. Presenting symptoms of COVID-19 in children: A meta-analysis of published studies // Br J Anaesth 2020; 125 (3): e330-e332. DOI:10.1016/j.bja.2020.05.026

16. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? // Acta Paediatr 2020; 109 (6): 1082-1083. DOI 10.1111/apa.15271.

17. Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M., Boneparth A. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City // JAMA. Published online June 8, 2020

18. Davies N.G., Klepac P., Liu Y., et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics // Nat Med. 2020. Jun 16. doi: 10.1038/s41591-020-0962-9.

19. Tagarro A., Epalza C., Santos M., Sanz-Santaefemia F.J., Otheo E., Moraleda C. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 in Children in Madrid. Spain // JAMA Pediatrics 2020. 1346

20. Hay A.D., Heron J., Ness A. ALSPAC study team. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study // Family Practice 2005; 22: 367-374.

References:

1. Aleksandrovich Y.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D., et al. Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) u detei [Methodological recommendations "Peculiarities of clinical manifestations and treatment of a disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children"]. Metodicheskie rekomendatsii. Versiya 2 [Methodical recommendations. Version 2]. (03.07.2020). 73p. [In Russian]

2. Baranov A.A., Lobzin Iu.V., Namazova-Baranova L.S., et al. Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya u detei: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Acute respiratory viral infection in children: current approaches to diagnosis and treatment]. Peditricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology]. 2017; 14(2): 100-108. [In Russian]

3. Belan Yu.B., Gashina E.A., Lobova E.F., Shefer E.P. Klinicheskii sluchai razvitiya mul'tisistemnogo vospalitel'nogo sindroma u rebenka s novoi koronavirusnoi infektsiei [A clinical case of the development of multisystem inflammatory syndrome in a child with a new coronavirus infection]. Detskie infektsii [Children infections]. 2021; 20 (2): 60-63. [In Russian]

4. Begaidarova R.Kh., Slugin A.V., Saramanova A.S. i dr. Mul'tisistemnyi vospalitel'nyi sindrom, vremenno assotsirovannyi s COVID-19 u detei: sobstvennye klinicheskoe nablyudenie [Multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 in children: own clinical observation]. Meditsina i ekologiya [Medicine and Ecology]. 2021. 1: 93-100. [In Russian]

5. Borisova O.V., Bochkareva N.M., Kitaichik S.M., Kabanova N.L., Yashkina O.N., Turko S.I. Osobennosti klinicheskikh proyavlenii COVID-19 u detei Samarskogo regiona [Features of clinical manifestations of COVID-19 in children of the Samara region]. Peditriya. Concilium Medicum [Pediatrics. Concilium Medicum]. 2021. 20. 1. 30-33. [In Russian]

6. Zakharova I.N. K voprosu o simptomaticheskoi terapii respiratornykh infektsii detei v sezon COVID-19 [On the issue of symptomatic treatment of respiratory infections in children during the COVID-19 season]. Peditriya. Concilium Medicum [Pediatrics. Concilium Medicum]. 2020; 4: 25-30. [In Russian]

7. Kantemirova M.G., Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu. i dr. Detskii mul'tisistemnyi vospalitel'nyi sindrom, assotsirovannyi s novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19): aktual'naya informatsiya i klinicheskoe nablyudenie

[Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with novel coronavirus infection (COVID-19): current information and clinical observation]. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric pharmacology]. 2020. Tom 17 (3): 219-229. [In Russian]

8. Lobzin Yu.V., Vil'nits A.A., Kostik M.M. i dr. *Pediatricheskii mul'tisistemnyi vospalitel'nyi sindrom, assotsirovannyi s novoi koronavirusnoi infektsiei: nereshennye problemy* [Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with novel coronavirus infection: unsolved problems]. *Zhurnal infektologii* [Journal infectology]. 2021. 13 (1): 13-20. [In Russian]

9. Mazankova L.N., Osmanov I.M., Samitova E.R. et al. *Tyazhelaya forma COVID-19 u podrostka* [Severe form of COVID-19 in a teenager]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2020. 65 (5): 58-65. [In Russian]

10. Namazova-Baranova L.S. *Koronavirusnaya infektsiya (COVID-19) u detei (sostoyanie na iyun' 2020)* [Coronavirus infection (COVID-19) in children (as of June

2020)]. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric pharmacology]. 2020. Tom 17 (3): 162-178. [In Russian]

11. Ovsyannikov D.YU., Illarionova T.YU., Pushko L.V., Kuz'menko L.G. *Chasto bolelyushchie deti: chto eshche krome infektsii?* [Frequently ill children: what else besides infections?]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Current Pediatrics]. 2013. 12 (1): 74-86. [In Russian]

12. Tatochenko V.K. *Bolezni organov dykhaniya u detei* [Respiratory diseases in children]. M. Borges. 2019. 300 c. [In Russian]

13. Haliullina. S.V., Anohin V.A., Sadykova D.I. i dr. *Postkovidnyi sindrom u detei* [Postcovid syndrome in children]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2021. 66 (5): 188-193. [In Russian]

14. Yushchuk N.D., Vengerova YU.YA. *Infektsionnye bolezni. Natsional'noe rukovodstvo* [Infectious diseases: textbook]. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media.2019; 1104 c. [In Russian]

Сведения об авторах:

Сейпенова Ания Нурмуханбетовна – к.м.н., PhD, доцент кафедры Общей врачебной практики №1, НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г.Актобе, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева 68.

E-mail: aniya_seipenova@mail.ru

Тел. +7 (702)2820567

Table Of Contents

COVID-19 - TOPICAL SUBJECT

Madiyeva M.R., Mansurova J.A., Kaskabayeva A.Sh., Kurmangalieva A.N., Kuanysheva A.G., Duisenbekuly E., Raissov D.T.

The relationship between increased weight and the radiological degree of lung damage in Covid-19 pneumonia

Batenova G.B., Dedov E.I., Nikitin I.G., Ettinger O.A., Ygiyeva D.G., Zhussupov S.M., Messova A.M., Zhumanbayeva Zh.M., Shakhanova A.T., Dosbayeva A.M., Pivin M.R., Zhumagaliyev A.G., Pivina L.M.

Association between COVID-19, stent thrombosis, and restenosis

Мусабекова Ж.А., Муқажанова А.К., Ахметова С.С., Аймухамбетов Е.Н., Жақсылықова А.Ж., Ибрагимова Р.Н., Кабдрахманова А.Ж., Жунусова М.К.

Взаимосвязь заболеваемости COVID-19 и неблагоприятных метеорологических условий

Prilutskaya M., Kussainov A., Altybaeva G., Tukinova G.

COVID-19 vaccination among people with drug addictions: a cross-sectional study

Кадырова И.А., Султанбекова А.А., Барханская В.И., Колесниченко С.И., Колесникова Е.А., Лавриненко А.В., Коршуков И.В., Беков Е.К., Егоров С.В., Бабенко Д.Б.

Применение MALDI-MS масс-спектрометрии для детекции SARS-CoV-2 в назофарингиальных мазках. Систематический обзор

Zhumanbayeva Zh.M., Krykpaeva A.S., Serikbayev A.S., Dosbayeva A.M., Amrenova K.Sh., Sharapiyeva A.M., Kudaibergenov R.N., Juszkiwicz K., Zhussupov S.M.

Post-COVID syndrome. Review

Кайралинов Д.М., Токешева А.М., Жумагалиева А.Н., Мусайнова А.К., Ибраева Ж.Б., Нуралина З.К.

Клинико-диагностические особенности COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов, находившихся на лечении в условиях инфекционного стационара г. Семей

ORIGINAL ARTICLES

Inoue K., Kawano N., Arbasova M., Seksenbayev N., Kameo S., Toleuov E., Akkuzinova K., Karimova Zh., Moldagaliev T., Ospanova N., Shabdarbayeva D., Chaizhunusova N., Dyussupov A., Fujita Ya., Hoshi M.

Study of suicide trends and some kind of factor in several Japan's prefectures: for the future study in the Republic of Kazakhstan

Кусаинова А.А., Касым Л.Т., Ахметова А.К., Хисметова З.А., Беляева Т.М.

Неблагоприятное течение витилиго: тактика ведения пациентов из групп риска

Нуртазина А.У., Апсаликов Б.А., Масабаева М.Р., Кошпесова Г.К., Коростова Е.В., Кулимбет М.Б., Фахрадиев И.Р., Омаров Н.Б., Дюсупов Алт.А.

Формирование дислипидемии у лиц, проживающих в Павлодарской области: поперечное исследование

Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Мадиева М.Р., Жамбылова Д., Кажмуратова К., Жумашева Э., Каирбекова Д., Бакибаева Д., Камаданова Д.

Оценка частоты гиперинсулинемии у представителей казахской национальности

Bakytzhanuly A., Nuralinov O.M., Smagulova A.K., Krykpaeva A.S., Abdrahmanov A.S.

Catheter ablation of atypical atrial flutter in patients after cardiac surgery

Баубеков А.А., Меирбеков Е.М., Егембердиев Т.Ж., Исраилова В.К., Омаров Н.Б.

Определение прогностической значимости оксидативного стресса и состояния антиоксидантной системы при ишемическом инсульте

Kairatova G.K., Kuanyshkaliyeva A.S., Rakhmetova V.S., Kaskabayeva A.Sh., Khismetova Z.A., Smailova D.S.

Epidemiology of stroke in the Republic of Kazakhstan

Мазмұны

COVID-19 - ӨЗЕКТІ ТАҚЫРЫП

6-11 Мадиева М.Р., Мансурова Д.А., Каскабаева А.Ш., Курмангалиева А.Н., Куанышева А.Г., Дүйсенбекұлы Е., Раисов Д.Т.

Жоғары салмақ пен Covid-19 пневмониясымен өкпенің зақымдануының рентгенологиялық дәрежесі арасындағы байланыс

12-19 Батенова Г.Б., Дедов Е.И., Никитин И.Г., Эттингер О.А., Ығиева Д.Г., Жусупов С.М., Месова А.М., Жуманбаева Ж.М., Шаханова А.Т., Досбаева А.М., Пивин М.Р., Жумагалиев А.Г., Пивина Л.М.

COVID-19, стент тромбозы және рестеноз арасындағы байланыс

20-27 Мусабекова Ж.А., Муқажанова А.К., Ахметова С.С., Аймухамбетов Е.Н., Жақсылықова А.Ж., Ибрагимова Р.Н., Кабдрахманова Ә.Ж., Жүнісова М.Қ.

COVID-19 аурушаңдығы мен қолайсыз метеорологиялық жағдайлардың байланысы

28-32 Прилуцкая М.В., Кусаинов А.А., Алтыбаева Г.К., Тукинова Г.Я.

Химиялық тәуелділігі бар адамдар арасында коронавирустық инфекцияға қарсы вакцинация: жаппай (көлденең) зерттеу

36-44 Кадырова И.А., Султанбекова А.А., Барханская В.И., Колесниченко С.И., Колесникова Е.А., Лавриненко А.В., Коршуков И.В., Беков Е.К., Егоров С.В., Бабенко Д.Б.

SARS-CoV-2-ні мұрын-жұтқыншақ жағындыларында анықтау үшін MALDI-MS масс-спектрометриясын қолдану. Жүйелі шолу

45-51 Жуманбаева Ж.М., Крыкпаева А.С., Серикбаев А.С., Досбаева А.М., Амренова К.Ш., Шарapieva A.M., Кудайбергенов Р.Н., Juszkiwicz K., Жусупов С.М.

Ковидтен кейінгі синдром. Әдебиеттерге шолу

52-59 Кайралинов Д.М., Токешева А.М., Жумагалиева А.Н., Мусайнова А.К., Ибраева Ж.Б., Нуралина З.К.

Семей қаласының инфекциялық стационары жағдайында емделіп жатқан пациенттерде COVID-19-пневмонияның клиникалық-диагностикалық ерекшеліктері

БІРТУМА ЗЕРТТЕУЛЕР

60-67 Иноуе К., Кауано Н., Апбасова М., Сексенбаев Н., Кameo С., Тoleуov E., Аккузинова К., Каримова Ж., Молдагалиев Т., Оспанова Н., Шабдарбаева Д., Чайжунусова Н., Дюсупов А., Фуджита Я., Хоши М.

Жапонияның бірнеше префектурасындағы суицид тенденцияларын және басқа факторларды зерттеу: болашақта Қазақстанда зерттеу әдістемесін жүргізу

68-76 Кусаинова А.А., Касым Л.Т., Ахметова А.К., Хисметова З.А., Беляева Т.М.

Витилигоның қолайсыз ағымы: тәуекел тобындағы науқастарды басқару тактикасы

77-81 Нуртазина А.У., Апсаликов Б.А., Масабаева М.Р., Кошпесова Г.К., Коростова Е.В., Кулимбет М.Б., Фахрадиев И.Р., Омаров Н.Б., Дюсупов Алт.А.

Павлодар облысында тұратын адамдарда дислипидемияны қалыптастыру: көлденең зерттеу

82-88 Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Мадиева М.Р., Жамбылова Д., Кажмуратова К., Жумашева Э., Каирбекова Д., Бакибаева Д., Камаданова Д.

Қазақ ұлтының өкілдерінде гиперинсулинемия жиілігін бағалау

89-96 Бакытжанұлы А., Нуралинов О., Смагулова А., Крыкпаева А.С., Абдрахманов А.

Жусан тозаңымен шақырылатын аллергиялық ринит пен бронхиттің демікпенінің тышқан моделін жасау

97-104 Баубеков Ә.А., Меірбеков Е.М., Егембердиев Т.Ж., Исраилова В.К., Омаров Н.Б.

Ишемиялық инсультте тотығу стрессінің болжамдық маңызын және антиоксиданттық жүйенің жағдайын анықтау

105-112 Кайратова Г.К., Куанышкалиева А.С., Рахметова В.С., Каскабаева А.Ш., Хисметова З.А., Смаилова Д.С.

Қазақстан Республикасындағы инсульттің эпидемиологиясы

- Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Булегенов Т.А., Ахметов А.Ж., Әуенов М.Ә., Абдрахманов С.Т., Масалов А.Е., Тайбуров Р.К., Жусупов С.М., Масалова Ж.А., Жамалдинов Р.Ф., Носо Йо., Организация хирургического лечения больных с желчнокаменной болезнью
- Dosmatova K.R., Dosberdiyeva G.T., Altynbekov K.D., Kurakbayev K.K., Tokarevitch I.V., Rysbayeva Zh.I., Glushkova N.E.**
Analysis of the needs for orthodontic treatment of children from socially vulnerable groups of Almaty and Almaty region
- Yerdessov N.Zh., Zhamantayev O.K., Zhakenova S.R., Shintayeva N.U., Nukeshtayeva K.E., Bolatova Zh.Ye.**
Project-Oriented Training at the School of Public Health and Biomedicine
- Талғатқызы А., Хайбуллин Т.Н., Ожмухаметова Э.К., Казымов М.С.**
Лабиринт Толмена для разработки экспериментальной модели патологии головного мозга у мышей при изучении полимерных мукоадгезивных лекарственных форм
- REVIEWS**
- Klimov L.V., Shurupova M.A., Aizenshtein A.D., Trofimova A.K., Shamalov N.A., Ivanova G.E.**
Virtual reality efficiency in motor and cognitive rehabilitation in patients after cerebral stroke: a review
- Muratova F., Mussabekova Zh., Kazymov M., Rakhimbayeva S.Zh., Sturov V.**
Primary hemostasis disorders in hematomesenchymal dysplasia syndrome. Review
- Нусупова Р.Р., Пак Л.А., Мулдахметов М.С., Ибраимов Б.А.**
Генетические варианты медуллобластомы у детей и подходы к ее лечению. Обзор литературы
- Раймбеков Р.Б., Дюсупова А.А., Юрковская О.А., Фаизова Р.И., Терехова Т.И., Глушкова Н.Е.**
Оценка качества жизни пациентов с опухолями головы и шеи с использованием опросников на фоне специализированного лечения
- Абильмажинов М.Т., Жанаспаев Т.М., Жанаспаева Г.А.**
Эволюция метода репозиции внутрисуставного компрессионного перелома пяточной кости
- Lemishenko M.N., Khismetova Z.A., Asarbekova Zh.R., Yermekpayev K.Zh.**
Features of the pathology development of human demodicosis. Review
- Жамакурова А.Н., Смаилова Д.С., Ауезова А.М., Кауышева А.А., Жолдасбекова А.С., Глушкова Н.Е., Кульжанов М.К.**
Распространенность и факторы риска хронических респираторных заболеваний: обзор литературы
- Messova A.M., Pivina L.M., Ygiyeva D.G., Abilov G.N., Dyussupov A.A., Batenova G.B., Bayanbaev A.S., Akhmetova A.E., Serikbaev A.S., Ygiyev G.Z.**
Comparison of emergency medical services in different countries. Literature review
- Алтынбекова Г.И., Прилуцкая М.В., Садвакасова Г.А.**
Анализ ситуации потребления новых психоактивных веществ в Республике Казахстан
- CLINICAL CASE**
- Messova A., Pivina L., Sanbayev M., Beshimbayeva Zh., Burkutov E., Jamedinova U., Zhussupov S.M.**
COVID-19-associated IgA vasculitis: a Case Report
- Касаева Л.Т., Сақыбаева С.А., Юлдашева Ш.М., Насырова К.Б., Дуйсенов А.Ж., Эшметов Г.И., Муздыбаева Г.А.**
Коинфекция (туберкулез/ВИЧ-инфекция) и беременность. Клинический случай
- Seipenova A.N., Abenova N.A., Zhumabayeva A.S.**
Clinical case of multisystem inflammatory syndrome in a child
- 113-125 **Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Булегенов Т.А., Ахметов А.Ж., Әуенов М.Ә., Абдрахманов С.Т., Масалов А.Е., Тайбуров Р.К., Жусупов С.М., Масалова Ж.А., Жамалдинов Р.Ф., Носо Йо.**
Әт тас ауруы бар науқастардың хирургиялық емдеуін ұйымдастыру
- 126-133 **Досматова К.Р., Досбердиева Г.Т., Алтынбеков К.Д., Куракбаев К.К., Токаревич И.В., Рысбаева Ж.И., Глушкова Н.Е.**
Алматы қаласы және Алматы облысы бойынша әлеуметтік осал топтардағы балаларға ортодонтиялық ем қажеттілігін талдау
- 134-140 **Ердесов Н.Ж., Жамантаев О.К., Жакенова С.Р., Шинтаева Н.У., Нукештаева К.Е., Болатова Ж.Е.**
Қоғамдық денсаулық және биомедицина мектебінде бағытталған оқытудың жобасы
- 141-148 **Талғатқызы А., Хайбуллин Т.Н., Ожмухаметова Э.К., Казымов М.С.**
Мидың эксперименталды моделдеуінде қолданылатын полимерлі мукоадгезивті дәрілік заттарды зерттеу үшін арналған Толмен лабиринті
- ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ**
- 149-156 **Климов Л.В., Шурупова М.А., Айзенштейн А.Д., Трофимова А.К., Шамалов Н.А., Иванова Г.Е.**
Церебральды инсульттан кейінгі науқастардың моторлы - когнитивті оңалтуындағы виртуалды шындықтың тиімділік көрсеткіштеріне шолу
- 157-165 **Муратова Ф.К., Мусабекова Ж.А., Казымов М.С., Рахымбаева С.Ж., Стуров В.Г.**
Гематомезенхималық дисплазия синдромындағы бастапқы гемостаз жүйесінің бұзылуы. Әдебиеттік шолу
- 166-178 **Нусупова Р.Р., Пак Л.А., Мулдахметов М.С., Ибраимов Б.А.**
Балалардағы медуллобластоманың генетикалық нұсқалары және оны емдеу тәсілдері. Әдебиеттік шолу
- 179-187 **Раймбеков Р.Б., Дюсупова А.А., Юрковская О.А., Фаизова Р.И., Терехова Т.И., Глушкова Н.Е.**
Мамандандырылған емдеу аясында сауалнамаларды қолдана отырып, бас және мойын ісіктері бар пациенттердің өмір сүру сапасын бағалау
- 188-195 **Абильмажинов М.Т., Жанаспаев Т.М., Жанаспаев Г.А.**
Өкше сүйегінің буынішілік жаншылған сынығының репозициясы тәсілінің дамуы (эволюциясы)
- 196-202 **Лемишенко М.Н., Хисметова З.А., Асарбаева Ж.Р., Еркепаев К.Ж.**
Адам демодекозы патологиясының даму ерекшеліктері. Әдебиеттік шолу
- 203-211 **Жамакурова А.Н., Смаилова Д.С., Ауезова А.М., Кауышева А.А., Жолдасбекова А.С., Глушкова Н.Е., Кульжанов М.К.**
Созылмалы респираторлық аурулардың таралуы және қауіп факторлары: әдеби шолу
- 212-219 **Месова А.М., Пивина Л.М., Ыгиева Д.Г., Абилов Г.Н., Дюсупов А.А., Батенова Г.Б., Баянбаев А.С., Ахметова А.Е., Серикбаев А.С., Ыгиев Г.Ж.**
Шет елдердегі және қазақстан республикасындағы шұғыл көмек қызметін салыстырмалы талдау. Әдебиеттерге шолу
- 220-225 **Алтынбекова Г.И., Прилуцкая М.В., Сәдуақасова Г.А.**
Қазақстан Республикасында жаңа психоактивті заттарды тұтыну жағдайын талдау
- КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ**
- 226-229 **Месова А., Пивина Л., Санбаев М., Бешимбаева Ж., Буркутов Е., Джамединова У., Жусупов С.М.**
Ковид-19 байланысты IgA васкулиті: клиникалық жағдай
- 230-236 **Касаева Л.Т., Сақыбаева С.А., Юлдашева Ш.М., Насырова К.Б., Дуйсенов А.Ж., Эшметов Г.И., Муздыбаева Г.А.**
Коинфекция (туберкулез/АИТВ инфекциясы) және жүктілік. Клиникалық жағдай
- 237-241 **Сейпенова А.Н., Абенова Н.А., Жумабаева А.С.**
Баладағы мультижүйелі қабыну синдромының клиникалық жағдайы

НАО «Медицинский университет Семей»
Министерство здравоохранения Республики Казахстан
Редакционно-издательский отдел.
071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.
Подписано в печать 31.10.2022 г.
Формат 60x90/8. Печать цифровая.
Усл. п. л. 30,5.
Тираж 500 экз.