SMU
1953 SEMEY MEDICAL UNIVERSITY

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІНІҢ ЖАНЫНДАҒЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫ

Online ISSN: 3007 – 0244
Print ISSN: 2410 – 4280
www.newjournal.ssmu.kz

Science & Healthcare

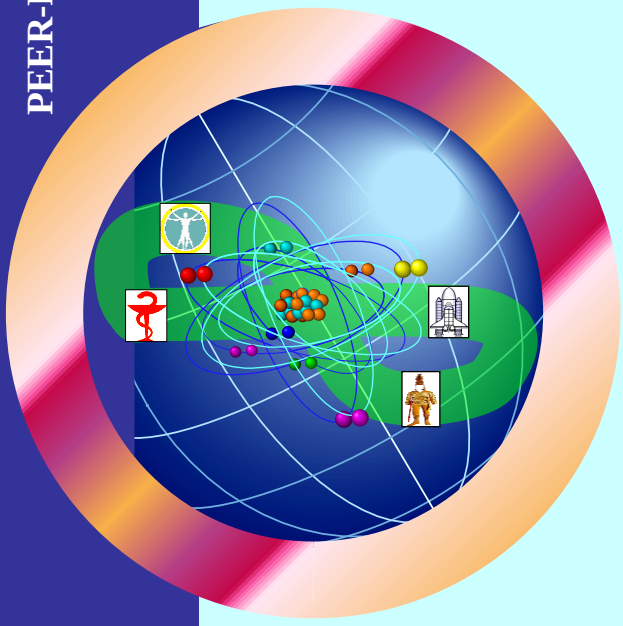
PEER-REVIEWED MEDICAL SCIENTIFIC JOURNAL

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Наука и Здравоохранение

Ғылым және Денсаулық Сақтау

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ



Volume 26,
Issue 4
2024

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

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации и коммуникаций Республики Казахстан Комитете информации **№ 17773-Ж.**

Входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНиВО Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности **(Приказ №603 от 12.07.2024г.)**

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

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

При цитировании материалов ссылка на журнал обязательна.

Отпечатано в типографии Медицинского университета Семей
Подписано в печать: 28.08.2024г.
Формат 60x90/8.
Печать цифровая. Усл.п.л 35,5
Тираж 500 экз., зак.183

Online ISSN: 3007 – 0244
Print ISSN: 2410 – 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 26 №4, 2024

Журнал «Наука и Здравоохранение» - рецензируемый медицинский 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 медицинское 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, Проректор по науке и стратегическому развитию

Редакционный совет:
Абдрахманов А.С. (Нур-Султан, Казахстан)
Акильжанова А.Р. (Нур-Султан, Казахстан)
Акшулаков С.К. (Нур-Султан, Казахстан)
Баймаханов Б.Б. (Алматы, Казахстан)
Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)
Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)
Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)
Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Турция)
Даутов Т.Б. (Нур-Султан, Казахстан)
Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)
Жумадилов Ж.Ш. (Нур-Султан, Казахстан)
Кавальчи Чемиль (Анкара, Турция)
Карпенко А.А. (Новосибирск, Российская Федерация)
Ковальчук В.В. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)
Лукьянов С.А. (Москва, Российская Федерация)
Мутиг К. (Шарите, Германия)
Носо Й. (Шимане, Япония)
Раманкулов Е.М. (Нур-Султан, Казахстан)
Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)
Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)
Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)
Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Соединенные Штаты Америки)
Хоши М. (Хиросима, Япония)
Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

The Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan

Publisher: NCJSC «Semey Medical University»

Established in 1999

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

The journal is included in the List of publications recommended by the Committee for Quality Assurance in the Field of Science and Higher Education of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan for the publication of the main results of scientific activity **(Order from 12.07.2024 №603)**

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

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

Printed by printing office of Semey medical university
Signed in press on 28 August 2024
Format 60x90/8. 35,5 Digital printing.
Circulation 500 copies, ord. 183

Online ISSN: 3007 – 0244
Print ISSN: 2410 – 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

Volume 26 №4, 2024

«Science & Healthcare» is a peer-reviewed scientific-practical medical 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 medical 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, Vice-Rector 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)
Grjibovski 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)
Trinchero Elisabetta Flora Olga (Millan, Italy)
Hosseini Hengameh (Scranton, United States of America)
Hoshi M. (Hiroshima, Japan)
Sheinin Anton (Tel-Aviv, Israel)

Online ISSN: 3007 – 0244
Print ISSN: 2410 – 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

Том 26 №4, 2024

«Ғылым және денсаулық сақтау» журналы - рецензияланатын медициналық 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. Медициналық 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, Ғылым және стратегиялық даму жөніндегі Проректор

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, Казақстан)
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)

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

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

Журнал Ғылыми еңбектің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласында сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынатын ғылыми басылымдар Тізбесіне кіреді (Бұйрық №603 12.07.2024ж.)

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

Каталогтағы жазылу индексі «Казпочта» 74611

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

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. Сапаргалиева
Аудармашылар:
С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Материалдарды дәйектеу кезінде журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 28.08.2024.
Формат 60x90/8. Баспа сандық.
Шартты-баспа парағы 35,5
Таралуы 500 дана. Зак.183

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Marshalkina T.V., Zhanuzakova N.T., Mukatova I.Y., Kim S.S., Amelina E.L. 7-14
The First Results of Targeted Therapy in Children with Cystic Fibrosis in Kazakhstan

Кабдуллина А.М., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Абдрахманова Ж.С., Садуакасова А.Б. 15-22
Результаты изучения функциональных особенностей, контрактильной и релаксационной способности миокарда обоих желудочков сердца у детей после радикальной коррекции Тетрады Фалло с использованием МРТ и программы Strain по гендерным группам

Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Макашева Ш.Е., Лобанов Ю.Ф. 23-30
Реактивный артрит и микробиом организма у детей

Jumagazieva O., Qumar A.B., Faizullina K., Akhtayeva N., Akhmetzhan A.D., Brimzhanova M., Baurzhan V. 31-38
Trends in incidence and mortality from diseases included in disease management programs: Diabetes mellitus, Arterial hypertension, Chronic heart failure

Кулкаева Г.У., Тарасова В.М., Граф М.А., Табаров А.Б. 39-45
Результаты анализа выстроенной системы проведения клинических исследований и барьеры для их развития в Казахстане

Bekbossynova M., Ivanova-Razumova T., Kali A., Khamitov S., Daniyarova G., Akzholova K. 46-53
Assessment of Feasibility of Dyslipidemia Clinics and Implementation Atherosclerosis Project in Kazakhstan

Bekenova N.B., Aitkaliev A.D., Kassiyeva B.S., Vochshenkova T.A., Suleimenova A.B., Benberin V.V., Turgumbayeva Zh.K. 54-61
The role of FTO gene polymorphism in cardiac autonomic neuropathy among individuals of kazakh population

Apsalikov K., Massabayeva M., Lipikhina A., Tokanova A., Brayt Y., Konovalova F., Mansarina A. 62-69
The Analysis of 2002-2024 Death Causes in Individuals Exposed to Prolonged Ionizing Radiation

Apbassova M., Apbassova S.A., Shabdarbayeva D.M., Chaizhunusova N.Zh., Dyussupov A.A., Bulegenov T.A., Karassyaeva A.Zh., Akylbek A.E., Lepesbayev M.N., Baurzhan A., Svitich T.N., Shalgumbayeva G.M. 70-75
The level of depression as one of the risk factors for suicide among the population of Semey city (Abay region, Kazakhstan)

Tazhiyeva A., Iskakova S. 76-83
Features of the organization of medical care for patients with socially significant diseases in the city of Talgar, Almaty region

Table Of Contents

ORIGINAL ARTICLES

Маршалкина Т.В., Жанузакова Н.Т., Мукатова И.Ю., Ким С.С., Амелина Е.Л. 7-14
Первый опыт применения таргетной терапии у детей с муковисцидозом в Казахстане

Kabdullina A.M., Rakhimzhanova R.I., Dautov T.B., Abdrakhmanova Zh.S., Saduakassova A.B. 15-22
Results of studying the functional characteristics, contractile and relaxation capabilities of the myocardium in both ventricles of the heart in children after radical correction of Tetralogy of Fallot using MRI and the strain program by gender groups

Tugelbayeva A.M., Ivanova R.L., Makasheva Sh.Ye., Lobanov Yu.F. 23-30
Reactive arthritis and the organism microbiome in children

Джумагазиева О., Кумар А., Файзуллина К., Ахтаева Н., Ахметжан А.Д., Бримжанова М., Бауржан В. 31-38
Тенденции заболеваемости и смертности от болезней, включенных в программы управления заболеваниями: сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность

Kulkayeva G.U., Tarassova V.M., Graf M.A., Tabarov A.B. 39-45
Results of the analysis of the established research system and barriers to its development in Kazakhstan

Бекбосынова М., Иванова-Разумова Т., Кали А., Хамитов С., Даниярова Г., Акжолова К. 46-53
Оценка целесообразности создания клиник по борьбе с дислипидемией и реализации проекта по борьбе с атеросклерозом в Казахстане

Бекенова Н.Б., Айткалиев А.Д., Касиева Б.С., Вощенкова Т.А., Сулейменова А.Б., Бенберин В.В., Тургумбаева Ж.К. 54-61
Роль полиморфизмов гена FTO при кардиальной автономной нейропатии среди лиц казахской популяции

Апсаликов Қ.Н., Масабаева М.М., Липихина А.В., Токанов А.М., Браит Ю.Ю., Коновалова Ф.В., Мансарина А.Е. 62-69
Анализ причин смерти за 2002-2024 гг. у лиц, подвергшихся пролонгированному воздействию ионизирующей радиации

Апбасова М., Апбасова С.А., Шабдарбаева Д.М., Чайжунусова Н.Ж., Дюсупов А.А., Булегенов Т.А., Карасяева А.Ж., Акылбек А.Э., Лепесбаев М.Н., Бауржан А., Свитич Т.Н., Шалгумбаева Г.М. 70-75
Уровень депрессии как один из факторов риска суицида среди населения города Семей (Абайская область, Казахстан)

Тажиева А., Искакова С. 76-83
Особенности организации медицинской помощи пациентам с социально значимыми заболеваниями в городе Талгар Алматинской области

Zhamakurova A.N., Smailova D.S., Kulzhanov M.K.
Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease risk factors among the adult population in Zhambyl region in 2021: a cross-sectional study

84-91 **Жамакурова А.Н., Смаилова Д.С., Кульжанов М.К.**
Распространенность факторов риска хронической обструктивной болезни легких среди взрослого населения Жамбылской области в 2021 году: поперечное исследование

Sarkulova Zh.N., Tokshilykova A.B., Sarkulov M.N., Zhankulov M.B., Kalieva B.M., Daniyarova K.R., Zhuldyzbaeva Zh.Zh.
Personalized mathematical model of outcome in patients with traumatic brain injuries

92-98 **Саркулова Ж.Н., Токшилыкова А.Б., Саркулов М.Н., Жанкулов М.Б., Калиева Б.М., Даниярова К.Р., Жулдызбаева Ж.Ж.**
Персонализированная математическая модель исхода у больных с травматическими повреждениями головного мозга

Маймышева С.Ю., Каражанова Л.К., Орехов А.Ю., Чиныбаева А.А., Аширов Б.А., Танышева Г.А.
Клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом

99-107 **Maimysheva S.Yu., Karazhanova L.K., Orekhov A.Yu., Chinybaeva A.A., Ashirov B.A., Tanysheva G.A.**
Clinical and functional features of asthma in combination with metabolic syndrome

Касимов Э.М., Керимов М.И., Рустамбекова Г.Р.
Влияние релаксирующей ретинэктомии на динамику внутриглазного давления после витреоретинальных операций у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией

108-116 **Kasimov E.M., Kerimov M.I., Rustambekova G.R.**
The influence of relaxing retinectomy on the dynamics of intraocular pressure after vitreoretinal operations in patients with proliferative diabetic retinopathy

Кусаинова Ж., Булегенов Т., Абралина Ш., Жапар Ж., Самарова У., Хисметова З., Ибраева Ж., Абильтаев А., Таштемирова О., Абильмажинова Г., Джакова Г.
Применение руководствующих принципов профилактики инфекционного эндокардита стоматологами Казахстана: поперечное исследование

117-124 **Kussainova Zh., Bulegenov T., Abralina Sh., Zhapar Zh., Samarova U., Khismetova Z., Ibrayeva Zh., Abiltayev A., Tashtemirova O., Abilmazhinova G., Jakova G.**
The application of guidelines for the prevention of infective endocarditis by dentists in Kazakhstan: a cross-sectional study

Migina L.Ye., Myssayev A.O., Meirmanov S.K., Omarov N.B., Uristemova A.K., Zhumashbekova E.F., Sapargaliyeva A.F.
Assessment of stress in primary health care workers in Kazakhstan

125-133 **Мигина Л.Е., Мысаев А.О., Мейрманов С.К., Омаров Н.Б., Уристемова А.К., Жумашбекова Э.Ф., Сапаргалиева А.Ф.**
Оценка стресса у работников первичной медико-санитарной помощи в Казахстане

Блушінова А.Н., Шалгумбаева Г.М., Хисметова З.А., Абылгазинова А.Ж., Алдабекова Г.У., Шамшина Б.А., Абдрашидова С.Б.
Знание, отношение и практика к абортам казахстанских акушеров-гинекологов

134-141 **Blushinova A.N., Shalgumbayeva G.M., Khismetova Z.A., Abylgazinova A.Zh., Aldabekova G.U., Shamshina B.A., Abdrashidova S.B.**
Knowledge, attitude and practice towards abortion among kazakhstani obstetricians and gynaecologists

COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

COVID-19 - TOPICAL SUBJECT

Dubitsky A.A., Mynbayeva A.T., Ibrayeva Zh.B., Baibussinova A.Zh.
Analysis of the relationship between morbidity, mortality and restrictive measures in different countries during the COVID-19 pandemic

142-151 **Дубицкий А.А., Мынбаева А.Т., Ибраева Ж.Б., Байбусинова А.Ж.**
Анализ связи заболеваемости, смертности и ограничительных мер в разных странах в период пандемии COVID-19

Bekezhanova A.B., Shalgumbayeva G.M., Amantayeva G.K., Baurzhan A., Jobalayeva B.S., Zhumanbayeva Zh.M., Dosbayeva A.M., Sharapiyeva A.M.
Rehabilitation after Covid-19: the experience of foreign countries. Review

152-161 **Бекежанова А.Б., Шалгумбаева Г.М., Амантаева Г.К., Бауржан А., Джобалаева Б.С., Жуманбаева Ж.М., Досбаева А.М., Шарапиева А.М.**
Реабилитация после Covid-19: опыт зарубежных стран. Обзор литературы

Турманбетова А.К., Лепесова М.М., Кайшибаева Г.С.
Долгосрочные неврологические проявления COVID-19 у детей: обзор литературы

162-176 **Turmanbetova A.K., Lepesova M.M., Kayshibaeva G.S.**
Long-term neurological manifestations of COVID-19 in children: review

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Bayanova M., Askerbekova A., Nazarova L., Abdikadirova A., Sapargaliyeva M., Malik D., Myrzakhmetova G., Pya Yu., Bolatov A.
Genetic biomarkers of acute graft rejection after heart transplantation
Тулемисов А.К., Султаналиев Т.А., Фурсов А.Б., Сагандыков И.Н., Землянский В.В., Тен И.Э., Догалбаев Е.К., Тукинов Р.Я., Фурсов Р.А., Волчкова И.С.
Диагностика и хирургическое лечение каротидной хемодектомы: анализ проблемы на современном этапе
Бекбосынова М.С., Андосова С.А., Рысбекова А.С., Даниярова Г.Д.
Влияние клонального гематопоэза с неопределенным потенциалом (CHIP) на развитие атеросклероза
Қонысбек Е., Тұрар А., Молотов-Лучанский В.Б., Понамарева О.А.
Патогенетические механизмы анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
Мамыров Е.Д., Зиябеков Д.М., Урумбаева Ж.К.
Принципы безопасности при анестезиологическом обеспечении хирургических вмешательств при беременности. Обзор литературы
Аймолдина К.Ж., Нургалиева Н.К., Дербисалина Г.А.
Инструменты и ключевые аспекты оценки культуры безопасности пациентов в медицинских организациях
Bekbolatova M.A., Baibussinova A.Zh., Khismetova Z.A., Tukinova A.R., Jobalayeva B.S., Raganina K.T.
Organization of medical care for the older persons. A review of international experience

REVIEWS

177-189 **Баянова М.Ф., Аскербекова А.Т., Назарова Л.К., Абдикадирова А.Б., Сапаргалиева М.Е., Малик Д.Б., Мырзахметова Г.Ш., Пя Ю.В., Болатов А.К.**
Генетические биомаркеры острого отторжения трансплантата после трансплантации сердца
190-201 **Tulemissov A.K., Sultanaliyev T.A., Fursov A.B., Sagandykov I.N., Zemlyanskiy V.V., Ten I.E., Dogalbayev E.K., Tukinov R.Ya., Fursov R.A., Volchkova I.S.**
Diagnosis and surgical treatment of carotid body tumors: an analysis of the current state of the problem
202-210 **Bekbosynova M.S., Andosova S.A., Rysbekova A.S., Daniyarova G.D.**
Influence of clonal haematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) on the development of atherosclerosis
211-223 **Konysbek Ye., Turar A., Molotov-Luchansky V.B., Ponamareva O.A.**
Pathogenetic mechanisms of anemia in patients with chronic heart failure
224-237 **Mamyrov Ye.D., Ziyabekov D.M., Urumbayeva Zh.K.**
Principles of safety in anesthesiological support for surgical interventions during pregnancy. Literature review
238-249 **Aimoldina K.Zh., Nurgaliyeva N.K., Derbissalina G.A.**
Tools and key aspects of assessing patient safety culture in medical organizations
250-260 **Бекболатова М.А., Байбусинова А.Ж., Хисметова З.А., Тукинова А.Р., Джобалаева Б.С., Раганина К.Т.**
Организация медицинской помощи пожилым людям. Обзор международного опыта

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Assykbaev M.N., Abdugafarov S.A., Maralbaj A.M., Tileuhan M., Sadykova Sh.A., Manatova A.M., Kuanysh Zh.M., Zharlyganova D.S.
Primary recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. Case study

Абдикаримов А.М., Сабербеков С.О., Нургалиев Е.Г., Ильясов Н.К., Омаров Е.Д., Калина В.О., Кожахметов А.М.
Два клинических случая добавочной доли селезенки в ткани поджелудочной железы
Эфендиев И.М., Мансурова А.А., Саменова Н.Е., Мерғали А.Ғ.
Клинический случай туляремии в Восточно-Казахстанской области

CLINICAL CASE

261-266 **Ассыкбаев М.Н., Абдугафаров С.А., Маралбай А.М., Тілеухан М., Садыкова Ш.А., Манатова А.М., Куаныш Ж.М., Жарлыганова Д.С.**
Первичный рецидивирующий фокально - сегментарный гломерулосклероз после трансплантации почки. Клинический случай
267-271 **Abdikarimov A.M., Saberbekov S.O., Nurgaliyev Ye.G., Ilyasov N.K., Omarov Ye.D., Kalina V.O., Kozhakhmetov A.M.**
Two clinical cases of accessory spleen lobe in pancreatic tissue
272-275 **Efendiev I.M., Mansurova A.A., Samenova N.E., Mergali A.G.**
A clinical case of Tularemia in the East Kazakhstan region

Received: 28 May 2024 / Accepted: 04 August 2024 / Published online: 30 August 2024
DOI 10.34689/SH.2024.26.4.001
UDC 616.211-002-053

THE FIRST RESULTS OF TARGETED THERAPY IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS IN KAZAKHSTAN

Tatyana V. Marshalkina[1], https://orcid.org/0000-0001-6320-3241
Nazgul T. Zhanuzakova[1], https://orcid.org/0000-0002-8474-4706
Irina Y. Mukatova[2], https://orcid.org/0000-0002-5804-8643
Saltanat S. Kim[3], https://orcid.org/0009-0008-5057-106X
Elena L. Amelina[2,4], https://orcid.org/0000-0002-5356-9415

[1] Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, Republic of Kazakhstan;
[2] Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan;
[3] «Viamedis Academy Limited» Educational center, Astana, Republic of Kazakhstan;
[4] Pulmonology Scientific Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Cystic fibrosis (CF) is an inherited, autosomal recessive disease caused by mutations in the CFTR gene. In the last decade, the effectiveness of CF treatment has increased significantly due to the development of targeted drugs aimed at restoring the function of the CFTR protein. The highest efficacy is observed in the triple combination elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta® (Vertex Pharmaceuticals, USA). In Kazakhstan, it has been used since 2023 (generic elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Trilexa®, Tuteur S.A.S.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina). There have been no previous reports on the results of using targeted therapy in patients with CF in Kazakhstan. There is very little information about the effectiveness and safety of generic forms of CFTR modulators.

Aim: to evaluate the effectiveness and safety of the generic targeted drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Trilexa® (Tuteur S.A.S.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina) in children and adolescents with CF in real clinical practice

Materials and methods. An observational study included five children with CF aged 11 to 17 years who were treated with the three-component targeted drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. The safety of the drug was monitored by recording adverse events and the dynamics of the levels of biochemical blood parameters. The effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor was assessed after 12 months based on the results of a sweat test, anthropometric characteristics, respiratory function (FEV1), number of exacerbations and courses of antibacterial therapy.

Conclusion. Within 12 months of therapy with the combination of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, positive dynamics of clinical and functional parameters and the safety of three-component targeted therapy were shown. It is necessary to expand the circle of children with CF receiving three-component targeted therapy and continue research to assess its effectiveness in Kazakhstan.

Keywords: *cystic fibrosis, CFTR gene, three-component targeted therapy, sweat test, pulmonary function.*

Резюме

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В КАЗАХСТАНЕ

Татьяна В. Маршалкина[1], https://orcid.org/0000-0001-6320-3241
НазгульТ. Жанузакова[1], https://orcid.org/0000-0002-8474-4706
Ирина Ю. Мукатова[2], https://orcid.org/0000-0002-5804-8643
Светлана С. Ким[3], https://orcid.org/0009-0008-5057-106X
Елена Л. Амелина[2,4], https://orcid.org/0000-0002-5356-9415

[1] АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан;
[2] НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан;
[3] Образовательный центр «Viamedis Academy Limited», Астана, Республика Казахстан;
[4] "Научно-исследовательский институт пульмонологии" Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва, Российская Федерация.

Актуальность Муковисцидоз (МВ) - наследственное, аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене CFTR. В последнее десятилетие эффективность лечения МВ значительно возросла благодаря разработке таргетных препаратов, направленных на восстановление функции белка CFTR. Наибольшая эффективность наблюдается у тройной комбинации элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор (Трикафта® (Vertex Pharmaceuticals, США,). В Казахстане применяется с 2023г. (генерический препарат elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Trilexa®, Tuteur S.A.S.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina). Ранее

сообщений о результатах применения таргетной терапии у пациентов с МВ в Казахстане не было. Информации об эффективности и безопасности генерических форм препаратов крайне мало.

Цель: оценка эффективности и безопасности генерического таргетного препарата elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Trilexa® (Tuteur S.A.S.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina) у детей и подростков с МВ в реальной клинической практике

Материалы и методы. Проведено наблюдательное исследование, включены пять детей с МВ в возрасте от 11 до 17 лет, которым проводилось лечение трехкомпонентным таргетным препаратом элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор. Безопасность препарата контролировали путем регистрации нежелательных явлений и динамики биохимических показателей крови. Эффективность элексакафтора/тезакафтора/ивакафтора оценивали через 12 месяцев по результатам потовой пробы, антропометрических характеристик, дыхательной функции (ОФВ1), количеству респираторных обострений и курсов антибактериальной терапии.

Результаты: применение трехкомпонентной таргетной терапии элексакафтора/тезакафтора/ивакафтора (генерический препарат Трилекса®,Tuteur S.A.S.I.F.I.A., Буэнос-Айрес, Аргентина) у детей с МВ позволило улучшить показатели дыхательной функции, нутритивного статуса, потового теста, также отмечено снижение частоты легочных обострений и курсов системных антибиотиков после 12 месяцев лечения. Профиль безопасности был удовлетворительным с минимальными нежелательными явлениями.

Заключение. В течение 12 месяцев терапии комбинацией элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор показана положительная динамика клинико-функциональных показателей и безопасность трехкомпонентной таргетной терапии. Необходимо расширить круг детей с МВ, получающих трехкомпонентную таргетную терапию и продолжить исследование по оценке ее эффективности в Казахстане.

Ключевые слова: *муковисцидоз, ген CFTR, трехкомпонентная таргетная терапия, потовый тест, функция внешнего дыхания.*

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАНДА МУКОВИСЦИДОЗЫ БАР БАЛАЛАРДА ТАРГЕТТІ ТЕРАПИЯНЫ ҚОЛДАНУДЫҢ АЛҒАШҚЫ ТӘЖІРИБЕСІ

Татьяна В. Маршалкина[1], https://orcid.org/0000-0001-6320-3241

НазгульТ. Жанузакова[1], https://orcid.org/0000-0002-8474-4706

Ирина Ю. Мукатова[2], https://orcid.org/0000-0002-5804-8643

Светлана С. Ким[3], https://orcid.org/0009-0008-5057-106X

Елена Л. Амелина[2,4], https://orcid.org/0000-0002-5356-9415

[1] **«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **КеАҚ «Астана медициналық университеті», Астана, қ., Қазақстан Республикасы;**
[3] **«Viamedis Academy Limited» білім беру орталығы, Астана, қ., Қазақстан Республикасы;**
[4] **«Пульмонология ғылыми-зерттеу институты» Ресей Федералдық медициналық-биологиялық агенттігі, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы.**

Өзектілігі. Муковисцидоз (МВ) - CFTR геніндегі мутациялардан туындаған тұқым қуалайтын, аутосомды-рецессивті ауру. Соңғы онжылдықта CFTR ақуызының қызметін қалпына келтіруге бағытталған мақсатты препараттарды әзірлеу арқылы МВ емдеу тиімділігі айтарлықтай өсті. Ең жоғары тиімділік элексакафтор/тезакафтор/ ивакафтордың үштік комбинациясында байқалады (Трикафта®, Vertex Pharmaceuticals, АҚШ). Қазақстанда 2023 жылдан бастап қолданылады (генерикалық препарат elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor trilexa®, Tuteur S.A.S.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina). Бұған дейін Қазақстанда МВ бар пациенттерде мақсатты терапияны қолдану нәтижелері туралы хабарламалар болған жоқ. Препараттардың жалпы түрлерінің тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы ақпарат өте аз.

Мақсаты: нақты клиникалық тәжірибеде МВ бар балалар мен жасөспірімдерде elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor trilexa® (Tuteur S.A.S.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina) жалпы мақсатты препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау.

Материалдар мен әдістері: Байқау зерттеуі жүргізілді, 11-17 жас аралығындағы МВ бар бес бала енгізілді, олар үш компонентті мақсатты препаратпен ем жүргізді элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор. Препараттың қауіпсіздігі жағымсыз құбылыстарды тіркеу және қанның биохимиялық көрсеткіштері деңгейінің динамикасы арқылы бақыланды. Элексакафтордың/тезакафтордың/ивакафтордың тиімділігі 12 айдан кейін тер сынамасы, антропометриялық өлшемдер, тыныс алу функциясы (Бірінші секундта мәжбүрлі дем шығару көлемі), өршу саны және бактерияға қарсы терапия курстары бойынша бағаланды.

Нәтижесі: МВ бар балаларда электрокафтор/тезакафтор/ивакафтордың үш компонентті мақсатты терапиясын (Трилекс®жалпы препараты, Tuteur S.A.S.I.F.I.A., Буэнос-Айрес, Аргентина) қолдану тыныс алу функциясының, тамақтану жағдайының, тер сынағының көрсеткіштерінің жақсарғанын көрсетті, 12 айдан кейін өкпенің өршу жиілігінің және жүйелі антибиотиктер курстарының төмендеуі байқалды емдеу. Қауіпсіздік профилі ең аз жағымсыз құбылыстармен қанағаттанарлық болды.

Қорытынды. Элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор комбинациясымен терапияның 12 айында клиникалық-функционалдық көрсеткіштердің оң динамикасы және үш компонентті мақсатты терапияның қауіпсіздігі

көрсетілген. Үш компонентті мақсатты терапия алатын МВ бар балалар тобын кеңейту және оның Қазақстандағы тиімділігін бағалау бойынша зерттеуді жалғастыру қажет.

Түйінді сөздер: *муковисцидоз, CFTR гені, үш компонентті таргетті терапиясы, тер сынағы, сыртқы тыныс алу функциясы.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Marshalkina T.V., Zhanuzakova N.T., Mukatova I.Y., Kim S.S., Amelina E.L. The First Results of Targeted Therapy in Children with Cystic Fibrosis in Kazakhstan // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 7-14. doi 10.34689/SH.2024.26.4.001

Маршалкина Т.В., Жанузакова Н.Т., Мукатова И.Ю., Ким С.С., Амелина Е.Л. Первый опыт применения таргетной терапии у детей с муковисцидозом в Казахстане // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 7-14. doi 10.34689/SH.2024.26.4.001

Маршалкина Т.В., Жанузакова Н.Т., Мукатова И.Ю., Ким С.С., Амелина Е.Л. Қазақстанда муковисцидозы бар балаларда таргетті терапияны қолданудың алғашқы тәжірибесі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 7-14. doi 10.34689/SH.2024.26.4.001

Introduction

Cystic fibrosis (CF) is a hereditary, autosomal recessive disorder caused by mutations in the CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) gene, which leads to the dysfunction of chloride channel and the formation of viscous mucus in exocrine glands [4]. Main features of CF include rapid decrease in the quality of life of the patients due to progressive respiratory disease and pancreatic insufficiency that leads to high disability and mortality. Advances in understanding and treatment strategies have greatly extended the lifespan for CF patients. Currently, the proportion of adults with CF in many European countries exceeds 50% [20], while in Kazakhstan the same figure is 10% [9], which is associated with late diagnosis and untimely initiation of multi-component therapy.

The effectiveness of the CF treatment has increased significantly in recent decades due to an improved understanding of the CF pathophysiology and genetics and the development of novel therapies. Treatment of CF is a complex and personalized process. Basic therapy for CF is aimed at relieving symptoms and preventing complications and includes antibacterial, mucolytic, enzyme replacement therapy, nutritional support, rehabilitation, etc. This treatment gives significant clinical results, improves quality of life and increases life expectancy [13].

The major advancement in CF treatment has been the discovery of small molecules and the creation of targeted drugs that are aimed at restoring the function of the CFTR protein, providing pathogenetic treatment for CF patients. The action of CFTR modulators is based on the ability of molecules to increase the amount of CFTR protein on the surface of the epithelial cell and / or enhance its function. According to the mechanism of action, two main groups of CFTR modulators can be distinguished - correctors and potentiators [8]

Potentiators are CFTR modulators that act on the mutant CFTR protein that is already located in the apical membrane of the epithelial cell. The action of potentiators is aimed at restoring the function of the ion channel formed by this CFTR protein. Correctors ensure the delivery of the mutant CFTR protein to the apical membrane and allow it to occupy the correct position on the membrane. In 2019, the FDA registered the triple combination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Trikafta® (Vertex Pharmaceuticals, USA) - a combination of the potentiator Ivacaftor and 2 correctors - Elexacaftor and Tezacaftor [14]. The triple combination of modulators is intended for the treatment of CF patients carrying one or two F508del variants or another genetic variant of CFTR sensitive to this drug [19]. Currently, the drug is approved by the FDA for patients 2 years and older with CF [5]. According to numerous clinical studies, the triple combination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor have demonstrated a significant improvement in nutritional status, an increase in respiratory function indicators, a decrease in the number of exacerbations and, as a result, the number of courses of oral and intravenous antibacterial therapy in adults and children with cystic fibrosis [1, 3, 5, 6, 7, 11, 16, 19].

The first group of CF patients in Kazakhstan began triple CFTR modulator therapy in 2023. The medical panel of the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery (Almaty) recommended the use of triple targeted therapy in children with the corresponding CFTR genotype. The treatment is provided by the Public Fund «Kazakhstan Halkyna». CF patients are provided with a generic formulation of Trilexa (Tuteur S.A.S.I.F.I.A., Argentina).

We present the first clinical cases of five children who received triple targeted therapy over a one-year period.

Aim of the study

To evaluate the safety and efficacy of the generic drug Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Trilexa® (Tuteur S.A.S.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina) used in children and adolescents with CF in routine clinical practice.

Materials and Methods

Patients

We present an observational study in clinical practice, participans: five children (three males, Table 1), aged 11 – 17 years, diagnosed with Cystic Fibrosis (CF) who were under the care of The Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery (Almaty). Before the start of the therapy, parents/guardians of all patients signed informed consent for targeted therapy, collection and processing of relevant medical information. Patient 4, upon reaching the age of 18, receives medical care at the Astana Medical University. The diagnosis of CF in all participants was established in childhood (min 4 months - max 6 years), in all cases confirmed by a positive sweat test and two pathogenic mutations in the CFTR gene (table 2).

Table 1.

Safety parameters.

	Patient 1 (female)			Patient 2 (female)			Patient 3 (male)			Patient 4 (male)			Patient 5 (male)		
	Pre	Post	%Δ	Pre	Post	%Δ	Pre	Post	%Δ	Pre	Post	%Δ	Pre	Post	%Δ
Total bilirubin (μmol/L)	8.40	7.59	-9.64	4.70	10.90	+131.91	8.10	10.56	+30.37	11.40	20.10	+76.32	**21.40**	**47.29**	+120.98
Direct bilirubin (μmol/L)	4.00	3.93	-1.75	1.90	4.70	+147.37	4.10	4.71	+14.88	N/A	N/A	N/A	6.63	5.00	-24.59
ALT (U/L)	N/A	13.60	N/A	11.60	16.00	+37.93	12.80	13.40	+4.69	28.00	21.20	-24.29	26.00	**38.30**	+47.31
AST (U/L)	N/A	16.80	N/A	15.20	17.40	+14.47	21.80	24.04	+10.28	23.00	16.80	-26.96	25.60	**34.31**	+34.02
Adverse events	No			Severe cough excess sputum – first 3 days of treatment; skin rash, resolved with antihistamines			Skin rash – first day of treatment, resolved spontaneously; decreased blood pressure – first 2 months of treatment, resolved spontaneously			Severe cough excess sputum – first 2 days of treatment			Increased bilirubin and transaminase levels < 2 × the upper limit of normal		

ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; N/A – not available.

Before starting targeted therapy, all participants had elevated sweat test measurements (above 60 mmol/l) - from 61 mmol/l in patient 2 to 139 mmol/l in patient 3 (table 2). Four of the five participants (Patients 1, 3, 4 and 5) had pancreatic insufficiency and got enzyme replacement therapy. All patients received basic CF therapy [20]; all were prescribed regular nebulized rhDNase. The respiratory tract of patients 1, 2, 3 and 5 were infected with Pseudomonas aeruginosa and they received inhaled antibiotics.

Methods

The prescription of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor was recommended to the patients by medical panel. In accordance with the age and body weight of the patients, the drug was administered in the form of tablets at a dose of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 100 mg/50 mg/75 mg + ivacaftor 150 mg. Patients received the generic medication Trilexa ® (Tuteur S.A.S.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina).

The safety of the drug was monitored by recording adverse events during treatment and the dynamics of transaminase and bilirubin levels (table 1).

The efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor was assessed after 12 months using the following parameters: sweat test results, anthropometric characteristics (weight, height, BMI), respiratory function tests (FEV1), number of exacerbations, and number of courses of antibacterial therapy (table 2).

Table 2.

Efficacy parameters.

	Patient 1 (female)			Patient 2 (female)			Patient 3 (male)			Patient 4 (male)			Patient 5 (male)		
Genotype	F508del/3667ins4			E92K/E92K			F508del/3667ins4			F508del/R553X			F508del/S1196X		
Age at the start of therapy (years)	15			16			11			17			15		
	Pre	**Post**	**%Δ**	**Pre**	**Post**	**%Δ**	**Pre**	**Post**	**%Δ**	**Pre**	**Post**	**%Δ**	**Pre**	**Post**	**%Δ**
Weight (kg)	58.00	59.00	+1.72	49.00	50.00	+2.04	34.00	40.00	+17.65	55.00	68.00	+23.64	68.00	80.00	+17.65
Height (cm)	169.00	178.00	+5.33	163.00	163.00	0	138.00	155.00	+12.32	178.00	180.00	+1.12	179.00	183.00	+2.23
BMI (kg/m^2)	20.31	18.62	-8.32	18.44	18.82	+2.06	17.85	16.65	-6.72	17.36	20.99	+20.91	21.22	23.89	+12.58
Sweat chloride (mmol/L)	129.00	87.00	-32.56	61.00	46.00	-24.59	139.00	99.00	-28.78	136.00	76.00	-44.12	102.00	52.00	-49.02
FEV1 (%pred)	101.00	105.00	+3.96	71.76	73.19	+1.99	78.00	92.00	+17.95	74.40	89.00	+20.27	76.44	99.73	+30.47

BMI – body mass index; FEV1 – forced expiratory volume in the first second.

Data analysis

The data collected from patients prior to and following treatment were tabulated. Changes in parameter values were calculated as the ratio of the difference between pre- and post-treatment measurements to the pre-treatment values. The results were presented as percentages, with the sign of the difference maintained. In order to reduce the potential confounding effects of heterogeneity among patients, we chose to exclude sample characteristics, such as the median, mean and standard deviation, from the analysis.

The data processing and visualization were conducted using Python (version 3.9.16) with the NumPy, pandas, matplotlib, and seaborn packages. The data regarding the frequency of respiratory exacerbations and the administration of antibiotics within a year before therapy and during treatment were represented as a heatmap, while the changes in the key quantitative parameters were illustrated in the form of line plots.

Results

The administration of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor resulted in a notable reduction in the incidence of respiratory exacerbations. Consequently, the necessity for intravenous and oral antibiotic therapy was also lower during treatment than a year before its initiation (Figure 1).

Serum transaminase levels in patients 1,2,3,4 remained within normal limits during a year of targeted therapy. A minor, less than 2-fold increase in AST and ALT levels (38.30 U/L and 34.31 U/L, respectively) was noted in patient 5.

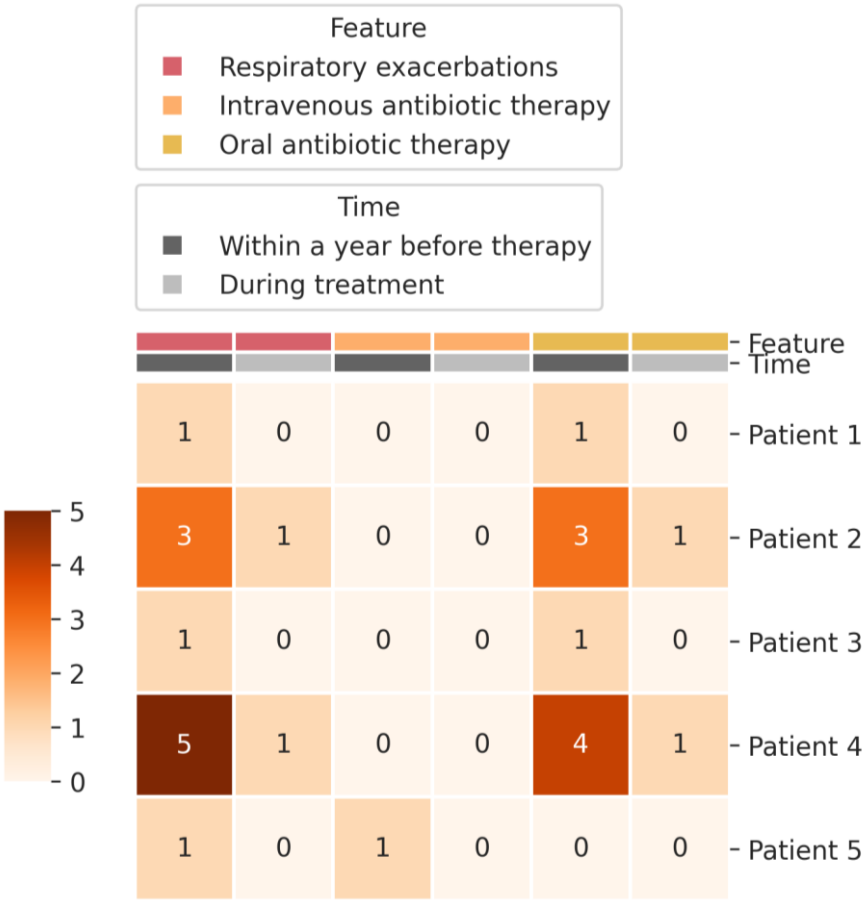


Figure 1. Heatmap of the frequency of respiratory exacerbations and the administration of antibiotics.

The same patient had an increase in total bilirubin before the start of targeted therapy (21.40 µmol/L), after 12 months it was 47.29 µmol/L, direct bilirubin level was within normal limits (table 1). No severe adverse events were observed during 12 months of treatment. There was a severe cough and an increase in the amount of sputum in patients 2 and 4 for 2-3 days, which resolved spontaneously. Patients 2 and 3 had skin rash, which resolved with antihistamines in patient 2 and spontaneously in patient 3 (table1) [10]. None of the patients refused to continue treatment.

The administration of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor resulted in weight gain, a decrease in sweat chloride concentration, and an increase in FEV1 to some extent in all patients (Table 2, Figures 2, 3, 4). However, the BMI exhibited a divergent trend due to the pronounced growth observed in Patients 1 and 3 during treatment (Table 2, Figure 5).

Discussion

The development and implementation of the drugs that modulate the defective CFTR protein function has opened a fundamentally new era in the treatment of CF [15].

A triple combination containing a potentiator and two correctors elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor demonstrated the best effect on the dynamics of anthropometric data, pulmonary function, reduced the frequency of pulmonary exacerbations, and improved the quality of life of patients [1, 3, 5, 6, 8, 11, 14, 19].

Most of the studies were carried out using the original formulation Trikafta®, (manufactured by Vertex Pharmaceuticals, USA). There are only a few studies on the effectiveness and safety of generic drugs. [16, 18]

The generic drug Trilexa® (Tuteur S.A.S.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina)*, containing a triple fixed dose combination similar to the original drug, demonstrated positive effects on respiratory function indicators, sweat test and nutritional status in patients over 18 years of age. The generic drug was well tolerated, and no serious adverse events (AE) were recorded [7].

Our study demonstrated positive dynamic with the first use of the targeted generic drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor in real clinical practice in patients under 18 years of age.

All patients showed regression or complete cessation of respiratory exacerbations. An increase in body weight was also observed in all cases, with a maximum increase of 23.6% from the initial one, although BMI had a different trend, which is explained by a large increase in height in relation to body weight in two cases. An important indicator of the clinical effectiveness of the therapy was a decrease in the need for courses of systemic antibacterial therapy.

A significant decline in the concentration of chlorides in sweat fluid, min 24.6%, max 49.0% of the initial value confirms the effectiveness of this drug in influencing the pathogenetic mechanisms of the disease, in particular restoring the function of the CFTR protein, which ensures the clinical effects of therapy.

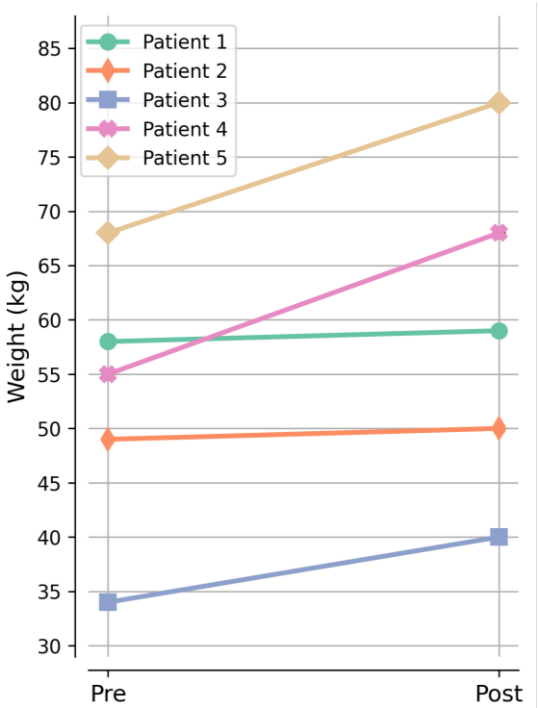


Figure 2. Line plot of pre- and post-treatment weight.

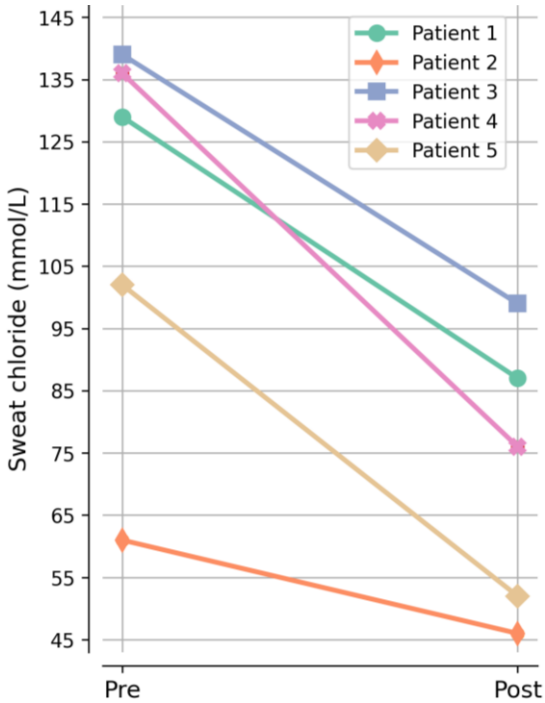


Figure 3. Line plot of pre- and post-treatment sweat chloride concentration.

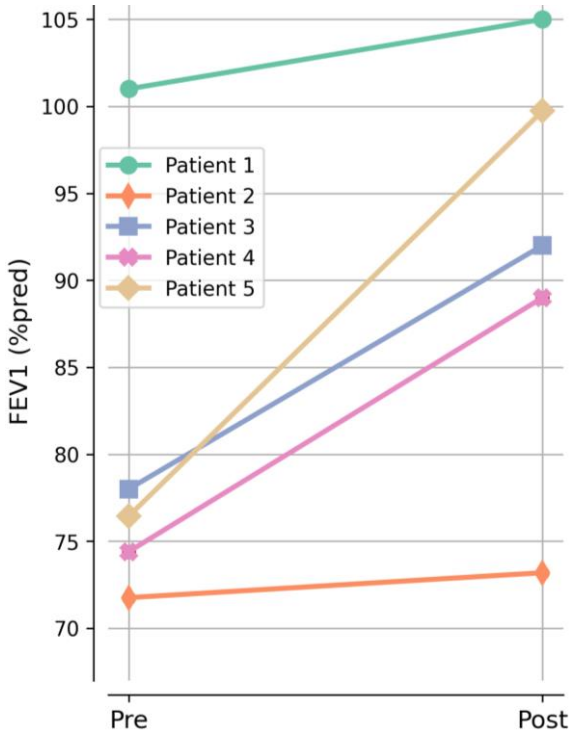


Figure 4. Line plot of pre- and post-treatment forced expiratory volume in the first second (FEV1).

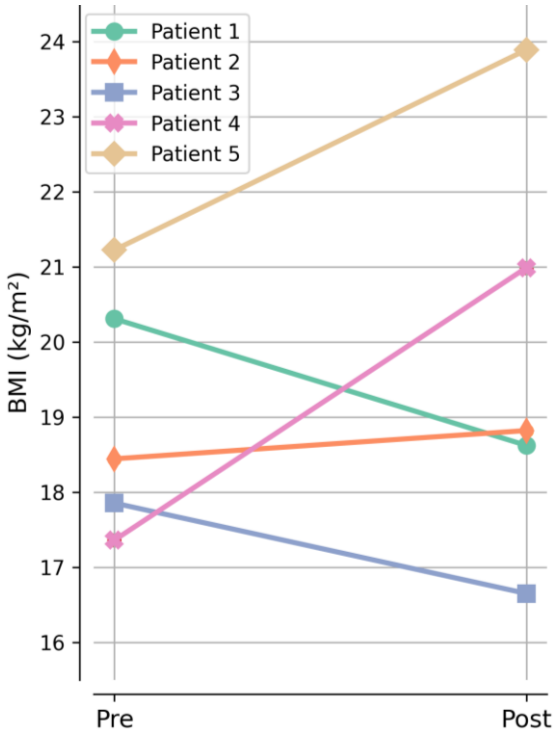


Figure 5. Line plot of pre- and post-treatment body mass index (BMI).

A positive trend was also noted in functional indicators: FEV1 increased in all patients with the greatest increase in 2 cases, by 20.37% and 30.47% respectively. Similar dynamics in spirometry indicators were noted by other researchers [15].

The use of a triple-targeted generic formulation did not lead to the development of severe adverse events. Only two patients experienced a skin rash that did not require discontinuation of therapy. Similar effects were previously described by researchers when taking the original drug [10].

One of the known side effects of CFTR modulators is drug-induced liver damage with an increase in the content of liver transaminases and bilirubin, and impaired metabolism of bile acids [17, 12]. In our study, one patient

showed a slight increase in the levels of transaminases and total bilirubin (Table 1).

It should be noted that our study results are limited to a small sample of patients; expanding the cohort of patients will provide more significant data on the effectiveness and safety of the targeted generic drug.

Conclusion

The first clinical experience with CF targeted therapy in children in the Republic of Kazakhstan has been demonstrated.

The use of a generic formulation of Elexacaftor/ Tezacaftor/Ivacaftor, Trilexa® (Tuteur S.A.S.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina) in target naïve children with Cystic Fibrosis with responsive CFTR variants demonstrated significant improvement in respiratory function, nutritional status and sweat test parameters after 12 months of treatment as well as reduction in pulmonary exacerbations and systemic antibiotics courses incidence.

The safety profile was also quite satisfactory with minimal adverse events and no significant increase in serum transaminase levels.

It is necessary to expand the circle of people with CF receiving pathogenetic therapy in Kazakhstan and continue research to assess the effectiveness of this treatment.

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

The study was approved by the Ethics Committee of the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, protocol No 23/2 dated 24.04.2024

Funding: *There is no financial support and sponsorship.*

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

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

References:

1. *Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al.* The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.

2. Castellani C, Duff AJA, Bell SC et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29506920

3. *Dawood S.N., Rabih A.M., Niaj A., Raman A., Uprety M., Calero M.J., Villanueva M.R.B., Joshaghani N., Villa N., Badla O., Goit R., Saddik S.E., Mohammed L.* Newly Discovered Cutting-Edge Triple Combination Cystic Fibrosis Therapy: A Systematic Review. Cureus. 2022 Sep 20;14(9):e29359. doi: 10.7759/cureus.29359. PMID: 36284811; PMCID: PMC9583755.

4. *Derichs N.* Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. Eur Respir Rev. 2013 Mar 1.22(127):58-65. DOI: 10.1183/09059180.00008412. PMID: 23457166; PMCID: PMC9487424.

5. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor and Ivacaftor (Trikafta): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of cystic fibrosis in patients aged 2 and older who have at least one F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 Dec. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599836/

6. *Graeber S.Y., Vitzthum C., Pallenberg S.T., Naehrlich L., Stahl M., Rohrbach A., Drescher M., Minso R., Ringshausen F.C., Rueckes-Nilges C., Klajda J., Berges J., Yu Y., Scheuermann H., Hirtz S., Sommerburg O., Dittrich A.M., Tümmler B., Mall M.A.* Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two *F508del* Alleles. Am J Respir Crit Care Med. 2022 Mar 1.205(5):540-549. doi: 10.1164/rccm.202110-2249OC. PMID: 34936849.

7. *Kracowckij C.A., Kagasezhew R.U.* Experience with generic drug use elekcakavtor / tesakavtor / iwakavtor + iwakavtor u pazientow. Pul'monology. 2023;33(6):781-791. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791

8. *Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al.* Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. N. Engl. J. Med. 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639

9. *Mukatova I., Amelina E., Syzdykova A., Kim S., Ramankul A., Mukanov A.* P137 Clinical characteristics of adult cystic fibrosis (CF) patients in Kazakhstan. Journal of Cystic Fibrosis. Volume 23, Supplement 1. June 2024, Pages S127-S128. DOI: 10.1016/S1569-1993(24)00495-8

10. *Okroglic L., Sohier P., Martin C. et al.* Acneiform eruption following elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis. JAMA Dermatol. 2023; 159 (1): 68–72. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.5208

11. *Patel S.D., Bono T.R., Rowe S. M., Solomon G.M.* CFTR targeted therapies: recent advances in cystic fibrosis and possibilities in other diseases of the airways. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29 (156): 190068. DOI:10.1183/16000617.0068-2019.

12. *Schnell A., Jüngert J., Klett D. et al.* Increase of liver stiffness and altered bile acid metabolism after triple CFTR modulator initiation in children and young adults with cystic fibrosis. Liver Int. 2023; 43 (4): 878–887. DOI: 10.1111/liv.15544

13. *Shteinberg M., Haq I.J., Polineni D., Davies J.C.*. Cystic fibrosis. Lancet. 2021 Jun 5;397(10290):2195-2211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3. PMID: 34090606.

14. *Southern K.W., Murphy J., Sinha I.P., Nevitt S.J.* Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). Cochrane Database Syst Rev. 2020 Dec 17;12(12):CD010966. doi: 10.1002/14651858.CD010966.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2023 Nov 20;11:CD010966. doi:10.1002/14651858.CD010966.pub4. PMID:33331662; PMCID: PMC8094390.

15. *Taylor-Cousar J.L., Mall M.A., Ramsey B.W. et al.* Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. ERJ Open Res. 2019; 5 (2): 00082–02019. DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.

16. *Teper A., Lubovich S., Rodríguez V., Zaragoza S., Rodríguez E., Bournissen F.G.* Real-life experience with a

generic formulation of lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation. Pediatr Pulmonol. 2023 Dec;58(12):3560-3565. doi: 10.1002/ppul.26690. Epub 2023 Sep 15. PMID: 37712606

17. *Tewkesbury D.H., Athwal V., Bright-Thomas R.J. et al.* Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on liver tests at a large single adult cystic fibrosis centre. J. Cyst. Fibros. 2023; 22 (2): 256–262. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.01.007

18. *Zampoli M., Verstraete J., Baird C., Calligaro G., Morrow B.* Affordable Cystic Fibrosis (CF) Transmembrane Conductance Regulator Modulator Drugs for CF: All CF Lives Worldwide Matter! Am J Respir Crit Care Med. 2023 Nov 1. 208(9):915-916. doi: 10.1164/rccm.202307-1200VP. PMID: 37549229. PMCID: PMC10870869

19. *Zemanick E.T., Taylor-Cousar J.L., Davies J., Gibson R.L., Mall M.A., McKone E.F., McNally P., et al.* A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One *F508del* Allele. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Jun 15;203(12):1522-1532. doi: 10.1164/rccm.202102-0509OC. PMID: 33734030; PMCID: PMC8483230.

20. Zolin A., Adamoli A., Bakkeheim E., van Rens J. et al. ECFSPR Annual Report 2022, 2024 https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf. https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports

Информация об авторах:

Маршалкина Татьяна Васильевана - к.м.н., врач-пульмонолог АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, пр.Альфараби 146, e-mail: matava_57@mail.ru телефон: +77014311604 (https://orcid.org/0000-0001-6320-3241)

Жанузакова Назгуль Таупиховна – магистр медицины**,** зав. отделением пульмонологии, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, пр.Альфараби 146, e-mail: Zh_nazgyl@mail.ru +77773663377; https://orcid.org/0000-0002-8474-4706 -

Мукатова Ирина Юрьевна – профессор, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом нефрологии, гематологии, аллергологии, иммунологии НАО «Медицинский Университет Астана», 010000, г.Астана, ул.Бейбитшилик 47А, e-mail: mukatovair@mail.ru телефон +77015359679 (https://orcid.org/0000-0002-5804-8643)

Ким Салтанат Сулейменовна - магистр медицины, старший методист Образовательный центр «Viamedis Academy Limited», 010000, г. Астана, ул.Жургенова,18/1 e-mail: kimsaltanat1990@gmail.com телефон +77787875247 (https://orcid.org/0009-0008-5057-106X)

Амелина Елена Львовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28, стр. 10, аффилированный профессор НАО «Медицинский университет Астана», 010000, г.Астана, ул.Бейбитшилик 47А, e-mail: eamelina@mail.ru телефон +79262050391(https://orcid.org/0000 -0002-5356-9415)

Corresponding author:

Zhanuzakova Nazgul – Master of Medicine, Head of the Department of Pulmonology of the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, Republic of Kazakhstan

Address: 050000, Republic of Kazakhstan, Almaty city, Aksai 4, building 45, ap. 35

E-mail: Zh_nazgyl@mail.ru

Phone: +7 777 366 33 77

Получена: 29 Мая 2024 / Принята: 26 Июля 2024 / Опубликована online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.002

УДК 616.126-073-089.197.6

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ, КОНТРАКТИЛЬНОЙ И РЕЛАКСАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ МИОКАРДА ОБОИХ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ТЕТРАДЫ ФАЛЛО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МРТ И ПРОГРАММЫ STRAIN ПО ГЕНДЕРНЫМ ГРУППАМ

Ажар М. Кабдуллина[1], https://orcid.org/0000-0003-0521-5484

Раушан И. Рахимжанова[2,1], https://orcid.org/0000-0002-3490-6324

Таирхан Б. Даутов[3], https://orcid.org/0000-0002-5267-0108

Жанар С. Абдрахманова[2,1], https://orcid.org/0000-0002-1890-0862

Айгуль Б. Садуакасова[4], https://orcid.org/0000-0001-7089-5696

[1] НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;
[2] НИИ радиологии имени Академика Ж.Х. Хамзабаева, г. Астана, Республика Казахстан;
[3] Клинико-академический департамент радиологии и ядерной медицины корпоративного фонда «University Medical Center», г. Астана, Республика Казахстан;
[4] Центр ядерной медицины РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», г. Астана, Республика Казахстан.

Актуальность. Одним из наиболее перспективных направлений в кардиологической визуализации является использование магнитно-резонансной томографии в сочетании с программами анализа деформации, такими как Strain. Гендерные различия в сердечно-сосудистой физиологии также имеют ключевое значение в контексте оценки функциональных характеристик миокарда. Данное исследование направлено на изучение функциональных особенностей миокарда обоих желудочков сердца у детей после радикальной коррекции тетрады Фалло с использованием МРТ и программы Strain, с акцентом на анализ гендерных различий.

Цель исследования: изучение функциональных особенностей, контрактильной и релаксационной способности миокарда обоих желудочков сердца у детей после радикальной коррекции ТФ с использованием МРТ и программы Strain с учетом гендерных различий.

Методы. Выполнен ретроспективный анализ данных МРТ пациентов 69 человек: из них 24 (35%) девочек и 45 (65%) мальчиков. Так как пороговые значения для КДО ПЖ от 150 до 170 мл/м^2 были в качестве показания к ЗКЛА при бессимптомном течении пациентов, когорта была разделена на две группы в зависимости от КДО ПЖ. Если у человека было менее 150 мл/м^2, это была первая группа; а если было 150 мл/м^2 и более, то это была вторая группа Средний возраст в обеих группах составил 11 лет.

Результаты. В ретроспективном исследовании, проведённом в период с октября 2011 по июнь 2020 года, приняли участие 69 человек, которым провели МРТ исследование сердца после радикальной коррекции ТФ: из них 24 (35%) девочек и 45 (65%) мальчиков. Средний возраст в обеих группах составил 11 лет. Уровень КДО ПЖ заметно различался у девочек (116,8 мл/м^2) и мальчиков (137,2 мл/м^2) со значением p 0,001. Заметная разница окружной деформации заключалась в базальном нижнем сегменте левого желудочка между мальчиками и девочками - 13,6 и - 8,2 соответственно ($p<0,001$).

Выводы. Полученные данные подтверждают наличие значимых гендерных различий в функциях левого и правого желудочков у детей после коррекции ТФ, что требует дальнейшего изучения и учёта в клинической практике для оптимизации лечения и улучшения долгосрочных исходов.

Ключевые слова: *Тетрада Фалло, радикальная коррекция, детский возраст, CMR Feature-tracking, Strain.*

Abstract

RESULTS OF STUDYING THE FUNCTIONAL CHARACTERISTICS, CONTRACTILE AND RELAXATION CAPABILITIES OF THE MYOCARDIUM IN BOTH VENTRICLES OF THE HEART IN CHILDREN AFTER RADICAL CORRECTION OF TETRALOGY OF FALLOT USING MRI AND THE STRAIN PROGRAM BY GENDER GROUPS

Azhar M. Kabdullina[1], https://orcid.org/0000-0003-0521-5484

Raushan I. Rakhimzhanova[2,1], https://orcid.org/0000-0002-3490-6324

Tairkhan B. Dautov[3], https://orcid.org/0000-0002-5267-0108
Zhanar S. Abdrakhmanova[2,1], https://orcid.org/0000-0002-1890-0862
Aigul B. Saduakassova[4], https://orcid.org/0000-0001-7089-5696

[1] **JSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan;**
[2] **The Research Institute of Radiology named after Academician Zh.Kh.Khamzabayev, Astana, Republic of Kazakhstan;**
[3] **The Clinical and Academic Department of Radiology and Nuclear Medicine of the Corporate Foundation «University Medical Center», Astana, Republic of Kazakhstan.**
[4] **The Nuclear Medicine Center of the «Hospital of the Medical Center of the Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan», Astana, Republic of Kazakhstan.**

Introduction: In modern cardiological research, special attention is given to the use of magnetic resonance imaging (MRI) in combination with deformation analysis programs such as Strain to assess the functional characteristics of the myocardium. Gender differences in cardiovascular physiology are crucial for evaluating the functional characteristics of the myocardium. This study aims to investigate the contractile and relaxation capabilities of the myocardium in both ventricles of the heart in children after radical correction of Tetralogy of Fallot (ToF), with a focus on gender differences.

Objective: The aim of the study is to investigate the functional characteristics of the myocardium in children after radical correction of ToF using MRI and the Strain program, considering gender differences.

Methods: A retrospective analysis of MRI data from 69 patients (24 girls and 45 boys) with an average age of 11 years was conducted. The cohort was divided into two groups based on the index of end-diastolic volume (EDV) of the right ventricle: the first group (less than 150 ml/m²) and the second group (150 ml/m² and above).

Results: In the study conducted from October 2011 to June 2020, the level of EDV of the right ventricle was significantly different between girls (116.8 ml/m²) and boys (137.2 ml/m²) ($p < 0.001$). A significant difference in circumferential strain was also observed in the basal inferior segment of the left ventricle between boys and girls.

Conclusions: The obtained data confirm the presence of significant gender differences in the functions of the left and right ventricles in children after ToF correction, which requires further study and consideration in clinical practice to optimize treatment and improve long-term outcomes.

Keywords: *Tetralogy of Fallot, radical correction, gender differences, childhood, CMR Feature-tracking, Strain.*

Түйіндеме

ТЕТРАДА ФАЛЛОНЫ РАДИКАЛДЫ ТҮЗЕТУ ОПЕРАЦИЯСЫНАН КЕЙІН БАЛАЛАРДЫҢ ЖҮРЕГІНІҢ ЕКІ ҚАРЫНШАСЫНЫҢ МИОКАРДТЫҢ ФУНКЦИОНАЛДЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ, КОНТРАКТИЛЬДІК ЖӘНЕ РЕЛАКСАЦИЯЛЫҚ ҚАБІЛЕТТЕРІН ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ, МРТ ЖӘНЕ STRAIN БАҒДАРЛАМАСЫН ПАЙДАЛАНУ АРҚЫЛЫ ЖЫНЫСТЫҚ ТОПТАР БОЙЫНША

Ажар М. Кабдуллина[1], https://orcid.org/0000-0003-0521-5484
Раушан И. Рахимжанова[2,1], https://orcid.org/0000-0002-3490-6324
Таирхан Б. Даутов[3], https://orcid.org/0000-0002-5267-0108
Жанар С. Абдрахманова[2,1], https://orcid.org/0000-0002-1890-0862
Айгуль Б. Садуакасова[4], https://orcid.org/0000-0001-7089-5696

[1] **«Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **Академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы Радиология ғылыми-зерттеу институты, Астана қ., Қазақстан Республикасы;**
[3] **«University Medical Center» корпоративтік қорының радиология және ядролық медицина клиникалық-академиялық департаменті директоры, Астана қ., Қазақстан Республикасы;**
[4] **«Қазақстан Республикасы Президенті Әкімшілігінің Медициналық орталығының ауруханасы» Ядролық медицина орталығы Астана қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе: Заманауи кардиологиялық зерттеулерде магнитті-резонанстық томографияны (МРТ) және Strain секілді деформация талдау бағдарламаларын қолдану функционалдық ерекшеліктерді бағалауда маңызды назарда. Жыныстық айырмашылықтар жүрек-қантамыр физиологиясында негізгі мәнге ие, өйткені олар миокардтың функционалдық сипаттамаларын бағалауда ерекше назар аударады. Бұл зерттеу радикалды ТФ коррекциясынан кейін балалардың жүрек миокардының екі қарыншасының контрактильдік және релаксациялық қабілеттерін жыныстық айырмашылықтарға назар аудара отырып зерттеуге бағытталған.

Зерттеу мақсаты: Радикалды ТФ коррекциясынан кейін балалардың миокардының функционалдық ерекшеліктерін зерттеу, МРТ мен Strain бағдарламасын пайдалана отырып, жыныстық айырмашылықтарды ескере отырып.

Әдістер: 69 науқастың (24 қыз және 45 ұл) МРТ деректерінің ретроспективті талдауы жүргізілді, орташа жасы 11 жас. Топты КДО ПЖ көрсеткішіне байланысты екі топқа бөлді: бірінші топ (150 мл/м² кем) және екінші топ (150 мл/м² және одан көп).

Нәтижелер: 2011 жылдың қазанынан 2020 жылдың маусымына дейін өткізілген зерттеуде қыздардың КДО ПЖ деңгейі (116,8 мл/м²) мен ұлдардың (137,2 мл/м²) арасында маңызды айырмашылық байқалды ($p < 0,001$). Сондай-ақ, жыныстар арасында сол қарыншаның базальды төменгі сегментінде шеңберлік деформацияда айтарлықтай айырмашылық анықталды.

Қорытынды: Алынған деректер ТФ коррекциясынан кейін балалардың сол және оң қарыншасының функцияларында маңызды жыныстық айырмашылықтардың бар екенін растайды, бұл клиникалық тәжірибеде ескерілуі қажет, емдеуді оңтайландыру және ұзақ мерзімді нәтижелерді жақсарту үшін.

Түйінді сөздер:*Тетрада Фалло, радикалды коррекция, жыныстық айырмашылықтар, балалар жасы, CMR Feature-tracking, Strain.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Кабдуллина А.М., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Абдрахманова Ж.С., Садуакасова А.Б. Результаты изучения функциональных особенностей, контрактильной и релаксационной способности миокарда обоих желудочков сердца у детей после радикальной коррекции Тетрады Фалло с использованием МРТ и программы Strain по гендерным группам // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 15-22. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.002*

Kabdullina A.M., Rakhimzhanova R.I., Dautov T.B., Abdrakhmanova Zh.S., Saduakassova A.B. Results of studying the functional characteristics, contractile and relaxation capabilities of the myocardium in both ventricles of the heart in children after radical correction of Tetralogy of Fallot using MRI and the strain program by gender groups // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 15-22. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.002*

Кабдуллина А.М., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Абдрахманова Ж.С., Садуакасова А.Б. Тетрада Фаллоны радикалды түзету операциясынан кейін балалардың жүрегінің екі қарыншасының миокардтың функционалдық ерекшеліктері, контрактильдік және релаксациялық қабілеттерін зерттеу нәтижелері, МРТ және Strain бағдарламасын пайдалану арқылы жыныстық топтар бойынша // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 15-22. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.002*

Введение

Тетрада Фалло (ТФ) представляет собой наиболее распространенный цианотический врожденный порок сердца, характеризующийся четырьмя основными признаками: дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), обструкция выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ), гипертрофия миокарда правого желудочка (ПЖ) и декстрапозиция аорты [14].

В середине XX века лишь 20% детей с ВПС доживали до взрослого возраста. В настоящее время благодаря достижениям в детской кардиохирургии смертность существенно снизилась, и большинство пациентов с ТФ доживают до 60 лет [4] [15]. К сожалению, растущие дети, после радикальной коррекции, имеют ряд поздних последствий, например, развитие сердечной недостаточности, стеноз легочной артерии, инфекционный эндокардит, задержка роста и развития, необходимость повторных вмешательств и аритмии [5]. Хирургическое лечение ТФ направлено на устранение стеноза ВОПЖ и закрытие ДМЖП. При наличии выраженной гипоплазии кольца клапана ЛА требуется выполнение массивной инфундибулэктомии и трансаннулярной пластики, которая приводит к развитию выраженной легочной регургитации (ЛР) [8]. ЛР ведет к хронической объемной перегрузке ПЖ, приводящей к прогрессирующей дилатации и дисфункции ПЖ. Далее, как следствие, предсердные и желудочковые аритмии и синдром внезапной внезапной смерти. [8][2][6][12][13][1][7].

Эффективным методом лечения легочной недостаточности у пациентов после радикальной коррекции ТФ является своевременная замена клапана легочной артерии (ЗКЛА) с помощью биопротеза или кондуита, что приводит к ремоделированию и улучшению функции ПЖ сердца [10] [11]. Установленными показаниями к ЗКЛА являются аритмия, снижение работоспособности, ухудшение по функциональному классу пациента по NYHA, стеноз ЛА тяжелой степени и прогрессирующая трикуспидальная регургитация в сочетании с умеренной и тяжелой ЛР [14]. Однако оптимальное время для замены клапана у бессимптомных пациентов точно не известно и является обсуждаемым вопросом [17][18][3] [9].

Одним из наиболее перспективных направлений в кардиологической визуализации является использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) в сочетании с программами анализа деформации, такими как Strain. Эти технологии позволяют детально исследовать сократительную и релаксационную способности миокарда, выявляя изменения, которые могут быть незаметны при традиционных методах визуализации. Данные о деформации миокарда становятся важными индикаторами сердечной функции, предоставляя возможность для раннего выявления патологий и своевременной коррекции лечения. Гендерные различия в сердечно-сосудистой физиологии также имеют ключевое значение в контексте оценки функциональных характеристик миокарда. Исследования показывают, что мальчики и девочки могут по-разному реагировать на хирургическое вмешательство и неравномерно восстанавливаться после операций. Поэтому важно изучить влияние пола на функциональные показатели сердца после радикальной коррекции ТФ, чтобы лучше понять, как эти различия могут влиять на послеоперационные исходы. Данное исследование

направлено на изучение функциональных особенностей миокарда обоих желудочков сердца у детей после радикальной коррекции ТФ с использованием МРТ и программы Strain, с акцентом на анализ гендерных различий. Полученные результаты могут не только углубить понимание постоперационных изменений в миокарде, но и обосновать необходимость индивидуализированного подхода к реабилитации и ведению пациентов с ТФ.

Цель исследования: изучение функциональных особенностей, контрактильной и релаксационной способности миокарда обоих желудочков сердца у детей после радикальной коррекции ТФ с использованием МРТ и программы Strain с учетом гендерных различий.

Материалы и методы

Данное ретроспективное исследование проведено в Национальном Научном Кардиохирургическом Центре г. Астана. МРТ сердца проводили в рамках стандартной клинической практики с декабря 2011 по июнь 2020 года пациентам после радикальной коррекции ТФ в анамнезе, проходившим лечение в отделениях кардиоторакальной хирургии и кардиологии. Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение МРТ исследования согласие пациента на распространение его медицинской информации.

Выполнен ретроспективный анализ данных МРТ пациентов 69 человек, которым провели МРТ исследование сердца после радикальной коррекции ТФ: из них 24 (35%) девочек и 45 (65%) мальчиков (табл. 1). Так как пороговые значения для КДО ПЖ от 150 до 170 мл/м^2 были в качестве показания к ЗКЛА при бессимптомном течении пациентов, когорта была разделена на две группы в зависимости от КДО ПЖ. Если у человека было менее 150 мл/м^2, это была первая группа; а если было 150 мл/м^2 и более, то это была вторая группа Средний возраст в обеих группах составил 11 лет (Таблица 1).

Таблица 1.

Характеристика пациентов (n = 69) / *Table 1. Characteristics of patients (n = 69).*

Данные	Общее	Девочки (n = 24, 35%)	Мальчики (n = 45, 65%)	p-value
Возраст	11 (±4)	11 (±2)	11 (±4)	0.868
Градиент давление между правым желудочком и легочной артрией, mmHg	19.7 (±13.7)	19.5 (±13.9)	19.9 (±13.7)	0.913
NTproBNP, pg/ml	186 (±196.2)	147.6 (±84.1)	206.5 (±233.6)	0.238
КДО ПЖ, ml/m^2	130.1 (±24.9)	116.8 (±26.9)	137.2 (±20.9)	**0.001**
КДО ПЖ, n (%)				0.075
< 150 ml/m^2	52 (75)	21 (88)	31 (69)	
>= 150 ml/m^2	17 (25)	3 (12)	14 (31)	
КСО ПЖ, ml/m^2	68.5 (±60.3)	52.4 (±24.6)	77.1 (±71.3)	0.105
ФВ ПЖ, %	52.5 (±7.4)	54.1 (±8.3)	51.6 (±6.8)	0.181
КДО ЛЖ, ml/m^2	72.9 (±14.5)	67.9 (±15.7)	75.6 (±13.2)	**0.036**
КСО ЛЖ, ml/m^2	28 (±8.3)	26.4 (±6.8)	28.9 (±8.9)	0.234
ФВ ЛЖ, %	62.2 (±5.7)	62.7 (±4.02)	62 (±6.4)	0.654

Критерии соответствия. Применялись следующие критерии включения: наличие информированного согласия; предварительная коррекция ТФ. Из исследования были исключены пациенты со следующими заболеваниями: аллергия на йод; высокий уровень креатинина; взрослые пациенты с ТФ, не подвергавшейся коррекции (n=4).

Магнитно-резонансная томография и программа Strain.

МР-исследования сердца проводили на сверхпроводящем МР-томографе «Magnetom Avanto» фирмы "Siemens" напряженностью поля 1,5 тесла, в базовой комплектации. Сканирование осуществляли при обязательной проспективной синхронизации с ЭКГ и дыханием с использованием «спин-эхо» импульсной последовательности для оценки анатомии. У грудных детей и детей до 3 лет исследование проводили натощак с использованием внутривенного наркоза по стандартной методике, принятой в ННКЦ, под наблюдением анестезиолога. Срезы ориентировали в трех стандартных плоскостях (поперечной аксиальной, сагиттальной, фронтальной), в плоскостях аналогичных 4-х и 2-х камерным проекциям в эхокардиографии, а также в косых плоскостях, согласно зонам интереса, если того требовали задачи исследования.

Feature-tracking (Strain) было выполнено с помощью программного обеспечения (Segment CMR; Lund, Швеция). Были выбраны базальные, среднежелудочковые и апикальные короткоосевые срезы ЛЖ и ПЖ, также 4-камерный срез. С помощью инструмента перемотки были избраны моменты конечной диастолы и конечной систолы и нарисованы контуры эндокарда и эпикарда. Пиковую глобальную окружную деформацию ЛЖ и ПЖ рассчитывали как средневзвешенное значение (по количеству сегментов) пиковой окружной деформации базального, среднего желудочкового и апикального отделов. Контуры эндокарда и эпикарда ЛЖ по длинной оси рисовали на двухкамерных и четырехкамерных проекциях. Пиковую глобальную продольную деформацию ЛЖ и ПЖ рассчитывали с четырехкамерной проекции. Далее результаты были выведены в документ Word и записаны пиковые значения глобальной окружной и продольной деформации. Последующим этапом было сравнение полученных результатов одних и тех же пациентов в разные периоды времени. Проводились те же измерения на тех же уровнях, как и в предыдущих исследованиях.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Комитетом по этике Национального исследовательского кардиохирургического центра (разрешение № 01-92/2021 от 22.04.2021).

Предполагаемых рисков для участников не выявлено. В процессе сбора данных все персональные данные были закодированы и обезличены для защиты прав пациентов и предотвращения разглашения личной информации. Исследователи имели доступ к электронной базе данных, содержащей только информацию о демографических и клинических характеристиках пациентов, которую анализировали и представляли в обобщённом виде, обеспечивая тем самым её конфиденциальность. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Перед участием в исследовании от всех пациентов или их законных представителей было получено информированное согласие.

Статистический анализ

Данные МРТ были проанализированы ретроспективно. Для описания характеристик участников использовалась описательная статистика. Большинство переменных были непрерывными, поэтому они выражались как средние значения и стандартные отклонения. Что касается категориальных переменных, они были представлены в виде чисел наблюдений и процентов. Когорта была разделена на две группы в зависимости от КДО ПЖ. Если у человека было менее 150 мл/м^2, это была первая группа, а если было 150 мл/м^2 и более, то это была вторая группа. Т-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни использовались для изучения непрерывных переменных в разных группах в зависимости от того, были ли выполнены предположения параметрического теста или нет. Для категориальной переменной пола использовался точный критерий Фишера, поскольку таблица 2x2 с группами RV EDVi показала, что предположение для критерия Хи-квадрат не было выполнено. Уровень значимости был установлен на уровне 0,05. Все анализы проводились с использованием STATA 16.2.

Результаты

Средний возраст в обеих группах составил 11 лет. Уровень КДО ПЖ заметно различался у девочек (116,8 мл/м^2) и мальчиков (137,2 мл/м^2) со значением p 0,001 (таблица 1). После разделения их было 52 (75%) в группе с КДО ПЖ < 150 мл/м^2 и 17 (25%) в группе с КДО ПЖ ≥ 150 мл/м^2. Индекс КДО ЛЖ также заметно различался у девочек (67,9 мл/м^2) и мальчиков (75,6 мл/м^2) с p-значением 0,036.

Описание продольной и окружной деформаций левого желудочка приведено в Таблице 2.

Таблица 2.

Деформация левого желудочка (n = 69) / *Table 2. Left ventricular deformation (n = 69).*

Переменная	Общее	девочки (n = 24, 35%)	Мальчики (n = 45, 65%)	p-value
Peak GCS LV	-21 (±3)	-21.4 (±4.3)	-20.8 (±2.4)	0.467
GLS LV	-14.3 (±3.6)	-14.4 (±3.9)	-14.2 (±3.4)	0.885
Окружная деформация по сегментам				
Basal	-20.5 (±2.7)	-21.4 (±3.4)	-19.9 (±2.1)	**0.027**
Mid	-20.2 (±3.2)	-21 (±4.02)	-19.8 (±2.6)	0.125
Apical	-22.5 (±5.1)	-21.8 (±6.3)	-22.8 (±4.2)	0.426
Basal anterior	-24.4 (±7.1)	-23.9 (±7.7)	-24.7 (±6.8)	0.649
Basal anteroseptal	-21.6 (±7.1)	-23.5 (±6.2)	-20.6 (7.4)	0.104
Basal inferoseptal	-22.7 (±6.8)	-20.7 (±8.2)	-23.8 (±5.7)	0.069
Basal inferior	-10.1 (±5.7)	-13.6 (±6.5)	-8.2 (±4.3)	**<0.001**
Basal inferolateral	-20.6 (±4.6)	-21.1 (±5.9)	-20.3 (±3.6)	0.449
Basal anterolateral	-23.7 (±5.2)	-26.2 (±6.7)	-22.3 (±3.7)	**0.002**
Mid anterior	-20.5 (±6.9)	-21.2 (±8.1)	-20.1 (±6.2)	0.533
Mid anteroseptal	-25.9 (±5.7)	-26.6 (±6.3)	-25.5 (±5.5)	0.447
Mid inferoseptal	-24.3 (±5.4)	-23.7 (±6.3)	-24.7 (±4.8)	0.486
Mid inferior	-8.2 (±5.2)	-9.6 (±5.9)	-7.4 (±4.7)	0.104
Mid inferolateral	-22.1 (±4.9)	-22.5 (±6.2)	-21.9 (±4.2)	0.638
Mid anterolateral	-20.3 (±5.3)	-22.7 (±6.1)	-19.1 (±4.4)	**0.006**
Apical anterior	-19.2 (±6.6)	-18.5 (±7.4)	-19.6 (±6.2)	0.508
Apical septal	-30.5 (±6.3)	-29.4 (±8.5)	-31.1 (±4.8)	0.269
Apical inferior	-15.3 (±6.8)	-13.8 (±8.8)	-16.1 (±5.5)	0.203
Apical lateral	-24.9 (±6.4)	-25.8 (±6.6)	-24.6 (6.3)	0.457
Продольная деформация по сегментам				
Basal inferoseptal	-18.3 (±8.6)	-20.5 (±10.7)	-17.8 (±7.1)	0.124
Basal anterolateral	-21.1 (±8)	-23.6 (±9.7)	-19.8 (±6.7)	**0.056**
Mid inferoseptal	-14.4 (±8.4)	-14.9 (±9.6)	-14.2 (±7.8)	0.752
Mid anterolateral	-16.8 (±7.5)	-21.4 (±8.6)	-14.3 (±5.5)	**<0.001**
Apical septal	-17.5 (±7.3)	-13.9 (±6.8)	-19.4 (±6.9)	**0.002**
Apical lateral	-13.3 (±5.7)	-13.3 (±6.1)	-13.2 (±5.5)	0.934
Apex	-2.9 (±7.6)	-1.4 (±8.5)	-5.2 (±6.1)	**<0.001**

GCS LV глобальная окружная деформация левого желудочка (Global circumferential strain of left ventricle)
GLS LV- глобальная продольная деформация левого желудочка (Global longitudinal strain of left ventricle)

Средняя пиковая глобальная окружная деформация левого желудочка (GCS LV) составила - 21, тогда как глобальная продольная деформация левого желудочка (GLS LV) составила - 14,3 в когорте. Заметная разница окружной деформации заключалась в базальном нижнем сегменте левого желудочка между мальчиками и девочками - 13,6 и - 8,2 соответственно (p<0,001). Окружная деформация в среднем переднелатеральном сегменте составила - 22,7 для женщин и - 19,1 для мужчин (p=0,006). Более того, продольная деформация в среднее переднелатеральном сегменте левого желудочка также показало заметную разницу для мужчин и женщин - 14,3 и - 21,4 соответственно (p<0,001). Наибольший значительный контраст в линиях между полами наблюдался в продольном сегменте.

Описание деформации правого желудочка приведено в Таблице 3.

Таблица 3.

Деформация правого желудочка (n = 69) / *Table 3. Right ventricular deformation (n = 69).*

Переменные	Общее	Девочки (n = 24, 35%)	Мальчики (n = 45, 65%)	p-value
GCS RV	-17 (±3.8)	-1 8.3 (±4.7)	-16.4 (±3.1)	**0.039**
GLS RV	-17.6 (±3.4)	-17.7 (±3.5)	-17.5 (±3.3)	0.871
Окружная деформация по сегментам				
Lateral	-18.2 (±3.9)	-19.1 (±4.9)	-17.6 (±3.2)	0.107
Septum	-17.6 (±3.9)	-18.8 (±4.6)	-16.9 (±3.4)	**0.055**
Продольная деформация по сегментам				
Lateral	-20.4 (±3.6)	-20.4 (±3.6)	-20.4 (±3.7)	0.921
Septum	-15.6 (±3.5)	-15.5 (±4.1)	-15.6 (±3.2)	0.908

GCS RV – глобальная окружная деформация правого желудочка (Global circumferential strain of right ventricle);
GLS RV - глобальная продольная деформация правого желудочка (Global longitudinal strain of right ventricle).

Средняя пиковая глобальная окружная деформация правого желудочка составила -17, тогда как глобальная продольная деформация правого желудочка составила -17,6 в когорте. Наблюдалась статистически значимая разница в пиковом значении RV по GCS между мужчинами и женщинами (p=0,039). Окружная деформация в боковом сегменте составила -18,2, продольная деформация -20,4 для когорты. Что касается окружной деформации перегородочного сегмента, анализ показывает пограничную значительную разницу между женщинами (-18,8) и мужчинами (-16,9) со значением p 0,055.

Обсуждение

Наше исследование показало значимые гендерные различия в параметрах функциональной активности миокарда у детей, перенесших радикальную коррекцию тетрады Фалло, что согласуется с результатами ранее опубликованных исследований. Например, *Gaynor и соавторы* (2016) также обнаружили, что увеличение объёма правого желудочка (ПЖ) связано с повышенным риском развития правожелудочковой дисфункции и хронической сердечной недостаточности. Однако в их исследовании не рассматривались гендерные различия, что является важным аспектом нашего исследования. В отличие от их работы, мы акцентировали внимание на том, что мальчики имеют более высокий конечно-диастолический объём ПЖ (137,2 мл/м² по сравнению с 116,8 мл/м² у девочек, p=0,001), что может указывать на более выраженное ремоделирование ПЖ у мальчиков.

Одним из главных преимуществ нашего исследования является использование программы Strain для оценки деформации миокарда, что позволило выявить субклинические изменения, которые не всегда видны при стандартных методах визуализации. Это делает наше исследование уникальным, так как большинство предыдущих работ, таких как исследования *Geva et al.* (2014), в основном сосредотачивались на общих эхокардиографических параметрах без учёта тонких изменений в деформации миокарда. Использование Strain в нашем исследовании помогло не только выявить гендерные различия в окружной деформации ПЖ и ЛЖ, но и предложить новые подходы к постоперационному наблюдению.

Научная новизна нашего исследования заключается в том, что впервые было выявлено значительное различие в окружной деформации правого и левого желудочков у мальчиков и девочек. Мы показали, что у девочек окружная деформация ПЖ значительно выше (-18,3 против - 16,4, p=0,039), что может свидетельствовать о лучшей адаптации ПЖ после операции. Это согласуется с работами *Jenkins et al.* (2015), однако, в отличие от их исследования, где акцент делался на возрастные аспекты, наш анализ фокусируется на гендерных различиях.

Несмотря на выявленные важные результаты, наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, оно было проведено ретроспективно, что может ограничивать полноту данных и контроль за потенциальными конфундерами. Кроме того, выборка детей, хотя и относительно большая (n=69), всё же может быть недостаточно репрезентативной для обобщения на более широкие популяции, особенно с учётом региональных и этнических различий. Также требуется дальнейшая проверка наших результатов на более крупных проспективных исследованиях для валидации выявленных гендерных различий.

Выводы

Полученные данные подтверждают наличие значимых гендерных различий в функциях левого и правого желудочков у детей после коррекции ТФ, что требует дальнейшего изучения и учёта в клинической

практике для оптимизации лечения и улучшения долгосрочных исходов.

Результаты исследования сердечной функции у детей выявили значительные гендерные различия в морфофункциональных параметрах. В частности, конечный диастолический объем (КДО) правого желудочка (ПЖ) у мальчиков был значительно выше, составив 137,2 мл/м², по сравнению с 116,8 мл/м² у девочек (p=0,001). Аналогичные различия были отмечены и для КДО левого желудочка (ЛЖ): у мальчиков он составил 75,6 мл/м², у девочек — 67,9 мл/м² (p=0,036). В подгруппе детей с КДО ПЖ ≥ 150 мл/м² доля мальчиков оказалась значительно выше, составив 82%, по сравнению с 18% у девочек. Это наблюдение может свидетельствовать о гендерной предрасположенности к более высоким объемам ПЖ у мальчиков в раннем возрасте. Анализ циркулярной деформации левого желудочка показал значительные различия между полами. В базальном нижнем сегменте циркулярная деформация оказалась более выраженной у девочек (-13,6) по сравнению с мальчиками (-8,2, p<0,001). Аналогичные различия отмечены и в среднем переднелатеральном сегменте, где у девочек циркулярная деформация составила -22,7, а у мальчиков -19,1 (p=0,006). Продольная деформация в этом сегменте также оказалась значительно выше у девочек (-21,4), чем у мальчиков (-14,3, p<0,001). Кроме того, статистически значимые различия выявлены в пиковом значении глобальной циркулярной деформации правого желудочка между мальчиками и девочками (p=0,039). Эти результаты подчеркивают важность учета гендерных особенностей при оценке сердечной функции у детей и могут иметь значимое клиническое значение для ранней диагностики и индивидуализированного подхода к лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования необходимы для глубокого анализа биологических и генетических механизмов, определяющих эти различия, с целью разработки персонализированных подходов к диагностике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний у детей.

Конфликт интересов. *Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

Благодарность. *Авторы выражают благодарность руководителю Национального научного кардиохирургического центра, д.м.н. профессору Ю.В. Пя за предоставленную возможность выполнить данную работу.*

Финансирование. *Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.*

Вклад _авторов. *Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Р.И. Рахимжанова, Т.Б. Даутов, Абдрахманова Ж.С. - концепция и дизайн работы; А.М. Кабдуллина, сбор и анализ данных, интерпретация результатов, Р.И. Рахимжанова — утверждение окончательного варианта рукописи.*

Все авторы прочитали, согласились с окончательной версией рукописи.

Литература:

1. *Alipour Symakani R.S., Khairy P., Dimopoulos K.* The right ventricle in tetralogy of Fallot: adaptation to sequential loading // Frontiers in Pediatrics. 2023. Vol. 11, March. P. 1–16.
2. *Bove T., Vandekerckhove K., Francone M., et al.* Functional analysis of the anatomical right ventricular components: should assessment of right ventricular function after repair of tetralogy of Fallot be refined? // European Journal of Cardiothoracic Surgery. 2014. Vol. 45, № 2. P. e6-12.
3. *Del K., Brian T.M.D., Sujatha D.S.M.D.* Right ventricular global longitudinal strain in repaired tetralogy of Fallot. 2016. P. 1–6.
4. *Hsu D.T.* Chronic heart failure in congenital heart disease // Pediatric Heart Failure. 2005. P. 567–588.
5. *Karamlou T., McCrindle B.W., Williams W.G.* Surgery Insight: Late complications following repair of tetralogy of Fallot and related surgical strategies for management // Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine. 2006. Vol. 3, № 11. P. 611–622.
6. *Kim Y.Y., Ruckdeschel E.* Approach to residual pulmonary valve dysfunction in adults with repaired tetralogy of Fallot // Heart. BMJ Publishing Group, 2016. Vol. 102, № 19. P. 1520–1526.
7. *Kondo C., McCartney F.J., Yamagishi H., et al.* Left Ventricular Dysfunction on Exercise Long Term After Total Repair of Tetralogy of Fallot // Circulation. 1995. Vol. 92, № 9. P. 250–255.
8. *Kulyabin Yu.Yu., Novikov I.Yu., Romanova S.M.* Gemo dinamicheskie parametry i funktsiya pravogo zheludochka posle radical'noi korrektsii tetrady Fallo // Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2022. № 3. S. 42–48.
9. *Murphy J.G., Gersh B.J., Mair D.D., et al.* Long-Term Outcome in Patients Undergoing Surgical Repair of Tetralogy of Fallot // New England Journal of Medicine. 1993. Vol. 329, № 9. P. 593–599.
10. *Oosterhof T., Mulder B.J., Vliegen H.W.* Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance // European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy. 2007. Vol. 4, № 4. P. 287–294.
11. Outcomes of pulmonary valve replacement in 170 patients with chronic pulmonary regurgitation after relief of right ventricular outflow tract obstruction: implications for optimal timing of pulmonary valve replacement. // Journal of the American College of Cardiology. 2012. Vol. 60. P. 1005–1014.
12. *Schamberger M.S., Hurwitz R.A.* Course of right and left ventricular function in patients with pulmonary insufficiency after repair of Tetralogy of Fallot // Pediatric Cardiology. 2000. Vol. 21, № 3. P. 244–248.
13. *Singh G.K., Lu M., Huang G.R. et al.* Right ventricular function and exercise performance late after primary repair of tetralogy of Fallot with the transannular patch in infancy // American Journal of Cardiology. 1998. Vol. 81, № 11. P. 1378–1382.
14. *Siripornpitak S., Goo H.W.* CT and MRI for Repaired Complex Adult Congenital Heart Diseases // Korean Journal of Radiology. 2021. Vol. 22, № 3. P. 308–323.

15. *Van der Ven J.P.G., Kuijpers J.M., Eindhoven J.A., et al.* Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot // F1000Research. 2019. Vol. 8. P. 1–15.

16. *Villafañe J., Kuo C., Gersony D.R., et al*. Hot topics in tetralogy of Fallot // Journal of the American College of Cardiology. 2013. Vol. 62, № 23. P. 2155–2166.

17. Timing of pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot using cardiac magnetic resonance imaging: an evolving process. // Journal of the American College of Cardiology. 2012. Vol. 60. P. 1015–1017.

18. Optimal timing for percutaneous pulmonary valve implantation (PPVI) in patients with RVOT dysfunction remains challenging. // Methodist Debakey Cardiovascular Journal. 2019. Vol. 15, № 2. P. 122–132.

Сведения об авторах:

1. Кабдуллина Ажар Муслюмкановна. - Докторант НАО «Медицинский университет Астана» по специальности «Медицина» 2019-2022гг, Астана, Республика Казахстан, проспект Абая 47, 8 776 010 88 77, azharazh@mail.ru, Orcid ID:0000-0003-0521-5484

2. Рахимжанова Раушан Ибжановна. - заслуженный деятель РК, д-р мед. наук, профессор, Директор НИИ радиологии имени Академика Ж.Х. Хамзабаева, НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан, проспект Абая 47, 8 701 228 80 58, rakhimzhanova01@rambler.ru, Orcid ID: 0000-0002-3490-6324.

3. Даутов Таирхан Бекполатович. – д-р мед. наук, профессор, Директор клинико-академического департамента радиологии и ядерной медицины корпативного фонта «University Medical Center», Астана, Республика Казахстан, улица Сыганак 4б, 8 707 771 33 67, tairkhan.dautov@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5267-0108.

4. Абдрахманова Жанар Сагатпековна. - д-р мед. наук, профессор, Зам директора НИИ радиологии имени Академика Ж.Х.Хамзабаева, НАО «Медицинский Университет Астана», Астана, Республика Казахстан, проспект Абая 47, 8 701 536 00 31, ,zhanna-ayan74@mail.ru, Orcid ID: 0000-0002-1890-0862.

5. Садуакасова Айгуль Болатовна. – д-р мед. наук, руководитель центра ядерной медицины РГП "Больница Медицинского центра Управления делами Президента РК", Астана, Республика Казахстан, проспект Мангилик Ел 80, 8 701 990 99 93. sadik.a@mail.ru, Orcid ID: 0000-0001-7089-5696

Автор - корреспондент:

Кабдуллина Ажар Муслюмкановна Докторант НАО «Медицинский университет Астана» по специальности «Медицина» 2019-2022гг, Астана, Республика Казахстан, Orcid ID:0000-0003-0521-5484

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, Астана, ул. Улы-Дала 65, кв.5.

E-mail: azharazh@mail.ru.

Телефон: 8 776 010 88 77

Получена: 05 Апреля 2024 / Принята: 10 Августа 2024 / Опубликована online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.003

УДК 616-021.5:616.72-002-053.2

РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ И МИКРОБИОМ ОРГАНИЗМА У ДЕТЕЙ

Айгуль М. Тугелбаева[1], https://orcid.org/0000-0002-4920-3525

Райфа Л. Иванова[1], https://orcid.org/0000-0001-9851-2255

Шолпан Е. Макашева[2],

Юрий Ф. Лобанов[3], https://orcid.org/0000-0001-6284-1604

[1] **НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;**
[2] **КГП на ПХВ «Восточно-Казахстанский областной специализированный медицинский центр» УЗ ВКО, г. Усть-Каменогорск, Республика Казахстан;**
[3] **Алтайский Государственный Медицинский Университет, г. Барнаул, Российская Федерация.**

Резюме

Введение. При реактивном артрите (РеА) как риск развития, так и исходы заболевания в большой степени связаны с исходным состоянием организма, в особенности у детей. Одним из компонентов, связанным с потенциальным исходом и поддающимся коррекции, является состояние микробиома организма.

Цель исследования: Улучшение диагностики характера течения реактивного артрита и последующего прогноза заболевания.

Материалы и методы: Поперечное клиническое исследование, выполнено в период 2019-2022 гг. на клинической базе Университетского госпиталя НАО «Медицинский университет Семей». Популяционную группу составили 288 детей без РеА в возрасте от 6 до 18 полных лет. В основную группу детей с РеА было включено 146 детей.

Методы исследования включали комплексное обследование детей согласно Протоколу диагностики и лечения, изучение состава кишечного микробиома с помощью метода хромато-масс-спектрометрии, статистические методы.

Результаты исследования: В результате исследования определены существенные различия в структуре микробиома и связанных с ним параметров. В частности, при наличии РеА в сравнении с популяционной группой определено снижение содержания наиболее распространённых облигатных и повышение – резидентных микроорганизмов, микроскопических грибов и не встречающихся в норме организмов в возрастной группе 13-18 лет.

Заключение: В ходе исследования было выявлено наличие нарушений микробиома организма, определяемого принятым способом, при наличии РеА. Наблюдается снижение общего содержания резидентных и повышение – транзиторных и не встречающихся в норме микроорганизмов.

На фоне клинической картины у детей с РеА выявлены существенные изменения состава микробиома, которые влияли на характер течения воспалительного процесса, что подтверждалось более длительным течением заболевания. Показатели заболевания сохранялись не только клинически, но и по лабораторным данным.

Ключевые слова: *реактивный артрит, дети, микробиом, хромато-масс-спектрометрия.*

Abstract

REACTIVE ARTHRITIS AND THE ORGANISM MICROBIOME IN CHILDREN

Aigul M. Tugelbayeva[1], https://orcid.org/0000-0002-4920-3525

Raifa L. Ivanova[1], https://orcid.org/0000-0001-9851-2255

Sholpan Ye. Makasheva[2],

Yuri F. Lobanov[3], https://orcid.org/0000-0001-6284-1604

[1] **NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;**
[2] **KGP at the PCV "East Kazakhstan regional specialized Medical Center" UZ East Kazakhstan region, Ust-Kamenogorsk, Republic of Kazakhstan;**
[3] **Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.**

Introduction. In reactive arthritis (ReA), both the risk of development and the outcomes of the disease are largely associated with the initial state of the body, especially in children. One component linked to the potential outcome and modifiable is the state of the body's microbiome.

Research Objective: Improving the diagnosis of the course of reactive arthritis and the subsequent disease prognosis.

Materials and Methods: A cross-sectional clinical study conducted from 2019 to 2022 at the University hospital of the NCJSC «Semey Medical University». The study population consisted of 288 children without ReA aged 6 to 18 years. The main group included 146 children with ReA. The research methods involved a comprehensive examination of children according to the Diagnostic and Treatment Protocol, analysis of the composition of the intestinal microbiome using chromatography-mass spectrometry, and statistical methods.

Results: Significant differences in the structure of the microbiome and related parameters have been identified as a result of the study. Specifically, in the presence of ReA, a decrease in the content of the most common obligate and an

increase in resident microorganisms, microscopic fungi, and organisms not normally found in the 13-18 age group population have been identified.

Conclusion: The study revealed disruptions in the organism's microbiome, as determined by the established method, in the presence of ReA. A decrease in the overall content of resident microorganisms and an increase in transient and non-normative microorganisms were observed. Significant changes in the microbiome composition were identified in children with ReA, impacting the course of the inflammatory process, leading to a prolonged disease duration. The disease indicators persisted not only clinically but also in laboratory data.

Key words: *reactive arthritis, children, microbiome, chromato-mass spectrometry.*

Түйіндеме

РЕАКТИВТІ АРТРИТ ЖӘНЕ БАЛАЛАРДАҒЫ АҒЗА МИКРОБИОМЫ

Айгуль М. Тугелбаева[1], https://orcid.org/0000-0002-4920-3525

Райфа Л. Иванова[1], https://orcid.org/0000-0001-9851-2255

Шолпан Е. Макашева[2],

Юрий Ф. Лобанов[3], https://orcid.org/0000-0001-6284-1604

[1] **«Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **ШҚО ДСБ "Шығыс Қазақстан облыстық мамандандырылған медициналық орталығы" ШЖҚ КМК, Өскемен қ., Қазақстан Республикасы;**
[3] **Алтай мемлекеттік медицина университеті, Барнаул қ., Ресей Федерациясы.**

Кіріспе. Реактивті артритте (РеА) әсіресе балаларда аурудың даму қаупі де, нәтижесі де негізінен дененің бастапқы күйіне байланысты. Ағзаның микробиомының күйі потенциалды нәтижемен байланысты және коррекция жасауға мүмкін компоненттердің бірі болып табылады.

Мақсаты:Реактивті артрит ағымының сипатын диагностикалауды және аурудың кейінгі болжамын жақсарту.

Материалдар мен әдістер:Көлденең клиникалық зерттеу 2019-2022 жж. аралығында Семей медицина университетінің университеттік ауруханасының клиникалық базасында жүргізілген. Зерттеу тобын 6 - 18 жас жас аралығындағы 288 бала құрады. Негізгі топқа РеА-пен ауыратын 146 бала кірді. Зерттеу әдістеріне диагностикалық және емдеу хаттамасына сәйкес балаларды кешенді тексеру, хроматография-масс-спектрометрия әдісімен ішек микробиомының құрамын зерттеу және статистикалық әдістер кірді.

Зерттеу нәтижелері: Зерттеу нәтижесінде микробиомның құрылымында және оған байланысты параметрлерде айтарлықтай айырмашылықтар анықталды. Атап айтқанда, РеА жағдайында, популяциялық топпен салыстырғанда, 13-18 жас аралығындағы топта ең көп таралған облигатты микроорганизмдер құрамының төмендеуі және резиденттік микроорганизмдердің, микроскопиялық саңырауқұлақтардың және әдетте кездеспейтін организмдердің құрамының жоғарылауы анықталды.

Қорытынды: Зерттеу барысында қабылданған әдіспен анықталған ағза микробиомында РеА болған кезде бұзылулардың болуы анықталды. Резидентті микроорганизмдердің жалпы құрамының төмендеуі және өтпелі және қалыпты кездеспейтін микроорганизмдердің көбеюі байқалады.

РеА-пен ауыратын балалардағы клиникалық көріністің фонында микробиоманың құрамындағы елеулі өзгерістер анықталды, бұл қабыну процесінің сипатына әсер етті, аурудың ұзағырақ ағымымен сипатталды. Аурудың көрсеткіштері тек клиникалық түрде ғана емес, сонымен қатар зертханалық мәліметтер бойынша да сақталды

Түйін сөздер: *реактивті артрит, балалар, микробиом, хроматография-масс-спектрометрия.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Макашева Ш.Е., Лобанов Ю.Ф. Реактивный артрит и микробиом организма у детей // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 23-30. doi 10.34689/SH.2024.26.4.003

Tugelbayeva A.M., Ivanova R.L., Makasheva Sh.Ye., Lobanov Yu.F. Reactive arthritis and the organism microbiome in children // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 23-30. doi 10.34689/SH.2024.26.4.003

Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Макашева Ш.Е., Лобанов Ю.Ф. Реактивті артрит және балалардағы ағза микробиомы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 23-30. doi 10.34689/SH.2024.26.4.003

Введение

Реактивный артрит (РеА) – состояние, достаточно часто развивающееся у детей [6]. В подавляющем большинстве случаев он возникает в результате инфекционного заболевания [7].

Обычно течение РеА доброкачественное, и после выздоровления от триггерной инфекции спонтанно развивается полная ремиссия без остаточных явлений в суставах [14]. Однако имеются литературные данные, которые указывают на изменения микробиома, которые могут приводить к более тяжелому течению РеА с последующей хронизацией воспалительного процесса [4,5,18].

Цель исследования: Улучшение диагностики характера течения реактивного артрита и последующего прогноза заболевания.

Материалы и методы исследования

Дизайн: поперечное клиническое исследование.

Сроки выполнения исследования: 2019-2022 гг.

Клиническая база: Университетский госпиталь НАО «Медицинский университет Семей», отделение педиатрии.

Критерии включения: возраст 6-18 лет; проживание в г.Семей, наличие диагноза РеА с клинико-лабораторным подтверждением, наличие информированного согласия пациента и/или родителей/опекунов.

Критерии исключения: неполнота обследования по Протоколу исследования, отказ от участия в исследовании на этапе до обработки результатов.

Популяционную группу (далее – с отсутствием РеА, в таблицах – «нет РеА») составили 288 детей. В основную группу детей с реактивным артритом было включено 146 детей.

Возрастное распределение популяционной группы было практически равномерным и соответствовало распределению числа детей различного возраста в обследованной популяции (в результате использования прямой рандомизации). Аналогичным было и распределение обследованных по полу. Небольшое превышение числа девочек было незначимым и в рамках отсутствия статистической значимости (p=0,925) соответствовало популяционному распределению.

В основную группу детей с реактивным артритом было включено 146 человек. Аналогичным с популяционной группой оказалось возрастно-половое распределение детей с реактивным артритом, невзирая на то, что в качестве обследованной группы была принята генеральная совокупность таковых за период исследования. Это свидетельствует об отсутствии особенностей возрастно-половой распространенности заболевания, которая характерна для многих патологий детского возраста.

Методы исследования

Методы диагностики реактивного артрита включали все необходимые клинико-инструментальные исследования согласно EULAR и протоколу лечения МЗ РК «Реактивные артриты» (М02.8) [15].

Определение состава кишечного микробиома:

Анализ проводился с помощью хроматографических методов, благодаря контролю в определённой последовательности автоматическим программным обеспечением. Измеряли 33 иона, характерных для микроорганизмов, которые были специфичны для бактерий. Применялась система AT-973, которая была разработана американской фирмой Agilent Technologies. Хроматографическое разделение производили на капиллярных колонках с привитыми к ним метилсиликоном фазами HP-5ms, длина которых составляет 25 см и внутренний диаметр 0,25 мм. В настоящее время данный метод является одним из методов точного определения состава микробиома организма и дополняющим или в некоторых случаях сравнимым с метагеномным секвенированием. Метаболомика, основанная на масс-спектрометрии, является одной из ключевых технологий для обнаружения и идентификации малых молекул, вырабатываемых микробиотой человека [8, 13].

Выявляемые микроорганизмы распределялись на следующие группы:

Резидентные микроорганизмы, обнаруживаемые в более чем 50% случаев, включают: Actinomyces; Alcaligenes; Bifidobacterium; Clostridium; Corineform; Eggerthella; Eubacterium; Fusobacterium/Haemophylus; Lactobacillus; Lactococcus; Nocardia; Prevotella; Propionibacterium; Pseudonocardia; Rhodococcus; Ruminococcus; Staphylococcus; Staphylococcus; Streptococcus; Streptomyces;

Транзиторные микроорганизмы, обнаруживаемые в более чем 50% случаев, включают: Bacillus; Bacteroides; Clostridium; Helicobacter pylori; Kingella; Acinetobacter; Peptostreptococcus; Prevotella; Stenotrophomonas; Streptococcus; Enterobacteriaceae.

Группа микроскопических грибов: Candida; Aspergillus; Micromycetes.

Группа вирусов: Herpes simplex; Вирус Эпштейна-Барр; Цитомегаловирус.

Микроорганизмы, не встречающиеся в норме: Bacillusmegaterium; Bacteroideshypermegas; Campylobactermucosalis; Chlamidiatrachomatis; Enterococcus; Flavobacterium; Mycobacterium; Porphyromonas; Propionibacterium; Pseudomonas aeruginosa; Streptomyces farmamarensis.

Определялось содержание плазмалогена, суммарного эндотоксина, суммарной нормофлоры (микробиотическое ядро), коэффициенты содержания различных компонентов микробиома от общей микробной нагрузки.

Статистические методы

Полученные в результате исследования данные вводились в базу, в программе MS Excel. Осуществлялась проверка качества подготовки информации, обработку результатов и группировку данных по задаваемым критериям. Непосредственно анализ проводился с использованием программы SPSS (v.27.0).

Определялись прямые значения величины исследуемого признака и оценка их точности и надежности. Анализ различий осуществлялся с использованием критерия Манна-Уитни по показателям содержания конкретных микроорганизмов в составе микробиома и t-критерия Стьюдента – при анализе плазмалогена и эндотоксина [10].

В качестве показателя наличия статистической значимости принимали p <0,05.

Результаты исследования:

В таблице 1. представлены исследованные клинические и лабораторные характеристики РеА у обследованных детей.

У преобладающего числа детей клинические проявления были в виде моноартритов (83,6%). Чаще всего были выявлены артриты коленного сустава, что не противоречит данным других исследований [1].

Поражения голеностопного сустава занимали второе место по частоте (22,6%), а поражения тазобедренного сустава – третье место (6,2%). Другие локализации моноартритов были выявлены лишь в отдельных случаях. Олигоартриты выявлены в 16,4% случаев, чаще всего с сочетанием поражений обоих коленных суставов, а также коленного и голеностопного суставов, а также суставов кисти.

Таблица 1.

Клинические характеристики РеА у обследованных детей.
(Table 1. Clinical characteristics of ReA in the examined children).

Показатель	6-12 лет, n=49		13-18 лет, n=97		Всего, n=146	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наличие моноартрита, в т.ч.:	40	81,6	82	84,5	122	83,6
- коленного сустава	16	32,7	33	34,0	49	33,6
- голеностопного сустава	9	18,4	17	17,5	26	17,8
- суставов стопы	5	10,2	12	12,4	17	11,6
- тазобедренного сустава	4	8,2	9	9,3	13	8,9
- лучезапястного сустава	3	6,1	6	6,2	9	6,2
- локтевого сустава	3	6,1	5	5,2	8	5,5
Наличие олигоартрита, в т.ч.:	9	18,4	15	15,5	24	16,4
- коленного и голеностопного сустава	2	4,1	5	5,2	7	4,8
- симметричный коленного сустава	2	4,1	4	4,1	6	4,1
- суставов кисти	2	4,1	4	4,1	6	4,1
- симметричный голеностопного сустава	2	4,1	1	1,0	3	2,1
голеностопный+суставы стопы	1	2,0	1	1,0	2	1,4
Клиническая симптоматика:						
Выраженные местные признаки воспаления сустава	37	75,5	52	53,6	89	61,0
Повышение температуры тела, в т.ч.	44	89,8	67	69,1	111	76,0
- в пределах субфебрильных показателей	31	63,3	55	56,7	86	58,9
- фебрильные показатели	13	26,5	22	22,7	35	24,0
- менее 5 суток	23	46,9	16	16,5	39	26,7
- 5-10 суток	20	40,8	46	47,4	66	45,2
- более 10 суток	6	12,2	0	0,0	6	4,1
Выраженная воспалительная реакция крови, в т.ч.	31	63,3	56	57,7	87	59,6
- по С-реактивному белку (СРБ)	27	55,1	48	49,5	75	51,4
- по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ)	19	38,8	39	40,2	58	39,7

Значительный уровень местных симптомов воспаления сустава (локальная гипертермия, увеличение окружности сустава >30% в сравнении с контралатеральным, местная гиперемия, выраженная болезненность) были определены у 61,0% пациентов. РеА сопровождалось лихорадкой в 76% случаев.

Температура тела достигала фебрильных показателей у 24,0% пациентов. Сроки сохранения гипертермии у большей части детей не превышала 10 суток. Степень воспалительной реакции организма определяли по концентрации С-реактивного белка (СРБ) и уровню лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). Среди всех обследованных изменения данных показателей были выявлены у 59,6% обследованных с РеА.

Также не выявлено достоверных различий в частоте симптомов между возрастными подгруппами, хотя в самых младших группах наблюдалось усиление воспалительных явлений и нарастание динамики, что согласуется с данными литературы [2,3].

Таблица 2.

Показатели содержания резидентных микроорганизмов в кишечнике детей в зависимости от возраста и наличия реактивного артрита / *(Table 2. Indicators of the content of resident microorganisms in the intestines of children depending on age and the presence of reactive arthritis).*

Компонент микробиоты	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА		нет РеА		РеА		нет РеА	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Actinomyces spp	28	12	25	14	20	7	24	5
Actinomyces viscosus	514	86	622	52	528	122	714	141
Alcaligenes spp	41	7	53	10	31	9	56	11
Bifidobacterium spp	2455	603	2720	548	3247	920	3699	1054
Clostridium coccoides	16	12	13	5	29	10	33	8
Clostridium propionicum	70	26	81	21	**80**	**15**	**131**	**22**
Clostridium perfringens	31	5	25	6	65	10	78	12
Clostridium ramosum	1983	228	2145	207	1438	631	2005	699
Clostridium tetani	425	38	492	51	405	67	492	71
Corineform CDC-group XX	37	6	41	5	**47**	**6**	**79**	**10**
Eggerthella lenta	225	90	238	61	**205**	**48**	**311**	**52**
Eubacterium spp	4815	1032	5066	717	5208	821	6137	715

Продолжение Таблицы 2.
(Table 2. continued).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Lactobacillus spp	2115	328	2382	405	2069	703	2218	429
Lactococcus spp	**257**	**43**	**612**	**56**	518	332	715	127
Nocardia asteroides	388	59	471	62	811	120	899	155
Prevotella spp	**11**	**7**	**36**	**8**	**9**	**4**	**25**	**10**
Propionibacterium acnes	24	9	29	5	17	5	26	7
Propionibacterium freudenreichii	1355	417	1423	490	1332	406	2078	515
Propionibacterium jensenii	57	11	66	14	73	20	106	31
Pseudonocardia spp	20	6	31	8	11	6	19	7
Rhodococcus spp	**46**	**12**	**79**	**15**	**38**	**5**	**77**	**11**
Ruminococcus spp	472	96	580	84	475	49	469	56
Staphylococcus spp	388	73	441	66	328	60	441	66
Staphylococcus epidermidis	31	8	35	4	69	30	74	19
Streptococcus mutans (анаэробный)	231	38	225	33	156	28	169	30
Streptomyces spp	89	8	85	10	**125**	**18**	**171**	**29**
Общий индекс нагрузки	16124	1043	18019	977	**17340**	**1135**	**21251**	**1408**
Примечание: здесь и далее жирным шрифтом выделены пары значений с наличием значимых различий								

Далее в таблицах 2-5 представлены основные компоненты микробиоты кишечника в исследуемых группах, возраст детей и их клиническое состояние.

Содержание большинства видов резидентных микроорганизмов не имело существенных различий, связанных с наличием реактивного артрита.

В возрастной группе 6-12 лет было выявлено значимое превышение Lactococcus spp., Prevotella spp., Rhodococcus spp. в группе сравнения. Учитывая предполагаемое количество этих микроорганизмов и их небольшую роль в микробиоте организма, значимой зависимости риска РеА от состояния микробиоты в этой возрастной группе не выявлено.

В возрастной категории 13-18 лет имели место более частые и выраженные различия между исследованными группами практически здоровых детей и пациентов с РеА. Значимые различия выявлены по 6 штаммам микроорганизмов (Clostridium propionicum, Corineform CDC-group, Eggerthella lenta, Prevotella spp., Rhodococcus spp. и Streptomyces spp.). Но более существенными являются различия по общему числу микроорганизмов данной категории, которые составили 22,6% в сторону превышения в группе сравнения (p=0,012).

Таблица 3.

Показатели содержания транзиторных микроорганизмов в кишечнике детей в зависимости от возраста и наличия реактивного артрита.

(Table 3. Indicators of the content of transient microorganisms in the intestines of children depending on age and the presence of reactive arthritis).

Компонент микробиоты	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА		нет РеА		РеА		нет РеА	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
Bacillus cereus	5	4	0	0	2	1	0	0
Clostridium hystolyticum	14	5	2	1	4	2	5	2
Enterococcus spp	1	1	0	0	2	1	1	1
Helicobacter pylori	2	1	0	0	3	2	1	1
Peptostreptococcus anaerobius	1	1	0	0	29	7	3	1
Prevotella ruminicola	2	1	0	0	1	1	0	0
Streptococcus spp.	**105**	**28**	**33**	**10**	2	1	2	1
Общий индекс нагрузки	**134**	**22**	**36**	**10**	**48**	**13**	**12**	**6**

Содержание транзиторных микроорганизмов у обследованных детей было невысоким. Значимые различия между группами были выявлены только по одному штамму и в одной возрастной категории. Имелось превышение выявленной нагрузки Streptococcus spp. при наличии реактивного артрита у детей в возрасте 6-12 лет. В то же время, отмечалось значимое превышение общей нагрузки транзиторными микроорганизмами в обеих возрастных группах, обследованных с реактивным артритом (3,72 раз в категории 7-12 лет, p=0,007 и 4,0 раза – в категории 13-18 лет (p=0,036).

Нагрузка грибковыми компонентами микробиоты при наличии реактивного артрита превышала показатели группы сравнения. В частности, для возрастной категории 6-12 лет значимые различия были определены для штамма Micromycetes spp. (2,1 раза, p=0,029). С другой стороны, общая нагрузка исследованными грибковыми компонентами микробиоты в группе реактивного артрита не превышала показатель группы сравнения.

В старшей возрастной категории различия были более существенными. В частности, значимое превышение при наличии РеА выявлено в отношении содержания Candida spp. и Micromycetes spp. по кампостеролу.

Таблица 4.

Показатели содержания микроскопических грибов у детей в зависимости от возраста и наличия реактивного артрита.

(Table 4. Indicators of the content of microscopic fungi in children depending on age and the presence of reactive arthritis).

Компонент микробиоты	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА		нет РеА		РеА		нет РеА	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
Candida spp	712	105	608	69	**477**	**91**	**305**	**78**
Aspergillus spp	158	40	103	21	199	76	160	55
Micromycetes spp (кампестерол)	1477	345	1202	279	**1073**	**207**	**499**	**148**
Micromycetes spp (ситостерол)	**878**	**116**	**417**	**75**	1251	287	794	225
Общий индекс нагрузки	3225	425	2330	307	**3000**	**321**	**1758**	**229**

Кроме того, значимые различия были определены по общему значению показателя (на 70,6% в сторону превышения в группе детей с РеА, p=0,004).

Невысокими были показатели выявляемости и нагрузки в отношении не встречающихся в норме микроорганизмов. Значимые различия были определены по одному виду и в одной возрастной категории (Flavobacterium spp., 13-18 лет). Кроме того, имелись существенные различия по суммарному показателю в той же возрастной категории. Более чем 10-кратное превышение в группе реактивного артрита определило степень значимости p=0,017).

Таблица 5.

Показатели содержания не встречающихся в норме микроорганизмов в кишечнике детей в зависимости от возраста и наличия реактивного артрита.

(Table 5. Indicators of the content of abnormal microorganisms in the intestines of children depending on age and the presence of reactive arthritis).

Компонент микробиоты	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА		нет РеА		РеА		нет РеА	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
Campylobacter mucosalis	0	0	0	0	38	18	0	0
Chlamidia trachomatis	0	0	0	0	0	0	0	0
Enterococcus spp	0	0	0	0	0	0	0	0
Flavobacterium spp	2	1	0	0	**24**	**11**	**0**	**0**
Pseudomonas aeruginosa	1	1	0	0	0	0	0	0
Общий индекс нагрузки	4	2	0	0	**62**	**22**	**6**	**6**

Обсуждение результатов исследования

Обоснование исследования заключалось в необходимости определения наличия и потенциальных аспектов влияния особенностей микробиома организма детей при развитии реактивного артрита в сравнении со здоровыми.

Для многих воспалительных заболеваний суставов изменение микробиома является известным фактором риска и описано в ряде работ [9, 26].

Из данных ряда исследований, посвященных анализу влияния микробиома организма человека на состояние его здоровья, сделаны следующие заключения:

- подавляющее большинство микробиоты человека и основная часть его влияния сосредоточены в толстой кишке [6, 22];

- взаимодействие микробиома и макроорганизма осуществляется путем обмена сложными органическими веществами различной природы, участвующими в контроле иммунно-воспалительных реакций макроорганизма [11,17,23,24,27,28];

- одной из наиболее распространенных локализаций реализации нарушений взаимодействия микробиома и макроорганизма являются суставы [21,25].

Развитие реактивного артрита связывают с кишечными инфекциями, т.е., экстремальными нарушениями состояния кишечного микробиома в 20-40% случаев [12].

Соотношение степени нарушений и риска развития артрита, его течения и исходов связано со сложным комплексом воздействий как со стороны микробиома, так и макроорганизма, в последнем случае обусловленных главным образом его врожденными (генетическими) особенностями [16].

Собственные результаты заключаются в выявлении ряда микроорганизмов, как повышенное (Streptococcus spp), так и пониженное (Lactococcus spp, Streptomyces, Eubacterium spp) содержание которых было ассоциировано с наличием реактивного артрита у детей. Также выявлены определённые различия возрастной характеристики микробиома при РеА. Ключевым моментом мы считаем выявление

снижения общего индекса микробной нагрузки при наличии РеА за счёт низкого уровня симбиотических микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий) и роста содержания транзиторных бактерий и микроскопических грибов.

В данном разделе работы мы не осуществляли анализа влияния коррекции состояния микробиома на динамику клинических показателей и исходы РеА, однако подобные экспериментальные и клинические исследования имеются [14,19,20].

Положительной стороной исследования мы считаем подробный анализ широкого спектра показателей микробиома, распределение обследованных на возрастные группы, ассоциированное с его вероятными изменениями в течение детства.

Слабой стороной является относительно узкая специализация исследования, т.е. отсутствие учёта других факторов риска РеА и комплексного анализа.

При оценке воспроизводимости исследования следует учитывать генетические особенности большинства обследованных, относящихся к казахской национальности и характеристики питания, также имеющие отличия от большинства стран, где бы мог быть проведен аналогичный анализ.

Заключение

Полученные нами данные позволили сделать заключение о наличии общей направленности отклонений в составе микробиома при реактивном артрите. Эти изменения выражались в снижении содержания наиболее распространенных резидентных микроорганизмов и общей мощности микробиома и повышение числа транзиторных бактерий, грибов и патогенных организмов в микробиоме.

Имелись различия в зависимости от возрастной категории обследованных детей, заключающиеся в более высоких отклонениях от показателей здоровых ровесников, как по содержанию ряда микроорганизмов, так и по общей микробной нагрузке.

Вклады авторов. *Все авторы одинаково участвовали в изучении и написании этой статьи.*

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

Финансирование. *Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.*

Информация об издании. *Эта статья ранее не публиковалась и не рассматривалась в других изданиях.*

Литература:

1. *Алексеева Е.И., Жолобова Е.С.* Реактивные артриты у детей. Вопросы современной педиатрии, 2003, т.2, №1, С. 51-56.
2. *Гулидова Н.С., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д. и соавт.* Клиническая динамика реактивного артрита у детей. Вестник ВолгГМУ, 2019, Т.2(70): 78-80.
3. *Писарева А.Д., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д. и соавт.* Особенности течения реактивных артритов у детей и подростков на современном этапе. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2018. 1: 36-39.
4. *Abraham P., Marin G., Filleron A., Michon AL., Marchandin H., Godreuil S., Rodière M., Sarrabay G., Touitou I., Meslin P., Tournier C., Van de Perre P., Nagot N., Jeziorski E.* Evaluation of post-infectious inflammatory reactions in a retrospective study of 3 common invasive bacterial infections in pediatrics. Medicine (Baltimore). 2022 Sep 23; 101(38): e30506. doi: 10.1097/MD.0000000000030506.
5. *Ailioaie L.M., Ailioaie C., Litscher G.* Biomarkers in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, Macrophage Activation Syndrome and Their Importance in COVID Era. Int J Mol Sci. 2022 Oct 22;23(21):12757. doi: 10.3390/ijms232112757.
6. *Al-Rashidi H.E.* Gut Microbiota and Immunity Relevance in Eubiosis and Dysbiosis. Saudi J. Biol. Sci. 2021.
7. *Ananthanathorn P., Sukharomana M., Charuvanij S.* Clinical profiles of post-infectious arthritis and transient synovitis of the hip in children. Pediatr Int. 2022 Jan;64(1): e15237. doi: 10.1111/ped.15237.
8. *Bauermeister A., Mannochio-Russo H., Costa-Lotufo L.V. et al.* Mass spectrometry-based metabolomics in microbiome investigations. Nat Rev Microbiol 20, 2022. 143–160. https://doi.org/10.1038/s41579-021-00621-9.
9. *Favazzo L.J., Hendesi H., Villani D.A., Soniwala S., Dar Q.-A., Schott E.M., Gill S.R., Zuscik M.J.* The Gut Microbiome-Joint Connection: Implicationsin Osteoarthritis. Curr. Opin. Rheumatol. 2020, 32, 92–101.
10. *Glantz S.A.* Primer of Biostatistics, 2011, 327 p.
11. *He T., & Qian, W.* Immunologic derangement caused by intestinal dysbiosis and stress is the intrinsic basis of reactive arthritis. Zeitschrift fur Rheumatologie, 2024. 10.1007/s00393-024-01480-4. [Internet]. https://doi.org/10.1007/s00393-024-01480-4.
12. *Horta-Baas G., Sandoval-Cabrera A., Romero-Figueroa M.D.S.* Modification of Gut Microbiota in Inflammatory Arthritis: Highlights and Future Challenges. Curr Rheumatol Rep. 2021 Jul 3;23(8):67. doi: 10.1007/s11926-021-01031-9.
13. *Horvath T.D., Haidacher S.J., Oezguen N., Hoch K.M., Auchtung J.M., Haag A.M.* Ruggedness testing of liquid chromatography-tandem mass spectrometry system components using microbiome-relevant methods and matrices. Journal of microbiologicalmethods, 2020, 177, 106020. https://doi.org/10.1016/j.mimet.2020.10600
14. *Lin X., Wang M., He Z., Hao G.* Correction: Gut microbiota mediated the therapeutic efficiency of Simiao decoction in the treatment of gout arthritis mice. BMC Complement Med Ther. 2023 Jul 17;23(1):245. doi: 10.1186/s12906-023-04090-w.
15. *Mandl P., Navarro-Compán V., Terslev L., et al.* EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. Ann Rheum Dis. 2015; 74(7): 1327-1339. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206971
16. *Miyauchi E., Shimokawa C., Steimle A., Desai MS., Ohno H.* The impact of the gut microbiome on extra-intestinal autoimmune diseases. Nat Rev Immunol. 2023 Jan;23(1):9-23. doi: 10.1038/s41577-022-00727-y.
17. *Morhardt T.L., Hayashi A., Ochi T., Quirós M., Kitamoto S., Nagao-Kitamoto H., Kuffa P., Atarashi K., Honda K., Kao J.Y.* IL-10 produced by macrophages regulates epithelial integrity in the small intestine. Sci. Rep. 2019, 9, 1223.

18. *Olaa Moyad Ali.* The Role of Gut Microbiota in Immunomodulation and Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. International Journal of Medical Science and Dental Health, 2023. 9(12), 47-61. https://doi.org/10.55640/ijmsdh-09-12-09

19. *Öman A., Dicksved J., Engstrand L., Berntson L.* Fecal microbiota in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate or etanercept. Pediatr Rheumatol Online J. 2021 Apr 26;19(1):55. doi: 10.1186/s12969-021-00542-0.

20. *Opoku Y.K., Asare K.K., Ghartey-Quansah G., Afrifa J., Bentsi-Enchill F., Ofori E.G., Koomson C.K., Kumi-Manu R.* Intestinal microbiome-rheumatoid arthritis crosstalk: The therapeutic role of probiotics. Front Microbiol. 2022 Oct 18; 13:996031. doi: 10.3389/fmicb.2022.996031.

21. *Peng X., Cheng L., You Y., Tang C., Ren B., Li Y., Xu X., Zhou X.* Oral microbiota in human systematic diseases. Int J Oral Sci. 2022 Mar 2;14(1):14. doi: 10.1038/s41368-022-00163-7.

22. *Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A., Mele M.C.* What Is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. Microorganisms 2019, 7, 14.

23. *Wang X., Hunter D., Xu J., Ding C.* Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. Osteoarthr. Cartil. 2015, 23, 22–30.

24. *Weyand C.M., Goronzy J.J.* The immunology of rheumatoid arthritis. Nat Immunol. 2021 Jan;22(1):10-18. doi: 10.1038/s41590-020-00816-x.

25. *Xu H., Zhao H., Fan D., Liu M., Cao J., Xia Y., Ju D., Xiao C., Guan Q.* Interactions between Gut Microbiota and Immunomodulatory Cells in Rheumatoid Arthritis. Mediators Inflamm. 2020 Sep 9; 2020:1430605. doi: 10.1155/2020/1430605.

26. *Zaiss M.M., Wu H.-J.J., Mauro D., Schett G., Ciccia F.* The gut–joint axis in rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Rheumatol. 2021, 17, 224–237.

27. *Zhang Y.J., Li S., Gan R.Y., Zhou T., Xu D.P., Li H.B.* Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2015, 16, 7493–7519.

28. *Zheng D., Liwinski T., Elinav E.* Interaction between microbiota and immunity in health and disease. Cell Res. 2020 Jun;30(6):492-506. doi: 10.1038/s41422-020-03327.

References: [1-3]

1. Alekseeva E.I., Zholobova E.S. Reaktivnye artrity u detei [Reactive arthritis in children]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Issues of modern pediatrics], 2003, vol. 2(1), p. 51-56. [in Russian]

2. Gulidova N.S., Matvienko E.V., Krivdina N.D. et al. Klinicheskaya dinamika reaktivnogo artrita u detei [Clinical dynamics of reactive arthritis in children]. *Vestnik VolgGMU* [Bulletin of VolgSMU], 2019, vol. 2(70): 78-80. [in Russian]

3. Pisareva A.D., Matvienko E.V., Krivdina N.D. et al. Osobennosti techeniya reaktivnykh artritov u detei i podrostkov na sovremennom etape [Features of the course of reactive arthritis in children and adolescents at the present stage]. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"* [Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health"]. 2018. 1: 36-39. [in Russian]

Сведения об авторах:

Тугелбаева Айгуль Маулетбаевна – ассистент, кафедры пропедевтики детских болезней НАО «Медицинский университет Семей», 071400, Республика Казахстан, Область Абай, г.Семей, ул. Абая 103;
E-mail: aigul.tugelbayeva@smu.edu.kz; Телефон: +7 (747)849-63-23. https://orcid.org/0000-0002-4920-3525

Иванова Райфа Латыфовна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», 071400, Республика Казахстан, Область Абай, г.Семей, ул. Абая 103;
E-mail: raifa.ivanova@smu.edu.kz; Телефон: +7 (777)147-28-92. https://orcid.org/0000-0001-9851-2255

Макашева Шолпан Ермековна – Главный врач КГП на ПХВ «Восточно-Казахстанский областной специализированный медицинский центр» УЗ ВКО, 070002, Республика Казахстан, Восточно-Казахстанская область, г. Усть-Каменогорск, ул. Абая, д. 18; E-mail: makasheva _sholpan@mail.ru; Телефон: 8 (7232) 75-28-87, 8-701-366-90-29.

Лобанов Юрий Федорович – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», 656038, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40;
E-mail: k-propdetbol@asmu.ru; Телефон: +7 (960) 946-71-43 https://orcid.org/0000-0001-6284-1604

Автор - корреспондент:

Тугелбаева Айгуль Маулетбаевна – ассистент, кафедры пропедевтики детских болезней, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Республика Казахстан, Область Абай, г.Семей, 071400, ул. Абая, 103.

E-mail: aigul.tugelbayeva@smu.edu.kz

Телефон: +7 (747)849-63-23

Received: 08 May 2024 / Accepted: 04 August 2024 / Published online: 30 August 2024
DOI 10.34689/SH.2024.26.4.004
UDC 616.379-008.64/12.-008.331.1-036.88

TRENDS IN INCIDENCE AND MORTALITY FROM DISEASES INCLUDED IN DISEASE MANAGEMENT PROGRAMS: DIABETES MELLITUS, ARTERIAL HYPERTENSION, CHRONIC HEART FAILURE

Oryngul Jumagazieva[1], https://orcid.org/0000-0003-1914-7179
Ainur B. Qumar[1], https://orcid.org/0000-0003-0457-7205
Kamila Faizullina[1], https://orcid.org/0000-0002-2031-9444
Nazgul Akhtayeva[1], https://orcid.org/0000-0002-0835-9814
Anuar D. Akhmetzhan[1], https://orcid.org/0009-0009-7451-9706
Merekesh Brimzhanova[2], https://orcid.org/0009-0008-9269-8982
Venera Baurzhan[3]

[1] Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;
[2] Hospital of the Medical Center of the Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan;
[3] Almaty City Rheumatology Center, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. The number of non-communicable diseases (NCDs) is increasing worldwide, mainly cardiovascular diseases and diabetes mellitus. In Kazakhstan, disease management programs (DMP) for three nosologies have been introduced to reduce the risk of NCDs.

Aim: To study incidence and mortality rates trends from three nosologies included in DMP: diabetes mellitus (DM), chronic heart failure (CHF) and arterial hypertension in Almaty city.

Materials and methods. The data were obtained from the National Scientific Center for Health Development in Almaty. For the incidence analysis, data were obtained from 2016 to 2023, since the PHI was implemented during this period, while for mortality, data were obtained from 2013 to 2023. To predict the number of incidence and mortality for three types of nosologies, the linear regression method

Results. The incidence per 100,000 population for all three nosologies is growing in all age groups: DM from 2230.5 to 3621.3, for hypertension from 6596.9 to 11811.3 and for CHF from 321.8 to 1432.9. An increase in mortality from diabetes mellitus was observed from 2.85 to 22.34, and a further increase to 42.48 per 100.000 population is expected. Similarly, an increase in hypertension was observed from 2.17 to 12.67 from 2013 to 2023, and its growth to 20.58 is expected by 2028. A decrease in CHF was observed from 20.21 to 9.20 by 2023, and a further reduction to 1.24 by 2028 is expected.

Conclusion. Our analysis shows an increase in the incidence of all three nosologies, in particular, diabetes and CHF at a young age, while hypertension and CHF in the age group of 60-74 years. Positive dynamics is the improvement in the coverage of patients involved in the PHC, but there has been a decrease in the proportion of patients in all three nosologies in the last two years

***Keywords**: diabetes mellitus, adult population, trends, forecast, health policy.*

Резюме

ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ПРОГРАММЫ УПРАВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Орынгул Джумагазиева[1], https://orcid.org/0000-0003-1914-7179
Айнур Кумар[1], https://orcid.org/0000-0003-0457-7205
Камила Файзуллина[1], https://orcid.org/0000-0002-2031-9444
Назгуль Ахтаева[1], https://orcid.org/0000-0002-0835-9814
Ануар Д. Ахметжан[1], https://orcid.org/0009-0009-7451-9706
Мерекеш Бримжанова[2], https://orcid.org/0009-0008-9269-8982
Венера Бауржан[3]

[1] Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан;

[2] **Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан Алматы, Республика Казахстан;**
[3] **Городской ревматологический центр, г. Алматы, Республика Казахстан.**

Введение. В мире наблюдается рост неинфекционных заболеваний (НИЗ), в основном сердечно-сосудистых, сахарного диабета и других. В Казахстане для снижения риска НИЗ внедрены программы управления заболеваниями (ПУЗ) по трем нозологиям.

Цель: изучить тенденции заболеваемости и смертности от трех нозологий, включенных в ПУЗ: сахарного диабета (СД), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и артериальной гипертензии в г. Алматы.

Материалы и методы. Данные были получены из Национального научного центра развития здравоохранения г. Алматы. Для анализа заболеваемости были получены данные за период с 2016 по 2023 годы, так как в этот период была внедрена ФОМС, а для анализа смертности были получены данные за период с 2013 по 2023 год. Для прогнозирования заболеваемости и смертности по трем типам нозологий использовали метод линейной регрессии.

Результаты исследования. Заболеваемость на 100 тыс. населения по всем трем нозологиям растет во всех возрастных группах: СД с 2230,5 до 3621,3, гипертонии с 6596,9 до 11811,3 и ИБС с 321,8 до 1432,9. Наблюдалось увеличение смертности от сахарного диабета с 2,85 до 22,34, и ожидается дальнейшее увеличение до 42,48 на 100 тыс. населения. Аналогичным образом, с 2013 по 2023 год наблюдалось увеличение смертности от гипертонии с 2,17 до 12,67, а к 2028 году ожидается ее увеличение до 20,58. Снижение заболеваемости ИБС наблюдалось с 20,21 до 9,20 к 2023 году, и ожидается дальнейшее снижение до 1,24 к 2028 году.

Выводы. Наш анализ показывает рост заболеваемости по всем трем нозологиям, в частности, диабетом и ИБС в молодом возрасте, а гипертонией и ИБС в возрастной группе 60-74 года. Положительной динамикой является улучшение охвата пациентов ПМСП, однако за последние два года отмечается снижение доли пациентов по всем трем нозологиям

Ключевые слова: *сахарный диабет, взрослое население, тенденции, прогноз, политика здравоохранения.*

Түйіндеме

АУРУЛАРДЫ БАСҚАРУ БАҒДАРЛАМАЛАРЫНА ЕНГІЗІЛГЕН АУРУЛАРДЫҢ ЖИІЛІГІ МЕН ӨЛІМ-ЖІТІМ ТЕНДЕНЦИЯЛАРЫ: ҚАНТ ДИАБЕТІ, АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯ, СОЗЫЛМАЛЫ ЖҮРЕК ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІ

Орынгул Джумагазиева[1], https://orcid.org/0000-0003-1914-7179
Айнур Кумар[1], https://orcid.org/0000-0003-0457-7205
Камила Файзуллина[1], https://orcid.org/0000-0002-2031-9444
Назгуль Ахтаева[1], https://orcid.org/0000-0002-0835-9814
Ануар Д. Ахметжан[1], https://orcid.org/0009-0009-7451-9706
Мерекеш Бримжанова[2], https://orcid.org/0009-0008-9269-8982
Венера Бауржан[3]

[1]**С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;**
[2]**Қазақстан Республикасы Президентінің Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы Алматы қ., Қазақстан Республикасы;**
[3]**Алматы қ. Қалалық ревматологиялық орталық, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Әлемде жұқпалы емес аурулардың (ЖЕА), негізінен жүрек-қан тамырлары ауруларының, қант диабетінің және басқалардың өсуі байқалады. Қазақстанда ЖЕА тәуекелін төмендету үшін үш нозология бойынша ауруларды басқару (АББ) бағдарламалары енгізілді.

Мақсаты: Алматы қаласындағы үш нозологиядан: қант диабеті (ҚД), созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (СЖЖ) және артериялық гипертензиядан болатын сырқаттанушылық пен өлім-жітім үрдістерін зерделеу.

Материалдар мен әдістер. Деректер Алматы қаласындағы денсаулық сақтауды дамытудың Ұлттық ғылыми орталығынан алынды. Сырқаттанушылықты талдау үшін 2016 жылдан 2023 жылға дейінгі кезеңдегі деректер алынды, өйткені осы кезеңде ММСФ енгізілді, ал өлім-жітімді талдау үшін 2013 жылдан 2023 жылға дейінгі кезеңдегі деректер алынды. Нозологияның үш түрі бойынша ауру мен өлімді болжау үшін сызықтық регрессия әдісі қолданылды.

Зерттеу нәтижелері. Барлық үш нозология бойынша 100 мың тұрғынға шаққандағы сырқаттанушылық барлық жас топтарында өсуде: ҚД 2230,5-тен 3621,3-ке дейін, гипертония 6596,9-дан 11811,3-ке дейін және ЖИА 321,8-ден 1432,9-ға дейін. Қант диабетінен болатын өлім-жітімнің 2,85-тен 22,34-ке дейін өсуі байқалды және одан әрі 100 мың тұрғынға шаққанда 42,48-ге дейін ұлғаю күтілуде. Сол сияқты, 2013 жылдан 2023 жылға дейін гипертониядан болатын өлім-жітім 2,17-ден 12,67-ге дейін өсті, ал 2028 жылға қарай 20,58-ге дейін өседі деп

күтілуде. ЖИА ауруының төмендеуі 2023 жылға қарай 20,21-ден 9,20-ға дейін байқалды және 2028 жылға қарай 1,24-ке дейін төмендейді деп күтілуде.

Қорытынды. Біздің талдауымыз барлық үш нозологияда, атап айтқанда, жас кезінде қант диабеті мен ЖИА, ал 60-74 жас тобында гипертония мен ЖИА жиілігінің өсуін көрсетеді. МСАК пациенттерін қамтудың жақсаруы оң динамика болып табылады, алайда соңғы екі жылда барлық үш нозология бойынша пациенттер үлесінің төмендеуі байқалады.

Түйінді сөздер: *қант диабеті, ересектер, тенденциялар, болжам, денсаулық сақтау саясаты.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Jumagazieva O., Qumar A.B., Faizullina K., Akhtayeva N., Akhmetzhan A.D., Brimzhanova M., Baurzhan V. Trends in incidence and mortality from diseases included in disease management programs: Diabetes mellitus, Arterial hypertension, Chronic heart failure // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 31-38. doi 10.34689/SH.2024.26.4.004

Джумагазиева О., Кумар А., Файзуллина К., Ахтаева Н., Ахметжан А.Д., Бримжанова М., Бауржан В. Тенденции заболеваемости и смертности от болезней, включенных в программы управления заболеваниями: сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 31-38. doi 10.34689/SH.2024.26.4.004

Джумагазиева О., Кумар А., Файзуллина К., Ахтаева Н., Ахметжан А.Д., Бримжанова М., Бауржан В. Ауруларды басқару бағдарламаларына енгізілген аурулардың жиілігі мен өлім-жітім тенденциялары: қант диабеті, артериялық гипертензия, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 31-38. doi 10.34689/SH.2024.26.4.004

Introduction

Chronic non-communicable diseases are public health problems worldwide. Most people with non-communicable diseases (NCD) live low-and middle-income countries. 47% of deaths are due to NCDs, with heart disease, stroke and diabetes being the leading causes [13].

According to the World Health Organization, diabetes increased from 108 to 422 million cases between 1980 and 2014, while other authors attribute 4.2 million deaths among adults aged 20 to 79 years to diabetes [7]. According to the International Diabetes Federation, diabetes accounts for 11.3% of deaths worldwide, with the lowest in the African region (6.8%) and the highest in the Middle East and North Africa (16.2%). Diabetes-related mortality was most common among people aged 60 years (46.2%) in the African Region (73.1%) and the lowest in the European Region (31.4%) [14]. In another study, the global age-standardized overall prevalence of diabetes was 6.1%, and the projection showed a likely increase above 10.0% by 2050. High body mass index is the leading cause of disease burden from diabetes, which has increased by 24.3% globally from 1990 to 2021 [5].

The leading cause of premature mortality from cardiovascular disease is hypertension [11]. An increase in hypertension was found from 1990 to 2019 in both men (from 317 to 652) and women (from 331 to 626). However, the most significant progress in treatment and diagnosis was found in high-income countries in Central Europe, as well as in several upper-middle-income and, more recently, high-income countries, including Costa Rica, Taiwan, Kazakhstan, South Africa, Brazil, Chile, Turkey, and Iran [12]. Complications of heart disease, such as chronic heart failure, affect more than 64 million people worldwide, and there has been limited research on this disease [15].

Similar to other countries in the world, in Kazakhstan, there is an increase in diabetes and hypertension [2,19]. The rise in diabetes was revealed in studies conducted in Kazakhstan, where, for example, an increase in the prevalence of type 1 and type 2 diabetes by 1.7 times and mortality by 4 and 6 times was found from 2014 to 2019 [6]. Another study from 2018 to 2021 revealed an increase in diabetes incidence by 1.9 times (from 207.2 to 392.3) and mortality by 1.5 times (from 22.3 to 34.1) per 100.000 population.

The development of primary health care in Kazakhstan is a priority for the health care system, as is ensuring universal health coverage. Since 2013, the implementation of disease management programs for diabetes mellitus, chronic heart failure and hypertension has been launched in order to reduce mortality and improve public awareness of risk factors and prevent complications from these diseases. Despite the introduction of disease management programs (DMP), its growth is observed among the population of Kazakhstan [3]. It is essential to assess recent changes and forecast future diabetes, chronic heart failure and hypertension rates at the metropolitan level to develop policy measures and activities to reduce diabetes among the population.

Aim: To study incidence and mortality rate trends from three nosologies included in DMP: diabetes mellitus (DM), chronic heart failure (CHF), and arterial hypertension in Almaty City.

Materials and methods. Retrospective data were studied, obtained from the National Scientific Center for Health Development in Almaty. The incidence data were analyzed from 2016 to 2023 when DMP was implemented in all PHC facilities. Consequently, we calculated trends for type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, and hypertension in 2026. We got mortality data from 2013 to 2023; thus, the trends were calculated until 2028 per 100,000 population.

Incidence and mortality rates were calculated using standard methods per 100,000 population.

To predict the number of incidence and mortality for three types of nosologies, the linear regression method was used according to the formula: $y=a+b*x$

where: y – dependent variable; x – independent variable; a and b are regression coefficients.

To calculate regression coefficients, the following formulas are used:

$$a = \frac{\sum y - b\sum x}{n}$$

$$b = \frac{n\sum xy - \sum x \sum y}{n\sum x^2 - (\sum x)^2}$$

Statistical analysis provided using IBM SPSS Statistics package as well as Microsoft Excel programs.

Results

The incidence per 100,000 population for all three nosologies is growing in all age groups. In particular, the highest growth is observed in the age group of 18-44 years, almost twofold or more in the period from 2016 to 2023, where for DM it increased from 144.2 to 363.3, for hypertension from 498.6 to 1046.6 and for CHF from 11.8 to 63.0. With increasing age, the number of patients for all three nosologies increases (table 1).

The DM is expected to increase by 2026 to 65.244 compared to 28.920 in 2016—more than twice. The most significant increase was observed in young people, from 1.183 to 3.931, three times. while in other age groups, it is about twice (P < 0.001) Table 2.

Table 1.

Incidence per 100,000 people for three nosologies included in the Disease management programs.

Years/age	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Diabetes mellitus								
18-44	144.2	150.2	173.7	202.5	228.0	265.7	321.4	363.3
45-59	2949.7	3060.2	3321.9	3582.9	3587.2	3831.5	3888.8	4068.6
60-74	9513.0	10106.3	11189.8	12262.1	12475.8	12732.3	12426.2	12780.8
over 75	10716.9	10626.2	11049.4	11986.3	12291.4	12655.0	13874.1	14478.7
Total	2230.5	2349.1	2595.6	2879.7	2981.5	3154.7	3455.1	3621.3
Arterial hypertension								
18-44	498.6	562.6	672.6	746.4	731.4	774.6	891.5	1046.6
45-59	10136.0	11428.9	13133.3	13881.7	13467.9	13677.0	13225.9	**13315.3**
60-74	25832.3	30883.1	37772.6	41376.1	42182.2	42464.5	40148.1	**40851.1**
over 75	29480.7	34635.5	40067.7	43751.5	45529.8	47681.3	50317.5	51819.2
Total	6596.9	7785.9	9350.2	10281.2	10504.5	10859.1	11447.4	11811.3
Chronic heart failure								
18-44	11.8	19.0	31.6	33.7	41.7	50.4	56.5	63.0
45-59	336.1	455.0	677.8	739.1	855.8	1004.6	1001.5	1118.9
60-74	1330.4	1918.0	3071.3	3416.7	4036.8	4738.2	4674.1	5109.1
over 75	2217.1	3015.4	4655.1	5162.0	6295.1	7643.1	8533.8	9216.2
Total	321.8	457.1	723.1	809.3	972.9	1168.5	1293.8	1432.9

Similarly, to diabetes, an increase in hypertension was revealed from 85.534 in 2016 to 178.899 by 2023, and its increase is expected to be 149.631 by 2026. The increase is observed more than twice; in particular, the most significant increase was revealed in the age group of 60-74 years more than three times, and young people 18-44 more than 2.5 times, while in other age groups, it was about two times (Table 2). Regarding CHF, we can say there is a rapid increase from 4173 to 21704 from 2016 to 2023, and its growth to 29156 is expected by 2026. As in hypertension, the most tremendous increase is observed in the age group of 60-74 years and young age of 18-44 years (Table 2).

Table 2.

Trend in three nosology's, including patients in the disease management programs (DMP).

Years	18-44	45-59	60-74	Over 75	Total	DMP
1	2	3	4	5	6	7
Diabetes mellitus						
2016	1183	8196	13436	6105	28920	203
2017	1254	8716	14938	6248	31156	804
2018	1474	9694	17459	6563	35190	5124
2019	1744	10670	20453	6994	39861	11119
2020	1999	10932	22292	7035	42258	21748
2021	2369	11896	24297	7166	45728	27312
2022	2769	12678	26843	8259	50549	29757
2023	3239	13592	28703	9316	54850	26942
2024	3338	14249	31164	9053	57804	37294
2025	3635	15017	33411	9462	61524	42164
2026	3931	15784	35658	9871	65244	47035

Continuation of the table 1.

1	2	3	4	5	6	7
a	-596801.92	-1538688.67	-4516739.83	-819389.83	-7471620.25	-9820815.00
b	296.51	767.26	2246.99	409.31	3720.07	4870.61
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Arterial hypertension						
2016	4091	28164	36485	16794	85534	204
2017	4697	32552	45648	20365	103262	403
2018	5707	38326	58935	23799	126767	12353
2019	6428	41340	69015	25529	142312	39505
2020	6412	41043	75372	26059	148886	68768
2021	6906	42464	81035	27000	157405	88550
2022	7680	43118	86728	29953	167479	90212
2023	9332	44482	91743	33342	178899	86312
2024	9363	48535	103738	34672	196307	118448
2025	10020	50668	111653	36742	209082	134040
2026	10677	52801	119568	38812	221858	149631
a	-1320284.67	-4268681.42	-15916294.50	-4155707.08	-25660967.67	-31438000.58
b	656.94	2133.01	7915.04	2070.35	12775.33	15591.13
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Chronic heart failure						
2016	97	934	1879	1263	4173	75
2017	159	1296	2835	1773	6063	88
2018	268	1978	4792	2765	9803	908
2019	290	2201	5699	3012	11202	2080
2020	366	2608	7213	3603	13790	4862
2021	449	3119	9042	4328	16938	7190
2022	487	3265	10097	5080	18929	8247
2023	562	3738	11474	5930	21704	8157
2024	630	4176	12936	6388	24131	10326
2025	696	4573	14338	7037	26643	11742
2026	761	4969	15740	7685	29156	13159
a	-132231.00	-798267.25	-2824012.92	-1306416.92	-5060928.08	-2856935.33
b	65.64	396.46	1401.65	648.62	2512.38	1416.63
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

In 2016, the number of patients with diabetes mellitus included in the DMP was 203 people (0.70%) out of all 28.920 registered patients. The most significant number of patients who were included in the DMP were with a diagnosis of diabetes mellitus, from 0.70% to 49.12% from 2016 to 2023. Similarly, with hypertension, in the first year of DMP implementation, 0.24% of the total number of registered patients with hypertension was included, which increased to 48.25% by 2023. In the first year of DMP implementation, 1.80% of patients with CHF were involved in this program; however, in 2017, a decrease in the coverage of patients included in the DMP to 1.45% was revealed, although in subsequent years, there an increase to 37.58% by 2023. It is worth noting that since 2021, there has been a decrease in the number of patients involved in the DMP in all three nosologies (Figure 1).

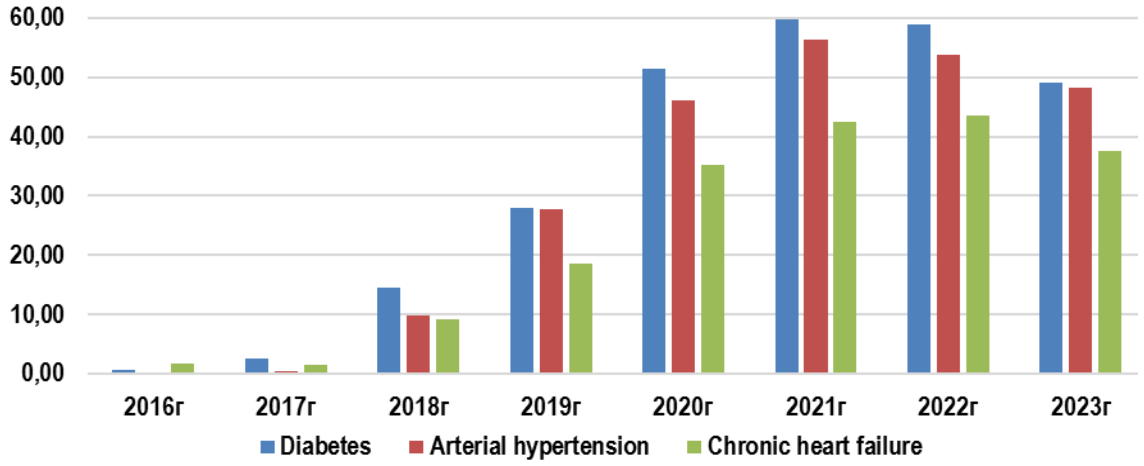


Figure 1. The proportion of patients included in the DMP from the total number of registered cases (%).

Mortality data for three nosology's were obtained from 2013 to 2023, respectively; the forecast was calculated until 2028. An increase in mortality from diabetes mellitus was observed from 2.85 to 22.34, and a further increase to 42.48 per 100,000 population is expected. Similarly, an increase in hypertension was observed from 2.17 to 12.67 from 2013 to 2023, and its growth to 20.58 is expected by 2028. A decrease in CHF was observed from 20.21 to 9.20 by 2023, and a further reduction to 1.24 by 2028 is expected. However, it is worth noting that not all mortality indicators were statistically significant.

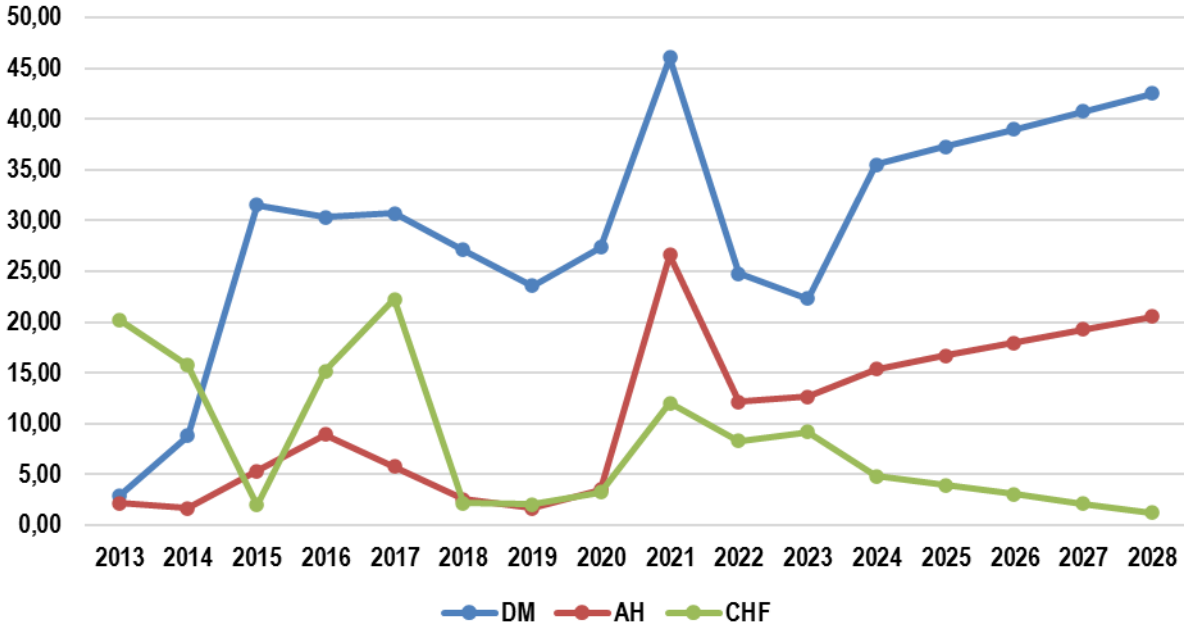


Figure 2. Mortality trend for three nosology's to 100000 populations.

Discussion

There is an increase in both incidence and mortality from diabetes and hypertension, and this poses a serious challenge to health systems. About 40% of Australians over the age of 44 suffer from several chronic diseases, which increases to 50% in people aged 65-74 and up to 70% among people over the age of 85 [5,7]. Our data are similar to those in developed countries, where the incidence of diabetes is expected to increase in particular between 2021 and 2045, accordingly, globally, the costs are expected to increase to US$ 1,054 billion by 2045 [18]. Another study also confirms that the incidence of diabetes is expected to increase at the age of 55 years, while in our study a sharp increase is observed in the age group of 18-44 years. Still, the highest number of registered cases is observed in those over 60 years of age [8]. Globally, there is a more stable mortality rate from diabetes, whereas in our case, a possible increase in mortality has been identified in the next five years [1]. A similar slight reduction in arterial hypertension has been achieved worldwide [10]. The registered cases of CHF in European countries and the USA were from 1-9 cases per 1000 population, and its decrease has been noted in the last decade [16]. This is due to the introduction of new technologies and the development of medicine.

Diabetes is one of the fastest growing health problems worldwide. In many countries, health services are facing an increase in morbidity, mortality and significant costs associated with complications of diabetes. Teaching patients self-control techniques and providing behavioral support are crucial to reduce the risk of complications and improve blood glucose control. The introduction of such methods in primary health care can significantly improve the quality of life of patients and reduce the burden on health systems. Consultations with a nutritionist in primary health care institutions play an important role in improving the quality of nutrition and in the treatment of chronic diseases such as diabetes. Studies show that regular consultations with a nutritionist can have a positive effect on blood glucose and glycated hemoglobin levels in diabetic patients. This highlights the importance of structured interaction between the patient and medical professionals, which includes individual consultations, constant monitoring of the patient's condition and the provision of materials for self-monitoring of the health status [8].

One of the key aspects of successful treatment is the adaptation of interventions to the specific needs of the patient. This may include various strategies aimed at increasing the patient's knowledge of his disease and treatment options. Independent monitoring of symptoms also plays an important role, as well as encouraging patients to self-treatment in accordance with an individual action plan, especially in case of worsening symptoms or exacerbation of the disease. Additional methods, such as psychological support and stress management strategies, can also significantly improve the effectiveness of treatment. Patients need to be helped in developing responsibility for compliance with the medication regimen and in adopting a healthy lifestyle. After the initial consultation, it is extremely important to organize follow-up of the patient. It can include individual feedback, monitoring progress towards achieving goals, and improving problem-solving and decision-making skills. The basis for effective interventions are theoretical models that provide a structured approach to self-control and self-management in treatment. The effectiveness of such interventions has been confirmed by improved clinical indicators, improved health-related quality of life, and increased patient confidence in

their self-management abilities. In addition, patients gain deeper knowledge about their disease and better control its course. Patient self-management support is recognized as one of the most effective methods of treating chronic diseases, especially such as diabetes and hypertension. This approach makes it possible to achieve statistically significant improvements in the condition of patients [4].

Modern healthcare systems, which are mainly focused on emergency care, face difficulties in providing organized care for people with chronic diseases that require long-term monitoring and treatment. However, it is the primary health care institutions, due to their ability to ensure continuity, coordination and complexity of treatment, that are the most suitable for this task. Effective primary care systems can not only reduce health care costs, but also improve health outcomes. Therefore, it is important to refocus health policy on the creation of proactive systems for the treatment of chronic diseases [4,5].

It is also important to note that the role of the development of public health programs and the support of patients in the fight against cardiovascular disease has reduced risk factors. In addition, population literacy is essential for the healthcare system, which promotes people's understanding of risk factors and allows them to reduce their risks [4]. However, in our country, studies emphasize the low health literacy of the population [9,17], although primary health care has preventive departments that include functions such as population education. Also, diabetes and arterial hypertension schools were created in primary health care, and perhaps their activities contributed to a decrease in mortality from CHF.

Conclusion

Thus, our analysis shows an increase in the incidence of all three nosologies, in particular, diabetes and CHF at a young age, while hypertension and CHF in the age group of 60-74 years. Positive dynamics is improving the coverage of patients involved in the PHC. Still, there has been a decrease in the proportion of patients in all three nosologies in the last two years, which requires studying the reasons that may be associated with the reluctance of patients to participate in the PHC or the fact that medical personnel do not invite them to join in the PHC.

Conflict of interest was not declared. *The article has not been previously submitted for publication and is not under consideration by any other publications.*

Author contributions: *All authors contributed equally to the article's writing.*

Funding: *No funding was received. No external organizations have supported this research.*

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

Literature:

1. *Antini C., Caixeta R., Luciani S., Hennis A.J.M.* Diabetes mortality: trends and multi-country analysis of the Americas from 2000 to 2019. Int J Epidemiol. 2024 Feb 1;53(1). doi: 10.1093/ije/dyad182.

2. *Beissova A., Kamkhen V., Turbekova M., Malgazhdarov M., Koshkimbayeva S., Kozhabek L.* Epidemiological Features of Diabetes in Kazakhstan in 2018-2021 (Population Study). Med J Islam Repub Iran. 2023 Apr 10. 37:35. doi: 10.47176/mjiri.37.35.

3. *Chan B.T., Rauscher C., Issina A.M., Kozhageldiyeva L.H., Kuzembaeva D.D., Davis C.L., Kravchenko H., Hindmarsh M., McGowan J., Kulkaeva G.* A programme to improve quality of care for patients with chronic diseases, Kazakhstan. Bull World Health Organ. 2020 Mar 1;98(3):161-169. doi: 10.2471/BLT.18.227447. Epub 2019 Jan 27.

4. *Coughlin S.S., Vernon M., Hatzigeorgiou C., George V.* Health Literacy, Social Determinants of Health, and Disease Prevention and Control. J Environ Health Sci. 2020;6(1):3061. Epub 2020 Dec 16.

5. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2023 Jul 15;402(10397):203-234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6. Epub 2023 Jun 22. Erratum in: Lancet. 2023 Sep 30;402(10408):1132. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02044-5.

6. *Galiyeva D., Gusmanov A., Sakko Y., Issanov A., Atageldiyeva K., Kadyrzhanuly K., Nurpeissova A., Rakhimzhanova M., Durmanova A., Sarria-Santamera A., Gaipov A.* Epidemiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus in Kazakhstan: data from unified National Electronic Health System 2014-2019. BMC Endocr Disord. 2022 Nov 11;22(1):275. doi: 10.1186/s12902-022-01200-6.

7. Diabetes. Key facts. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes (accessed 5 April 2023)

8. *Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J.* Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. J Epidemiol Glob Health. 2020 Mar;10(1):107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.

9. *Kayupova G., Turdaliyeva B., Tulebayev K., Van Duong T., Chang P.W., Zagulova D.* Health Literacy among Visitors of District Polyclinics in Almaty, Kazakhstan. Iran J Public Health. 2017 Aug;46(8):1062-1070.

10. *Lu W.L., Yuan J.H., Liu Z.Y., Su Z.H., Shen Y.C., Li S.J., Zhang H.* Worldwide trends in mortality for hypertensive heart disease from 1990 to 2019 with projection to 2034: data from the Global Burden of Disease 2019 study. Eur J Prev Cardiol. 2024 Jan 5;31(1):23-37. doi: 10.1093/eurjpc/zwad262.

11. *Mills K.T., Stefanescu A., He J.* The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020 Apr;16(4):223-237. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2.

12. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021 Sep 11;398(10304):957-980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1. Epub 2021 Aug 24. Erratum in: Lancet. 2022 Feb 5;399(10324):520. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00061-7.

13. *Pham B.N., Jorry R., Abori N., Silas V.D., Okely A.D., Pomat W.* Non-communicable diseases attributed mortality and associated sociodemographic factors in Papua New Guinea: Evidence from the Comprehensive Health and Epidemiological Surveillance System. PLOS Glob Public Health. 2022 Mar 25;2(3). doi: 10.1371/journal.pgph.0000118.

14. *Saeedi P., Salpea P., Karuranga S., Petersohn I., Malanda B., Gregg E.W., Unwin N., Wild S.H., Williams R.* Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2020 Apr. 162:108086. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108086.

15. *Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., Seferovic P., Rosano G.M.C., Coats A.J.S.* Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023 Jan 18;118(17):3272-3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013. Erratum in: Cardiovasc Res. 2023 Jun 13;119(6):1453. doi: 10.1093/cvr/cvad026.

16. *Shahim B., Kapelios C.J., Savarese G., Lund L.H.* Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. Card Fail Rev. 2023 Jul 27;9. doi: 10.15420/cfr.2023.05.

17. *Shayakhmetov S.S., Toguzbayeva K.K., Ismailova A.A., Tabibi R., Derbishalieva Z.K., Dzhusupov K.O.* Health Literacy of Rural Population of Kazakhstan. Iran J Public Health. 2020 Jul;49(7):1269-1277. doi: 10.18502/ijph.v49i7.3580.

18. *Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., Stein C., Basit A., Chan J.C.N., Mbanya J.C., Pavkov M.E., Ramachandaran A., Wild S.H., James S., Herman W.H.*, Zhang P., Bommer C., Kuo S., Boyko E.J., Magliano D.J. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Jan. 183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. Erratum in: Diabetes Res Clin Pract. 2023 Oct. 204:110945. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110945.

19. *Yerdessov S., Kadyrzhanuly K., Sakko Y., Gusmanov A., Zhakhina G., Galiyeva D., Bekbossynova M., Salustri A., Gaipov A.* Epidemiology of Arterial Hypertension in Kazakhstan: Data from Unified Nationwide Electronic Healthcare System 2014-2019. J Cardiovasc Dev Dis. 2022 Feb 5;9(2):52. doi: 10.3390/jcdd9020052.

Information about the authors:

Dzhumagazieva Oryngul Dzhenisbekovna – Master, Assistant of the Department of Nursing, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; dzhumagazieva.o@kaznmu.kz; https://orcid.org/0000-0003-0457-7205

Kumar Ainur Bakdauletkyzy – PhD, Associate Professor of the Department of Health Policy and Management, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; e-mail: a.kumar@kaznmu.kz; https://orcid.org/0000-0003-0457-7205

Faizullina Kamila Mukhametkaliyevna – PhD, Director of the AGF RSE on the Right of Economic Management "National Scientific Center of Health Protection named after S. Kairbekova" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan; e-mail: faizullina.k@kaznmu.kz; https://orcid.org/0000-0002-2031-9444

Akhtaeva Nazgul Smailkhanovna – PhD, Associate Professor of the Department of Biostatistics and Fundamentals of Evidence-Based Medicine, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; e-mail: akhtaeva.n@kaznmu.kz. https://orcid.org/0000-0002-0835-9814

Akhmetzhan Anuar Dulatovich – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Health Policy and Management, ahmetzhan.a@kaznmu.kz. https://orcid.org/0009-0009-7451-9706

Merekesh Brimzhanova – Assistant of the Department of Epidemology with a course on HIV infection, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; e-mail: dihan81@mail.ru, Tel: 87082884381, 87014609098; https://orcid.org/0009-0008-9269-8982

Venera Baurzhan - Pharmacist (chemist) of the Hospital of the Medical Center of the Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan; e-mail: venerily@icloud.com, 8777 127 03 05 Place of work: Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov (KNMU, Almaty).

Corresponding author:
Dzhumagazieva Oryngul Dzhenisbekovna – Master, Assistant of the Department of Nursing, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan;
Address: Republic of Kazakhstan, Gagarina Street 117/14.
E-mail: dzhumagazieva.o@kaznmu.kz; https://orcid.org/0000-0003-0457-7205
Phone: +7 777 366 33 77

Получена: 28 Июня 2024 / Принята: 03 Августа 2024 / Опубликована online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.005

УДК 615.478.6:316.446(574)

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ВЫСТРОЕННОЙ СИСТЕМЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И БАРЬЕРЫ ДЛЯ ИХ РАЗВИТИЯ В КАЗАХСТАНЕ

Гульнар У. Кулкаева[1], https://orcid.org/0000-0002-7883-211X

Валентина М. Тарасова[1], https://orcid.org/0009-0000-5732-1399

Маргарита А. Граф[1], https://orcid.org/0009-0001-9923-7547

Адилет Б. Табаров[1], https://orcid.org/0000-0001-5156-8489

[1] РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Развитие клинических исследований, одно из стратегических направлений которое может свидетельствовать о высокоразвитой системе здравоохранения в целом – наличии продвинутой научно-исследовательской базы, квалифицированных специалистов и инфраструктуры, способных поддерживать сложные медицинские исследования. Также это указывает на эффективное регулирование и этические стандарты, что является важным аспектом в обеспечении качественного уровня медицинских услуг и нововведений в области здравоохранения.

Проведение клинических исследований гарантирует ранний доступ пациентов к высокотехнологичным методам лечения. Для устойчивой системы и благоприятной среды, способствующей развитию клинических исследований, необходимо соблюдение комплекса компонентов: нормативно-правовое регулирование, соответствующее международным требованиям, наличие инфраструктуры в месте фактического проведения исследований, высокий потенциал исследователей, выстроенные процессы взаимодействия стейкхолдеров, открытость представителей потенциальных баз клинических исследований, доступность информации о заболеваемости, единый источник доступа к информации о проводимых клинических исследованиях для пациентов, волонтеров и их семей.

Цель исследования: провести оценку среды Казахстана и соответствие компонентов к реализации клинических исследований, определить стратегические направления развития.

Материалы и методы: использовался инструмент PESTEL – анализа, который охватывал 6 областей оценки: политические, экономические, социальные, технологические, экологические и правовые факторы.

Результаты: Исследование выявило ряд проблем в части неполной гармонизации нормативной базы с международными требованиями в области проведения клинических исследований, настороженности и низкой готовности руководителей медицинских организаций проводить клинические исследования на базе своей организации, недостаточный исследовательский опыт врачей, отсутствие программ подготовки специалистов в области проведения клинических исследований, отсутствие механизмов, регулирующих страхование жизни и здоровья субъектов исследования, сложный для восприятия механизм взаимодействия между участниками, регулирующими и проводящими клинические исследования, отсутствие мониторинга внедрения результатов клинических исследований, отсутствие единой системы регистрации клинических исследований, область проведения клинических исследований определяется не по потребностям здравоохранения и отсутствие инструментов информирования заинтересованных групп населения.

Выводы: Выработаны конкретные стратегические направления, способствующие развитию клинических исследований в Казахстане: создание благоприятной нормативно-правой среды, обеспечивающей проведение клинических исследований, укрепление инфраструктуры и закрепление функций, автоматизация процессов регистрации и проведения клинических исследований, повышение потенциала исследователей, информирование заинтересованных лиц и привитие культуры участия в клинических исследованиях.

Ключевые слова: *клинические исследования, факторы развития клинических исследований, благоприятная среда для клинических исследований.*

Abstract

RESULTS OF THE ANALYSIS OF THE ESTABLISHED RESEARCH SYSTEM AND BARRIERS TO ITS DEVELOPMENT IN KAZAKHSTAN

Gulnara U. Kulkayeva [1], https://orcid.org/0000-0002-7883-211X

Valentina M. Tarassova[1], https://orcid.org/0009-0000-5732-1399

Margarita A. Graf[1], https://orcid.org/0009-0001-9923-7547

Adlet B. Tabarov[1], https://orcid.org/0000-0001-5156-8489

[1] Salidat Kairbekova National Research Center for Health Development, Astana, Republic of Kazakhstan

The advancement of clinical research is a key indicator of a well-developed healthcare system. It reflects the presence of a strong research foundation, skilled professionals, and infrastructure capable of supporting complex medical studies. Furthermore, it highlights effective regulation and ethical standards, which are crucial for ensuring high-quality healthcare services and fostering innovations in the field.

Conducting clinical trials ensures early access for patients to advanced treatment methods. To create a sustainable system and a favorable environment for the development of clinical research, it is essential to adhere to several key components: legal regulations that meet international requirements, the presence of infrastructure at the research site, a high potential of researchers, established processes for interaction between stakeholders, openness of representatives at potential clinical research sites, accessibility of information on morbidity, and a single source of access to information about ongoing clinical trials for patients, volunteers, and their families.

Aim: to assess the environment of Kazakhstan and the compliance of components for the implementation of clinical trials, to determine strategic directions for development.

Materials and methods: the PESTEL analysis tool was used, which covered 6 areas of assessment: political, economic, social, technological, environmental, and legal factors.

Results: The study revealed several problems, including incomplete harmonization of the regulatory framework with international requirements in clinical research, hesitancy and low readiness of medical organization managers to conduct clinical trials, inadequate research experience among doctors, absence of training programs for clinical research specialists, lack of mechanisms regulating life and health insurance for research subjects, complex interaction mechanisms between participants regulating and conducting clinical trials, absence of monitoring of clinical trial results implementation, lack of a unified system for registering clinical trials, clinical trial scope not aligned with healthcare needs, and absence of tools to inform interested population groups.

Conclusions: The following specific strategic directions have been developed to promote the development of clinical research in Kazakhstan: creating a favorable regulatory environment to ensure the conduct of clinical research, strengthening infrastructure and consolidating functions, automating registration processes and conducting clinical trials, increasing the capacity of researchers, informing stakeholders, and fostering a culture of participation in clinical trials.

Keywords: *clinical research, factors for developing clinical research, favorable environment for clinical research.*

Түйіндеме

КЛИНИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕР ЖҮРГІЗУДІҢ ҚҰРАСТЫРЫЛҒАН ЖҮЙЕСІН ТАЛДАУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ҚАЗАҚСТАНДА ДАМУЫ ҮШІН КЕДЕРГІЛЕР

Гульнар У. Кулкаева[1], https://orcid.org/0000-0002-7883-211X
Валентина М. Тарасова[1], https://orcid.org/0009-0000-5732-1399
Маргарита А. Граф[1], https://orcid.org/0009-0001-9923-7547
Адилет Б. Табаров[1], https://orcid.org/0000-0001-5156-8489

[1] **Салидат Қайырбекова атындағы Ұлттық ғылыми денсаулық сақтауды дамыту орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.**

Клиникалық зерттеулерді дамыту стратегиялық бағыттардың бірі болып табылады, ол тұтастай жоғары дамыған денсаулық сақтау жүйесін – алдыңғы қатарлы ғылыми базаның, білікті мамандардың және кешенді медициналық зерттеулерді қолдауға қабілетті инфрақұрылымның болуын көрсете алады. Ол сондай-ақ сапалы медициналық қызмет көрсетуді және денсаулық сақтау саласындағы инновацияларды қамтамасыз етудің маңызды аспектісі болып табылатын тиімді реттеу мен этикалық стандарттарды көрсетеді.

Клиникалық зерттеулер жүргізу пациенттердің жоғары технологиялық емдеу әдістеріне ерте қол жеткізуіне кепілдік береді. Клиникалық зерттеулерді дамытуға қолайлы тұрақты жүйе мен қолайлы орта үшін құрамдас бөліктердің жиынтығын сақтау қажет: халықаралық талаптарға сәйкес келетін нормативтік-құқықтық реттеу, нақты зерттеулер жүргізілетін жерде инфрақұрылымның болуы, зерттеушілердің жоғары әлеуеті, зерттеушілер, мүдделі тараптар арасындағы өзара әрекеттесу үшін белгіленген үдерістер, клиникалық зерттеулердің әлеуетті базалары өкілдерінің ашықтығы, сырқаттанушылық туралы ақпараттың қолжетімділігі, пациенттер, еріктілер және олардың отбасылары үшін жүргізіліп жатқан клиникалық зерттеулер туралы ақпаратқа қол жеткізудің бірыңғай көзі.

Зерттеудің мақсаты: Қазақстанның қоршаған ортасын және клиникалық зерттеулерді жүзеге асыру үшін компоненттердің сәйкестігін бағалау, дамудың стратегиялық бағыттарын анықтау.

Материалдар мен әдістер: PESTEL талдау құралы қолданылды, ол бағалаудың 6 саласын қамтыды: саяси, экономикалық, әлеуметтік, технологиялық, экологиялық және құқықтық факторлар.

Нәтижелер: зерттеу клиникалық зерттеулер саласындағы нормативтік базаның халықаралық талаптарға толық сәйкес келмеуі, медициналық ұйымдар басшыларының өз ұйымының базасында клиникалық зерттеулер жүргізуге сақтығы мен төмен дайындығы, дәрігерлердің зерттеу тәжірибесінің жеткіліксіздігі, клиникалық зерттеулер жүргізу саласында мамандар даярлау бағдарламаларының болмауы, зерттеу субъектілерінің өмірі мен денсаулығын сақтандыруды реттейтін механизмдердің жоқтығы, клиникалық зерттеулерді реттейтін және жүргізетін

қатысушылар арасындағы өзара әрекеттесудің күрделі механизмі, клиникалық зерттеулердің нәтижелерін енгізу мониторингінің болмауы, клиникалық зерттеулерді тіркеудің бірыңғай жүйесінің болмауы, клиникалық зерттеулер жүргізу саласы денсаулық сақтау қажеттіліктері бойынша айқындалмайды және халықтың мүдделі топтарын ақпараттандыру құралдарының болмауы. бөлігінде бірқатар проблемаларды анықтады.

Қорытынды: Қазақстанда клиникалық зерттеулерді дамытуға ықпал ететін нақты стратегиялық бағыттар әзірленді: клиникалық зерттеулер жүргізуді қамтамасыз ететін қолайлы нормативтік-құқықтық ортаны құру, инфрақұрылымды нығайту және функцияларды шоғырландыру, клиникалық зерттеулерді тіркеу және жүргізу процестерін автоматтандыру, зерттеушілердің әлеуетін арттыру, мүдделі тараптарды ақпараттандыру және клиникалық сынақтарға қатысу мәдениетін енгізу.

Түйінді сөздер: *клиникалық зерттеулер, клиникалық зерттеулердің даму факторлары, клиникалық зерттеулер үшін қолайлы орта.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Кулкаева Г.У., Тарасова В.М., Граф М.А., Табаров А.Б. Результаты анализа выстроенной системы проведения клинических исследований и барьеры для их развития в Казахстане // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 39-45. doi 10.34689/SH.2024.26.4.005

Kulkayeva G.U., Tarassova V.M., Graf M.A., Tabarov A.B. Results of the analysis of the established research system and barriers to its development in Kazakhstan // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 39-45. doi 10.34689/SH.2024.26.4.005

Кулкаева Г.У., Тарасова В.М., Граф М.А., Табаров А.Б. Клиникалық зерттеулер жүргізудің құрастырылған жүйесін талдау нәтижелері және олардың Қазақстанда дамуы үшін кедергілер // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 39-45. doi 10.34689/SH.2024.26.4.005

Введение

Высокий уровень проведения клинических исследований повысит доступ пациентов к новым препаратам и методам лечения, позволит улучшить стандарты диагностики и лечения, путем внедрения новейших доказанных методов в практическое здравоохранение. Для выстраивания подхода к объединению всех игроков рынка клинических исследований в Казахстане и формирования единых целей развития, возникает необходимость выработки и реализации стратегических направлений. Стратегия развития клинических исследований определит конкретные цели, направления и последовательные действия всех заинтересованных стороны, формируя тем самым благоприятную среду клинических исследований.

Цель исследования: провести оценку среды Казахстана и соответствие компонентов к реализации клинических исследований, определить стратегические направления развития.

Материалы и методы

Анализ проводился с использованием/применением инструмента PESTEL – анализа, который охватывал 6 областей оценки: политические, экономические, социальные, технологические, экологические и правовые факторы. Проанализирована законодательная база Республики Казахстан в области проведения клинических исследований за период с 2005 по 2024 год [1-6]. Источниками информации для анализа фактических данных о проводимых клинических исследованиях в Казахстане, определены как веб портал электронного правительства Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан (КМФК МЗ РК) [7], реестра государственной экспертной организации в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» (далее – НЦЭЛСиМИ) [8], онлайн-база данных клинических исследований на сайте ClinicalTrials.gov [9]. Анализ был проведен в рамках научного проекта «Разработка новых подходов к организации и проведению клинических исследований в Республике Казахстан. Создание системы координации клинических исследований» (Протокол № 2 заседания Локальной этической комиссии от 5 июня 2023 года).

Для выявления потенциала исследователей по вопросам надлежащих практик, проводилось анонимное онлайн анкетирование в два этапа посредством сервиса SurveyMonkey. Статистическая обработка проводилась с применением одномерного анализа. Обработка результатов осуществлялась с помощью статистических методов в программе обработки данных SPSS 17.

Результаты

Законодательство.

Клинические исследования в Казахстане начали регулироваться с 2005 года, когда была утверждена Инструкция по проведению клинических исследований [10], отражающая требования международных стандартов надлежащей клинической практики (GCP). В последующие годы казахстанские исследователи начали участвовать в международных исследованиях, что способствовало укреплению законодательной базы и в 2008 году был разработан и внедрен отраслевой стандарт надлежащей клинической практики [11], в 2009 году утвержден Кодекс о здоровье народа и системе здравоохранения Казахстана, где были отражены нормы, регулирующие проведение клинических исследований и в последующем утверждены подзаконные акты [1-6].

Инфраструктура.

Для проведения клинических исследований в Казахстане создана необходимая инфраструктура и определены компетенции и функции заинтересованных организаций. Структура представлена следующим образом:

– уполномоченный орган – Министерство науки и высшего образования [12] и Министерство здравоохранения (МЗ РК), которые формируют политику в области науки и реализации клинических исследований; Комитет медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК [13], осуществляет выдачу разрешений на проведение интервенционного клинического исследования лекарственных средств и медицинских изделий;

– Центр развития клинических исследований на базе Национального научного центра развития здравоохранения (далее – ННЦРЗ) [14], создан в 2022 году – реализует координацию как международных, так и локальных клинических исследований;

– экспертные организации – НЦЭЛСиМИ, выдает заключение на проведение клинических исследований, и проводят экспертизу материалов клинических исследований лекарственных средств и медицинских исследований [15]; Центральная комиссия по биоэтике, выдает заключение биоэтической экспертизы материалов международных и многоцентровых клинических исследований [5]; Локальная комиссия по биоэтике выдает заключение биоэтической экспертизы материалов клинических исследований;

– базы клинических исследований, место фактического проведения исследований – образовательные и научные организации в сфере здравоохранения, национальные научные исследовательские институты, медицинские организации, представляют материально–техническую базу и исследователей;

– спонсоры и контрактно-исследовательские организации – инициируют проведение клинических исследований, финансируют и выполняют организационные функции и проведении клинических исследований;

– участники клинических исследований – пациенты, волонтеры и добровольцы.

Цифровизация и доступность данных.

Одним из мировых требований для развития качественных клинических исследований является регистрация исследований в общедоступной базе данных [17]. Глобальной информационной системой по клиническим исследованиям считается международная платформа ВОЗ, которая объединяет 18 первичных реестров клинических исследований, где сегодня зарегистрировано 530 тыс исследований [18,19].

Управление данными в клинических исследованиях одна из приоритетных задач, решение которой позволит открыть путь к росту рынка клинических исследований, привлечь международных и национальных спонсоров для их проведения на территории Казахстана. Позволит повысить эффективность проводимых клинических исследований путем учета и мониторинга за ходом их реализации.

В Казахстане нет единого реестра по регистрации биомедицинских исследований. Возможность получения фактических данных по исследованиям ограничена. Для данного анализа были использованы веб-портал электронного правительства КМФК МЗРК [7] по количеству выданных разрешений на исследования, официальный реестр НЦЭЛСиМИ [8] и международная онлайн база данных по исследованиям ClinicalTrials.com [9] (Рисунок 1), которая включает исследования из более 200 стран мира.

На веб-портале e-licence зарегистрирована выдача разрешений на 51 исследование за период с 2020 по 2023 год. Почти 50% исследований распределены между тремя основными спонсорами «ВИВА ФАРМ» [20], ТОО «ASA Consulting» РК, АО «ГЕНЕРИУМ" Россия, другие спонсоры проводили в среднем по 1- 3 исследования.

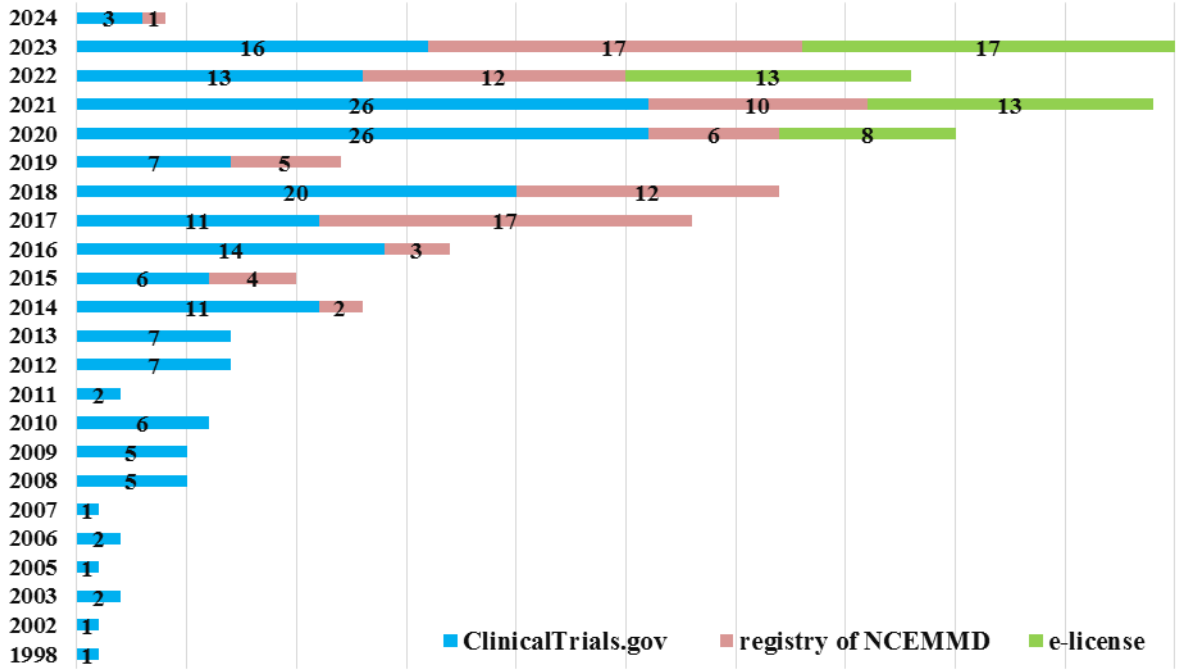


Рисунок 1. Динамика проводимых клинических исследований в Казахстане из трех источников (e-license, реестр НЦЭЛСиМИ, ClinicalTrials.gov)

(Figure 1. Dynamics of clinical trials conducted in Kazakhstan according to three sources (e-license, registry NCEMMD, ClinicalTrials.gov)

В официальном реестре НЦЭЛСиМИ регистрируются лекарственные препараты и медицинские изделия, с привязкой к клинического исследованиям. Результаты анализа реестра НЦЭЛСиМИ отражают данные с 2004 года по сегодняшний день, количество исследований составило 89 исследований (на 104 ЛС и МИ). Статус завершенных имели 57 исследований, реализуются 16 исследований – 3 из которых начаты в 2016, 2017 и 2018 годы. 16 исследований распределились таким образом, по 8 статус не известен, 4 прекращено, 2 приостановлены и 2 не начато. Пик количества проведенных клинических исследований зафиксирован в 2017 и 2023 годы. 25 исследований представлены локальными спонсорами, Россия – 7 исследований, Франция и Германия – по 3 исследования, Бельгия – по 2 исследования, Англия, Индия, Нидерланды, Словения, США, Украина, Япония по 1 исследованию. Большинство проводимых исследований были в области исследования биоэквивалентности лекарственных средств и клинической оценки медицинских изделий.

На сайте ClinicalTrials.gov зарегистрировано 193 исследования, проводимых в Казахстане в период с 2006 по 2024 годы (одно исследование было начато в 1998 году по 2016 год). 104 исследования относятся к интервенционным и 89 к наблюдательным. Спонсорами клинических исследований зарегистрированы 64 организации, включая фармацевтические компании, организации образования в области здравоохранения, научные и исследовательские институты. Преимущественно спонсорами исследований выступали локальные спонсоры (106 исследований), международные спонсоры (87 исследований).

Объем проводимых клинических исследований в Казахстане остается низким, за последние 5 лет, в период с 2019 по 2023 год проведены 50 клинических исследований, что составляет в среднем 0,5% на 1 млн. населения (2019 – 0,27; 2020 – 0,26; 2021 – 0,52; 2022 – 0,61; 2023 – 0,85) [21], что в 40 раз ниже, чем в США, Франции и Великобритании, в 25 раз ниже, чем в Германии и почти в 7,5 раз ниже, чем в Украине и России.

Кадровый потенциал.

За последние 10 лет остепенённость научно-исследовательских кадров отрасли здравоохранения снизилась с 70,7% (2011) до 29,8% (2022), к тому же за последние 3 года отмечается снижение численности ежегодного государственного заказа на подготовку научных кадров на ¼ [22]. Системой подготовки специалистов здравоохранения не рассматривается вопрос проведения клинических исследований. В рамках Проекта ИРН «BR18574198». «Разработка новых подходов к организации и проведению клинических исследований в Республике Казахстан. Создание системы координации клинических исследований» [23] проведен анонимный онлайн опрос по выявлению потенциала исследователей среди выпускников программ бакалавриата и магистратуры [24]. Результаты опроса показали готовность участия в клинических исследованиях, а именно 75% респондентов желают принять участие в стажировках по клиническим исследованиям и более 62% - положительно относятся к вопросу прозрачности данных клинических исследований, а также важности информирования общественности о результатах интервенционных клинических исследований, как новых лекарственных препаратов, так и из других областей науки. В Казахстане отсутствуют специальные программы сертификации специалистов в сфере клинических исследований.

Ограничение исследования.

Сложность анализа данных о проводимых клинических исследованиях и их дальнейшего внедрения в практическое здравоохранение, по причине отсутствия единой электронной базы для регистрации и мониторинга. Во-вторых, не выстроен механизм взаимодействия всех заинтересованных сторон в части всего жизненного цикла исследования от момента инициирования до внедрения результатов. Отмечается низкий уровень заинтересованности практикующих специалистов в реализации исследований.

Обсуждение результатов

Тенденции роста и развития клинических исследований в мире, показывают экономическую эффективность, привлекая финансовые ресурсы и высококвалифицированные рабочие места, стимулируют развитие образования в сфере медицины. Анализ показал слабые стороны, усилить которые можно с помощь реализации мероприятий по следующим направлениям.

Совершенствование правовых механизмов. Несмотря на законодательное закрепление вопросов клинических исследований, требуется актуализация нормативно-правовой базы в части гармонизации перечня документов для получения разрешения на проведения клинических исследований различающихся в национальных нормативно-правовых актах; оптимизации понятийного аппарата клинического исследования и биомедицинского исследования; пересмотра процедуры ввоза вспомогательных лекарственных средств и медицинских изделий в рамках одного клинического исследования; введение единого определения по месту проведения клинического исследования (в законодательстве используется клиническая база, исследовательский центр) и требований к ним; законодательно закрепить механизмы страхования жизни и здоровья участников исследований, с определением страховых выплат и их размер, страховые премии участникам, установление страховых тарифов;

Устойчивая и эффективная инфраструктура. В Казахстане создана структура, которая включает функции по вопросам реализации всего процесса проведения клинических исследований, однако отсутствует механизм взаимодействия всех заинтересованных сторон. Для координации всех процессов развития клинических исследований создан Центр развития клинических исследований ННЦРЗ, работа которого должна быть направлена на координацию процесса запуска международных и локальных клинических исследований на всех этапах, поддержка в предоставлении информации о базах клинических исследований, внедрение новых подходов и цифровизации, а также укрепление сотрудничества с участниками.

Автоматизация процесса. Население Казахстана и система здравоохранения с наличием оцифрованных данных пациентов предполагает высокую вероятность набора пациентов для проведения клинических исследований по конкретной заболеваемости и обширной половозрастной структуре. Для потенциального спонсора отсутствует четкий механизм сбора и получения актуальной и достоверной информации по пациентам, базам клинических исследований и по законодательным нормам, источника, координирующего области для потенциального проведения исследований. Автоматизацию этих процессов необходимо реализовать через внедрение Национальной информационной системы клинических исследований, которая будет включать реестр клинических исследований, реестр казахстанских исследователей, реестр баз клинических исследований, реестр пациентов по нозологиям, реестр добровольцев. В информационной системе будет предусмотрен образовательный модуль для повышения потенциала исследователей и заинтересованных групп, информационный блок с актуальной информацией в области клинических исследований.

Развитие потенциала исследователей. Направить усилия на наращивание кадрового потенциала путем обучения и развития навыков проведения клинических исследований на базовом уровне подготовке и резидентуре, привлечения молодых специалистов к исследовательской практике. С этой целью разработать стандарт образовательного минимума для исследователей, предусмотреть сертификацию клинического исследователя, минимальные требования для исследователей, что повысит профессиональный статус исследователей. Разработать специальную программу в области проведения клинических исследований, которая будет способствовать подготовке квалифицированных исследователей при обучении в резидентуре, магистратуре и докторантуре.

Заключение

За анализируемый период в Казахстане наблюдается низкий уровень количества проводимых клинических исследований, что обусловлено рядом описанных выше барьеров. Сформированные стратегические направления признаны создать условия для привлечения международных и локальных спонсоров, увеличения заинтересованности исследователей и баз клинических исследований в развитии этих направлений.

Приказы и официальные письма, использованные в работе над статьей

1. Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК. О здоровье народа и системе здравоохранения https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360 (Дата обращения: 04.06.2024).

2. Приказ МЗ РК от 11 декабря 2020 года № 248. «Об утверждении правил проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий для диагностики вне живого организма (in vitro) и требования к клиническим базам и оказания государственной услуги "Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий" (с изменениями и дополнениями). https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021772 (Дата обращения: 04.06.2024).

3. Приказ МЗ РК от 21 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-310/2020 «Об утверждении правил проведения биомедицинских исследований и требований к исследовательским центрам». https://adilet.zan.kz/rus/docs/-V2000021851 (Дата обращения: 12.06.2024).

4. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15. «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик». https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022167 (Дата обращения: 04.06.2024).

5. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 октября 2020 года № ҚР ДСМ-151/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 26 октября 2020 года № 21512. Об утверждении Положения по Центральной комиссии по биоэтике. https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021512 (Дата обращения: 12.06.2024).

6. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-237/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 10 декабря 2020 года № 21749. Об утверждении Правил ввоза на территорию Республики Казахстан и вывоза с территории Республики Казахстан лекарственных средств и медицинских изделий и оказания государственной услуги "Выдача согласования и (или) заключения (разрешительного документа) на ввоз (вывоз) зарегистрированных и не зарегистрированных в Республике Казахстан лекарственных средств и медицинских изделий". https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021749 (Дата обращения: 07.06.2024).

7. Электронное лицензирование Республики Казахстан elicense. Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий. https://www.elicense.kz/?lang=ru (Дата обращения: 27.05.2024).

8. РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Государственный реестр ЛС и МИ. http://register.ndda.kz/category/search_prep (Дата обращения: 07.06.2024).

9. Онлайн-база данных клинических исследований https://clinicaltrials.gov/ (Дата обращения: 03.06.2024)

10. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 14 февраля 2005 года № 53. Зарегистрирован в Министерстве юстиции от 15 марта 2005 года № 3494. Утратил силу приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 ноября 2009 года № 744. Об утверждении Инструкции по проведению клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств в Республике Казахстан. https://adilet.zan.kz/rus/docs/V050003494_ (Дата обращения: 10.06.2024).

11. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 ноября 2009 года № 744. Зарегистрирован

в Министерстве юстиции Республики Казахстан 26 ноября 2009 года № 5924. Утратил силу приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 апреля 2018 года № 142. Об утверждении Правил проведения клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники. https://adilet.zan.kz/rus/docs/V090005924_#z5 (Дата обращения: 05.06.2024).

12. Комитет науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. https://www.gov.kz/memleket/entities/science?lang=ru (Дата обращения: 05.06.2024)

13. Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан. https://www.gov.kz/memleket/entities/kmfk?lang=ru (Дата обращения: 11.06.2024).

14. РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-15-41-03/ob-rtsrz (Дата обращения: 07.06.2024).

15. Экспертиза материалов клинических исследований лекарственных средств ННЦЭЛСиМИ. https://www.ndda.kz/pages/5104 (Дата обращения: 07.06.2024).

16. Клинический центр биоэквивалентности "MedStartUp". https://medstartup.asia/ (Дата обращения: 05.06.2024).

17. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. http://acto-russia.org/index.php?option=com_-content&task=view&id=21 (Дата обращения: 05.06.2024).

18. Пятьдесят восьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения Женева, 16–25 мая 2005 г. Резолюция и решения https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58-REC1/russe/A58_2005_REC1-ru.pdf (Дата обращения: 05.06.2024).

19. International Clinical trials registry platform – Search Portal https://trialsearch.who.int/ (Дата обращения: 28.05.2024).

20. Фармацевтическая компания «ВИВА ФАРМ» https://vivapharm.kz/ (Дата обращения: 28.05.2024).

21. Демографическая статистика РК https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/demography/ (Дата обращения: 12.06.2024).

22. Среднесрочный план развития медицинской науки в РК на 2024 – 2026 гг.

23. Договор № 33-ПЦФ-23-24 на программно-целевое финансирование на 2023 – 2024 годы от 25 января 2023 года. ИРН «BR18574198». «Разработка новых подходов к организации и проведению клинических исследований в Республике Казахстан. Создание системы координации клинических исследований».

24. Анкета для определения «Потенциала развития кадров для клинических исследований» разработанная в рамках исследования «Разработка новых подходов к организации и проведению клинических исследований в Республике Казахстан. Создание единой системы координации клинических исследований». Главный исследователь – Нургожин Т.С.

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов.*

Вклад авторов: *Авторы имели равноценный вклад при написании данной статьи.*

Кулкаева Г.У. – концепция, идеология исследования и редактирование.

Тарасова В.М. – сбор и обработка материалов и данных, написание теста.

Граф М.А., Табаров А.Б. – редактирование.

Финансирование: *Данное исследование выполнено в рамках проекта программно-целевого финансирования BR18574198 «Разработка новых подходов к организации и проведению клинических исследований в Республике Казахстан. Создание единой системы координации клинических исследований».*

Авторы подтверждают, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании.

Сведения об авторах:

Кулкаева Гульнар Утепергеновна – к.м.н., Председатель правления, РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой», Республика Казахстан, 01000, г. Астана, Мангелик ел 20, E-mail: gulnara1412@mail.ru; Телефон: +7 7172 570 950 (1001); (https://orcid.org/0000-0002-7883-211X)

Тарасова Валентина Михайловна – магистр, проектный менеджер Центра развития клинических исследований РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой», Республика Казахстан, 01000, г. Астана, Мангелик ел 20/2, E-mail: v.tarasova@nrchd.kz; Телефон: +7 775 474 12 25 (https://orcid.org/0009-0000-5732-1399)

Граф Маргарита Арнольдовна – магистр, Руководитель Центра развития клинических исследований РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой», Республика Казахстан, 01000, г. Астана, Мангелик ел 20/2, E-mail: m.graf@nrchd.kz; Телефон: +7 7172 570 950 (1060); (https://orcid.org/0009-0001-9923-7547)

Табаров Адилет Берикболович – MBA, Заместитель Председателя правления РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой», Республика Казахстан, 01000, г. Астана, Мангелик ел 20, E-mail: a.tabarov@nrchd.kz; Телефон: +7 7172 570 950 (1013); (https://orcid.org/0000-0001-5156-8489)

Автор-корреспондент:

Тарасова Валентина Михайловна – магистр, проектный менеджер Центра развития клинических исследований РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой», г. Астана, РК.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 01000, г. Астана, Мангелик ел 20/2,

E-mail: v.tarasova@nrchd.kz;

Телефон: +7 775 474 12 25, 8 7272 570-950 (вн 1060).

Received: 02 May 2024 / Accepted: 19 August 2024 / Published online: 30 August 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.006

UDC 616.127-004-036-08

ASSESSMENT OF FEASIBILITY OF DYSLIPIDEMIA CLINICS AND IMPLEMENTATION ATHEROSCLEROSIS PROJECT IN KAZAKHSTAN

Makhabbat Bekbossynova[1], https://orcid.org/0000-0003-2834-617X

Tatyana Ivanova-Razumova[1], https://orcid.org/0000-0002-6471-1587

Aknur Kali[1], https://orcid.org/0000-0003-3971-1689

Sadyk Khamitov[1], https://orcid.org/0000-0001-6296-0507

Gulnur Daniyarova[1], https://orcid.org/ 0000-0001-5876-7528

Kamila Akzholova[2], https://orcid.org/0009-0000-2527-8947

[1] **"University Medical Center" Corporate Fund, Astana, Republic of Kazakhstan;**
[2] **Nazarbayev University School of Medicine, Astana, Republic of Kazakhstan,**

Abstract

Introduction. Established in 2021, the Lipid Clinic Network of Kazakhstan is dedicated to creating a global framework for consistent standards in diagnosing, managing, and treating lipid disorders, guided by the European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (further - ESC/EAS) Guidelines on dyslipidaemia management.

The aim is to evaluate pillars for LCN in Kazakhstan and assess the feasibility of dyslipidemia clinics and implementation atherosclerosis project in Kazakhstan.

Materials and methods. This is a cross-sectional survey with 8 questions to explore the organization of a lipid clinic network in Kazakhstan. 28 clinics took part and respondents were anonymous. The questionnaire was based on EAS LCN evaluation.

Results. 54 % of dyslipidemia clinics are located in outpatient department and 11% of clinics are located as a sub-department within a cardiology department or similar in the hospital. 71% of clinics (20) show connections to hospital departments including diabetes, endocrinology and rare disease units. The staff composition of LCN Kazakhstan is: physicians - 26, nurses - 20, geneticist expert in dyslipidemias' - 1, dietitian – 4, nutritionist - 0.

A majority of clinics (53.60%) are situated in outpatient departments, highlighting a prevalent reliance on outpatient care for lipid-related services. The physician and nurse staffing levels align with LCN-EAS standards, the lack of nutritionists, geneticists, and dietitians represents a significant gap in the multidisciplinary care model advocated by the EAS. Capacity to provide therapeutic education on lifestyle changes, cardiovascular disease (CVD) prevention, and adherence to treatment is present in 16 clinics.

Conclusion. Some criteria of LCN Kazakhstan are aligned with EAS LCN requirements in terms of data management, location, facility and the, management of the interaction with the patients. However, composition of staff, clinical trial management and connection within the health service infrastructure and patient referral need to be enhanced.

Keywords*: Lipid clinic Network, atherosclerosis, dyslipidemia, feasibility study.*

Резюме

ОЦЕНКА ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ СОЗДАНИЯ КЛИНИК ПО БОРЬБЕ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА ПО БОРЬБЕ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ В КАЗАХСТАНЕ

Махаббат Бекбосынова[1], https://orcid.org/0000-0003-2834-617X

Татьяна Иванова-Разумова[1], https://orcid.org/0000-0002-6471-1587

Акнур Кали[1], https://orcid.org/0000-0003-3971-1689

Садык Хамитов[1], https://orcid.org/0000-0001-6296-0507

Гульнур Даниярова[1], https://orcid.org/ 0000-0001-5876-7528

Камила Акжолова[2], https://orcid.org/0009-0000-2527-8947

[1] **Корпоративный фонд "University Medical Center", г. Астана, Республика Казахстан;**
[2] **Назарбаев Университет, Школа Медицины, г. Астана, Республика Казахстан,**

Введение: Липидная Клиническая Сеть (далее – ЛКС) Казахстана, созданная в 2021 году, посвящена созданию глобальной структуры для стандартизированного подхода к диагностике, управлению и лечению липидных нарушений, руководствуясь рекомендациями Европейского общества кардиологии и Европейского общества атеросклероза (далее – ЕОК/ЕОА) по управлению дислипидемией.

Цель. Оценка основных направлений Липидной клинической сети Казахстана и оценка осуществимости работы клиник по лечению дислипидемий и реализации проекта по атеросклерозу в Казахстане.

Материалы и методы: Исследование было выполнено методом поперечного опроса, состоящего из 8 вопросов, направленных на изучение организации сети липидных клиник в Казахстане. В исследовании приняли участие 28 клиник, респонденты опроса были анонимными. Анкета была разработана на основе оценки ЛКС Европейского общества атеросклероза.

Результаты: 54% клиник дислипидемии расположены в амбулаторных отделениях, и 11% клиник функционируют в качестве подотделов в кардиологических отделениях или аналогичных подразделениях больниц. 71% клиник (20) демонстрируют связь с больничными отделениями, такими как диабетология, эндокринология и отделения редких заболеваний. Согласно результатам опроса, персонал ЛКС Казахстана распределен следующим образом: врачи – 26, медсестры – 20, специалист по генетике дислипидемий – 1, диетолог – 4, нутрициониcтов нет.

Значительное большинство клиник (53,60%) расположено в амбулаторных отделениях, что подчеркивает зависимость от амбулаторной помощи в предоставлении липидных услуг. Количество врачей и медсестер соответствует стандартам ЛКС-ЕОА, однако нехватка нутрициониcтов, генетиков и диетологов представляет значительный пробел в многопрофильной модели ухода, рекомендованной ЕОА. Возможность предоставить терапевтическое обучение по изменению образа жизни, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и соблюдению режима лечения присутствует в 57% клиник.

Заключение: Некоторые критерии ЛКС Казахстана соответствуют требованиям ЕОА в части управления данными, местоположения, инфраструктуры и взаимодействия с пациентами. Однако необходимо улучшение в составе персонала, управлении клиническими исследованиями, а также в интеграции с медицинской инфраструктурой и направлениях пациентов.

***Ключевые слова**: Липидная клиническая сеть, атеросклероз, дислипидемия, исследование осуществимости.*

Түйіндеме

ДИСЛИПИДЕМИЯҒА ҚАРСЫ КҮРЕС КЛИНИКАЛАРЫН ҚҰРУДЫҢ ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАНДА АТЕРОСКЛЕРОЗҒА ҚАРСЫ КҮРЕС ЖӨНІНДЕГІ ЖОБАНЫ ІСКЕ АСЫРУДЫҢ ОРЫНДЫЛЫҒЫН БАҒАЛАУ

Махаббат Бекбосынова[1], https://orcid.org/0000-0003-2834-617X

Татьяна Иванова-Разумова[1], https://orcid.org/0000-0002-6471-1587

Акнур Кали[1], https://orcid.org/0000-0003-3971-1689

Садык Хамитов[1], https://orcid.org/0000-0001-6296-0507

Гульнур Даниярова[1], https://orcid.org/ 0000-0001-5876-7528

Камила Акжолова[2], https://orcid.org/0009-0000-2527-8947

[1] «University Medical Center» корпоративтік қоры, Астана қ., Қазақстан Республикасы;
[2] Назарбаев Университеті, Медицина Мектебі, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Қазақстанның Липидтік Клиникалар Желі (ары қарай – ЛКЖ) 2021 жылы құрылып, липидті бұзылуларды диагностикалау, басқару және емдеуде тұрақты стандарттар жасауға бағытталған, бұл жұмыс Еуропалық Кардиология Қоғамының және Еуропалық Атеросклероз Қоғамының (ары қарай – ЕКҚ/ЕАҚ) дислипидемияны басқару бойынша нұсқауларына негізделеді.

Бұл зерттеудің **мақсаты** – Қазақстандағы липидтік клиникалар желісінің негізгі тіректерін бағалау және Қазақстандағы дислипидемия клиникаларының тиімділігін және атеросклероз жобасын іске асыруды бағалау.

Материалдар мен әдістер: Бұл зерттеу Қазақстандағы липидтік клиникалар желісін ұйымдастыруды зерттеуге арналған 8 сұрақтан тұратын көлденең кескіндемелі сауалнама әдісін қолданды. 28 клиника қатысты, сауалнамаға қатысушылар жасырын болды. Сауалнама ЕАҚ Липидтік клиникалар желісін бағалау негізінде әзірленген.

Нәтижелер: Дислипидемия клиникаларының 54%-ы амбулаторлық бөлімде орналасқан, ал 11%-ы кардиология бөлімінің немесе аурухана ішіндегі басқа бөлімнің бір бөлімі ретінде орналасқан. Клиникалардың 71%-ы (20) қант диабеті, эндокринология және сирек аурулар бөлімдерімен байланыстар көрсеткен. Сауалнама нәтижелері бойынша ЛКЖ Қазақстандағы қызметкерлер құрамы келесідей бөлінген: дәрігерлер – 26, медбикелер – 20, дислипидемия бойынша генетик маманы – 1, диетолог – 4, ал тағамтанушы жоқ.

Клиникалардың басым бөлігі амбулаторлық бөлімдерде орналасқан, бұл липидтік қызмет көрсету үшін амбулаторлық көмекке үлкен тәуелділікті көрсетеді. Дәрігерлер мен медбикелердің штаты ЛКЖ-ЕАҚ стандарттарына сәйкес келеді, алайда тағамтанушылар, генетиктер және диетологтардың жетіспеушілігі көпсалалы күтім моделіндегі елеулі олқылық болып табылады. Клиникалардың 57%-ында өмір салтын өзгерту, жүрек-қантамыр ауруларының алдын алу және емдеу режиміне бейімделуге арналған терапиялық білім беру мүмкіндігі бар.

Қорытынды: ЛКЖ Қазақстанның кейбір критерийлері ЕАҚ ЛКЖ талаптарына деректерді басқару, орналасу орны, мекеме және пациенттермен өзара әрекеттесуді басқару тұрғысынан сәйкес келеді. Дегенмен, қызметкерлер құрамы, клиникалық зерттеулерді басқару және денсаулық сақтау жүйесіндегі байланыстыру мен пациенттерді бағыттау жақсартуды қажет етеді.

Түйінді сөздер: Липидтік клиникалар желісі, атеросклероз, дислипидемия, құрылымдық зерттеу.

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Bekbossynova M., Ivanova-Razumova T., Kali A., Khamitov S., Daniyarova G., Akzholova K. Assessment of Feasibility of Dyslipidemia Clinics and Implementation Atherosclerosis Project in Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 46-53. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.006*

Бекбосынова М., Иванова-Разумова Т., Кали А., Хамитов С., Даниярова Г., Акжолова К. Оценка целесообразности создания клиник по борьбе с дислипидемией и реализации проекта по борьбе с атеросклерозом в Казахстане // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 46-53. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.006*

Бекбосынова М., Иванова-Разумова Т., Кали А., Хамитов С., Даниярова Г., Акжолова К. Дислипидемияға қарсы күрес клиникаларын құрудың және Қазақстанда атеросклерозға қарсы күрес жөніндегі жобаны іске асырудың орындылығын бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 46-53. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.006*

Introduction

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) incidence and mortality rates are declining in many countries in Europe, but it is still a major cause of morbidity and mortality [1].

The European Atherosclerosis Society launched the Lipid Clinics Network project to create a standardized framework across Europe for diagnosing, managing, and treating patients with lipid disorders. This initiative is guided by the European Society of Cardiology (ESC)/EAS guidelines on dyslipidaemia management [2].

More than 500,000 people with cardio vascular diseases (further – CVD) are diagnosed in Kazakhstan each year, and the main cause of morbidity and mortality is arteriosclerotic heart disease (coronary heart disease, myocardial infarction and strokes). According to the data of Institute for health metrics, ischemic heart disease and stroke are leading cause of mortality in Kazakhstan. According to Institute for Health Metrics and Evaluation, patients with coronary heart diseases and strokes associated with high levels of low-density lipoprotein are 41.13% and 11.3% in Kazakhstan [3].

Established in 2021, the Lipid Clinic Network (further – LCN) of Kazakhstan is dedicated to creating a global framework for consistent standards in diagnosing, managing, and treating lipid disorders, guided by the European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (further - ESC/EAS) Guidelines on dyslipidemia management. The network aims to foster collaboration and education among clinical lipidologists, allowing them to share: patient management experiences, diagnostic insights, information on patient outcomes, and strategies to overcome challenges in providing optimal care.

The Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan approves the Roadmap for improvement of medical care for atherosclerosis and lipid metabolism disorders in the Republic of Kazakhstan for 2023 by order.

The Roadmap acts as a regulatory framework for the organization of the atherosclerosis and LDL program in Kazakhstan and contains three key directions. In line with the EAS recommendations, Kazakhstan initiated its Atherosclerosis and Dyslipidemia Program in 2022 to address the aforementioned challenges. This ongoing initiative aims to effectively manage hyperlipidemia, reduce the incidence and mortality rates related to atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), and enhance the quality of life for individuals with different forms of dyslipidemia across the country.

The aim of this research is to evaluate pillars for lipid clinic network in Kazakhstan and assess the feasibility of dyslipidemia clinics in Kazakhstan and implementation atherosclerosis project in Kazakhstan.

Materials and methods

Study Design and Participants

This prospective feasibility study utilized a cross-sectional survey-based design to explore the organization of a lipid clinic network in Kazakhstan. Totally 28 clinics took part on this survey. The inclusion criteria were being a part of lipid clinic network, having the dyslipidemia service. The survey was created on Google Forms platform and conducted between July 3 – July 10, 2024, and participants were approached through various online platforms and social media (e.g., Instagram, WhatsApp, Facebook). All of the respondents were anonymous.

Survey Instrument

The survey instrument consisted of a pillars of each contribute to the effective operation of a lipid clinic. The survey included 8 questions with multiple response.

Participants provided information on their location of clinic, how the clinic connected within the health service infrastructure, how are patients referred to the clinic, composition of staff at the clinic, available facilities to the clinic, data management, management of clinical trials, clinical rounds management, patient interaction management.

The questionnaire was developed based on EAS Lipid clinic network evaluation. It was available in both Kazakh and Russian languages.

Results

The location of a clinic divided into 4 locations according to the hospital structure:

- An independent unit at the hospital
- Private practice
- Outpatients
- A sub-department within a cardiology department or similar in the hospital

54% of dyslipidemia clinics are located in outpatient department and 11% of clinics are located as a sub-department within a cardiology department or similar in the hospital. The distribution of a location of regional dyslipidemia clinics is described in the Figure 1.

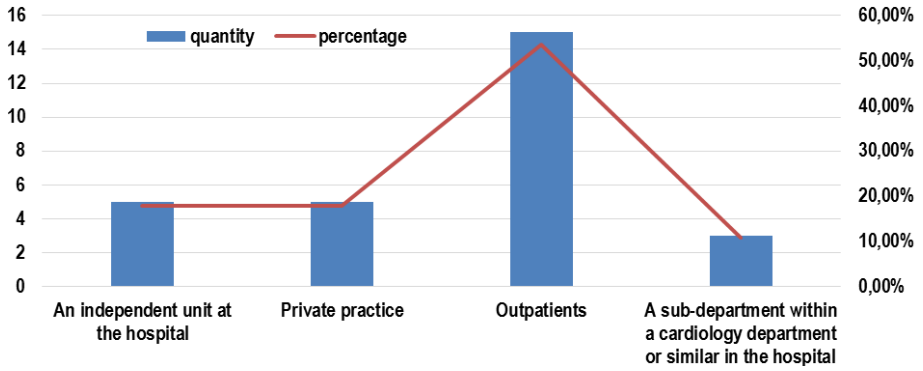


Figure 1. Location of dyslipidemia clinics.

To the survey question "How the clinic connected within the health service infrastructure, how are patients referred to the clinic" - 71% of clinics (20) show connections to hospital departments including diabetes, endocrinology and rare disease units. Connection within the health service infrastructure and patient referral is given in the Figure 2.

Staff of LCN clinics is distributed according to the Figure 3. According to the survey results the staff composition of LCN Kazakhstan is distributed as following: physicians - 26, nurses - 20, Geneticist expert in dyslipidemias - 1, dietitian – 4 work in LCN clinics, nutritionist - 0. Staff distribution is shown in the Figure 3.

All clinics have available facilities to provide high quality service on site and work according to the order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated April 27, 2022 No. KR DSM-37 «On approval of the rules for the provision of specialized medical care in an outpatient setting». List of the available facilities is shown in the Figure 3. Also, clinics surveyed about data management process and results of data management process is given in the Figure 4.

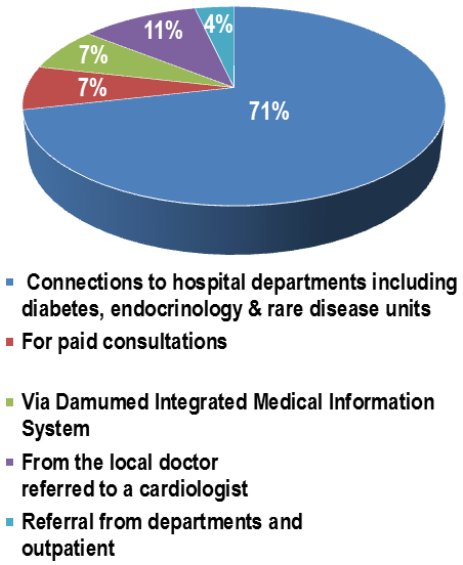


Figure 2. Connection within the health service infrastructure and patient referral.

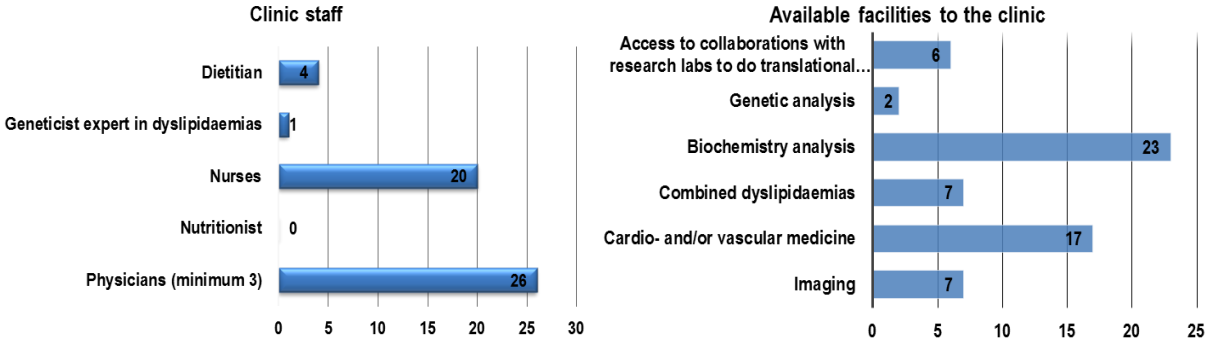


Figure 3. Composition of Lipid Clinics Network Kazakhstan and list of privileged access to/direct onsite services.

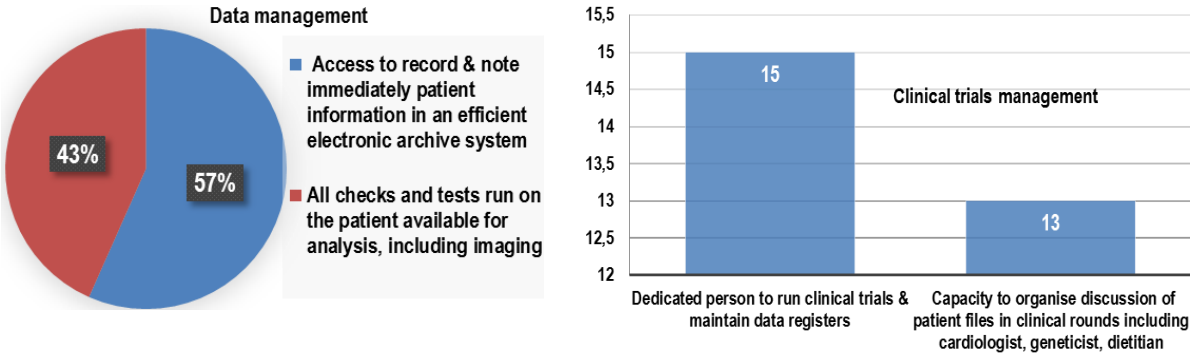


Figure 4. Data management and Clinical trial management.

According to Figure 4 quantity of dedicated person to run clinical trials and maintain data registers – 15 and capacity to organize discussion of patient files in clinical rounds including cardiologist, geneticist, dietitian is 13 (46%). The management process of the interaction with the patients is given in Figure 5.

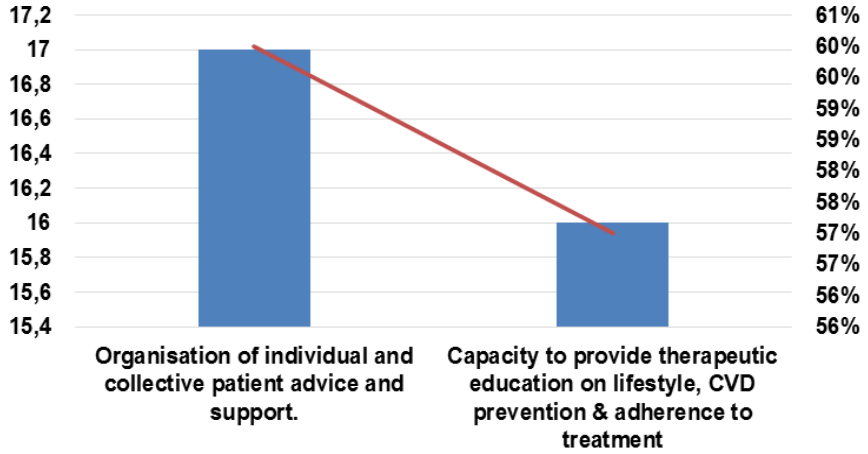


Figure 5. The management of interaction with the patients.

Discussion

The presented study in line with the studies with similar questionnaires have been aimed to evaluate lipid clinic services in other countries [4, 5, 6]. According to the recommendations of the National Lipid Association Expert Panel the Patient-Centered Management of Dyslipidemia covers targets for intervention in dyslipidemia management which is in line with our findings [13]. The surveys on patients with established coronary heart disease as part of the European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) and the INTERASPIRE study [9, 10,11] were conducted. Across countries and WHO regions, variability in lipid levels were observed, even with adjustment for age and gender. This leads to an assumption of the effect of genetic diversity and environmental factors [8].

Research studies by EAS have presented a clinician's report of a total of 75.5% of regularly measured Lp(a) tests in clinical practice [5]. The study by Koskinas et al. which was conducted before and after publication of the 2019 ESC/EAS dyslipidemia guidelines, reflects a strong level of adherence to the LDL-C treatment targets which is also outlined in the current ESC/EAS guidelines [6]. The study of cardiovascular disease prevention strategy for the members of the American Academy of Family Physicians illustrates the difference in knowledge, beliefs, and practice patterns between practicing family physicians [7].

However, the surveys conducted in healthcare settings to assess the management of Lipid Clinic Networks are still scarce. Each healthcare unit can utilize the national metric as a standard to develop optimal screening and implementation practices, being a model of excellence for others to follow [12].

Distribution of the LCN Kazakhstan

Lipid clinic's distribution illustrates key trends of functionality and integration within healthcare systems. 53.60% are situated in outpatient departments, revealing a prevalent reliance for lipid-related services in outpatient units, also indicating lipid departments as an incorporation in larger hospital systems rather than functioning as independent units. This reliance on outpatient settings ensures patient accessibility and continuity of care but limits the depth of specialized services available in these clinics.

Notably, only 17.90% of clinics operate as independent units within hospitals, reflecting the limited autonomy of lipid clinics and suggesting a need for greater investment in independent lipid departments to enhance specialized care. Similarly, the same percentage of clinics (17.90%) function privately and fully independently, which offers more personalized care but limits the patient volumes and resources compared to larger hospital-based clinics.

Lastly, 10.70% of clinics function as sub-departments within cardiology or similar hospital departments, enhancing interdisciplinary collaboration but potentially curbing the development of specialized lipid-focused services.

Staff composition

Physicians are well-represented, with 26 doctors, meeting the minimum requirement of three per clinic. This ensures that patients have access to a sufficient number of qualified doctors to manage lipid-related conditions. Nurses are adequately represented, with 20 staff members across the clinics. This aligns with EAS recommendations that emphasize the importance of nurses in patient care, follow-up, and education on lifestyle modifications.

However, the absence of nutritionists across all clinics is a significant shortfall of providing personalized dietary advice which is important in managing dyslipidemia and preventing cardiovascular diseases. Similarly, there is an underrepresentation of dietitians, with only four on staff. With only one geneticist across all clinics, which is below the LCN-EAS standards, limiting the clinics' ability to offer personalized, genetically-informed treatment plans. Addressing these deficiencies is crucial for optimizing patient outcomes in lipid management.

In terms of capacity to organize interdisciplinary patient case discussions, 13 clinics report having the ability to convene clinical rounds involving cardiologists, geneticists, and dietitians. This is a positive sign, as LCN-EAS standards advocate for a multidisciplinary approach to managing dyslipidemia. Regular interdisciplinary discussions are crucial for optimizing patient outcomes, allowing for a holistic view of the patient's condition,

integrating expertise from cardiology, genetics, and dietary management.

Facilities

Furthermore, essential facilities are lacking in certain clinics, for example insufficient access to collaborations with research laboratories for translational medicine, as well as inadequate resources for genetic analysis and imaging capabilities. When compared to the LCN standards from the EAS, the availability of key diagnostic and collaborative services in the analyzed clinics reveals a mixed picture, with notable deficiencies in some crucial areas.

Imaging facilities are available in 7 clinics, which represents a significant shortfall when considering the importance of advanced imaging techniques such as carotid ultrasound, coronary artery calcium scoring, and MRI in the assessment of atherosclerosis and cardiovascular risk. For the management of combined dyslipidemias, only 7 clinics provide specialized services, indicating a significant gap. Combined dyslipidemias, which involve abnormalities in multiple lipid fractions, require careful management, and specialized knowledge.

Cardio- and/or vascular medicine is well-represented, with 17 clinics offering this specialty. This aligns with EAS guidelines, as cardiovascular expertise is a core component in managing dyslipidemias and preventing related complications, such as heart attacks and strokes. Biochemical analysis is available in 23 clinics, which is close to full coverage. This is a positive aspect, as regular biochemical testing (lipid profiles, liver function tests, etc.) is critical for monitoring treatment efficacy and adjusting therapeutic interventions in dyslipidemia management.

However, there is a major deficiency in genetic analysis, with only 2 clinics offering this service. The LCN-EAS guidelines emphasize the growing importance of genetic testing, particularly for familial hypercholesterolemia (FH) and other hereditary lipid disorders. Finally, only 6 clinics have access to collaborations with research labs for conducting translational medicine, restricting innovation and the development of novel treatments in lipid management.

In the study about lipid clinic management formation of multidisciplinary care teams, utilization of telemedicine, improvement of advanced technologies and machine learning, were defining factors to optimize lipid clinic management [12]. While the clinics show strengths in cardiovascular medicine and biochemistry, there are critical gaps in imaging, combined dyslipidemia management, genetic analysis, and translational research collaboration. Addressing these gaps is essential for aligning with LCN-EAS standards and improving comprehensive care for dyslipidemic patients.

Connection within the health service infrastructure and patient referral

Most clinics are located within outpatient departments, which limits lipid departments from functioning as independent subunits. Instead, lipid clinics are integrated with hospital departments, including those for diabetes, endocrinology, and rare diseases, with patient referrals originating from multiple departments. The majority of patient referrals (71%) come from hospital departments such as diabetes, endocrinology, and rare disease units. This suggests a high level of interdisciplinary collaboration, which reflects the frequent comorbidity between lipid disorders and these conditions. Such integration likely enhances patient outcomes by facilitating coordinated care and comprehensive management of related diseases.

A smaller proportion of referrals (11%) comes from local doctors referring patients to cardiologists, indicating that primary care providers play a modest but notable role in the referral process. This pathway may be underutilized, suggesting that increased awareness among general practitioners could lead to earlier detection and intervention for lipid disorders.

Consultations based on paid services represent only 7% of the total, highlighting that most referrals are generated within the public healthcare system rather than through private or fee-based models. The same percentage (7%) of referrals comes via the Damumed Integrated Medical Information System, an electronic system designed to streamline patient information and referrals. The relatively low usage of this system may reflect either limited adoption or potential inefficiencies in the referral process.

Lastly, only 4% of referrals originate from other departments or outpatient units, which may suggest that intra-hospital collaboration outside of the primary associated units (diabetes, endocrinology) is less frequent. Increasing these internal referral networks could provide opportunities for broader patient engagement and earlier intervention.

Capacity to conduct clinical trials

While most clinics have the capacity to conduct clinical trials and participate in multicenter studies, there is a pressing need to establish good clinical practice standards and provide necessary training. Comparatively to LCN-EAS standards, the data on personnel dedicated to clinical trials and the capacity for organizing interdisciplinary case discussions reveals areas of both progress and need for improvement.

Dedicated personnel for clinical trials and data management are present in 15 clinics, representing a strong commitment to clinical research and patient data management, as the LCN-EAS standards emphasize the importance of having trained professionals to oversee clinical trials, ensure adherence to good clinical practice (GCP), and maintain high-quality data registers. However, with the complexity of lipid disorders and their treatments, expanding this capacity to more clinics is essential for enhancing clinical research output and ensuring comprehensive patient care.

Data management

Additionally, most clinics have efficient electronic archive systems that allow for real-time documentation of patient information. The clinics are adequately equipped to offer therapeutic education on lifestyle modification, cardiovascular disease prevention, and treatment adherence, further fostering educational campaigns aimed at patients. When analyzed in light of the LCN-EAS standards, the availability of electronic archive systems and access to comprehensive patient data for analysis highlights both strengths and areas for improvement in the clinics' capacity for effective patient management.

Seventeen clinics have access to effective electronic archive systems, which is a big step toward achieving the LCN-EAS standard for streamlined patient information administration. Electronic health records (EHRs) make it

possible to record patient data in real-time and retrieve it quickly. This is crucial for maintaining patient continuity of care, accurately monitoring patient progress, and promoting interdisciplinary teamwork. In order to guarantee that clinical choices are supported by complete and current patient records, the LCN-EAS places a strong emphasis on the value of effective data management systems. But extending this capability to every clinic would guarantee consistency while most clinics have LCN-EAS compliant electronic archive systems for effective patient data management, many clinics still need to have this feature. Furthermore, enhancing the availability of comprehensive diagnostic data, including imaging, is necessary to ensure that clinical decisions are informed by complete patient assessments, thereby improving the overall quality of care.quality of care across the network.

The management of interaction with the patients

When evaluated according to LCN-EAS standards, the data on patient advice, support, and therapeutic education indicates areas of both strength and room for improvement.

Organization of individual and collective patient advice and support is implemented in 17 clinics, representing 60% of the clinics surveyed. This level of provision aligns with the LCN-EAS standards, which highlight the importance of both individualized and group-based support for patients with dyslipidemia which addresses specific patient needs and concerns, while collective support can foster peer learning and shared experiences.

Capacity to provide therapeutic education on lifestyle changes, CVD prevention, and adherence to treatment is present in 16 clinics, which constitutes 57% of the clinics. This is a positive indication of alignment with LCN-EAS guidelines, which stress the importance of educational initiatives in managing dyslipidemia. Therapeutic education is vital for empowering patients with knowledge about lifestyle modifications, dietary adjustments, and adherence strategies to prevent CVD and manage lipid levels effectively. However, the fact that not all clinics have this capacity indicates a need for further development in educational programs across the network. Ensuring that all clinics offer comprehensive patient support and robust educational programs will be essential for improving patient outcomes and achieving full compliance with LCN-EAS standards.

Conclusion

Our findings indicate that LCN Kazakhstan needs to expand its clinical staff by recruiting additional genetic specialists, nutritionists, and dieticians.

The analysis suggests that while outpatient and private practice settings dominate, there is an underrepresentation of independent lipid clinics. Increasing the number of autonomous units or strengthening sub-departments within cardiology could help enhance the provision of specialized lipid management services.

Overall, the analysis underscores the importance of fostering interdisciplinary collaboration, improving referral processes from primary care, and maximizing the use of electronic systems like Damumed to enhance the efficiency and reach of lipid clinics.

Many clinics are aligned with LCN-EAS standards in terms of clinical trial management and multidisciplinary care, there is a clear need to increase the presence of dedicated personnel for research and enhance interdisciplinary collaboration in patient management to fully meet the guidelines. Addressing these gaps would help improve both research quality and patient outcomes in dyslipidemia care.

In summary, while the majority of clinics are meeting LCN-EAS standards for organizing patient advice and support, and for providing therapeutic education, there remains an opportunity to enhance these services.

Disclosures

There is no conflict of interest for all authors.

Acknowledgements

None.

Funding

This research has been funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. BR21881970, Name: Development of new screening methods, to prevent early mortality and treatment of cardiovascular-diseases of atherosclerotic genesis in patients with atherosclerosis). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

References:

1. *Alieva A. S., Tokgözoğlu L., Ray K. K., Catapano A. L.* Lipid Clinics Network. Rationale and design of the EAS global project. Atherosclerosis Supplements. 2020. No. 42. P. e6-e8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosissup.2021.01.002
2. *Apple S.J., Clark R., Daich J., Gonzalez M.L., Ostfeld R.J., Toth P.P., Bittner V., Martin S.S., Rana J.S., Nasir K., Shapiro M.D., Virani S.S., Slipczuk L.* Closing the Gaps in Care of Dyslipidemia: Revolutionizing Management with Digital Health and Innovative Care Models. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2023. Vol. 24, No. 12. P. 350. DOI: 10.31083/j.rcm2412350
3. *Catapano A.L., Daccord M., Damato E., et al.* How should public health recommendations address Lp(a) measurement, a causative risk factor for cardiovascular disease (CVD)? Atherosclerosis. 2022. Vol. 349. P. 136–143.
4. *Catapano A.L., Tokgözoğlu L., Banach M., Gazzotti M., Olmastroni E., Casula M., Ray K.K.* Lipid Clinics Network Group. Evaluation of lipoprotein(a) in the prevention and management of atherosclerotic cardiovascular disease: A survey among the Lipid Clinics Network. Atherosclerosis. 2023. No. 370. P. 5-11. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.02.007
5. *Duarte Lau F., Giugliano R.P.* Lipoprotein(a) and its significance in cardiovascular disease: a review. JAMA Cardiology. 2022. Vol. 7, No. 7. P. 760–769.
6. *Eaton C.B., Galliher J.M., McBride P.E., Bonham A.J., Kappus J.A., Hickner J.* Family physician's knowledge, beliefs, and self-reported practice patterns regarding hyperlipidemia: a National Research Network (NRN) survey. Journal of the American Board of Family Medicine. 2006. Vol. 19, No. 1. P. 46-53. DOI: 10.3122/jabfm.19.1.46
7. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. European Action on Secondary Prevention by Intervention

to Reduce Events. Lancet. 2001. Vol. 357. P. 995–1001. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04235-5

8. *Frank L.J., Visseren F., Mach F., Smulders Y. M., Carballo D., Koskinas K. C., Bäck M., Benetos A., Biffi A., Boavida J. M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C. H., Desormais I., et al.* ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. European Heart Journal. 2021. Vol. 42, No. 34. P. 3227–3337. URL: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484

9. Institute for Health Metrics and Evaluation. Kazakhstan. URL: https://www.healthdata.org/research-analysis/health-by-location/profiles/kazakhstan

10. International Atherosclerosis Society. Harmonized Clinical Guidelines on the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease.

11. *Jacobson T.A., Ito M.K., Maki K.C., Orringer C.E., Bays H.E., Jones P.H., McKenney J.M., Grundy S.M., Gill E.A., Wild R.A., Wilson D.P., Brown W.V.* National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - executive summary. Journal of Clinical Lipidology. 2014. Vol. 8, No. 5. P. 473-88. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.07.007

12. JBS 2: Joint British Societies guidelines on the prevention of cardiovascular disease in clinical practice. Heart. 2005. Vol. 91. P. 1–52.

13. *Koskinas K.C., Catapano A.L., Baigent C., Tokgozoglu L., Mach F.* Current perceptions and practices in lipid management: results of a European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Survey. European Journal of Preventive Cardiology. 2022. Vol. 28, No. 18. P. 2030-2037. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa156

14. *Kotseva K., Investigators E.* The EUROASPIRE surveys: lessons learned in cardiovascular disease prevention. Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2017. Vol. 7. P. 633–639. DOI: 10.21037/cdt.2017.04.06

15. *Kronenberg F.* Lipoprotein(a). Handbook of Experimental Pharmacology. 2022. No. 270. P. 201–232.

16. *Martin S.S., Niles J.K., Kaufman H.W., Awan Z., Elgaddar O., Choi R., Ahn S., Verma R., Nagarajan M., Don-Wauchope A., Castelo M.H. C. G., Hirose C.K., James D., Truman D., et al.* Lipid distributions in the Global Diagnostics Network across five continents. European Heart Journal. 2023. Vol. 44, No. 25. P. 2305–2318. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad371

17. *McEvoy J.W., Jennings C., Kotseva K., De Backer G., De Bacquer D., Erlund I., et al.* INTERASPIRE: an international survey of coronary patients; their cardiometabolic, renal and biomarker status; and the quality of preventive care delivered in all WHO regions: in partnership with the World Heart Federation, European Society of Cardiology, Asia Pacific Society of Cardiology, InterAmerican Society of Cardiology, and PanAfrican Society of Cardiology. Current Cardiology Reports. 2021. Vol. 23. P. 136. DOI: 10.1007/s11886-021-01568-2

18. *Murray C.J.L., Lopez A.D.* Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997. Vol. 349. P. 1498–1504.

19. *Ray K.K., Molemans B., Schoonen W. M., Giovas P., Bray S., Kiru G., Murphy J., Banach M., De Servi S., Gaita D., Gouni-Berthold I., et al.* DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. European Journal of Preventive Cardiology. 2021. Vol. 28, No. 11. P. 1279-1289. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa047

20. *Wierzbicki A.S., Viljoen A., Viljoen S., Martin S., Crook M.A., Reynolds T.M.* Review of referral criteria to lipid clinics and outcomes of treatment in four UK centres. International Journal of Clinical Practice. 2018. Vol. 72, No. 9. Article e13242. DOI: 10.1111/ijcp.13242

Information about the authors:

Makhabbat Bekbossynova - Associated Professor, Deputy Chairman of the Management Board, cardiologist, “University Medical Center” Corporate Fund, Astana, Kazakhstan, Turan avenue, 38, https://orcid.org/0000-0003-2834-617X; 8 (7172) 70 31 00

Tatyana Ivanova-Razumova - Candidate of Medical Science, Director of the Pediatric Clinical Academic Department, University Medical Center” Corporate Fund, Astana, Kazakhstan, Turan avenue, 38 https://orcid.org/0000-0002-6471-1587; +7 701 533 43 26

Aknur Kali - MD, the cardiologist, University Medical Center” Corporate Fund, Astana, Kazakhstan; Turan avenue, 38 https://orcid.org/0000-0003-3971-1689 +7 778 945 0551

Sadyk Khamitov - MBA, senior manager of the Research Department; Turan avenue, 38, https://orcid.org/0000-0001-6296-0507, +7 705 575 6439

Gulnur Daniyarova - MPH, Academic Secretary, “University Medical Center” Corporate Fund, Astana, Kazakhstan; Turan avenue, 38, https://orcid.org/ 0000-0001-5876-7528 +7 705 596 5060

Kamila Akzholova - Student of Nazarbayev University School of Medicine, Astana, Kazakhstan, Kerei-Zhanibek streets, 51, https://orcid.org/0009-0000-2527-8947 +7 707 489 84 78

Corresponding Author:

Gulnur Daniyarova, MPH, Academic Secretary, “University Medical Center” Corporate Fund, Astana, Kazakhstan

Postal address: Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Turan avenue, 38.

E-mail: daniyarova.g@umc.org.kz

Phone: +7 705 596 50 60

Received: 19 May 2024 / Accepted: 26 July 2024 / Published online: 30 August 2024
DOI 10.34689/SH.2024.26.4.007
UDC 616.379-008.64+575.174.015.3

THE ROLE OF FTO GENE POLYMORPHISM IN CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY AMONG INDIVIDUALS OF KAZAKH POPULATION

Nazira B. Bekenova[1], https://orcid.org/0000-0002-3312-3299
Alisher D. Aitkaliev[1], https://orcid.org/0009-0002-9624-2663
Balzhan S. Kassiyeva[1], https://orcid.org/0000-0002-8452-7146
Tamara A. Vochshenkova[1], https://orcid.org/0000-0003-0935-6217
Akmaral B. Suleimenova[1],
Valerji V. Benberin[1],
Zhanatgul K. Turgumbayeva[1]

[1] Gerontology Center, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration, Astana, Republic of Kazakhstan.

Abstract

In the pathogenesis of cardiac autonomic neuropathy, disruptions in lipid metabolism occur, which subsequently influence the reduction of neural blood flow, leading to decreased conductivity in the heart. It is commonly believed that the fat mass and obesity-associatedFTO gene is a predisposing gene for obesity, and its polymorphism rs12149832 plays a crucial role in obesity processes, particularly among the Asian population. However, as of today, there is a lack of studies examining the association of this polymorphism with cardiac autonomic neuropathy in the Kazakh population.

The aim: To investigate the association between the rs12149832 polymorphism of the FTO gene and cardiac autonomic neuropathy among individuals of Kazakh population.

Materials and Methods: A case-control study included 147 patients with cardiac autonomic neuropathy (cases) and 153 patients without cardiac autonomic neuropathy (controls). 300 individuals of Kazakh population were recruited from a hospital affiliated with the RSE "Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan." Genotyping for five polymorphisms of FTO gene was performed for all patients using real-time PCR. Statistical analysis involved Chi-square methods, calculation of odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). Statistical analysis was performed in a gene calculator Gen Expert.

Results: As a result of preliminary genetic analysis, we found that of the 5 FTO gene polymorphisms, only the rs12149832 polymorphism was associated with cardiac autonomic neuropathy. In logistic regression analysis, rs12149832 polymorphism was associated with cardiac neuropathy in the group of patients without diabetes mellitus (2.98 (1.11-8.03) and 3.66 (1.24-10.77), respectively), while it was not associated in the overall group and the group with diabetes mellitus, both before and after adjustment for age, gender, total cholesterol, BMI, TG, HDL, LDL, glucose.

Conclusion: Therefore, thers 12149832 polymorphism of the FTO gene is associated with a predisposition to cardiac autonomic neuropathy. Further research aimed at exploring the relationship of this polymorphism with cardiac neuropathy in conjunction with lipid metabolism indicators would allow for an assessment of its impact on the development of cardiac autonomic neuropathy.

Keywords: cardiac autonomic neuropathy, FTO gene, fat metabolism, Kazakh population

Резюме

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА FTO ПРИ КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ СРЕДИ ЛИЦ КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Назира Б. Бекенова[1], https://orcid.org/0000-0002-3312-3299
Алишер Д. Айткалиев[1], https://orcid.org/0009-0002-9624-2663
Балжан С. Касиева[1], https://orcid.org/0000-0002-8452-7146
Тамара А. Вощенкова[1], https://orcid.org/0000-0003-0935-6217
Акмарал Б. Сулейменова[1],
Валерий В. Бенберин[1],
Жанатгуль К. Тургумбаева[1]

[1] Центр Геронтологии, Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан.

В патогенезе кардиальной автономной нейропатии имеют место нарушения в жировом обмене, которые в дальнейшем влияют на снижение неврального кровотока и, соответственно, приводят к снижению проводимости в сердце. Принято считать, что ген FTO (fatmass and obesity associated) является геном предрасположенности к ожирению, а его

полиморфизмы играют важную роль в процессах ожирения. Однако, на сегодняшний день отсутствуют исследования по изучению ассоциации полиморфизмов гена FTO при кардиальной автономной нейропатии среди казахской популяции.

Цель исследования: изучить связь полиморфизмов гена FTO с кардиальной автономной нейропатией среди лиц казахской национальности.

Материалы и методы. В исследовании случай-контроль приняли участие 147 пациентов с КАН (случаи) и 153 пациента без КАН (контроль). Исследование проводилось в «Больнице Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан». Всем пациентам было проведено генотипирование по 5 полиморфизмам гена FTO методом ПЦР в режиме Реал-тайм. Статистический анализ проводился с использованием методов хи-квадрат, расчета отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ), бинарной логистической регрессии. Статистические расчеты проводились с помощью генетического калькулятора GenExpert, SPSS 26.0.

Результаты. В результате предварительного генетического анализа мы выявили, что из 5 полиморфизмов гена FTO только полиморфизм rs12149832 был ассоциирован с кардиальной автономной нейропатией. При проведении анализа логистической регрессии полиморфизм rs12149832 был ассоциирован с кардиальной нейропатией в группе пациентов без сахарного диабета (2.98(1.11-8.03) и 3.66(1.24-10.77), соответственно), в то время как не был связан в общей группе и группе с сахарным диабетом, как до коррекции, так и после коррекции на возраст, пол, общий холестерин, BMI, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, глюкозу.

Выводы. Таким образом, полиморфизм rs12149832 гена FTO связан с предрасположенностью к кардиальной автономной нейропатии. Дальнейшие исследования, направленные на изучение связи данного полиморфизма с кардиальной нейропатиейво взаимосвязи с показателями жирового обмена, позволили бы оценить влияние его на развитие кардиальной автономной нейропатии.

Ключевые слова: *кардиальная автономная нейропатия, ген FTO, жировой обмен, казахская популяция.*

Түйіндеме

ҚАЗАҚ ПОЛУЛЯЦИЯСЫНДАҒЫ АДАМДАР АРАСЫНДАҒЫ КАРДИАЛДЫ АВТОНОМДЫ НЕЙРОПАТИЯДАҒЫ FTO ГЕНІНІҢ ПОЛИМОРФИЗМДЕРІНІҢ РӨЛІ

Назира Б. Бекенова[1], https://orcid.org/0000-0002-3312-3299
Алишер Д. Айткалиев[1], https://orcid.org/0009-0002-9624-2663
Балжан С. Касиева[1], https://orcid.org/0000-0002-8452-7146
Тамара А. Вощенкова[1], https://orcid.org/0000-0003-0935-6217
Акмарал Б. Сулейменова[1],
Валерий В. Бенберин[1],
Жанатгуль К. Тургумбаева[1]

[1] **Қазақстан Республикасы Президентінің іс басқармасы Медициналық орталығының Ауруханасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.**

Кардиалды автономды нейропатияның патогенезінде май алмасуында бұзылулар бар, олар кейіннен нейрондық қан ағымының төмендеуіне әсер етеді және сәйкесінше жүректе өткізгіштіктің төмендеуіне әкеледі. FTO (fatm mass and obesity associated) гені семіздікке бейімділік гені болып саналады және оның полиморфизмдері семіздік процестерінде маңызды рөл атқарады. Алайда, бүгінгі таңда қазақ популяциясы арасында кардиалды автономды нейропатия кезінде FTO генінің полиморфизмдер қауымдастығын зерттеу бойынша зерттеулер жоқ.

Зерттеу мақсаты: FTO генінің полиморфизмдерінің қазақ ұлты арасында кардиалды автономды нейропатия мен байланысын зерттеу.

Материалдар мен әдістер. Жағдайды бақылау зерттеуіне 147 КАН (жағдайлары) пациенттері және КАН жоқ 153 пациент (бақылау) қатысты. Зерттеу «Қазақстан Республикасы Президентінің Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасында» жүргізілді. Барлық пациенттерге нақты уақыт режимінде ПТР әдісімен FTO генінің 5 полиморфизмі бойынша генотиптеу жүргізілді. Статистикалық талдау хи-квадрат әдістерін қолдана отырып, 95% сенімділік интервалымен (CI) коэффициентті есептеу, екілік логистикалық регрессия арқылы жүргізілді. Статистикалық есептеулер GenExpert генетикалық калькуляторы, SPSS 26.0 көмегімен жүргізілді.

Нәтижелер. Алдын ала генетикалық талдау нәтижесінде біз 5 FTO генінің полиморфизмдерінен тек rs12149832 кардиальды автономды нейропатиямен байланысты болғанын анықтадық. Логистикалық регрессияны талдау кезінде rs12149832 полиморфизмі қант диабеті жоқ пациенттер тобындағы жүрек нейропатиясымен байланысты болды (сәйкесінше 2.98(1.11-8.03) және 3.66(1.24-10.77)), ал жалпы топта түзетуге дейін де, жасына, жынысына, жалпы холестеринге, BMI, ТГ, HDL, LDL, глюкозаға түзетуден кейін дежәне қант диабетімен байланысты емес.

Қорытынды. Осылайша, FTO генінің rs12149832 полиморфизмі кардиалды автономды нейропатияға бейімділікпен байланысты. Осы полиморфизмнің кардиалды нейропатиямен байланысын, май алмасуының көрсеткіштерімен байланысын зерттеуге бағытталған қосымша зерттеулер оның кардиалды автономды нейропатияның дамуына әсерін бағалауға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: кардиалды автономды нейропатия, FTO гені, май алмасуы, қазақ популяциясы

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Bekenova N.B., Aitkaliev A.D., Kassiyeva B.S., Vochshenkova T.A., Suleimenova A.B., Benberin V.V., Turgumbayeva Zh.K. The role of FTO gene polymorphism in cardiac autonomic neuropathy among individuals of kazakh population // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 54-61. doi 10.34689/SH.2024.26.4.007

Бекенова Н.Б., Айткалиев А.Д., Касиева Б.С., Вощенкова Т.А., Сулейменова А.Б., Бенберин В.В., Тургумбаева Ж.К. Роль полиморфизмов гена FTO при кардиальной автономной нейропатии среди лиц казахской популяции // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 54-61. doi 10.34689/SH.2024.26.4.007

Бекенова Н.Б., Айткалиев А.Д., Касиева Б.С., Вощенкова Т.А., Сулейменова А.Б., Бенберин В.В., Тургумбаева Ж.К. Қазақ полуляциясындағы адамдар арасындағы кардиалды автономды нейропатиядағы FTO генінің полиморфизмдерінің рөлі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 54-61. doi 10.34689/SH.2024.26.4.007

Introduction

Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a complication of diabetes mellitus (DM) that disrupts heart innervation and increases the risk of morbidity and mortality [1–3]. Although cardiac autonomic neuropathy is considered a complication of diabetes [4, 5], there is evidence that CAN can manifest even before the onset of diabetes, with prediabetes and metabolic syndrome being potential precursors [5].

Established risk factors for CAN include poor glycemic control and a combination of hypertension and obesity. The pathogenesis of cardiac autonomic neuropathy involves hyperglycemia, insulin deficiency, and lipid metabolism disorders [21], which subsequently affect nerve blood flow, leading to decreased cardiac conductivity. Axonal atrophy and demyelination of nerve fibers, resulting from reduced nerve blood flow, also contribute to decreased conductivity in the heart. Therefore, certain polymorphisms of functional significance in lipid metabolism, nerve fiber myelination, and insulin resistance are of interest.Among various genes, the fat mass and obesity (FTO) genestandsout as the gene with the strongest significant association with obesity across all populations. The FTO gene, encoding a nucleic acid demethylase, controls eating behaviour and energy expenditure(10).

Genotyping of 26 polymorphisms of the FTO gene in intron 1 showed an association with obesity for the following polymorphisms: rs9939609, rs8050136, rs1121980, rs1421085, rs17817449, and rs3751812(11). The polymorphism rs9930506 is the most studied polymorphism of the FTO gene, which shows a more significant association with obesity. Although it is associated with smaller phenotypic effects(12), the A allele of the rs9930506 polymorphism, even after adjusting for age and sex, was associated with obesity in the Spanish population ($p = 0.013$)(13).

The rs17817449 polymorphism is also located in the first intron of FTO, which is a region closely associated with obesity in humans (12, 14, 15). According to Price et al., the G allele of this polymorphism is a risk factor for extreme obesity in women from Spain (16). However, González JR et al. reported that the T allele was associated with severe obesity in people from Western Spain (17). At the same time, some authors argue that it is related to severe obesity in many populations (16, 18, 19).

The rs17817449 polymorphism has been associated not only with an increased body-mass index (BMI) but also with fasting insulin levels, particularly the G allele (20). Among the polymorphisms of the FTO gene, rs1121980 and rs11075995 are the least studied.

Studies conducted in the Roma population have revealed that FTO gene polymorphisms, including rs1121980, significantly impact obesity. Specifically, rs1121980 has been associated with waist circumference (21). Current research on the rs11075995 polymorphism has primarily focused on its associations with oncological diseases. Limited studies on its connection with metabolic disorders indicate that in pregnant women, the TT genotype of rs11075995 polymorphism reduced the risk of gestational diabetes even after adjustment in logistic regression (OR = 0.59, 95% CI: 0.35-0.89)(22).

Another polymorphism that caught our attention is rs12149832 of the FTO gene. As is known, most obesity loci were discovered using GWAS in individuals of European descent. Recent studies conducted in an Asian population among 62,245 participants from East Asia revealed a significant association of the rs12149832 polymorphism of the FTO gene ($p = 4.8\times10^{-22}$)(23). All the aforementioned polymorphisms were significantly associated with fat metabolism; however, they have not been studied in CAN(24).

Thus, the aim of the study is to investigate the relationship between FTO gene polymorphisms and cardiac autonomic neuropathy among individuals of Kazakh nationality.

Materials and methods

This research was designed as a case-control study involving 147 patients with CAN and 153 patients without CAN, irrespective of their diabetes status. All participants were of Kazakh nationality. Patient recruitment occurred in the therapeutic department of the Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan from September 2017 to August 2020.

Cases were continuously identified from the therapeutic department during the same timeframe, with a total hospital turnover of 25,454 patients at the beginning of the study in 2017. The control group comprised individuals who received routine health screenings at the same hospital and were verified as free from CAN.

Demographic information was collected from the participants' medical records. Blood samples were taken after fasting to measure levels of glucose, glycated hemoglobin, cholesterol, triglycerides, HDL, and LDL using standard laboratory techniques.

The diagnosis of CAN was based on Holter monitoring indicators. The 24-hour Holter monitoring was conducted with Switzerland's Medilog DARWIN ECG monitoring system. The following parameters were evaluated: SDNN, RMSSD, pNN50, HRV, HF, LF, and HF/LF. If three or more

parameters were outside the normal range, a diagnosis of cardiac autonomic neuropathy was made.

Blood samples were collected from the cubital vein in the procedural room after a 12-hour fasting period. Plasma was separated by centrifugation at 1000×g (4°C) for 10 minutes and stored at -30°C for subsequent biochemical analysis. The serum obtained after centrifugation was analyzed on the same day as the blood collection. Glucose, total cholesterol, triglycerides, HDL, and LDL levels were measured using the enzymatic method on the Architect 8000 automated biochemical analyzers manufactured by Abbott Laboratories, USA. Body Mass Index (BMI) was calculated by dividing weight in kilograms by the square of height in meters.

The inclusion criteria for the case group included a confirmed diagnosis of CAN, regardless of diabetes status, age 18 years or older, and Kazakh nationality. Exclusion criteria consisted of genetic disorders in medical history, hypothyroidism or hyperthyroidism, cardiac rhythm disturbances, LVAD placement within the previous three months, regular alcohol consumption exceeding 80 mg/day, anemia (Hb < 110), cancer, kidney disease, severe cardiovascular conditions, liver disease, and medications influencing heart rate, as well as pregnant or lactating women.

For the control group, inclusion criteria required the absence of a CAN diagnosis, age 18 years or older, and Kazakh nationality. The exclusion criteria mirrored those of the case group.

Genotyping

The genotyping used advanced OpenArray technology, which facilitates reactions in small volumes. Custom-designed Open Arrayslides, each containing 3,072 datapoints, wereutilized. Pre-extracted DNA samples were combined with there action mixturein a 384-well sample plate for genotyping. Each sample necessitated 3.0 µlof OppenArray Real-timemaster mix and 2.0µl of DNA sample with a concentration of 50 ng/µl. The total volume per well was 5µl, with each sample duplicated. After thorough mix in gand centrifugation, probes were designed using the Quant Studio OpenArray Accu Fill Plate Configurator, and dried assays were place dinspecific through-holes of the genotyping plates. These plate swere specially engineered to accommodate two allele-specific probes, a minor groove binder, and two PCR primers, ensuring precise and accurate genotyping calls. The OpenArray technology util izesnanoliter fluid icsand can be tail or ed with up to 3,072 through hole sinvarious configurations.

A plate set up file was gene rated to deline at the protocol for the applied samples, in corporating analysis details. This file was the nup load edin to the QuantStudio™ 12K Flex software for experiment generation and execution. The prepared chips were insert edin to the QuantStudio 12K Flex instrument using disposable genotyping blocks. Amplification reaction occurred through real-time PCR micro fluid ictechnology. There sultant data from the amplification reaction were analyzed using online tools provided by the ThermoFisher Cloudservice. The bioinformatics analysis outcomes facilitated the categorization of the studied genes as homozygotes for the major allele, homozygotes for the minor allele, or heterozygotes.

Statistical analysis

Quantitative data were presented as means (M+SD), medians, upper and lower quartiles and Me (Q 1, Q 3), and were used as continuous variables. The normality of data distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. A significance level of $p<0.05$ was considered for determining statistically significant differences. Qualitative data were presented as frequencies and proportions. Variables were dichotomized: gender (male/female) and presence of outcome or feature (yes/no).

Allele and genotype frequencies of FTO gene polymorphisms between groups were compare dusing Pearson'schi-square test and odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). Comparisons were first made among 147 patients with CAN and 153 patients without CAN regardless of the presence of diabetes. Then, only patients with diabetes were selected for analysis from this sample, and each group was further divided into subgroups: patients with CAN (n=67) and patients without CAN (n=72). Similarly, patients without diabetes were also divided into 2 subgroups: patients with CAN without diabetes (n=80) and patients without CAN and diabetes (n=81). Comparisons of genotype and allele frequencies were tested for compliance with Hardy-Weinberg equilibrium. Statisticalcal culations were initially performed using a calculator for genetic calculations using the GenExpert program. Further calculations were carried out using binary logistic regression to assess the influence of other risk factors for CAN (age, gender, total cholesterol, BMI, triglycerides, HDL, LDL, glucose). Quantitative data were analyzed using the non-parametric Mann-Whitney test for independent groups. Data analysis was conducted using the statistical software SPSS 26.0.

Ethics

The study was conducted in accordance with ethical standards and was approved by the Local Commission on Bioethics at the Hospital, with permission documented as No. 5 on September 27, 2017. All medical procedures and tests were carried out following the Hospital's established standard operating procedures. Before participating, all individuals voluntarily agreed to take part in the study and provided informed consent by signing the required forms.

Results

Comparison of Lipid Metabolism and Glucose Indicators in Different Groups of Patients Depending on the Presence of CAN

The average age of patients with CAN was slightly higher compared to patients without cardiac neuropathy. Among patients with CAN, males predominated. However, there were no statistically significant differences in age and gender between the groups, as seen in Table 1. Age and gender also did not affect the risk of CAN in any of the groups in the logistic regression analysis. The data is illustrated in Table 2.

When comparing BMI, glucose, triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), and low-density lipoprotein (LDL) in the overall sample of patients (both with and without diabetes), no significant differences were found between participants (Table 1).

However, logistic regression analysis revealed that the total cholesterol levels increase was associated with a higher likelihood of CAN development.

Table 1.

Clinical and demographic parameters of patients.

	General cohort			Patients with DM2			Patients without DM2		
	Case (n=147)	Control (n=153)	p	Case (n=67)	Control (n=72)	p	Case (n=80)	Control (n=81)	p
Age	56(48-60)	55(46-60)	0.44[a]	59(49-63)	58(52-63)	0.63[a]	54(44-58)	51(44-56.5)	0.08[a]
Male	88 (59.5%)	89 (58.2%)	0.82[a]	46 (68.7%)	51 (70.8%)	0.78[a]	41 (51.3%)	38 (46.9%)	0.21[a]
Female	60 (40.5%)	64 (41.8%)		21 (31.3%)	21 (29.2%)		39 (48.7%)	43 (53.1%)	
BMI,kg/ m^2(Q1,Q3)	30, 8 (28.0;36.1)	30.1 (27.2;35.1)	0.27[b]	30.49 (27.1;33.6)	29.28 (27.2;32.1)	0.21[b]	30, 0 (27.5;33.6)	28.7 (26.1;31.5)	0.07[b]
Glucose (mmol/L)	6.21 (5.3;9.4)	5.96 (5.1;8.2)	0.51[b]	8.59 (6.67;11.06)	8.39 (6.92;11.98)	0.50[b]	5.47 (5.1;5.98)	5.25 (4.9;5.6)	0.01[b]
TG (mmol/L)	1.66 (1.18; 2.97)	1.73 (1.12; 2.94)	0.83[b]	1.92 (1.34; 2.96)	1.93 (1.38;2.74)	0.86[b]	1.34 (1.06; 1.95)	1.73 (0.87; 1.89)	0.38[b]
Total cholesterol	5.60 (4.72-6.33)	5.38 (4.68-6.04)	0.06[b]	5.59 (4.68-6.37)	5.26 (4.44-5.93)	0.03[b]	5.78 (4.91-6.50)	5.38 (4.77-6.04)	0.05[b]
Low-density lipoprotein (LDL)	3.49 (2.76-4.45)	3.56 (2.72-4.47)	0.88[b]	2.86 (2.33-3.58)	3.21 (2.53-4.08)	0.09[b]	3.62 (2.96-4.21)	3.43 (2.77-4.01)	0.14[b]
High-density lipoprotein (HDL)	1.17 (0.98-1.45)	1.24 (1.07-1.53)	0.13[b]	1.07 (0.95-1.27)	1.13 (1.03-1.29)	0.11[b]	1.18 (0.98-1.45)	1.25 (1.06-1.55)	0.15[b]

a - *comparisons were made using the Chi-square test*

b - *Mann - Whitney U-test was usedto compare mean values*

Other factors did not influence the risk of developing cardiac neuropathy as illustrated in Table 2.

When comparing parameters in the group of patients with diabetes, differences were only found in the total cholesterol level. Total cholesterol in the group of patients with diabetes and CAN was higher than in the group of patients with diabetes but without CAN. Other parameters did not significantly differ between patients with CAN and those without. However, binary logistic regression revealed no statistically significant association between CAN, total cholesterol, and other factors (Tables 1 and 2).

As for the parameters in the group of patients without diabetes, despite glucose and total cholesterol levels being within normal ranges, they were statistically significantly higher in the group of patients with CAN compared to those without. No significant differences were found between the groups regarding BMI, triglycerides, HDL, and LDL. Binary logistic regression showed no statistically significant association between factors and CAN (Tables 1 and 2).

Table 2.

Relationship between the clinical and demographic factors and CAN in binary logistic regression.

	General cohort		Patients with DM2		Patients without DM2	
	OR(95% CI)	p	OR(95% CI)	p	OR(95%CI)	p
Age	1.00(0.98-1.03)	0.68	0.99(0.97-1.04)	0.95	1.05(0.99-1.10)	0.07
Gender	1.00(0.62-1.65)	0.97	1.83(0.76-4.39)	0.18	0.88(0.43-1.80)	0.73
BMI,kg/ m^2(Q1, Q 3)	1.05(0.99-1.10)	0.06	1.04(0.96-1.13)	0.33	1.05(0.96-1.14)	0.12
Glucose (mmol/L)	0.98(0.91-1.05)	0.53	-	-	-	-
TG (mmol/L)	0.92(0.80-1.06)	0.26	1.14(0.92-1.42)	0.23	0.96(0.67-1.38)	0.83
Total cholesterol	1.45(1.12-1.89)	0.005	0.65(0.42-1.01)	0.06	1.24(0.71-2.16)	0.45
Low-density lipoprotein (LDL)	0.83(0.62-1.11)	0.21	1.07(0.65-1.75)	0.79	1.16(0.65-2.08)	0.62
High-density lipoprotein (HDL)	0.47(0.20-1.13)	0.09	0.31(0.05-1.78)	0.19	0.41(0.12-1.40)	0.16

Distribution of alleles and genotypes in Hardy-Weinberg equilibrium

The allele and genotype distributions were in Hardy-Weinberg equilibrium (p=0.003) for most polymorphisms except for rs17817449 in the FTO gene for patients with CAN (n=147). Similarly, this polymorphism did not adhere to Hardy-Weinberg equilibrium in the sample of patients without diabetes with or without CAN (p=0.006 and p=0.03, respectively). The adherence to Hardy-Weinberg equilibrium was observedin the other groups and for the other polymorphisms.

Association of FTO gene polymorphisms with CAN among patients with and without diabetes (overall group).

Preliminary genetic analysis revealed that out of the 5 FTO gene polymorphisms, only the rs12149832 polymorphism was associated with CAN (Table 3).

However, logistic regression analysis did not show an association between this polymorphism and CAN (both before and after correction for age, gender, total cholesterol, BMI, triglycerides, HDL, LDL, and glucose levels) (p=0.49 and p=0.53) as seen in Table 4.

Association of FTO gene polymorphisms with cardiac autonomic neuropathy among patients with diabetes.

None of the FTO gene polymorphisms were associated with CAN in this samplein the preliminary analysis. Additionally, binary logistic regression results did not reveal any associations with rs12149832 (Tables 3 and 4).

Table 3.

Relationship between the SNPs and CAN in preliminary genetic analysis.

Polymorphisms	Alleles / Genotypes	General cohort		Patients with DM2		Patients without DM2	
		OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
FTO							
rs12149832	G	0.57(0.41-0.80)	0.003	0.98(0.60-1.61)	0.94	0.49(0.31-0.79)	0.003
	A	1.76(1.25-2.46)		1.02(0.62-1.68)		2.03(1.27-3.25)	
	GG	0.57(0.29-1.11)	0.008	0.95(0.34-2.62)	0.99	0.53(0.21-1.35)	0.008
	GA	0.61(0.38-0.96)		1.01(0.52-1.98)		0.49(0.26-0.94)	
	AA	2.21(1.38-3.52)		1.01(0.52-1.98)		2.71(1.43-5.13)	
rs17817449	G	0.69(0.36-1.31)	0.22	1.08(0.21-5.43)	0.93	0.64(0.32-1.32)	0.22
	T	1.45(0.77-2.74)		0.93(0.18-4.68)		1.55(0.76-3.17)	
	GG	0.86(0.26-2.89)	0.41	0.35(0.01-8.82)	0.35	1.01(0.28-3.64)	0.41
	GT	0.54(0.21-1.39)		3.33(0.34-32.81)		0.33(0.10-1.10)	
	TT	1.60(0.75-3.42)		0.61(0.10-3.77)		1.94(0.80-4.70)	
rs1121980	A	0.93(0.65-1.32)	0.5	1.04(0.63-1.72)	0.88	0.84(0.57-1.51)	0.5
	G	1.07(0.76-1.53)		0.96(0.58-1.60)		1.19(0.73-1.94)	
	AA	0.79(0.38-1.65)	0.82	0.79(0.26-2.40)	0.76	0.79(0.29-2.11)	0.82
	AG	1.07(0.67-1.70)		1.28(0.65-2.50)		0.91(0.47-1.76)	
	GG	1.03(0.65-1.62)		0.86(0.44-1.67)		1.20(0.64-2.21)	
rs11075995	A	1.04(0.73-1.48)	0.77	1.19(0.71-1.98)	0.51	0.93(0.73-1.48)	0.77
	T	0.96(0.68-1.36)		0.84(0.50-1.41)		1.08(0.66-1.74)	
	AA	1.36(0.60-3.10)	0.76	1.56(0.47-5.19)	0.74	1.20(0.38-3.74)	0.76
	AT	0.89(0.56-1.40)		1.01(0.52-1.98)		0.79(0.42-1.48)	
	TT	1.03(0.65-1.61)		0.86(0.44-1.68)		1.19(0.64-2.21)	
rs9939609	T	0.91(0.63-1.30)	0.18	1.19(0.71-2.00)	0.52	0.71(0.43-1.17)	0.18
	A	1.10(0.77-1.58)		0.84(0.50-1.42)		1.42(0.85-2.35)	
	TT	1.13(0.51-2.50)	0.2	1.26(0.43-3.68)	0.83	1.01(0.31-3.29)	0.2
	TA	0.77(0.48-1.24)		1.12(0.56-2.24)		0.56(0.29-1.07)	
	AA	1.22(0.77-1.92)		0.82(0.42-1.61)		1.72(0.91-3.22)	

Table 4.

Relationship between the SNPs and CAN under multiple models of inheritance.

	Crudeanalysis		**Adjusted***	
Genotypes	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	p
General cohort				
rs12149832				
GG	1	0.49	1	0.53
GA	0.87(0.40-1.88)	0.73	0.89(0.40-2.01)	0.79
AA	1.17 (0.55-2.49)	0.68	1.20(0.55-2.63)	0.65
Patients with DM2				
rs12149832				
GG	1	0.26	1	0.30
GA	1.30(0.48-3.59)	0.60	1.61(0.55-4.74)	0.39
AA	2.12(0.75-5.97)	0.15	2.35(0.77-7.16)	0.13
Patients without DM2				
rs12149832				
GG	1	0.01	1	0.01
GA	1.14(0.42-3.09)	0.80	1.24(0.42-3.64)	0.70
AA	2.98(1.11-8.03)	0.03	3.66(1.24-10.77)	0.02

**adjusted for age, gender, BMI, glucose, TG, total cholesterol, LDL, HDL.*

Association of FTO gene polymorphisms with cardiac autonomic neuropathy among patients without diabetes.

As seen in Table 3, only the rs12149832 polymorphism was associated with CAN during the analysis of FTO gene polymorphisms among patients without diabetes. Further analysis of rs12149832 in logistic regression revealed that the AA genotype increases the risk of developing CAN by nearly 3 times (2.98 (1.11-8.03), p=0.03). After correction for other factors, the risk of development was 3.66 (3.66 (1.24-10.77), p=0.02). The data is shown in Table 4.

Discussion

Thus, risk factors for the development of cardiac autonomic neuropathy in the absence of diabetes may include the rs12149832 polymorphism in the FTO gene (with the AA genotype increasing the risk by nearly 3 times), while an increase in total cholesterol levels elevates the risk of neuropathy regardless of diabetes.

The rs12149832 polymorphism is one of the most well-studied polymorphisms of the FTO gene (36). According to the results, the AA genotype increases the risk of developing CAN in patients without diabetes. However, in our previous studies, it was found to increase the risk of CAN in both diabetic and non-diabetic patients(37).It is known that variations in the FTO gene are associated with obesity phenotypes in many European and some Asian populations, and an increased BMI is closely linked to CAN according to some data(38). However, no significant differences in BMI were found between the groups in our study. Nonetheless, a certain trend can still be observed, with BMI values in patients with CAN to the first degree of obesity. Perhaps further studies with a larger sample size will allow us to identify the association of genetic mutations in the FTO gene with cardiovascular autonomic neuropathy, mediated through obesity.

Among the limitations of our study, the small sample size stands out as the primary one. A larger sample size might have allowed us to identify the association of polymorphisms with cardiac neuropathy in patients with diabetes. Secondly, we did not assess the influence of FTO gene polymorphisms on the level of lipid metabolism indicators. Studying the impact of gene mutations on protein production would expand our understanding of the pathogenetic significance of the APOE gene in the development of cardiac neuropathy. Additionally, the patient set was recruited only within one hospital, which does not allow us to extrapolate our results to the entire population, that is, to the entire Kazakh population.

Among the advantages of our study is the first attempt to explore genetic markers of cardiac autonomic neuropathy in individuals of Kazakh nationality, and predisposition and resistance factors to neuropathy based on gene polymorphisms were identified.

Thus, despite CAN being considered a complication of diabetes, in our study, it was diagnosed even in patients without diabetes. However, we cannot assert that these patients have no risk of developing diabetes. We can only speculate that CAN may develop long before the diagnosis of diabetes. Therefore, further observations in cohort studies are necessary. Nonetheless, we have identified some patterns that may play an important role in the pathogenesis of CAN. For example, in the development of CAN both in the context of diabetes and in its absence, a phenotypic factor (elevated cholesterol levels) may be involved. In contrast, in patients without diabetes, the risk of developing CAN was associated with a genetic factor.

These conclusions necessitate conducting further research to identify early and late markers of cardiac autonomic neuropathy.

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

Funding: *Funds for research were provided by grant financing "Study of associations of some genotypes with cardiovascular form of diabetic neuropathy in the Kazakh population" (Grant No. AR 14871525).*

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

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

Literature:

1. *Barseem N.F., El Ella S.S.A., Tawfik M.A., El-Nehrawy R.R.* The potential implication of FTO rs17817449 gene polymorphism on BMI mediated risk for type2 diabetes among obese Egyptian children and adolescents. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2019, 19(5), 697-704.

2. *Bekenova N., Sibagatova A., Aitkaliyev A., Vochshenkova T., Kassiyeva B., Benberin V.* Genetic markers of cardiac autonomic neuropathy in the Kazakh population. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2024, 24(1), 1-11.

3. *Callaghan B.C., Gallagher G., Fridman V., Feldman, E.L.* Diabetic neuropathy: what does the future hold?. *Diabetologia*, 2020, 63, 891-897.

4. Dina C., Meyre D., Gallina S., Durand E., Körner A., Jacobson P. et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature genetics.* 2007, 39(6), 724-726.

5. *Eid S., Sas K. M., Abcouwer S. F., Feldman E. L., Gardner T. W., Pennathur S., & Fort P.* E. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia*, 2019, 62, 1539-1549.

6. *Eleftheriadou A., Williams S., Nevitt S., Brown E., Roylance R., Wilding J.P.H. et al.* The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia.* 2021, 64(2), 288-303.

7. *Elliott K.S., Chapman K., Day-Williams A., Panoutsopoulou K., Southam L., Lindgren C.M. et al.* Evaluation of the genetic overlap between osteoarthritis with body mass index and height using genome-wide association scan data. *Annals of the rheumatic diseases.* 2013, 72(6), 935-41.

8. *Fonseca A.C., Marchesini B., Zembrzuski V.M., Voigt D.D., Ramos V.G., Carneiro J.R.I. et al.* Genetic variants in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confer risk for extreme obesity and modulate adiposity in a Brazilian population. *Genetics and Molecular Biology*. 2020, 43(1), 1-10.

9. *Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M. et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007, 316(5826), 889-94.

10. *Gerken T., Girard C.A., Tung Y.-C.L., Webby C.J., Saudek V., Hewitson K.S., et al.* The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*. 2007, 318(5855), 1469-1472.

11. González J.R., González-Carpio M., Hernández-Sáez R., Vargas V.S, Hidalgo GT, Rubio-Rodrigo M, et al. FTO risk haplotype among early onset and severe obesity cases in a population of western Spain. *Obesity*. 2012, 20(4), 909-915.

12. *Hotta K., Nakata Y., Matsuo T., Kamohara S., Kotani K., Komatsu R., et al.* Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet.* 2008., 53(6), 546-53.

13. *Llanaj E, Pikó P, Nagy K, Rácz G, János S, Kósa Z, et al*. Applicability of obesity-related SNPs and their effect size measures defined on populations with European

ancestry for genetic risk estimation among Roma. *Genes (Basel)*. 2020, 11(5), 1-10.

14. *Okada Y., Kubo M., Ohmiya H., Takahashi A., Kumasaka N., Hosono N., et al.* Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in east Asian populations. *Nature genetics.* 2012;44(3):302-6.

15. *Price R.A., Li W-D., Zhao H.* FTO gene SNPs associated with extreme obesity in cases, controls and extremely discordant sister pairs. *BMC Med Genet.* 2008, 9, 1-5.

16. Scuteri A., Sanna S., Chen W-M., Uda M., Albai G., Strait J, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet.* 2007, 3(7), 1-10.

17. *Spallone V., Ziegler D., Freeman R., Bernardi L., Frontoni S., Pop-Busui R., et al.* Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011, 27(7), 639-653.

18. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J.* 2019, 43(1), 3-30.

19. *Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P., et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010, 33(10), 2285-2293.

20. Villalobos-Comparán M., Flores-Dorantes M.T., Villarreal-Molina M.T., Rodríguez-Cruz M., García-Ulloa A.C., Robles L., et al. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity.* 2008, 16(10), 2296-2301.

21. *Vinik A.I., Ziegler D.* Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation.* 2007, 115(3), 387-397.

22. Wing M., Ziegler J., Langefeld C., Roh B., Palmer N, Mayer-Davis E. et al. Analysis of FTO gene variants with obesity and glucose homeostasis measures in the multiethnic Insulin Resistance Atherosclerosis Study cohort. *International journal of obesity.* 2011, 35(9), 1173-1182.

23. *Yang F., Han T., Du W., Zhao F., Wang Y., Feng Y., et al.* Association of fat mass and obesity associated gene polymorphism with the risk of gestational diabetes. *Zhonghua liu Xing Bing xue za zhi= Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi.* 2020, 41(7), 1097-1102.

24. *Zabena C., González-Sánchez J.L., Martínez-Larrad M.T., Torres-García A., Alvarez-Fernández-Represa J., Corbatón-Anchuelo A. et al.* The FTO obesity gene. Genotyping and gene expression analysis in morbidly obese patients. *Obesity Surgery*. 2009, 19, 87-95.

25. *Ziegler D., Voss A., Rathmann W., Strom A., Perz S., Roden M. et al.* Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia.* 2015, 58, 1118-1128.

Information about the authors:

Nazira Bekenova - PhD, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration, Mangilik El, 80, Astana, Republic of Kazakhstan. E-mail: nazira.bekenova@mail.ru, +7 705 101 17 09

Alisher Aitkaliev – Master of biotechnology, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration, Mangilik El, 80, Astana, Republic of Kazakhstan. aitkaliyev1998@gmail.com, + 7 778 296 84 05.

Balzhan Kassiyeva – Master of medical sciences, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration, Mangilik El, 80, Astana, Republic of Kazakhstan. E-mail: kasolsek@mail.ru, +7 701 39088 14

Tamara Vochshenkova - Master of medical sciences, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration, Mangilik El, 80, Astana, Republic of Kazakhstan. E-mail: av_tamara@mail.ru, +7 701 514 02 10

Akmaral Suleimenova - Master of medical sciences, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration, Mangilik El, 80, Astana, Republic of Kazakhstan. E-mail: sul.ali001@gmail.com, +7 700 303 77 03

Valryi Benberin – MD, MDSc and Professor, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration, Mangilik El, 80, Astana, Republic of Kazakhstan.

Zhanatgul Turgumbayeva – MD, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration, Mangilik El, 80, Astana, Republic of Kazakhstan.

Corresponding author:

Bekenova Nazira, PhD, Gerontology Center, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan

Address: Republic of Kazakhstan, Mangilik El, 80, Astana city

E-mail: nazira.bekenova@mail.ru

Phone: +7 705 101 17 09

Received: 10 May 2024 / Accepted: 01 August 2024 / Published online: 30 August 2024
DOI 10.34689/SH.2024.26.4.008
UDC 61.614.1

THE ANALYSIS OF 2002-2024 DEATH CAUSES IN INDIVIDUALS EXPOSED TO PROLONGED IONIZING RADIATION

Kazbek N. Apsalikov[1], https://orcid.org/0000-0001-5759-96325
Meruyert M. Massabayeva[2], https://orcid.org/0000-0001-8240-361X
Alexandra V. Lipikhina[1], https://orcid.org/0000-0001-6980-999X
Alik M. Tokanov[1], https://orcid.org/0000-0001-6306-8625
Yuliya Y. Brait[1], https://orcid.org/0000-0001-8988-732X
Faina V. Konovalova[1], https://orcid.org/0000-0001-6304-6047
Almagul E. Mansarina[1], https://orcid.org/0000-0003-1959-3224

[1] Research Institute of Radiation Medicine and Ecology, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;
[2] Center of Scientific Research Laboratory, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

Abstract

The study is **aimed** to analyze the death causes of the population exposed to prolonged ionized radiation due to living near the Semipalatinsk nuclear test site.

Materials and methods of the study. The initial information for creating the cohort was the data of the study implemented in 1998-2002 with 3539 randomly selected individuals affected by the Semipalatinsk Nuclear Test Site. For each cohort member having the vital status "Dead" the date and cause of the death are verified.

Results. The studied cohort included 50.6% men and 49.4% women. The main causes of death of residents of villages exposed to prolonged exposure to ionizing radiation were diseases of the circulatory system - 54.7%; neoplasms - 20.7%; respiratory diseases - 7.1%. Life expectancy was higher in women than in men, however, did not differ depending on nationality, and differed statistically significantly depending on the area of residence. The frequency of circulatory system diseases as a cause of death was higher in residents of areas with extreme, maximum and increased radiation risk compared to residents of areas of minimum radiation risk.

Our research demonstrates the need of further study of the correlation of mortality and diseases of circulation system and cancer and prolonged exposure to radiation as a result of living near Semipalatinsk Nuclear Test Site.

Key words: *Semipalatinsk nuclear test site, areas of radiation risk, mortality, death causes.*

Резюме

АНАЛИЗ ПРИЧИН СМЕРТИ ЗА 2002-2024 гг. У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОЛОНГИРОВАННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ

Казбек Н. Апсаликов[1], https://orcid.org/0000-0001-5759-96325
Меруерт М. Масабаева[2], https://orcid.org/0000-0001-8240-361X
Александра В. Липихина[1], https://orcid.org/0000-0001-6980-999X
Алик М. Токанов[1], https://orcid.org/0000-0001-6306-8625
Юлия Ю. Браит[1], https://orcid.org/0000-0001-8988-732X
Фаина В. Коновалова[1], https://orcid.org/0000-0001-6304-6047
Алмагуль Е. Мансарина[1], https://orcid.org/0000-0003-1959-3224

[1] Научно-исследовательский институт радиационной медицины и экологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;
[2] Центр научно-исследовательской лаборатории НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Цель. Настоящее исследование направлено на анализ причин смерти населения, подвергшегося пролонгированному воздействию ионизирующего излучения вследствие проживания вблизи Семипалатинского испытательного ядерного полигона.

Материалы и методы исследования. Исходной информацией для формирования когорты послужили данные исследования, проведенного в 1998-2002 гг., где приняло участие 3539 лиц, выбранных методом «случайного

отбора», из числа случайно отобранных лиц, пострадавших в результате деятельности СИЯП. Для каждого члена когорты, имеющего жизненный статус «Умер», верифицирована дата и причина смерти.

Результаты. Исследуемая когорта на 50,6% состоит из мужчин и 49,4% из женщин. Основными причинами смерти жителей сел, подвергшихся пролонгированному воздействию ионизирующего излучения можно отнести болезни системы кровообращения – 54,7%; новообразования – 20,7%; болезни органов дыхания – 7,1%.; Исследуемая когорта на 50,6% состоит из мужчин и 49,4% из женщин. Продолжительность жизни была выше у женщин, чем у мужчин, не отличалась в зависимости от национальной принадлежности, и статистически значимо различалась у лиц, в зависимости от зоны проживания. Частота болезней системы кровообращения, как причина смерти, значительно выше у лиц, проживавших в районах с чрезвычайным, максимальным и повышенным радиационным риском (p = 0,02) в сравнении с лицами, проживавшими в зоне минимального радиационного риска.

Вывод. Наше исследование показывает необходимость дальнейшего изучения связи между смертностью от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований с длительным воздействием радиации в результате проживания вблизи Семипалатинского ядерного полигона.

Ключевые слова: *Семипалатинский испытательный ядерный полигон, зоны радиационного риска, смертность, причины смерти.*

Түйіндеме

ИОНДАУШЫ СӘУЛЕЛЕРДІҢ ҰЗАҚ ӘСЕРІНЕН ҰШЫРАҒАН АДАМДАРДЫҢ, 2002-2024 жж ӨЛУ СЕБЕПТЕРІҢ ТАЛДАУЫ

Қазбек Н. Апсаликов[1], https://orcid.org/0000-0001-5759-96325
Меруерт М. Масабаева[2], https://orcid.org/0000-0001-8240-361X
Александра В. Липихина[1], https://orcid.org/0000-0001-6980-999X
Алик М. Токанов[1], https://orcid.org/0000-0001-6306-8625
Юлия Ю. Браит[1], https://orcid.org/0000-0001-8988-732X
Фаина В. Коновалова[1], https://orcid.org/0000-0001-6304-6047
Алмагуль Е. Мансарина[1], https://orcid.org/0000-0003-1959-3224

[1] Радиациялық медицина және Экология Ғылыми Зерттеу Институты КеАҚ «Семей медицина университет» Семей қ., Казахстан Республикасы;
[2] Ғылыми-зерттеу зертханасының орталығы КеАҚ «Семей медицина университет» Семей қ., Казахстан Республикасы;

Бұл зерттеу халықтың өлімінің себептерін талдауға бағытталған, Семей ядролық сынақ полигонының жанында тұрып иондаушы сәулеленудің ұзақ әсер етуіне ұшырағандар.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Когортты қалыптастыру үшін бастапқы ақпарат 1998-2002 жылдары жүргізілген зерттеу деректері болды, онда "кездейсоқ іріктеу" әдісімен таңдалған 3539 адам СИЯП қызметінің нәтижесінде зардап шеккен кездейсоқ таңдалған адамдар арасынан қатысты. "Қайтыс болған" өмірлік мәртебесі бар когорттың әрбір мүшесі үшін өлімнің күні мен себебі тексеріледі.

Нәтижелер. Зерттелетін когорт 50,6% ер адамдар мен 49,4% әйел адамдар болды. Иондаушы сәулеленудің ұзақ әсеріне ұшыраған ауыл тұрғындарының өлімінің негізгі себептеріне қан айналымы жүйесінің аурулары – 54,7%; ісіктер– 20,7%; тыныс алу органдарының аурулары – 7,1%.; Зерттелетін когорт 50,6% еркектерден және 49,4% әйелдерден тұрды. Әйелдердің өмір сүру ұзақтығы жоғары болды, ұлттық тиесілілігі ерекшеленбеді және тұрғылықты жеріне байланысты адамдар арасында статистикалық тұрғыдан айтарлықтай өзгерді. Өлімнің себебі ретінде қан айналымы жүйесі ауруларының жиілігі ең төменгі радиациялық тәуекел аймағында тұратын адамдармен салыстырғанда Төтенше, ең жоғары және жоғары радиациялық тәуекелі бар аудандарда (p = 0,02) тұратын халықта айтарлықтай жоғары болды.

Қорытынды. Біздің зерттеуіміз Семей ядролық полигонының маңында тұру нәтижесінде радиацияның ұзақ әсер етуімен қан айналымы жүйесі ауруларынан болатын өлім-жітім мен қатерлі ісіктер арасындағы байланысты одан әрі зерделеу қажеттігін көрсетеді.

Т сөздер: *Семей ядролық сынақ полигоны, радиациялық қауіп аймақтар, өлім, өлім себептері.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Apsalikov K., Massabayeva M., Lipikhina A., Tokanova A., Brayt Y., Konovalova F., Mansarina A. The Analysis of 2002-2024 Death Causes in Individuals Exposed to Prolonged Ionizing Radiation // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 62-69. doi 10.34689/SH.2024.26.4.008

Апсаликов Қ.Н., Масабаева М.М., Липихина А.В., Токанов А.М., Браит Ю.Ю., Коновалова Ф.В., Мансарина А.Е. Анализ причин смерти за 2002-2024 гг. у лиц, подвергшихся пролонгированному воздействию ионизирующей радиации // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 62-69. doi 10.34689/SH.2024.26.4.008

Апсаликов Қ.Н., Масабаева М.М., Липихина А.В., Токанов А.М., Браит Ю.Ю., Коновалова Ф.В., Мансарина А.Е. Иондаушы сәулелердің ұзақ әсерінен ұшыраған адамдардың, 2002-2024 жж өлу себептерің талдауы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 62-69. doi 10.34689/SH.2024.26.4.008

Introduction

The radiation legacy of the Semipalatinsk Nuclear Test Site (SNTS) is not only the residual radioactive contamination of its test sites and environmental objects, but also the consequences of exposure of the population living in the areas of radioactive fallout. The territory of the SNTS partially takes the area of Abay, East Kazakhstan, Pavlodar and Karaganda regions of the Republic of Kazakhstan. The total area is 18500 square kilometers, the perimeter is about 600 km. From 1949 to 1963 (the main dose-forming period), 118 atmospheric nuclear tests were conducted at the SNTS: 25 - nuclear tests in the form of ground nuclear explosions, 5 – prepared, but unperformed ground nuclear explosions; 88 - air nuclear explosions.

The amounts and manifestations of the remote effects of ionizing radiation depend both on the dose and nature of irradiation and on the sensitivity of tissues, organs and organ systems to the effects of ionizing radiation. It is known that tissues, organs and organ systems that are more sensitive to radiation realize the effects of irradiation earlier. However, recovery of disordered functions cannot be determined by the same correlation, especially in cases when irradiation is repeated, when acute irradiation is combined with chronic irradiation [1-2,4].

A number of research studies carried out at the Research Institute of Radiation Medicine and Ecology, as well as scientific publications by domestic and foreign scientists based on the results of scientific research in the field of radiation medicine [6,9,7,5,8] are devoted to the issues of medical consequences for the population exposed to excessive ionizing radiation.

The analysis of the nature of changes in mortality rates allowed to record their significant excess among the main groups compared to the control groups, both in terms of total mortality rates and individual classes of diseases as causes of death. The average annual rate of total mortality among the exposed population at a dose of 20 centi-Sievert and more was significantly higher than in the control group and ranged from 1915.6-1938.4 cases per 100,000 population, while in the control group it was 1109.2-1902.7 cases. The average annual relative risk was 1.74. The highest radiogenic risks are registered for cancer (1.87), diseases of the circulatory system (1.86) and diseases of the respiratory system (1.93). Lung and bronchial cancer (27.6%), breast cancer in women (20.5%), cancer of the gastrointestinal tract (15.2%), cancer of the eye, brain (8.2%), lymphoid and hematopoietic tissues (9.5%) prevailed in the structure of cancer mortality of individuals exposed to radiation. The share and level of mortality rates from cancer (except for cancer of gastrointestinal tract organs) were significantly higher by 1.7-2.3 times among the exposed population compared to the control group. The obtained results indicated a significant excess of mortality rates from circulatory system diseases in the main group and the comparison group, both for the total index and for individual classes of the most frequently registered diseases as causes of death [8-9,11]. These data indicate that even 50 years after the beginning of irradiation in persons with the established level of effective equivalent dose of 20 centi-Sievert and higher there is no decrease in radiation effects of ionizing radiation due to natural temporary dose reduction. The presence of effects in the form of non-cancer diseases in groups of offspring born from irradiated parents has also been shown, which, in turn, requires appropriate evidence (indication of pathogenetic mechanisms) of the possibility of inheritance of stochastic effects of ionizing radiation of parents by their offspring [12,13].

Thus, a limited literature sources on main causes of death of population overexposed to ionized radiation is available. Therefore, the assessment of causes of death among individuals exposed to prolonged radiation as a result of living near the Semipalatinsk nuclear test site is of interest to the scientific community and practical health care.

Purpose of the study. Assessment of the death causes in residents of villages exposed to prolonged ionized radiation due to living near Semipalatinsk Nuclear Test Site.

Materials and methods of the study

The initial information for the creating of the study cohort was based on the data of the project implemented in 1998-2002 to study the state of the thyroid gland in residents living in the territories exposed to prolonged exposure to ionizing radiation as a result of living near Semipalatinsk Nuclear Test Site [14]. A total of 3539 people were included in the study. In 1998, 3009 people living in the territories of Abay (Karaul and Sarzhal villages), Beskaragay (Beskaragai, Dolon and Kanonerka villages), Borodulikha (Korosteli and Novopokrovka villages) districts and on the territory of Semey municipal administration (Kainar village) were examined. From 1999 to 2002, 530 people living in the territories of Abay (Sarzhal village), Beskaragay (Dolon village), Kokpekty (Kokpekty village) districts and on the territory of Semey municipal administration (Kainar and Socialistik villages, Semey city) were examined. Division by areas of radiation risk was performed according to the law of the Republic of Kazakhstan dated December 18, 1992 N 1787-XII “On social protection of citizens affected by nuclear tests at the Semipalatinsk nuclear test site”.

At the first stage of creating the study cohort, cohort members were randomly selected from the State Scientific Automated Medical Register (SSAMR) of people affected by Semipalatinsk nuclear test site.

The registry contains information on each study participant including passport data, radiation route, vital status, education, job, availability and numbers of official documents, as well as medical information and, in case of death, the cause of death. Each participant included in the registry is assigned an individual number allowing access to all information available.

The selection of the cohort for studying the causes of death of residents of villages exposed to prolonged ionizing radiation as a result of living near Semipalatinsk Nuclear Test Site was based on the data for 1998-2002. General information was used as input parameters: surname (in rare cases first name); date of birth; sex; place where the study was conducted; the most radioactively contaminated place of residence (in all cases coincides with the place of the study).

When the identification of persons who underwent the study in 1998-2002 was carried out using the SSAMR database, 299 duplicate records (4 for 1998 and 295 for 1999-2002) were found out of 3539 persons. Thus, at the cohort

creation stage of this study, the final number of individuals totaled 3,240, of which those with a vital status of “Dead” totaled 1,945. For each member of the cohort with a “Dead” vital status, the date and cause of death was verified.

For confidentiality purposes, each cohort member is assigned a unique identification number that corresponds to the registration card number of a person exposed to radiation as a result of Semipalatinsk Nuclear Test Site activities in the SSAMR database.

Informing the study participants on the aims and tasks of the questionnaire and data collection, as well as their rights during study participation were signed by each participant of the project “Study Participant Information Sheet” and “Informed Consent on Study Participation” during individual survey of cohort members (1998-2002).

Statistical analysis was implemented using SPSS version 20 (IBM Corp.) and SNPStat version 2.2.1. All variables were tested for normality of distribution by the Kolmogorov-Smirnov statistical criterion. The nonparametric Kraskell-Wallace H-criterion was used for more than two groups.

Results

The total number of study cohort in the period 1998-2002 amounted to 3240 people. The largest number of study participants lived in the territory of the area of maximum radiation risk - 2390, which is 67.6% of the total number of those studied (Beskaragay, Kanonerka, Karaul, Novopokrovka and Socialistik villages). In the territory of extreme radiation risk 595 people (16.8% of the total number of surveys) were sampled (Dolon village and Sarzhal village), in the territory of increased radiation risk - 471 (13.3%) (Korosteli and Semey villages), and in the territory of minimal radiation risk - 83 people (2.3%) (Kokpekty village).

As of April 2024, 1099 members of the cohort were alive, 1945 people died, 192 people moved out of the study area, and 4 people have unknown vital status.

The places with residents having the vital status “Dead” are presented in Table 1.

Table 1.

Places of the cohort with the vital status «Dead».

№	District / village	Absolute number, (n=1945)	%
1	*Abay district*		
1.1	Karaul	352	18,1
1.2	Sarzhal	130	6,68
2	*Beskaragay district*		
2.1	Beskaragay	125	6,43
2.2	Dolon	113	5,81
2.3	Kanonerka	238	12,23
3	*Borodylikha district*		
3.1	Korosteli	293	15,06
3.2	Novopokrovka	379	19,49
4	*Kokpekty district*		
4.1	Kokpekty	19	0,98
5	*Semey municipal administration*		
5.1	Kaynar	277	14,24
5.2	Semey	13	0,67
5.3	Socialistic	6	0,31

The distribution of members of the study cohort with the vital status “Dead” by gender and nationality was analyzed (Fig. 1). The study cohort consists of 50.6% men and 49.4% women. The median age at the time of death in the entire study cohort was Me (Q1-Q3) = 71 (64-76), with a minimum of 22 years and a maximum of 93 years, among men Me = 69 years and women Me = 72 years. The mean age at death in the study cohort did not differ significantly by ethnicity (p = 0.1).

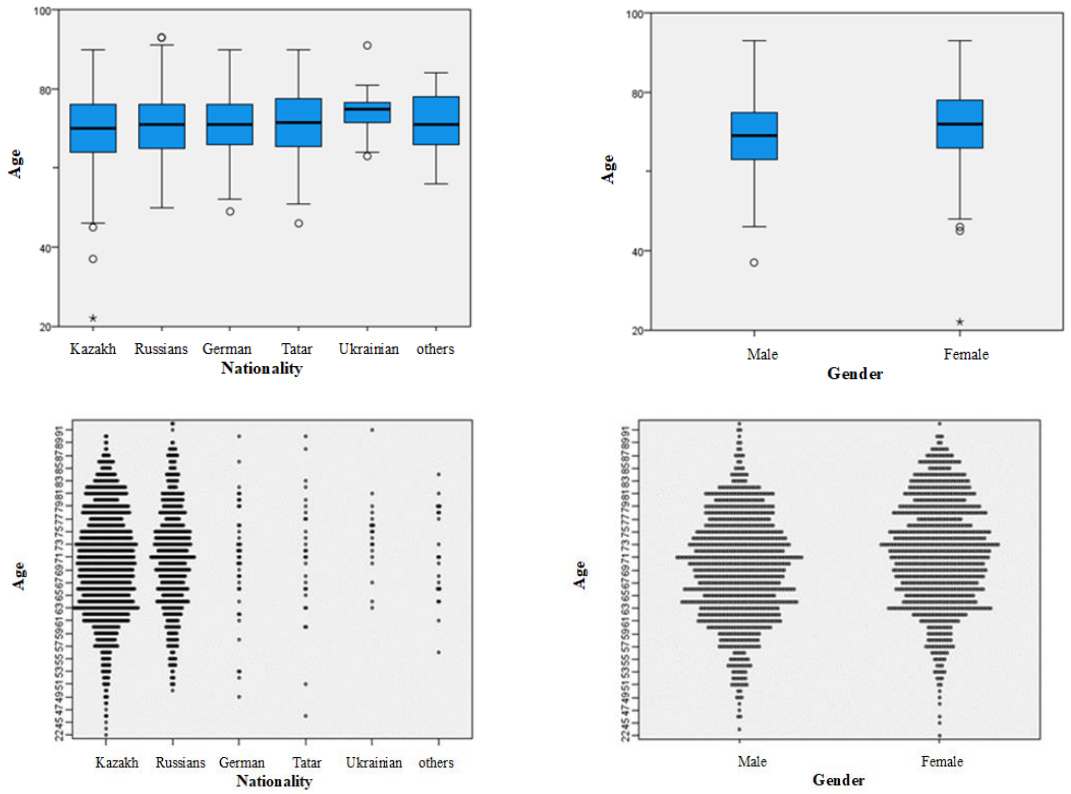


Figure 1. Demographic indicators of the cohort with the vital status «Dead».

Two main ethnic groups with different lifestyles and diets can be distinguished in the study cohort: the first includes Kazakhs and Tatars (57.7%), the second includes Russians, Ukrainians, Germans and other nationalities (42.3%).

Death causes were grouped according to the international classification of diseases ICD-10. The main death causes of the villages residents exposed to prolonged ionizing radiation are diseases of circulatory system – 54.7%, neoplasms – 20.7%, respiratory system diseases – 7.1% (Fig.2).

Symptoms, signs and abnormalities revealed by clinical and laboratory tests, not classified under other headings, accounted for only 5.7% of all causes of death, diseases of the nervous system - 2.8%; diseases of the digestive organs - 2.6%; injuries - 1.9%; other causes - 4.6% (Fig. 2).

Life expectancy statistically significantly differed depending on the area of residence (p = 0.04), however, it should be noted that the number of residents with the vital status "Dead" in the area of extreme radiation risk is 12.5%, maximum - 70.7%, increased - 33% and minimum - 1%.

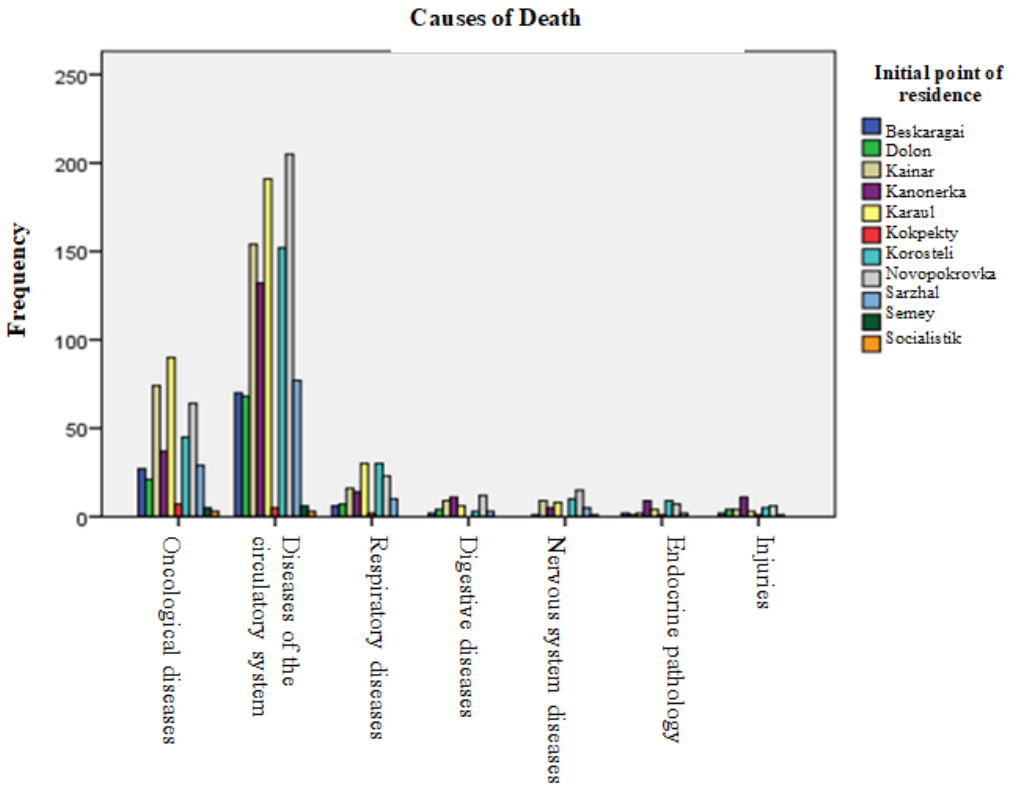


Figure 2. Main causes of death in residents of study areas.

Circulatory system diseases as a death cause were more common in residents of extreme, maximum and increased radiation risk areas in comparison to residents living in areas of minimum radiation risk (table 2).

Table 2.

Distribution of death causes according to radiation risk areas.

Death cause	Area of extreme radiation risk, %	Area of maximum radiation risk, %	Area of increased radiation risk, %	Area of minimum radiation risk, %	Total, %
Circulatory system diseases	62.2	59.6	59.4	31.3	59.7
Neoplasms	21.5	23.3	18.8	43.7	22.6
Respiratory diseases	7.4	7.0	11.3	12.5	7.8
Diseases of digestive system	3.0	3.2	1.1	0	2.8
Diseases of the nervous system	2.5	2.8	4.1	0	3.0
Endocrine disorder	1.3	2.0	3.4	6.2	2.1
Traumas	2.2	2.0	1.9	6.2	2.1
Total, %	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Neoplasms, respiratory diseases and traumas as causes of death were more common in residents of areas of minimum radiation risk (Kokpekty village) in contrast to residents of extreme (Dolon and Sarzhal villages), maximum (Beskaragay, Kanonerka, Karaul, Novopokrovka and Socialistic villages) and increased

(Korosteli village and Semey municipal administration) radiation risk (Table 2).

Discussion

According to the official data of the Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan the main causes of death of residents of the Republic of Kazakhstan in 2022 are diseases of the circulatory system - 22.7%, neoplasms - 10.4%, diseases of respiratory system - 9.8%, accidents, poisonings and injuries - 8.4% and diseases of digestive organs - 8.0% (https://stat.gov.kz/en/). The main causes of death globally include cardiovascular (ischemic heart disease, stroke) and respiratory diseases (chronic obstructive pulmonary disease, lower respiratory tract infections) [3].

According to the results of the study, in the study cohort exposed to radiation as a result of Semipalatinsk Nuclear Test Site tests, diseases of the circulatory system - 59.7%, neoplasms - 22.6%, respiratory diseases - 7.7%, digestive diseases - 2.1%, poisoning and traumas - 2.1% - also take the first place. The frequency of such causes of death as diseases of the circulatory system and neoplasms was higher among residents of villages exposed to prolonged exposure to ionizing radiation compared to the national average. Conversely, the frequency of such causes of death as diseases of respiratory organs, digestion, poisoning and traumas in residents of the studied villages was lower than the national average.

Ionizing radiation is known to increase the risk of cancer, but there are also studies in the literature that show an increased risk of cardiovascular disease and stroke in patients who have undergone high-dose radiation therapy for Hodgkin's disease, breast cancer, and peptic ulcer disease [16]. In a study conducted in a cohort of atomic bomb survivors, the Radiation Effects Research Foundation found a statistically significant increase in the risk of cardiovascular disease, stroke, digestive and respiratory diseases [17]. The association between mortality from circulatory system diseases and low and moderate doses of ionizing radiation is also confirmed by a number of authors [17,18].

Conclusion

To summarize, it can be said that the main causes of death of residents of villages that were exposed to prolonged ionizing radiation due to living near the Semipalatinsk nuclear test site are diseases of the circulatory system, cancer and respiratory diseases. These results correspond to the main causes of mortality throughout Kazakhstan, but exceed the average values for the country as a whole. Thus, our paper still shows the importance of further study of the relationship between prolonged exposure to ionizing radiation as a result of living near the Semipalatinsk nuclear test site and the risk of mortality from cardiovascular diseases and cancer.

Authors' contribution. *All the authors contributed to the manuscript equally.*

Conflict of Interests *is not declared. The article was not declared before for publication in other journals and is not being reviewed by other publishers.*

Funding. *The research is being implemented within Agreement for grant funding of scientific startup projects of scientific and pedagogical staff of NC JSC "Semey Medical University" for 2023-2025 (Agreement No. 4 dated January 20, 2023)*

Literature:

1. *Апсаликов К.Н.* Радиационно-гигиенические и медико-демографические параллели формирования здоровья населения Семипалатинской области, подвергавшегося облучению при испытаниях ядерного оружия.: дисс…докт. мед.наук: 14.00.07-гигиена / Апсаликов К.Н. 14.00.07 гигиена, Алматы, 1998 г. 356 с.
2. *Аклеев А.В.* Реакция тканей на хроническое воздействие ионизирующего излучения. Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49. №1. С. 5-17.
3. Всемирная организация здравоохранения. 10 ведущих причин смерти в мире (2019). Source WHO Global Estimates https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death (accepted 09.12.2020)
4. *Галич Б.В.* Ретроспективная оценка демографических показателей районов ВКО, прилегающих к ядерному полигону. Наука и здравоохранение. 2009. № 1. С. 63-64.
5. *Галич Б.В.* Оценка формирования здоровья потомков лиц, подвергшихся прямому облучению в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне. Клиническая медицина Казахстана. 2009. № 2 (15). С. 14-18.
6. *Гусев Б.И., Апсаликов К.Н., Пивина Л.М., Билялова Г.Н, Галич Б.В., Рыженкова О.Н., Молдагалиева Ж.Т., Кулабухова Н.С., Токанов А.К., Кошпесова Г.К., Шагиева Д.Ш.* Распространенность заболеваний системы кровообращения среди населения, подвергавшегося облучению в результате испытаний ядерного оружия: Материалы IV международной научно-практической конференции "Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения". Томск. 2007. С. 13-14.
7. *Логачев В.А.* Ядерные испытания на Семипалатинском полигоне и их влияние на окружающую среду. Вестник НЯЦ РК. 2000. №3. 26-32.
8. *Молдагалиева Ж.Т., Галич Б.В., Казбеков Б.К., Алиев Б.Х., Шварц В.В.* Оценка особенностей формирования здоровья населения, проживающего на территориях зоны минимального радиационного риска. Медицинский журнал Западного Казахстана. 2008. С.70-72
9. *Попов С.В., Леонов В.П.* Роль «малых» доз ионизирующего излучения в развитии неонкологических эффектов: гипотеза или реальность? Бюллетень Сибирской медицины. 2005. С.63-71.
10. *Хрисанфов С.А.* Анализ состояния здоровья участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС по результатам работы российского межведомственного экспертного совета в 1999г. Вопросы онкологии. 2000. Т. 46. № 6. С. 645-649.

11. *Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Y., McGale P., Darby S.C.* Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: a systematic review of the published epidemiological evidence. Radiat Res. 2005. V. 163. P. 247-257.

12. *Mudie N.Y., Swerdlow A.J., Gusev B.I., Schoemaker M.J., Pivina L.M., Chsherbakova S., Mansarina A., Bauer S., Jakovlev Yu., Apsalikov K.N.* Twinning in the Offspring of Parents with Chronic Radiation Exprozure from Nuclear testing in Kazakhstan. Radiation Research Sosiet. 2010. P. 829-836.

13. *Pivina L.M., Gusev B.I., Bauer S., Winkelmann R.A., Apsalikov K.* Development of a cause-of-death registry among the population of several rayons in the East-Kazakhstan oblast exposed to radiation due to nuclear weapons testing at the Semipalatinsk test site // Final Report of Project "Health effects of nuclear weapons testing on Semipalatinsk Test Site, Kazakhstan, on the population in Semipalatinsk oblast (Semipalatinsk Follow-up)". 2002.

14. *Simon S.L., Gordeev K., Bouville A. et al.* Estimates of radiation doses to member of a cohort residing in villages near the Semipalatinsk nuclear test site. STUK-A187. 2002. pp. 44-54

15. *Roychoudhuri R., Robinson D., Putcha V., Cuzick J., Darby S., Moller H.* Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study. BMC Cancer. 2007. 7:9.

16. *Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A., Suyama A., Mabuchi K.* Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiation research, 2003. 160(4), 381–407. https://doi.org/10.1667/rr3049 (accepted 01.10.2003)

17. *Adams M.J., Hardenbergh P.H., Constine L.S., Lipshultz S.E.* Radiation-associated cardiovascular disease. Critical reviews in oncology/hematology. 2003. 45(1), 55–75. https://doi.org/10.1016/s1040-8428(01)00227-x (accepted 30.01.2003).

18. *Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D., et al.* Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. Environmental health perspectives. 2012. 120(11), 1503–1511. https://doi.org/10.1289/ehp.1204982 (accepted 01.11.2012).

References: [1-10]

1. Apsalikov K.N. *Radiatsionno-gigienicheskie i mediko-demograficheskie paralleli formirovaniya zdorov'ya naseleniya Semipalatinskoi oblasti, podvergavshegosya oblucheniyu pri ispytaniyakh yadernogo oruzhiya.*: diss…dokt. med.nauk [Radiation-hygienic and medical-demographic parallels in the formation of the health of the population of the Semipalatinsk region exposed to radiation during nuclear weapons testing: diss…dokt.]: 14.00.07- gigiena, Almaty, 1998 g. 356 p. [in Russian]

2. Akleev A.V. Reaktsiya tkanei na khronicheskoe vozdeistvie ioniziruyushchego izlucheniya [Tissue response to chronic exposure to ionizing radiation]. Radiatsionnaya biologiya. *Radioekologiya* [Radiation Biology. Radioecology]. 2009. T. 49. №1. pp. 5-17. [in Russian]

3. *Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. 10 vedushchikh prichin smerti v mire (2019)* [World Health Organization. The main causes of death in the world in 2019]. Source WHO Global Estimates https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death (accepted 09.12.2020) [in Russian]

4. Galich B.V. Retrospektivnaya otsenka demograficheskikh pokazatelei raionov VKO, prilegayushchikh k yadernomu poligonu [Retrospective assessment of demographic indicators of East Kazakhstan region adjacent to the nuclear test site]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2009. № 1. pp. 63-64. [in Russian]

5. Galich B.V. Otsenka formirovaniya zdorov'ya potomkov lits, podvergshikhsya pryamomu oblucheniyu v rezul'tate ispytanii yadernogo oruzhiya na Semipalatinskom poligone [Assessment of the development of the health of the descendants of persons exposed to direct radiation as a result of nuclear weapons testing at the Semipalatinsk test site]. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana* [Clinical Medicine of Kazakhstan]. 2009. № 2 (15). pp. 14-18. [in Russian]

6. Gusev B.I., Apsalikov K.N., Pivina L.M., Biljalova G.N, Galich B.V., Ryzhenkova O.N., Moldagalieva Zh.T., Kulabuhova N.S., Tokanov A.K., Koshpesova G.K., Shagieva D.Sh. Rasprostranennost' zabolevanii sistemy krovoobrashcheniya sredi naseleniya, podvergavshegosya oblucheniyu v rezul'tate ispytanii yadernogo oruzhiya. [Prevalence of diseases of the circulatory system among the population exposed to radiation as a result of nuclear weapons tests]. *Materialy IV mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii "Meditsinskie i ekologicheskie effekty ioniziruyushchego izlucheniya"* [Proceedings of the IV international scientific and practical conference "Medical and environmental effects of ionizing radiation"], Tomsk. 2007. pp. 13-14. [in Russian]

7. Logachev V.A. Yadernye ispytaniya na Semipalatinskom poligone i ikh vliyanie na okruzhayushchuyu sredu [Nuclear tests at the Semipalatinsk test site and their impact on the environment]. *Vestnik NYaTs RK* [Bulletin of the National Nuclear Center of the Republic of Kazakhstan]. 2000. № 3. [in Russian]

8. Moldagalieva Zh.T., Galich B.V, Kazbekov B.K., Aliev B.H., Shvarc V.V. Otsenka osobennostei formirovaniya zdorov'ya naseleniya, prozhivayushchego na territoriyakh zony minimal'nogo radiatsionnogo riska [Assessment of the characteristics of the formation of the health of the population living in the areas of minimal radiation risk]. *Meditsinskii zhurnal Zapadnogo Kazakhstana* [Medical Journal of Western Kazakhstan]. 2008. pp. 70-72[in Russian]

9. Popov S.V., Leonov V.P. Rol' «malykh» doz ioniziruyushchego izlucheniya v razvitii neonkologicheskikh effektov: gipoteza ili real'nost'? [The role of "low" doses of ionizing radiation in the development of non-oncological effects: hypothesis or

reality?]. *Byulleten' Sibirskoi meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2005. pp.63-71. [in Russian]

10. Hrisanfov S.A. Analiz sostoyaniya zdorov'ya uchastnikov likvidatsii posledstvii avarii na Chernobyl'skoi AES po rezul'tatam raboty rossiiskogo mezhvedomstvennogo ekspertnogo soveta v 1999g. [Analysis of the health status of participants in the liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant based on the results of the work of the Russian interdepartmental expert council in 1999]. *Voprosy onkologii* [Issues of oncology]. 2000. T. 46. № 6. pp. 645-649. [in Russian]

Information about the authors:

Apsalikov Kazbek Negmatovich - professor, MD, Semey, Kazakhstan, e-mail: k.n.apsalikov@mail.ru (https://orcid.org/0000-0001-5759-96325).

Lipikhina Alexandra Viktorovna - candidate of Biological Sciences, Deputy Director for Scientific Affairs, Research Institute of Radiation Medicine and Ecology, NAO «Medical University Semey» Semey, Kazakhstan, e-mail: a.v.lipikhina@mail.ru (https://orcid.org/0000-0001-6980-999X).

Tokanov Alik Mukhamedkanapiyanovich - director, candidate of Medical Sciences. Research Institute of Radiation Medicine and Ecology, NAO «Medical University Semey» Semey, Kazakhstan, e-mail:tokanov81@inbox.ru, (https://orcid.org/0000-0001-6306-8625)

Yulia Yurievna Brait - master of Science, Head of Scientific Department, Research Institute of Radiation Medicine and Ecology, NAO «Medical University Semey» Semey, Kazakhstan, e-mail: d.yuliay@mail.ru, (https://orcid.org/0000-0001-8988-732X).

Konovalova Faina Vladimirovna - researcher, Research Institute of Radiation Medicine and Ecology, NAO «Medical University Semey» Semey, Kazakhstan, e-mail: faina_lebedinskaya@mail.ru, (https://orcid.org/0000-0001-6304-6047).

Mansarina Almagul- researcher, Research Institute of Radiation Medicine and Ecology, NAO «Medical University Semey» Semey, Kazakhstan, e-mail: a.mansarina@mail.ru, (https://orcid.org/0000-0003-1959-3224).

*** Corresponding Autor:**

Meruert Massabayeva – Center of Research Laboratory of NC JSC “Semey Medical University”, Semey city, the Republic of Kazakhstan; https://orcid.org/0000-0001-8240-361X

Postal address: the Republic of Kazakhstan, 071400, Semey city, 103 Abay Kunanbayev str.

email: meruyert.massabayeva@smu.edu.kz

Phone number: +7 700 777 02 30

Received: 25 April 2024 / Accepted: 10 August 2024 / Published online: 30 August 2024
DOI 10.34689/SH.2024.26.4.009
UDC 616.211-002-053

THE LEVEL OF DEPRESSION AS ONE OF THE RISK FACTORS FOR SUICIDE AMONG THE POPULATION OF SEMEY CITY (ABAY REGION, KAZAKHSTAN)

Madina Apbassova[1], https://orcid.org/0000-0003-3215-1076
Saulesh A. Apbassova[1], https://orcid.org/0000-0001-6650-4971
Dariya M. Shabdarbayeva[1], http://orcid.org/0000–0001–9463–1935
Nailya Zh. Chaizhunusova[1], https://orcid.org/0000-0002-6660-7118
Altay A. Dyussupov[1], https://orcid.org/0000-0003-0875-1020
Tolkyn A. Bulegenov[1], https://orcid.org/0000-0001-6145-9649
Aliya Zh. Karassyaeva[1], https://orcid.org/0009-0000-0709-6103
Asem E. Akylbek[1], https://orcid.org/0009-0001-3354-5854
Murat N. Lepesbayev[1], https://orcid.org/0009-0006-9810-9232
Arailym Baurzhan[1], https://orcid.org/0000-0003-0279-6607
Tatyana N. Svitich[2], https://orcid.org/0009-0005-1079-251
Gulnar M. Shalgumbayeva[1], https://orcid.org/0000-0003-3310-4490

[1] **NJSC «Semey medical university», Semey, Republic of Kazakhstan;**
[2] **Association of Family Doctors of Kazakhstan, branch in Abai region, Semey, Republic of Kazakhstan.**

Abstract

Introduction. Suicide is an urgent medical and social problem of modern society, showing an upward trend in many countries of the world. according to WHO (2021), 700,000 people die of suicide worldwide, 10-20 times more people attempt suicide every year,. The majority (77%) of these deaths occur in low- or middle-income countries

Aim: this study aimed to determine of degree of depression among population of Semey city of Abay region in Kazakhstan.

Material and methods: a cross-sectional study was carried out in the Semey city of Abay region Kazakhstan. A special questionnaire was used for determining of degree of depression.

Results. A total number of participants was 159, of these 52,8% were male, 47,2% were female, the mean age was 36,92 years. The lowest balls of the Biological factors were in the age group of 31-40 years (5,06 balls). Comparison of factors according to gender is showed significant difference in biological block (p=0,009). Participants who have college level of education showed the lowest balls in the biological factors (p=0,000) and psychological health (p=0,000).

Conclusion. Participants showed the presence of risk of all three factors as in the biological, the “basic acquisitions” and psychological health factors. The level of depression was higher in college graduates and service sector workers.

***Key words**: depression, suicide, risk factors, Kazakhstan*

Резюме

УРОВЕНЬ ДЕПРЕССИИ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ РИСКА СУИЦИДА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА СЕМЕЙ (АБАЙСКАЯ ОБЛАСТЬ, КАЗАХСТАН)

Мадина Апбасова[1], https://orcid.org/0000-0003-3215-1076
Саулеш А. Апбасова[1], https://orcid.org/0000-0001-6650-4971
Дария М. Шабдарбаева[1], http://orcid.org/0000–0001–9463–1935
Наиля Ж. Чайжунусова[1], https://orcid.org/0000-0002-6660-7118
Алтай А. Дюсупов[1], https://orcid.org/0000-0003-0875-1020
Толкын А. Булегенов[1], https://orcid.org/0000-0001-6145-9649
Алия Ж. Карасяева[1], https://orcid.org/0009-0000-0709-6103
Асем Э. Акылбек[1], https://orcid.org/0009-0001-3354-5854
Мурат Н. Лепесбаев[1], https://orcid.org/0009-0006-9810-9232
Арайлым Бауржан[1], https://orcid.org/0000-0003-0279-6607

Татьяна Н. Свитич[2], https://orcid.org/0009-0005-1079-251
Гульнар М. Шалгумбаева[1], https://orcid.org/0000-0003-3310-4490
[1] НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;
[2] Ассоциация семейных врачей Казахстана, филиал в области Абай, г. Семей, Республика Казахстан.

Введение. Суицид - актуальная медико-социальная проблема современного общества, демонстрирующая тенденцию к росту во многих странах мира. Ежегодно, по данным ВОЗ (2021), в мире от самоубийств умирает 700 000 человек, в 10-20 раз больше людей совершают попытки самоубийства. Большинство (77%) этих смертей происходит в странах с низким или средним уровнем дохода.

Цель исследования определить степень депрессии среди населения города Семей Абайской области Казахстана.

Материал и методы: было проведено одномоментное поперечное исследование в городе Семей Абайской области Казахстана. Для определения степени депрессии использовался специальный опросник.

Результаты. Общее количество участников составило 159 человек, из них 52,8% мужчин, 47,2% женщин, средний возраст 36,92 года. Самые низкие балы по биологическому фактору были в возрастной группе 31-40 лет (5,06 бала). Сравнение факторов в зависимости от пола показало значительную разницу в биологическом блоке (p=0,009). Участники, имеющие высшее образование, показали самые низкие баллы по биологическому фактору (p=0,000) и психологическому здоровью (p=0,000).

Выводы. Участники показали наличие риска по всем трем факторам, как по биологическому, так и по «базовым приобретениям» и психологическому здоровью. Уровень депрессии был выше у выпускников колледжей и работников сферы обслуживания.

Ключевые слова: *депрессия, суицид, факторы риска, Казахстан.*

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАН, АБАЙ ОБЛЫСЫ, СЕМЕЙ ҚАЛАСЫНЫҢ ТҰРҒЫНДАРЫ АРАСЫНДА СУИЦИД ҚАУПІНІҢ ФАКТОРЛАРЫНЫҢ БІРІ РЕТІНДЕ ДЕПРЕССИЯ ДЕҢГЕЙІ

Мадина Апбасова[1], https://orcid.org/0000-0003-3215-1076
Саулеш А. Апбасова[1], https://orcid.org/0000-0001-6650-4971
Дария М. Шабдарбаева[1], http://orcid.org/0000–0001–9463–1935
Наиля Ж. Чайжунусова[1], https://orcid.org/0000-0002-6660-7118
Алтай А. Дюсупов[1], https://orcid.org/0000-0003-0875-1020
Толкын А. Булегенов[1], https://orcid.org/0000-0001-6145-9649
Алия Ж. Карасяева[1], https://orcid.org/0009-0000-0709-6103
Асем Э. Акылбек[1], https://orcid.org/0009-0001-3354-5854
Мурат Н. Лепесбаев[1], https://orcid.org/0009-0006-9810-9232
Арайлым Бауржан[1], https://orcid.org/0000-0003-0279-6607
Татьяна Н. Свитич[2], https://orcid.org/0009-0005-1079-251
Гульнар М. Шалгумбаева[1], https://orcid.org/0000-0003-3310-4490
[1] КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;
[2] Қазақстанның отбасылық дәрігерлер қауымдастығы, Абай облысындағы филиал, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Суицид-әлемнің көптеген елдерінде өсу үрдісін көрсететін қазіргі қоғамның өзекті медициналық-әлеуметтік мәселесі. Жыл сайын, ДДҰ (2021) мәліметтері бойынша, әлемде 700 000 адам суицидтен қайтыс болады, 10-20 есе көп адам өз-өзіне қол жұмсауға тырысады. Бұл өлімнің көпшілігі (77%) табысы төмен немесе орташа деңгейдегі елдерде болады.

Мақсаты: бұл зерттеу Қазақстанның Абай облысы Семей қаласының тұрғындары арасындағы депрессия дәрежесін анықтауға бағытталған.

Құралдар мен әдістер: Қазақстанның Абай облысы Семей қаласында бір мезгілде көлденең зерттеу жүргізілді. Депрессия дәрежесін анықтау үшін арнайы сауалнама қолданылды.

Нәтижелер. Қатысушылардың жалпы саны 159 адамды құрады, оның 52,8% - ы ерлер, 47,2% - ы әйелдер, орташа жасы 36,92 жас. Биологиялық факторлардың ең төменгі ұпайлары 31-40 жас тобында болды (5,06 балл). Гендерге байланысты факторларды салыстыру биологиялық блокта айтарлықтай айырмашылықты көрсетті (p=0,009). Жоғары білімі бар қатысушылар биологиялық факторлар (p=0,000) және психологиялық денсаулық (p=0,000) бойынша ең төмен балл жинады.

Қорытындылар. Қатысушылар биологиялық және "базалық сатып алулар" және психологиялық денсаулық бойынша барлық үш фактор бойынша қауіп бар екендігін көрсетті. Колледж түлектері мен қызмет көрсету қызметкерлерінде депрессия деңгейі жоғары болды.

Түйінді сөздер: *депрессия, суицид, қауіп факторлары, Қазақстан.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Apbassova M., Apbassova S.A., Shabdarbayeva D.M., Chaizhunusova N.Zh., Dyussupov A.A., Bulegenov T.A., Karassyaeva A.Zh., Akylbek A.E., Lepesbayev M.N., Baurzhan A., Svitich T.N., Shalgumbayeva G.M. The level of depression as one of the risk factors for suicide among the population of Semey city (Abay region, Kazakhstan) // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 70-75. doi 10.34689/SH.2024.26.4.009

Апбасова М., Апбасова С.А., Шабдарбаева Д.М., Чайжунусова Н.Ж., Дюсупов А.А., Булегенов Т.А., Карасяева А.Ж., Акылбек А.Э., Лепесбаев М.Н., Бауржан А., Свитич Т.Н., Шалгумбаева Г.М. Уровень депрессии как один из факторов риска суицида среди населения города Семей (Абайская область, Казахстан) // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 70-75. doi 10.34689/SH.2024.26.4.009

Апбасова М., Апбасова С.А., Шабдарбаева Д.М., Чайжунусова Н.Ж., Дюсупов А.А., Булегенов Т.А., Карасяева А.Ж., Акылбек А.Э., Лепесбаев М.Н., Бауржан А., Свитич Т.Н., Шалгумбаева Г.М. Қазақстан, Абай облысы, Семей қаласының тұрғындары арасында суицид қаупінің факторларының бірі ретінде депрессия деңгейі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 70-75. doi 10.34689/SH.2024.26.4.009

Introduction

Suicide is an urgent medical and social problem of modern society, showing an increasing trend in many countries of the world. Every year, according to WHO (2021), 700,000 deaths people die by suicide worldwide, 10 to 20 times more people attempt suicide. The majority (77%) of these deaths occurs in low- or middle-income countries [12], [1]. Suicidal behavior lacks simple explanations in scientific terms. It is never caused by a single factor or event. The factors that lead a person to take their own life are numerous and complex. When trying to understand the reasons for suicidal behavior, it is necessary to consider the individual's physical and mental health, stressful life events, as well as social and cultural factors [10].

According to early research findings, less than 10% of individuals with suicidal attempts were found to have a depressive state [5]. However, when using standardized depression assessment tools, depression was detected in approximately two-thirds of cases [9], [8], [2]. Depressive disorder is a common mental illness characterized by prolonged periods of low mood or loss of interest in usual activities, as well as a diminished ability to experience pleasure from them [4]. Anyone can get ill by depression. People who have history of abuse, loss of relatives, or other high-pressure situations are more vulnerable to depression. Women are more susceptible to depression than men. [6]. Many investigations discovered that 3.8% of the population suffers from depression, including 5% of adults (6% of women and 4% of men) and 5.7% is belonged to people aged older than 60. Nearly 280 million people is suffered depression in the world. [7]. The incidence of depression in women is about 50% higher than in men. It has been determined that over than 10% of women during pregnancy and after childbirth worldwide suffer from depression [11]. One of the reasons of suicide is depression. The fourth leading cause of death among young people aged 15-29 is suicide. [3].

This investigation aimed to determine of degree of depression among population of Semey city of Abay region in Kazakhstan.

Materials and Methods. A cross-sectional study was carried out in the Semey city of Abay region Kazakhstan. A special questionnaire was used for determining the degree of depression which could be one of the reasons of suicide. This form is work out for investigation among different age cohorts, gender groups, educational attainment, and occupations, with aimed to identify the level of risk for developing depression and impulses towards suicide considering a comparison of biological risk factors along with psychological and social risks. This diagnostic instrument, created based on the idea of personal and social mental health, facilitates a thorough examination of the basic processes underlying depression and risk of suicide. The examination instrument uses a ten-point scale to estimate all study characteristics, including biological factors, «basic acquisitions», and psychological health. There are the three points according to this scale: High risk: 0-2.99; Presence of risk: 3-6.99; Absence of risk: 7-10.

The survey was conducted between June 2023 and December 2023 in the different public place of Semey city of Abay region in Republic of Kazakhstan. *The inclusion criteria* were voluntary agreement to participate in the investigation and onset age 18 or elder. The *exclusion criteria* were disapproval to participate and citizens from other regions of Kazakhstan. All persons who took participation in the study gave written agreement after receiving detailed information about the study's aims and the confidentiality of their individual data. Persons' information was encoded with a unique identifier. The link between this identifier and the individual identification details was maintained in a file accessible only to the database custodian. Access to the encoded (secure) database was granted to other person. Before data collection began, the study obtained approval from the Ethics Committee of Semey Medical University. (Protocol No. 4 of November 20, 2021).

Statistical analysis

We use descriptive statistics for analyze the data collection. The choose of statistical methods for analysis was considered according to the type of variables

examined. The Mean value and its standard deviation were defined, and Student's t-test was used to estimate the significance of the differences. ANOVA was used to define the differences between the means of more than two groups. The data collected were analyzed statistically using SPSS version 20.0. (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland).

Results

A total number of participants was 159, of these, 84 (52,8%) were male,75 (47,2%) were female. Most of the patients were Kazakh nationality (69,8%). The mean age was 36,9 (SD=16,325) years; max 68 years, min 16 years. The main age group 21-30 years old accounted for 34,0% of the total study sample. Most of the participants had a high school education (49,7%), the majority of study participants work in the service sector. The baseline patients' characteristics are presented in Table 1.

There is no significant difference between factors according to age groups. The lowest balls of the Biological factors were in the age group of 31-40 years (5,06 balls). Comparison of factors according to gender is showed significant difference in biological block (p=0,009). Participants who have college level of education showed the lowest balls in the biological factors (p=0,000) and psychological health (p=0,000). Comparison of factors according to age groups, gender, education level and occupation are presented on the tables 2, 3, 4, 5.

Table 1.

Participant Characteristics (n=159).

Characteristics		N	%
Gender			
	Male	84	52,8
	Female	75	47,2
Age (years)			
	To 20	23	14,5
	21-30	54	34,0
	31-40	16	10,1
	41-50	23	14,5
	Up to 51	43	27,0
Nationality			
	Kazakh	111	69,8
	Others	48	30,2
Education level			
	Higher	79	49,7
	College	28	17,6
	Secondary	52	32,7
Occupation			
	Employees	41	25,8
	Service sector	66	41,5
	Laborers	7	4,4
	Students	45	28,3

Table 2.

Comparison of factors according to age groups.

Block	Age (years)					AVOVA
	To 20	21-30	31-40	41-50	Up to 51	
Biological factors M (±SD)	5,62 (±2,11)	5,46 (±1,32)	5,06 (±1,16)	5,17 (±1,00)	5,23 (±1,20)	F_4=0,650, p=0,628
"Basic acquisitions" M (±SD)	6,70 (±1,26)	6,45 (±1,25)	6,21 (±1,08)	6,37 (±1,24)	6,32 (±1,24)	F_4=0,507, p=0,731
Psychological health M (±SD)	6,74 (±1,17)	6,39 (±1,39)	6,55 (±0,83)	6,10 (±0,94)	6,34 (±1,18)	F_4=0,900, p=0,465

Table 3.

Comparison of factors according to Gender.

Block	Gender		t, df, p
	Male	Female	
Biological factors M (±SD)	5,07 (±1,48)	5,64 (±1,18)	t=-2,663; df=157; p=0,009
"Basic acquisitions" M (±SD)	6,35 (±1,20)	6,49 (±1,25)	t=-0,706; df=157; p=0,481
Psychological health M (±SD)	6,25 (±1,15)	6,57 (±1,23)	t=1,683; df=157; p=0,094

Table 4.

Comparison of factors according to Education level.

Block	Education level			AVOVA
	Higher	College	Secondary	
Biological factors M (±SD)	5,87 (±1,10)	4,56 (±1,69)	4,95 (±1,26)	F_2=14,578, p=0,000
"Basic acquisitions" M (±SD)	6,61 (±1,17)	6,02 (±1,28)	6,34 (±1,23)	F_2=2,661, p=0,073
Psychological health M (±SD)	6,76 (±1,17)	5,72 (±1,09)	6,22 (±1,11)	F_2=9,623, p=0,000

Table 5.

Comparison of factors according to Occupation.

Block	Occupation				AVOVA
	Employees	Service sector	Laborers	Students	
Biological factors M (±SD)	5,34 (±1,13)	4,77 (±1,48)	5,11 (±1,41)	6,21 (±0,93)	F_3=11,781, p=0,000
"Basic acquisitions" M (±SD)	6,29 (±1,19)	6,15 (±1,28)	6,61 (±1,09)	6,89 (±1,07)	F_3=11,781, p=0,000
Psychological health M (±SD)	6,30 (±1,15)	5,96 (±1,07)	6,37 (±1,38)	7,15 (±1,05)	F_3=3,67, p=0,014

Discussion

The cluster of biological factors is estimated by a ten-point scale, which help to define the biological predisposition between pathological and normal development on such variables as: genetics, delivery complications and the first years of life, developmental disease in childhood and adolescence, psychological health. The mean level of biological factors in the participants was 5,34 (95% CI: 5,12-5,55) balls SD=1,38, minimal was 0,75 balls, maximal 7,50 ball. This level is corresponding to presence of risk.

According to age group biological factors was better in the age group of to 20 years, the worse balls was in the age group of 31-40 years but this difference was not significant (p=0,628). According to gender female participants had better results in the biological factors, this difference was significant (p=0,009).These persons who had higher education level biological factors were better in the comparison with people with college and secondary educational level, the worse balls of biological factors was in college graduates, the difference was significant (p=0,000). Students had better level of biological factors with comparison of employees, service sector workers and laborers. The worse balls were on the service sector workers this difference was significant (p=0,000).

The “basic acquisitions” block takes attention the deficiency or presence of certain essential acquisitions, and the level of mental health development is identified based on this scale. This ten-point scale section allows for the assess the level of maladaptive and adaptive mental health, as well as the lack and existence of the considered basic acquisitions including: confidence - disbelief; independence - vulnerability; confidence - doubt, guilt, shame; initiative - feelings of inferiority, restraint; diligence - avoidance of stress and difficulties; responsibility - irresponsibility; transparency - closeness. The mean level of “basic acquisitions” in the participants was 6,42 (95%CI: 6,22-6,61) balls SD=1,22, minimal was 3,86 balls, maximal 9,14 ball. This level is corresponding to presence of risk.

In the age group analysis, “basic acquisitions” were more favorable for individuals under 20 years old, while the lowest scores were observed in the 31-40 age group; however, this difference was not significant (p=0.731). In terms of gender, female participants performed better in "basic acquisitions," but this difference was also not significant. (p=0,481). Participants with higher education had more balls in the basic acquisitions in the comparison with people with college and secondary educational level, the worse balls were in college graduates but this difference was not significant (p=0,073). Students had better level of “basic acquisitions” factors with comparison of employees, service sector workers and laborers, the worse balls were in service sector workers the difference was significant (p=0,000).

The psychological health block assesses the lack or presence of particular elements of mental health. Using a ten-point scale, this section measures the range between maladaptive and adaptive levels of psychological health, as well as the lack and presence of key psychological health characteristics, which include: personal identification; the existence of a positive life scenario; decision-making skills; an internal locus of control; and personal resources. The mean level of psychological health in the participants was 6,40 (95%CI: 6,21-6,59) balls SD=2,00, minimal was 3,20 balls, maximal 9,00 ball. This level is corresponding to presence of risk.

In the analysis of age groups, the psychological health block scored higher in individuals under 20 years old, while the lowest scores were found in the 41-50 age group; however, this difference was not significant (p=0,465). Regarding gender, female participants showed better results in the psychological health block, but this difference was also not significant (p=0,094). Participants with higher education had more balls in psychological health block in the comparison with people with college and secondary educational level, the worse balls were in college graduates, the difference was significant (p=0,000). Students had better level of psychological health block with comparison of employees, service sector workers and laborers. The worse balls were on the service sector workers this difference was significant (p=0,014).

Conclusion

Participants showed the presence of risk of all three factors as in the biological, the “basic acquisitions” and psychological health factors. The level of depression was higher in men rather than women due to low balls in the biological, the “basic acquisitions” and psychological health factors. Age group to 20 years showed better results in all factors with comparison the other age group. The level of depression was higher in college graduates and service sector workers due to low balls in all three factors.

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

Funding: *There were no funds for research*

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

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

Literature:

1. Ahmed H.U. Hossain M.D., Aftab A., Soron T.R., Alam M.T., Chowdhury M.W.A., Uddin A. Suicide and depression in the World Health Organization South-East Asia region: A systematic review. WHO South-East Asia journal of public health. 2017, №6 (1). P. 60-66. DOI: 10.4103/2224-3151.206167. PMID: 28597861.

2. Conejero I., Olie E., Calati R., Ducasse D., Courtet P. Psychological pain, depression, and suicide: recent evidences and future directions. Current psychiatry reports. 2018. №20. P.1-9. DOI: 10.1007/s11920-018-0893-z

3. Evans-Lacko S., Aguilar-Gaxiola S., Al-Hamzawi A., et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. Psychol Med. 2018. №48(9). P.1560-1571. DOI: 10.1017/S0033291717003336

4. Haque A., Reddi V., Giallanza T. Deep learning for suicide and depression identification with unsupervised label correction. Artificial Neural Networks and Machine Learning–ICANN 2021: 30th International Conference on Artificial Neural Networks, Bratislava, Slovakia, September 14–17, 2021, Proceedings, Part V 30. – Springer International Publishing, 2021. 436-447. https://doi.org/10.48550/arXiv.2102.09427

5. Hedegaard H., Curtin S.C., Warner M. Increase in Suicide Mortality in the United States, 1999-2018. NCHS Data Brief. 2020 Apr. (362). P.1-8. PMID: 32487287.

6. Hedstrom A.K. Bellocco R., Hossjer O., Ye W., Trolle L.Y., Akerstedt T. The relationship between nightmares, depression and suicide. Sleep medicine. 2021. №77. C.1-6. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.11.018

7. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx) - на английском языке (as of March 4, 2023)

8. Kalin N.H. Insights into suicide and depression. American Journal of Psychiatry. 2020. №177 (10). C.877-880. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20081207

9. Orsolini L. et al. Understanding the complex of suicide in depression: from research to clinics. Psychiatry investigation. 2020. №17 (3). P. 207. DOI: 10.30773/pi.2019.0171

10. Turecki G. Brent D.A., Gunnell D., O'Connor R.C., Oquendo M.A., Pirkis J., Stanley B.H. Suicide and suicide risk. Nature reviews Disease primers. 2019. №5 (1). P.74. DOI: 10.1038/s41572-019-0121-0. PMID: 31649257.

11. Woody C.A., Ferrari A.J., Siskind D.J., Whiteford H.A., Harris M.G. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. J Affect Disord. 2017. №219. P.86–92. DOI: 10.1016/j.jad.2017.05.003

12. Bertuccio, P., Amerio, A., Grande, E., La Vecchia, C., Costanza, A., Aguglia, A.,Odone, A. Global trends in youth suicide from 1990 to 2020: an analysis of data from the WHO mortality database. 2024. EClinicalMedicine, 70.

Information about the authors:

Madina Apbassova - orange_vip_1@mail.ru, MD, Lecturer of Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Semey Medical University, https://orcid.org/0000-0003-3215-1076

Saulesh A. Apbassova - apbasova65@mail.ru, MD, Acting Associate Professor of the Department, Candidate of Medical Sciences. Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Semey Medical University, https://orcid.org/0000-0001-6650-4971

Dariya M. Shabdarbayeva - dariya_kz@bk.ru, MD, Doctor of medical science, Vice-Rector for Science and Strategic Development, Semey Medical University, http://orcid.org/0000–0001–9463–1935

Nailya Zh. Chaizhunusova - n.nailya@mail.ru, MD, Doctor of medical science, Professor of Department of Public Health, Semey Medical University, https://orcid.org/0000-0002-6660-7118

Altay A. Dyussupov - altay.dyusupov@nao-mus.kz, MD, Doctor of medical science, Chairman of the Board-Rector, Semey Medical University, Semey, Kazakhstan, https://orcid.org/ 0000-0003-0875-1020

Tolkyn A. Bulegenov - tolkynbul@mail.ru, Doctor of medical science, Professor of Department of Hospital and Pediatric Surgery, Semey Medical University, https://orcid.org/0000-0001-6145-9649

Aliya Zh. Karassyaeva - Residency of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, https://orcid.org/0009-0000-0709-6103

Asem E. Akylbek - Residency of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, https://orcid.org/0009-0001-3354-5854

Murat N. Lepesbayev - Residency of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, https://orcid.org/0009-0006-9810-9232

Arailym Baurzhan – PhD, lecturer of Department of Clinical Oncology and Nuclear Medicine named after D. R. Mussinov, Semey Medical University, https://orcid.org/0000-0003-0279-6607?lang=ru

Tatyana N. Svitich – MD, Association of Family Doctors of Kazakhstan, branch in Abai region.

Corresponding author:

Shalgumbayeva Gulnar - PhD, ass. professor, Head of Department of General Medical Practice of Semey city, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.

Mailing Address: Republic of Kazakhstan, 071412, Semey, Utepbayeva L. 3-30.

E-mail: gul6868@mail.ru,

Phone: 8 705 530 25 61

Received: 28 May 2024 / Accepted: 04 August 2024 / Published online: 30 August 2024
DOI 10.34689/SH.2024.26.4.010
UDC 616-021.5:616.72-002-053.2

FEATURES OF THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES IN THE CITY OF TALGAR, ALMATY REGION

Aigul Tazhiyeva[1], https://orcid.org/0000-0002-8983-1868
Saule Iskakova[2], https://orcid.org/0000-0002-7361-1836

[1] Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;
[2] Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. In recent years, Kazakhstan has seen changes in the structure of morbidity among the adult population, especially in major chronic diseases such as circulatory, respiratory and genitourinary diseases. Analyzing these trends by region, including the city of Talgar in Almaty Oblast, is necessary to improve health services and preventive measures.

Aim: to study the dynamics of morbidity of diseases of the circulatory system, respiratory organs and urogenital system among the adult population of Talgar city in Almaty region for the period 2016-2021.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of statistical data collected on the adult population of Talgar city (18 years and older) in the period from 2016 to 2021. The analysis included general and primary morbidity in three main groups of diseases: diseases of the circulatory system, diseases of the respiratory system and diseases of the genitourinary system. The methods of comparative analysis, descriptive statistics, and chi-square were used.

Results. The incidence of circulatory and respiratory diseases showed a significant decrease in 2020 and 2021, due to the COVID-19 pandemic. At the same time, the highest increase in incidence was observed in 2018-2019, especially among women. The morbidity of the genitourinary system also showed a gender distribution with a predominance among women (about 75% of all cases). The overall dynamics showed a steady downward trend in morbidity in the last two years.

Conclusion. Stable gender differences indicate the need to develop preventive measures that take into account the peculiarities of men's and women's health. Restoring access to routine medical care and preventive examinations will be an important step in improving the health of the population.

***Keywords**: circulatory system diseases, respiratory system diseases, genitourinary system diseases, Talgar city, Almaty region.*

Резюме

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ГОРОДЕ ТАЛГАР АЛМАТИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Айгуль Тажиева[1], https://orcid.org/0000-0002-8983-1868
Сауле Искакова[2], https://orcid.org/0000-0002-7361-1836

[1] НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;
[2] НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Введение. В последние годы в Казахстане наблюдаются изменения в структуре заболеваемости среди взрослого населения, особенно по основным хроническим заболеваниям, таким как болезни системы кровообращения, органов дыхания и мочеполовой системы. Анализ этих тенденций в разрезе отдельных регионов, включая город Талгар в Алматинской области, необходим для улучшения медицинских услуг и профилактических мер.

Цель: изучить динамику заболеваемости болезнями системы кровообращения, органов дыхания и мочеполовой системы среди взрослого населения города Талгар в Алматинской области за период 2016–2021 годов.

Материалы и методы. Исследование проведено на основе статистических данных, собранных по взрослому населению города Талгар (18 лет и старше) в период с 2016 по 2021 годы. Анализ включал общую и первичную заболеваемость по трём основным группам заболеваний: болезни системы кровообращения, болезни органов дыхания и болезни мочеполовой системы. Использованы методы сравнительного анализа, описательной статистики, хи-квадрат.

Результаты исследования. Заболеваемость болезнями системы кровообращения и органов дыхания показала значительное снижение в 2020 и 2021 годах, что связано с пандемией COVID-19. В то же время, наибольший рост заболеваемости наблюдался в 2018–2019 годах, особенно среди женщин. Заболеваемость мочеполовой системы также демонстрировала гендерное распределение с преобладанием среди женщин (около 75% от всех случаев). Общая динамика показала устойчивую тенденцию к снижению заболеваемости в последние два года.

Выводы. Стабильные гендерные различия указывают на необходимость разработки профилактических мер с учетом особенностей мужского и женского здоровья. Восстановление доступности плановой медицинской помощи и профилактических осмотров будет важным этапом в улучшении здоровья населения.

Ключевые слова: *болезни системы кровообращения, болезни органов дыхания, болезни мочеполовой системы, город Талгар, Алматинская область.*

Түйіндеме

АЛМАТЫ ОБЛЫСЫ, ТАЛҒАР ҚАЛАСЫНДА ӘЛЕУМЕТТІК МАҢЫЗЫ БАР АУРУЛАРЫ БАР НАУҚАСТАРҒА МЕДИЦИНАЛЫҚ КӨМЕК КӨРСЕТУДІ ҰЙЫМДАСТЫРУДЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Айгуль Тажиева[1], https://orcid.org/0000-0002-8983-1868

Сауле Искакова[2], https://orcid.org/0000-0002-7361-1836

[1] **«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;**

[2] **"Астана медицина университеті" КеАҚ, Астаны қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Соңғы жылдары Қазақстанда ересек тұрғындар арасында, әсіресе қан айналымы жүйесінің, тыныс алу органдарының және несеп-жыныс жүйесінің аурулары сияқты негізгі созылмалы аурулар бойынша сырқаттанушылық құрылымында өзгерістер байқалады. Алматы облысындағы Талғар қаласын қоса алғанда, жекелеген өңірлер бөлінісінде осы үрдістерді талдау медициналық қызметтер мен алдын алу шараларын жақсарту үшін қажет.

Мақсаты: 2016-2021 жылдар кезеңінде Алматы облысындағы Талғар қаласының ересек тұрғындары арасында қан айналымы жүйесі, тыныс алу органдары және несеп-жыныс жүйесі ауруларымен сырқаттанушылықтың динамикасын зерделеу.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу 2016-2021 жылдар аралығында Талғар қаласының (18 жас және одан жоғары) ересек тұрғындары бойынша жиналған статистикалық деректер негізінде жүргізілді. Талдау аурулардың үш негізгі тобы бойынша жалпы және бастапқы аурушаңдықты қамтыды: қан айналымы жүйесінің аурулары, тыныс алу жүйесінің аурулары және генитурариялық жүйенің аурулары. Салыстырмалы талдау, сипаттамалық Статистика, хи-квадрат әдістері қолданылды.

Зерттеу нәтижелері. Қан айналымы жүйесі мен тыныс алу жүйесі ауруларының жиілігі 2020 және 2021 жылдары айтарлықтай төмендегенін көрсетті, бұл COVID-19 пандемиясымен байланысты. Сонымен қатар, аурушаңдықтың ең көп өсуі 2018-2019 жылдары, әсіресе әйелдер арасында байқалды. Несеп-жыныс жүйесінің жиілігі сонымен қатар әйелдер арасында Гендерлік таралуды көрсетті (барлық жағдайлардың шамамен 75%). Жалпы динамика соңғы екі жылда аурудың төмендеуінің тұрақты тенденциясын көрсетті.

Қорытынды. Тұрақты гендерлік айырмашылықтар ерлер мен әйелдердің денсаулығының ерекшеліктерін ескере отырып, алдын алу шараларын әзірлеу қажеттілігін көрсетеді. Жоспарлы медициналық көмек пен профилактикалық тексерулердің қолжетімділігін қалпына келтіру халықтың денсаулығын жақсартудың маңызды кезеңі болады.

Түйін сөздер: *қан айналымы жүйесінің аурулары, тыныс алу органдарының аурулары, несеп-жыныс жүйесінің аурулары, Талғар қаласы, Алматы облысы.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Tazhiyeva A., Iskakova S. Features of the organization of medical care for patients with socially significant diseases in the city of Talgar, Almaty region // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 76-83. doi 10.34689/SH.2024.26.4.010

Тажиева А., Искакова С. Особенности организации медицинской помощи пациентам с социально значимыми заболеваниями в городе Талгар Алматинской области // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 76-83. doi 10.34689/SH.2024.26.4.010

Тажиева А., Искакова С. Алматы облысы, Талғар қаласында әлеуметтік маңызы бар аурулары бар науқастарға медициналық көмек көрсетуді ұйымдастырудың ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 76-83. doi 10.34689/SH.2024.26.4.010

Introduction

For successful organisation of medical care for patients with socially significant diseases, it is important to consider demographic, socio-economic and behavioural factors that influence health literacy [4,18].

Socially significant diseases represent one of the most serious public health problems, having a significant impact on the quality of life of the population and requiring significant resources for their prevention, diagnosis and treatment. These diseases include cardiovascular diseases, cancers, diabetes mellitus, chronic respiratory diseases and others that result in high levels of morbidity and mortality. These diseases not only increase the burden on the health care system,

but also significantly affect the socio-economic development of regions [3,13].

WHO has prioritised implementation research, built local research capacity in low- and middle-income countries, and improved data collection and surveillance systems. The focus is on supporting countries to develop effective research programmes and leveraging partnerships to address NCD research gaps, especially in resource-limited settings [11,14].

Almaty region, and in particular the city of Talgar, is not an exception. In this region there is a significant prevalence of socially significant diseases, which requires improvement of the organisation of medical care. Effective organisation of medical care for such patients is a key factor in reducing morbidity rates, improving the quality of life of patients and reducing the financial burden on the health care system. Despite the existing achievements in medical care in Kazakhstan, many issues regarding accessibility and quality of medical services remain unresolved, especially in the regions. In Talgar, as in many other cities, there is a need for a comprehensive approach to the treatment and prevention of socially significant diseases. Existing problems include lack of qualified personnel, inadequate equipment of medical facilities, and insufficient coordination between different levels of medical care [7,2].

The purpose of this study is to investigate the dynamics of morbidity of diseases of the circulatory system, respiratory organs and urogenital system among the adult population of Talgar city in Almaty region for the period 2016-2021.

Thus, this study is aimed at identifying and solving problems in the organisation of medical care for patients with socially significant diseases, which will improve the health of the region's population and reduce the socio-economic burden of these diseases.

Materials and methods.

The materials of the study were official statistical data of the State Clinical Hospital 'Talgar Central District Hospital (CDH)' in Almaty region for the period 2016-2021. We analysed the general and primary morbidity of the population with diseases of the circulatory system, respiratory organs and genitourinary system by sex in Talgar city of Almaty region among adults (18 years and older). These nosologies were taken for analysis due to high prevalence among the residents of Talgar city of Almaty region and the need to develop practical recommendations to improve the organisation of medical care in CDH.

The mean value and standard error were calculated for morbidity indicators. The general morbidity of the population was calculated per 100 thousand population. Pearson's chi-square was used for primary and general morbidity. A p-value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis provided using IBM SPSS Statistics package as well as Microsoft Excel programs.

Results

There was an increase in incidence between 2016 and 2019, but a sharp decline began in 2020, which can be attributed to the COVID-19 pandemic, which affected diagnosis and access to care. After peaking in 2017, incidence has been declining. The strong drop in 2020 is likely due to the pandemic and the imposition of restrictions (masking, isolation) that may have reduced the spread of respiratory infections. The incidence peaked in 2019, followed by a sharp decline, possibly due to the pandemic, which may also have affected the diagnosis and treatment of diseases in this category. All three disease groups show a sharp decline in 2020, likely due to the impact of the COVID-19 pandemic, changes in access to health services, and a reorientation of resources to deal with the pandemic. There is a slight recovery in 2021, but rates remain below pre-pandemic levels. This analysis points to the need for further research on the impact of the pandemic on chronic disease diagnosis and prevention (Figure 1).

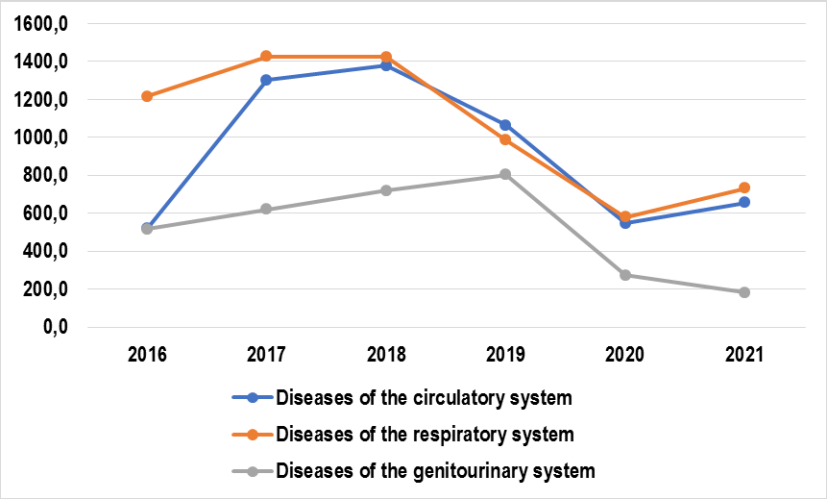


Figure 1. Prevalence of circulatory, respiratory and genitourinary diseases in Talgar city, Almaty region.

Table 1 presents data on the population of Talgar city in Almaty region for 2016-2021, divided into women, men and total population. The population of Talgar city has been increasing over the period under review. In 2016, the total population was 1,943,109 and in 2021, it increased to 2,149,900. This is an increase of 10.6 per cent over the five years. In 2016, the female population was 983,108 and in 2021 it is 1,089,331. This is an increase of 10.8 per cent. In 2016, the male population was 960,001 and in 2021 it will be 1,060,569, an increase of 10.5%. Women have always made up a slightly

larger proportion of the population than men, and this gap is gradually widening. In 2016, women made up 50.6 per cent of the population and men 49.4 per cent. By 2021, the ratio has changed slightly, with women making up 50.7 per cent and men 49.3 per cent. On average, population growth is approximately 2% per year. The highest population growth is observed from 2018 to 2019 (difference in total population - 60,416), which may indicate a high natural increase or migration processes. Talgar city in Almaty region shows a steady population growth from 2016 to 2021. The number of women is slightly higher than men, and this ratio is maintained with slight changes.

Table 1.

Population of Talgar city in Almaty region.

Years	Female	Male	Total
2016	983 108	960 001	1 943 109
2017	1 000 313	975 798	1 976 111
2018	1 024 323	997 162	2 021 485
2019	1 043 952	1 016 949	2060901
2020	1 065 814	1 035 399	2 101 213
2021	1 089 331	1 060 569	2 149 900

Table 2 provides data on the incidence of circulatory system diseases among the adult population of Talgar city in Almaty region for 2016-2021. The data include total and primary morbidity divided by sex. The total number of cases of circulatory system diseases fluctuates over the period. In 2016, the total number of cases was 10,113 and it gradually increased, peaking in 2018 (27,869 cases). Then in 2019 there was a decrease to 21,930 cases and the lowest numbers were in 2020 (11,503 cases). Women have a higher incidence rate than men. For example, in 2016, women accounted for 54.6 per cent of all cases and men 45.4 per cent. This trend has continued, although the gap between male and female rates is narrowing slightly. Primary morbidity also varies, peaking in 2017 at 9,187 cases and declining to 3,760 cases by 2019. There is an increase to 5,000 cases in 2020 before declining again in 2021 to 3,950 cases. Women led the primary incidence until 2020, but in 2020 men began to account for a larger proportion of primary cases (65.3 per cent) and in 2021 men again led (55.9 per cent). This change can be attributed to a variety of factors, including age, access to care, and other social and health conditions. The trend for the entire period 2016-2021 is a total incidence of 111,282 cases, of which 59.7% among females and 40.3% among males.

The primary morbidity for the same period was 31,987 cases, where 52.9 per cent were women and 47.1 per cent were men. Women have higher rates of both total and primary morbidity compared to men, but the gap has been narrowing in recent years.

Primary morbidity increased in 2020, especially among men, which may indicate a change in risk factors or diagnostic conditions. Total morbidity peaked in 2018, followed by a significant decline, which may be due to improvements in preventive measures, diagnostic capacity, or changes in disease recording and reporting methods. When calculating the chi -square, p-values are significantly below the standard level of significance, indicating significant differences in the distribution of total and primary morbidity among men and women in different years.

Table 2.

Diseases of the circulatory system in Talgar city, Almaty region among adults (18 years and older).

Years	Morbidity			Primary incidence		
	Female	Male	Total	Female	Male	Total
2016	5519 (54,6±0,50)	4594 (45,4±0,50)	10113 (9,09±0,09)	1744 (55,3±0,89)	1412 (44,7±0,89)	3156 (9,87±0,17)
2017	15872 (61,7±0,30)	9870 (38,3±0,30)	25742 (23,1±0,13)	5550 (60,4±0,51)	3637 (39,6±0,51)	9187 (28,7±0,25)
2018	16796 (60,3±0,29)	11073 (39,7±0,29)	27869 (25,0±0,13)	3909 (56,4±0,60)	3025 (43,6±0,60)	6934 (21,7±0,23)
2019	13478 (61,5±0,33)	8452 (38,5±0,33)	21930 (19,7±0,12)	2243 (59,7±0,80)	1517 (40,3±0,80)	3760 (11,8±0,18)
2020	6966 (60,6±0,46)	4537 (39,4±0,46)	11503 (10,3±0,09)	1736 (34,7±0,67)	3264 (65,3±0,67)	5000 (15,6±0,20)
2021	7810 (55,3±0,42)	6315 (44,7±0,42)	14125 (12,7±0,10)	1740 (44,1±0,79)	2210 (55,9±0,79)	3950 (12,3±0,18)
Total	66441 (59,7±0,15)	44841 (40,3±0,15)	111282 (100,0±0,0)	16922 (52,9±0,28)	15065 (47,1±0,28)	31987 (100,0±0,0)
Dynamics of growth (%)	41,5	37,5	39,7	-0,23	56,5	25,2
Chi-square: 301.04 p-value: 5.98×10^{-63}				Chi-square: 1104.94 p-value: 1.14×10^{-236}		

Table 3 shows data on the incidence of respiratory diseases among the adult population of Talgar city in Almaty region for 2016-2021. Data on total and primary morbidity are included, divided by sex. The overall morbidity varies by year. In 2016, 23,609 cases were recorded, after which the rate increased to a maximum in 2018 (28,763 cases). There was then a significant decrease in 2019 and 2020 (to 12,185 cases in 2020), and it increased slightly to 15,720 cases in 2021. In 2016, men accounted for the majority of the incidence (77.4 per cent), but this changes

from 2017, with women starting to make up a larger proportion of the incidence. In 2021, women accounted for 55.3 per cent and men for 44.7 per cent. This may be due to changes in working conditions, access to medical care or other social factors. Primary morbidity also varies. In 2016, 17,114 cases were reported, with a subsequent increase to a peak in 2018 (25,305 cases). Thereafter, there is a decline to 10,981 cases in 2021. As with the overall incidence, males dominated in 2016, but then from 2017 onwards, females begin to make up the majority of the primary incidence. In 2021, women accounted for 69.1 per cent of primary cases and men for 30.9 per cent, indicating a significant gender shift over the period. For the entire period 2016-2021, the total incidence of respiratory diseases was 128,788 cases, of which 50.8% were female and 49.2% male. This is an almost equal distribution, although at the beginning of the period males were significantly more predominant. The 6-year primary morbidity was 106,076 cases, of which 53.9 per cent were female and 46.1 per cent male. Respiratory morbidity shows an interesting dynamic initially males predominated, but from 2017 onwards females started to account for a larger proportion of both total and primary morbidity. The peak incidence was recorded in 2017 and 2018, with a subsequent decrease in 2020, which may be due to changes in environmental conditions, social factors or preventive measures. Gender differences in incidence may be related to differences in exposure to risk factors such as smoking, working conditions, access to health services and other factors. Chi-square indicates significant differences in the distribution of total and primary morbidity of respiratory diseases in the population between men and women by year.

Table 3.

Respiratory diseases in Talgar city, Almaty region among adults (18 years and older).

Years	Morbidity			Primary incidence		
	Female	Male	Total	Female	Male	Total
2016	5343 (22,6±0,27)	18266 (77,4±0,27)	23609 (18,3±0,25)	4695 (27,4±0,34)	12419 (72,6±0,34)	17114 (16,1±0,11)
2017	16220 (57,5±0,29)	11971 (42,5±0,29)	28191 (21,9±0,25)	14287 (57,5±0,31)	10550 (42,5±0,31)	24837 (23,4±0,13)
2018	16551 (57,5±0,29)	12212 (42,5±0,29)	28763 (22,3±0,25)	14644 (57,9±0,31)	10661 (42,1±0,31)	25305 (23,9±0,13)
2019	11729 (57,7±0,35)	8591 (42,3±0,35)	20320 (15,8±0,26)	9975 (57,9±0,38)	7259 (42,1±0,38)	17234 (16,2±0,11)
2020	6919 (56,8±0,45)	5266 (43,2±0,45)	12185 (9,5±0,27)	6018 (56,7±0,48)	4587 (43,3±0,48)	10605 (10,0±0,09)
2021	8695 (55,3±0,40)	7025 (44,7±0,40)	15720 (12,2±0,26)	7590 (69,1±0,44)	3391 (30,9±0,44)	10981 (10,4±0,09)
Total	65457 (50,8±0,14)	63331 (49,2±0,14)	128788 (100,0±0,00)	57209 (53,9±0,15)	48867 (46,1±0,15)	106076 (100,0±0,0)
Dynamics of growth (%)	62,7	-61,5	33,4	61,7	-72,7	-35,8
	Chi-square: 9222.38 p-value: 0.0			Chi-square: 6284.85 p-значение: 0.0		

Table 4 presents data on the morbidity of genitourinary diseases among the adult population of Talgar city in Almaty oblast for 2016-2021. The information includes total and primary morbidity, disaggregated by sex. The overall incidence fluctuates by year, starting with 10,033 cases in 2016 and peaking in 2019 (16,568 cases). There is then a sharp decline, to 5,746 cases in 2020 and 3,900 cases in 2021. Women significantly dominate the overall incidence. In 2016, women accounted for 75.6 per cent of cases and this trend continued throughout the period, with the highest preponderance in 2019, when women accounted for 83.5 per cent of cases. Males accounted for a smaller proportion, ranging from 16.5% to 33.6% by year. Primary incidence also varies. There were 6,717 primary cases in 2016, with a peak in 2018 (8,555 cases), followed by a decline in 2020 to 3,402 cases and 1,180 in 2021. Women also lead in primary incidence. In 2016, they represented 69.0 per cent of all primary cases, rising to 82.3 per cent in 2019. In 2021, women accounted for 71.9% of all new cases, while men accounted for 28.1%. In the trend for the whole period 2016-2021, the total incidence was 63,050 cases, of which 75.4% were females and 24.6% were males. The primary morbidity over the 6 years was 34,260 cases, where 76.1% were women and 23.9% were men. Women have a significantly higher incidence of genitourinary diseases compared to men. This may be due to biological and physiological peculiarities of the female organism, as well as to better diagnosis and more frequent requests for medical assistance among women. The significant decline in both total and primary morbidity in the last two years may be due to the impact of the COVID-19 pandemic, which may have limited access to health facilities and diagnosis. In 2019, there is a significant increase in both total and primary morbidity, especially among women, which may be due to improved diagnosis or an increase in the number of patients seeking care. Both p-values are significantly less than 0.05, indicating that there are statistically significant differences in the distribution of morbidity and primary morbidity between males and females by year

Table 4.

Diseases of the genitourinary system in Talgar city, Almaty region, among adults (18 years and older).

Years	Morbidity			Primary incidence		
	Female	Male	Total	Female	Male	Total
2016	7584 (75,6±0,43)	2449 (24,4±0,43)	10033 (15,9±0,37)	4633 (69,0±0,56)	2084 (31,0±0,56)	6717 (19,6±0,21)
2017	8934 (72,9±0,40)	3321 (27,1±0,40)	12255 (19,4±0,36)	5320 (76,9±0,51)	1600 (23,1±0,51)	6920 (20,2±0,22)
2018	10433 (71,7±0,37)	4115 (28,3±0,37)	14548 (23,1±0,35)	6548 (76,5±0,46)	2007 (23,5±0,46)	8555 (25,0±0,23)
2019	13831 (83,5±0,29)	2737 (16,5±0,29)	16568 (26,3±0,34)	6159 (82,3±0,44)	1327 (17,7±0,44)	7486 (21,9±0,22)
2020	4149 (72,2±0,59)	1597 (27,8±0,59)	5746 (9,11±0,38)	2558 (75,2±0,74)	844 (24,8±0,74)	3402 (9,93±0,16)
2021	2590 (66,4±0,76)	1310 (33,6±0,76)	3900 (6,19±0,39)	848 (71,9±1,31)	332 (28,1±1,31)	1180 (3,44±0,10)
Total	47521 (75,4±0,17)	15529 (24,6±0,17)	63050 (100,0±0,0)	26066 (76,1±0,23)	8194 (23,9±0,23)	34260 (100,0±0,0)
Dynamics of growth (%)	65,8	-46,5	-61,1	-81,7	-84,1	-82,4
Chi-square: 931,92 p-value: $3,29e^{-199}$				Chi-square: 360,61 p-value: $9,08e^{-76}$		

Discussion

The incidence of genitourinary diseases among the adult population of Talgar city in Almaty region for the period 2016-2021 shows significant fluctuations. The overall incidence varies from 10,033 cases in 2016 to a peak of 16,568 cases in 2019, followed by a sharp decline in 2020 and 2021 to 5,746 and 3,900 cases, respectively. Primary morbidity has a similar pattern, with a peak of 8,555 cases in 2018 and a significant decline in the last two years. The analysis shows a significant predominance of morbidity among women. Women account for about 75.0% of all cases of total morbidity and 76.0% of primary morbidity over the entire observation period. This imbalance may be related to the biological characteristics of women, including diseases specific to them, such as urinary tract infections and hormonal changes during reproductive age and menopause. It is also noted that women are more likely to seek medical attention and be diagnosed at earlier stages of disease. The study also confirms that gender differences in health care-seeking behaviour can significantly affect the timeliness of treatment and diagnosis of diseases [6]. The sharp decline in both total and primary morbidity in 2020 and 2021 is likely due to the COVID-19 pandemic. Pandemic-related restrictions, reduced visits to hospitals and clinics for routine check-ups and procedures, and a shift of medical resources to coronavirus control may have affected timely detection and diagnosis of genitourinary diseases. The decrease in referrals may also be due to patients' fears of COVID-19 infection during visits to health facilities [9,10]. The study analyses strategies to improve healthcare for patients with chronic diseases. This study highlights the importance of implementing new models of care and optimising diagnosis and treatment processes [17]. The application of these recommendations can improve the quality of care for patients with chronic diseases and improve disease detection, which is particularly relevant for countries such as Kazakhstan, where efforts to improve disease detection are ongoing [8]. Data from national surveys show a steady incidence of chronic diseases in Kazakhstan, with increasing mortality in some population groups. Regional differences emphasise the need to improve access to health services and the effectiveness of preventive measures [5]. The incidence of cardiovascular diseases in Kazakhstan remains at a high level, with a tendency to increase in recent years. Regional differences in morbidity and mortality require the introduction of more targeted prevention and treatment programmes. The decline in morbidity in certain years may be related to improved access to health services and early diagnosis [15]. Central Asia has a high burden of respiratory disease, with a marked increase in incidence in recent years. The main factors include air pollution, climatic conditions and changes in lifestyle. The COVID-19 pandemic has intensified respiratory disease problems, emphasising the need to improve environmental and health conditions [19]. The increase in morbidity in 2019 may be due to improved diagnostic methods and greater accessibility of medical services. In recent years, programmes to improve diagnosis and disease prevention have been introduced in Kazakhstan, which may have contributed to the increase in the number of cases detected. In particular, the female share of morbidity in 2019 was 83.5%, which is likely due to the intensification of prevention programmes targeting women's health. The study also noted that the pandemic led to delays in the diagnosis of non-communicable diseases, which has long-term implications for the health system. This is particularly important for resource-limited countries such as Kazakhstan, where the pandemic has exacerbated problems of access to health services, including diagnosis and treatment of chronic diseases [20].

The incidence of genitourinary diseases in Talgar demonstrates a stable gender asymmetry with a predominance of women among those who fall ill. This

requires further research to better understand the reasons for this difference and to develop targeted prevention and treatment programmes. The decline in incidence in recent years is probably related to the COVID-19 pandemic and changes in medical care, which emphasises the importance of restoring normal health system functioning in the post-pandemic period. The incidence of genitourinary disease has marked gender differences, with a female predominance among patients with chronic disease. Key factors include anatomical and hormonal differences, as well as differences in access to and consumption of health care [12,1].

To improve the effectiveness of noncommunicable disease (NCD) programmes, it is important to identify barriers to implementation and formulate research questions that take into account the priorities of different stakeholders, such as policy makers, programme managers, health care providers, patients and at-risk populations, while targeting research and considering the balance between timeliness, cost and evidence needed [16].

Conclusion

Analysis of morbidity among the adult population of Talgar City for the period 2016-2021 shows significant fluctuations in morbidity by organ system (circulatory system, respiratory system, genitourinary system). Major trends include an increase in morbidity up to 2019, associated with improved diagnosis and access to health services, and a sharp decline in morbidity in 2020-2021, likely due to the COVID-19 pandemic and restrictions in access to routine health care.

Conflict of interest *was not declared.*

Publication details: *The article has not been previously submitted for publication and is not under consideration by any other publications.*

Author contributions: *All authors contributed equally to the writing of the article.*

Funding: *No funding was received. Any external organizations did not support this research.*

Literature:

1. *Abishev K., Baigereyev M.* Challenges in Providing Quality Healthcare Services in Rural Kazakhstan. Kazakhstan Journal of Healthcare Management, 2019. 7(3), 52-58.

2. *Akhmetzhan A., Zhakyp N., Fayzullina K., Dosbayeva D., Akhtaeva N., Imamatdinova A.* Trends in morbidity and mortality from chronic heart failure in Almaty. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (2). pp. 53-59. doi 10.34689/SH.2024.26.2.007

3. *Alwan A., Maclean D.R.* A review of non-communicable disease in low- and middle-income countries. Int Health. 2009. 1(1):3-9. doi:10.1016/j.inhe.2009.02.003

4. *Baisunova G.S., Tulebaev K.A., Zagulova D.V.* The influence of demographic, socio-economic, and behavioral determinants on the level of health literacy in the population of the Almaty region. Vestnik KazNMU, 2016. (1). Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-demograficheskih-sotsialno-ekonomicheskih-i-povedencheskih-determinant-na-uroven-meditsinskoy-gramotnosti-naseleniya (accessed 18.05.2024).

5. *Chan B.T., Rauscher C., Issina A.M., Kozhageldiyeva L.H., Kuzembaeva D.D., Davis C.L., Kravchenko H., Hindmarsh M., McGowan J., Kulkaeva G.A* programme to improve quality of care for patients with chronic diseases, Kazakhstan. Bull World Health Organ. 2020 Mar 1. 98(3):161-169. doi: 10.2471/BLT.18.227447.

6. *Danarastri S., Perry K.E., Hastomo Y.E., Priyonugroho K.* Gender differences in health-seeking behaviour, diagnosis and treatment for TB. Int J Tuberc Lung Dis. 2022 Jun 1. 26(6):568-570. doi: 10.5588/ijtld.21.0735.

7. *Essue B.M., Laba M., Knaul F. et al.* Economic Burden of Chronic Ill Health and Injuries for Households in Low- and Middle-Income Countries. In: Jamison D.T., Gelband H., Horton S., et al., eds. Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development. The World Bank; November 27, 2017, 256p.

8. *Gulis G., Aringazina A., Sangilbayeva Z., Kalel Z., de Leeuw E., Allegrante J.P.* Population Health Status of the Republic of Kazakhstan: Trends and Implications for Public Health Policy. Int J Environ Res Public Health. 2021 Nov 22.18(22):12235. doi: 10.3390/ijerph182212235.

9. *Haileamlak A.* The Impact of COVID-19 on Non-Communicable Diseases. Ethiop J Health Sci. 2022 Jan. 32(1):1-2. doi: 10.4314/ejhs.v32i1.1. PMID: 35250211; PMCID: PMC8864391.

10. *Huang B.Z., Creekmur B., Yoo M.S., Broder B., Subject C., Sharp A.L.* Healthcare Utilization Among Patients Diagnosed with COVID-19 in a Large Integrated Health System. J Gen Intern Med. 2022 Mar. 37(4):830-837. doi: 10.1007/s11606-021-07139-z.

11. *Hyder A.A., Rylance S., Al Saegh A., Feigin V.L., Kataria I., Laatikainen T., Lee L., Mahendradhata Y., Marten R., Mikkelsen B., Miranda J.J., Nugent R., Owolabi M., Sullivan R., Virani S.S., Reddy K.S.* WHO NCD R&I TAG. Strengthening evidence to inform health systems: opportunities for the WHO and partners to accelerate progress on non-communicable diseases. BMJ Glob Health. 2023 Nov. 8(11). doi: 10.1136/bmjgh-2023-013994.

12. *Kulbayeva Sh., Seiduanova L., Berdesheva G., Suleimenova R., Sadykova A., Yerdenova M.* Cardiovascular Diseases Increased among the Rural and Urban Population of the Northern Regions of the Republic of Kazakhstan during COVID-19: A Descriptive Study with Forecasting. Rev. Cardiovasc. Med. 2024, 25(3), 100. https://doi.org/10.31083/j.rcm2503100.

13. *Manderson L., Jewett S.* Risk, lifestyle and non-communicable diseases of poverty. Global Health. 2023 Mar 2. 19(1):13. doi: 10.1186/s12992-023-00914-z.

14. *Marten R., Mikkelsen B., Shao R. et al.* Committing to implementation research for health systems to manage and control non-communicable diseases. Lancet Glob Health. 2021. 9(2). doi:10.1016/S2214-109X(20)30485-X.

15. *Nikoloski Z., Alqunaibet A.M., Alfawaz R.A. et al.* Covid-19 and non-communicable diseases: evidence from a systematic literature review. BMC Public Health. 21, 1068 (2021). https://doi.org/10.1186/s12889-021-11116-w.

16. *Peters D.H., Peters M.A., Wickramasinghe K., Osewe P.L., Davidson P.M.* Asking the right question: implementation research to accelerate national non-

communicable disease responses. BMJ. 2019. 365. Published 2019 May 20. doi:10.1136/bmj.l1868.

17. *Samal L., Fu H.N., Camara D.S., Wang J., Bierman A.S., Dorr D.A.* Health information technology to improve care for people with multiple chronic conditions. Health Serv Res. 2021 Oct. 56 Suppl 1(Suppl 1):1006-1036. doi: 10.1111/1475-6773.13860.

18. *Shayakhmetov S.S., Toguzbayeva K.K., Ismailova A.A., Tabibi R., Derbishalieva Z.K., Dzhusupov K.O.* Health Literacy of Rural Population of Kazakhstan. Iran J Public Health. 2020 Jul;49(7):1269-1277. doi: 10.18502/ijph.v49i7.3580.

19. *Tabyshova A., Emilov B., Postma M.J., Chavannes N.H., Sooronbaev T., van Boven J.F.M.* Prevalence and Economic Burden of Respiratory Diseases in Central Asia and Russia: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2020 Oct 14. 17(20):7483. doi: 10.3390/ijerph17207483.

20. *Zhu C., Wang DQ., Zi H. et al.* Epidemiological trends of urinary tract infections, urolithiasis and benign prostatic hyperplasia in 203 countries and territories from 1990 to 2019. Military Med Res. 2021. 8, 64 https://doi.org/10.1186/s40779-021-00359-8.

Information about the authors:

Aigul Tazhiyeva, PhD, Head - project Management Department of Science
S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University,
Postal address: Tole-bi str. 94, Almaty, 050000, Republic of Kazakhstan
Phone: +7 747 790 72 71
E-mail: a.tazhieva@kaznmu.kz

Saule Iskakova, BD, Doctor of Biological Sciences, Research professor, Astana Medical University, Republic of Kazakhstan;
Postal address: Republic of Kazakhstan, 010000 Astana, Beibitshilik str., 49a,
Republic of Kazakhstan, 050000 Almaty, Tole bi 66
Phone: 8 701 520 65 73
E-mail: saule-62@mail.ru

Corresponding author:
Aigul Tazhiyeva, PhD, Head - project Management Department of Science
S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University,
Postal address: Tole-bi str. 94, Almaty, 050000, Republic of Kazakhstan
Phone: +7 747 790 72 71
E-mail: a.tazhieva@kaznmu.kz

Received: 05 April 2024 / Accepted: 14 August 2024 / Published online: 30 August 2024
DOI 10.34689/SH.2024.26.4.011
UDC 616.24-007.63:613.84

PREVALENCE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE RISK FACTORS AMONG THE ADULT POPULATION IN ZHAMBYL REGION IN 2021: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Ayaulym N. Zhamakurova[1], https://orcid.org/0000-0002-3399-0456
Dariga S. Smailova[2], https://orcid.org/0000-0002-7152-7104
Maksut K. Kulzhanov[1,2] https://orcid.org/0000-0002-9701-4016

[1] **Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, Republic of Kazakhstan.**
[2] **Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.**

Abstract

Introduction. Data from the World Health Organization show that chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has become an important contributor to the global burden of non-communicable diseases [5]. COPD affects 12% of the global population or 300 million people and it is the 12th most prevalent cause of years of life lost globally and the fourth leading cause of death [30]. An estimated 1.4 million individuals in Kazakhstan may be affected by COPD. Tobacco smoking, occupational and environmental exposures including workplace dusts and chemicals, and smoke from home cooking and heating fuels are the main risk factors for COPD [6, 10, 23].

Aim. To study the prevalence of risk factors and symptoms of COPD among the adult population of Zhambyl region.

Materials and Methods. The descriptive cross-sectional study was conducted in the Zhambyl Region, the southern of the Kazakhstan. The study included people aged 18-69 years who were willing to give informed consent. The type of data distribution was tested using the Kolmogorov–Smirnov test. Because the data distribution was normal, descriptive statistics were generated by computing the mean and the standard deviation (SD). Qualitative data are presented in absolute numbers and percentages. Pearson's chi-square ($\chi 2$) test was used to evaluate differences in frequencies. The critical value was considered significant at $p < 0.05$.

Results. The level of current tobacco use among survey participants was 10.1%. The proportion of male smokers was 38.2%, female smokers 3.2%, and those using non-smoking tobacco products 3.4%. A total of 89.7% of men and 47.8% of women smoked daily. Of the respondents, 20% reported more frequent coughs and 27.5% more frequent colds. In addition, 20% of respondents had a history of chronic bronchitis and 14% had a history of pneumonia.

Conclusion. We found a significant prevalence of respiratory symptoms for COPD such as coughing, shortness of breath, and chronic bronchitis. Tobacco smoking emerged as the most important risk factor, with a significant number of respondents reporting current smoking habits and exposure to passive smoking. Reducing the prevalence of COPD, a silent disease that affects public health, should be a national priority.

Keywords: *chronic obstructive pulmonary disease, Kazakhstan, risk factors, smoking.*

Резюме

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ЖАМБЫЛСКОЙ ОБЛАСТИ В 2021 ГОДУ: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Аяулым Н. Жамакурова[1], https://orcid.org/0000-0002-3399-0456
Дарига С. Смаилова[2], https://orcid.org/0000-0002-7152-7104
Максут К. Кульжанов[1,2] https://orcid.org/0000-0002-9701-4016

[1] **Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан.**
[2] **Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.**

Введение. Данные Всемирной организации здравоохранения показывают, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) стала важным фактором глобального бремени неинфекционных заболеваний [5]. ХОБЛ поражает 12% мирового населения, или 300 миллионов человек, и является 12-й по распространенности причиной потери лет жизни во всем мире и четвертой по значимости причиной смерти [30]. По оценкам, 1,4 миллиона человек в Казахстане могут страдать от ХОБЛ. Курение табака, профессиональное воздействие и воздействие окружающей среды, включая пыль и химические вещества на рабочем месте, а также дым от домашнего приготовления пищи и топлива для отопления являются основными факторами риска ХОБЛ [6, 10, 23].

Цель исследования. Изучить распространенность факторов риска и симптомов ХОБЛ среди взрослого населения Жамбылской области.

Материалы и методы исследования. Описательное перекрестное исследование проводилось в Жамбылской области, на юге Казахстана. В исследовании приняли участие люди в возрасте от 18 до 69 лет и готовые дать информированное согласие. Тип распределения данных проверялся с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Поскольку распределение данных было нормальным, описательная статистика была получена путем вычисления среднего значения и стандартного отклонения (SD). Качественные данные представлены в абсолютных числах и процентах. Для оценки различий в частотах использовался тест хи-квадрат Пирсона (χ2). Критическое значение считалось значимым при $p < 0,05$.

Результаты. Уровень текущего потребления табака среди участников опроса составил 10,1%. Доля курящих мужчин составила 38,2%, курящих женщин - 3,2%, употребляющих некурительные табачные изделия - 3,4%. В общей сложности 89,7 % мужчин и 47,8 % женщин курили ежедневно. Среди респондентов 20 % отметили частый кашель и 27,5% более частые простудные заболевания. Также, у 20 % респондентов в анамнезе был хронический бронхит, а у 14% - пневмония.

Заключение. Мы обнаружили значительную распространенность респираторных симптомов, связанных с ХОБЛ, таких как кашель, одышка и хронический бронхит. Курение табака является наиболее важным фактором риска, при этом значительное число респондентов сообщили о существующих привычках к курению и подверженности пассивному курению. Профилактика основных факторов риска, связанных с развитием ХОБЛ, должна стать национальным приоритетом, чтобы снизить распространенность этого тихого заболевания, представляющего собой угрозу общественному здоровью.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, Казахстан, факторы риска, курение.*

Түйіндеме

ЖАМБЫЛ ОБЛЫСЫНЫҢ ЕРЕСЕК ТҰРҒЫНДАРЫ АРАСЫНДА СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКТИВТІ ӨКПЕ АУРУЛАРЫНЫҢ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫНЫҢ ТАРАЛУЫ: КӨЛДЕНЕҢ ЗЕРТТЕУ

Аяулым Н. Жамакурова[1], https://orcid.org/0000-0002-3399-0456

Дарига С. Смаилова[2], https://orcid.org/0000-0002-7152-7104

Максут К. Кульжанов[1,2] https://orcid.org/0000-0002-9701-4016

[1] **Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.**

[2] **С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының деректері бойынша өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (ӨСОА) жұқпалы емес аурулардың жаһандық ауыртпалығына маңызды үлес қосады [5]. ӨСОА әлем халқының 12%-ына немесе 300 миллион адамға әсер етеді және дүние жүзінде жоғалған өмірдің 12-ші себебі және өлімнің төртінші негізгі себебі [30]. Қазақстанда 1,4 миллион адам ӨСОА-дан зардап шегуі мүмкін деген болжам бар. Темекі шегу, кәсіптік және қоршаған орта әсерлері, соның ішінде жұмыс орнындағы шаң мен химиялық заттар, сондай-ақ үйде пісіру мен жылыту отынының түтіндері ӨСОА-ның негізгі қауіп факторлары болып табылады [6, 10, 23].

Зерттеу мақсаты. Жамбыл облысының ересек тұрғындары арасында ӨСОА қауіп факторлары мен симптомдарының таралуын зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Оңтүстік Қазақстандағы Жамбыл облысында сипаттамалық қима зерттеу жүргізілді. Зерттеуге 18 бен 69 жас аралығындағы және ақпараттандырылған келісім беруге дайын адамдар қатысты. Деректерді тарату түрі Колмогоров-Смирнов тесті арқылы тексерілді. Деректердің таралуы қалыпты болғандықтан, сипаттамалық статистика орташа және стандартты ауытқуды (SD) есептеу арқылы алынды. Сапалық деректер абсолютті сандармен және пайыздармен берілген. Жиіліктердегі айырмашылықтарды бағалау үшін Пирсон хи-квадрат сынағы (χ2) қолданылды. Критикалық мән $p <0,05$ кезінде маңызды деп саналды.

Нәтижелері. Сауалнамаға қатысушылар арасында темекіні ағымдағы тұтыну деңгейі 10,1% құрады. Шылым шегетін ерлердің үлесі 38,2%, әйелдердің үлесі 3,2% және түтінсіз темекі бұйымдары – 3,4% құрады. Темекіні күнделікті ерлердің 89,7% және әйелдердің 47,8% шегетіні анықталды. Респонденттердің 20% жиі соңғы кездері жиі жөтелетінін және 27,5% суық тиюдің жиі болатынын атап өтті. Сондай-ақ, респонденттердің 20%-ында созылмалы бронхит, 14%-ында пневмония болған.

Қорытынды. Жөтел, ентігу және созылмалы бронхит сияқты ХОБЛ-мен байланысты респираторлық симптомдардың едәуір таралғанын анықтадық. Темекі шегу ең маңызды қауіп-қатер факторы болып табылады, бұл ретте респонденттердің едәуір бөлігі темекі шегу әдеттері мен пассивті темекі шегуге бейімділігі туралы хабарлады. ӨСОА дамуымен байланысты негізгі қауіп факторларының алдын алу қоғамдық денсаулыққа қауіп төндіретін осы үнсіз аурудың таралуын азайту үшін ұлттық басымдыққа айналуы тиіс.

Түйінді сөздер: *өкпенің созылмалы обструктивті ауруы, Қазақстан, қауіп факторлары, темекі шегу.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Zhamakurova A.N., Smailova D.S., Kulzhanov M.K. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease risk factors among the adult population in Zhambyl region in 2021: a cross-sectional study // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 84-91. doi 10.34689/SH.2024.26.4.011

Жамакурова А.Н., Смаилова Д.С., Кульжанов М.К. Распространенность факторов риска хронической обструктивной болезни легких среди взрослого населения Жамбылской области в 2021 году: поперечное исследование // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 84-91. doi 10.34689/SH.2024.26.4.011

Жамакурова А.Н., Смаилова Д.С., Кульжанов М.К. Жамбыл облысының ересек тұрғындары арасында созылмалы обструктивті өкпе ауруларының қауіп факторларының таралуы: көлденең зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 84-91. doi 10.34689/SH.2024.26.4.011

Introduction

One of the major causes of noncommunicable diseases is COPD, which affects the health and quality of life of people around the world [5].

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) describes COPD for 2023 as "a heterogeneous lung condition characterized by chronic respiratory symptoms (dyspnea, cough, expectoration and/or exacerbations) due to abnormalities of the airways (bronchitis, bronchiolitis) and/or alveoli (emphysema) that cause persistent, often progressive, airflow obstruction" [2].

It represents a real challenge for global health systems, with significant socioeconomic and health consequences [14]. According to the WHO, COPD is considered among the top 10 global causes of death [3].

Chronic obstructive pulmonary disease is a serious health problem and one of the world's leading predictors of death and long-term disability. Scientists and healthcare professionals are dedicated to understanding the causes of the disease, finding effective treatments, and optimizing the use of medical funds to improve patient outcomes [15].

COPD affects 12% of the global population or 300 million people and it is the 12th most prevalent cause of years of life lost globally and the 4th leading cause of death [30]. COPD is an important cause of mortality. Between 2009 and 2019, the mortality rate of COPD increased by 35.4% [3]. Due to its high mortality rate and significant impact on public health, chronic obstructive pulmonary disease is expected to become the third most common cause of death in the world by the year 2030, according to WHO projections [17]. Mortality from COPD, however, is often underestimated due to misclassification and frequent comorbidity.

According to World Health Organization surveys conducted in other countries in the European region, approximately 1.4 million people in Kazakhstan suffer from COPD [1].

COPD is influenced by many factors. Primary risk factors include workplace and environmental dust and chemical exposures, tobacco smoking, and smoke from household stoves and heaters [6, 10, 23]. The progression of COPD may also be influenced by factors such as older age, poor living conditions, and chronic infections that affect the lungs, especially tuberculosis. These conditions can contribute to the development and worsening of COPD over time [23]. Previous studies have confirmed that exposure to air pollution and biomass smoke is a significant risk factor for COPD [11,16]. Emissions from biomass burning are most common among women and children [8] living in homes with poor ventilation in developing countries, who use biomass fuels like firewood, animal dung and agricultural waste for cooking and heating [4]. Eight of these studies found that workers exposed to dust were more likely to develop COPD than those not exposed [20,22,26]. Smoke from cigarettes can harm the respiratory mucosa through either active or passive inhalation, which can result in long-term respiratory tract inflammation [21]. Patients with COPD experience significant physical and psychological stress due to reduced functional capacity and life expectancy. They also suffer from respiratory symptoms and comorbidities like cardiovascular disease (CVD), pneumonia, and increased mortality from SARS-CoV-2. [19].

The main symptoms of COPD are shortness of breath, coughing and increased sputum production, but many people also experience wheezing and chest tightness, especially on exertion [12]. The current Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease publication recognizes the significance of symptoms in COPD and suggests assessing symptom burden (mostly dyspnea) and exacerbation history independently from airflow limitation [18]. COPD is also called emphysema or chronic bronchitis. Emphysema is when tiny lung sacs that hold air are destroyed, while chronic bronchitis is a cough with phlegm due to airway inflammation. COPD and asthma have similar symptoms, like coughing, wheezing, and difficulty breathing, and some people may have both conditions [7]. Therefore, the main objective of this study was to investigate the prevalence of risk factors and symptoms related to COPD among adults in Zhambyl Region.

Materials and Methods

Study population

The descriptive cross-sectional study was conducted in the Zhambyl Region, the southern of the Kazakhstan. *Inclusion criteria* were voluntary participation in the study and age between 18 and 69 years. *Exclusion criteria* were refusal to participate in the study, the population permanently residing in residential institutions, including social institutions, hospitals and other health care facilities, organizations run by religious communities, correctional institutions and prisons, and persons without a permanent residence.

Ethical considerations

Approval was obtained from the Research Ethics Committee of "KSPH" Kazakhstan Medical University, Almaty, Kazakhstan. An anonymous, self-explanatory questionnaire was developed to assess COPD risk factors. The questionnaire was prepared in both Kazakh and Russian languages. Voluntary informed consent was attached to the questionnaire and participants approved it before completing the questionnaire. The questionnaire was categorized into the following parts: [1] Demographic data and general characteristics were obtained. [2] Questions about COPD risk factors.

Statistics.

The dataset was imported into a Microsoft Excel spreadsheet and then transferred to SPSS, a software designed for Windows. To check for normality, the Kolmogorov-Smirnov test was used, a commonly used research tool. If the data followed a normal distribution, descriptive statistics were calculated focusing on the mean value. Any differences between the means were tested using the Student's t-test, which compares two groups' means. Qualitative data was presented in numbers and percentages to illustrate the categories under study. A Pearson's χ^2 test was used to compare the differences between qualitative data. Results were considered statistically significant if the p-value was below 0.05.

Results

A total of 551 respondents took part in the study, with data from 385 analyzed and 166 systems missing. Table 1 shows the general characteristics of the population studied. Participants included 254 (66.0%) from Taraz city, 94 (24.4%) from Karatau village, and 37 (9.6%) from Sarykemer village, $\chi2$= 197.242, p<0.001. About 80% of the respondents were female (n=309). There was no significant statistical difference in the mean age of 33.961 ± 14 years for men and 36.246 ± 13 years for women. Compared to men, women were more likely to be single (not married, divorced or widowed). Among the respondents, the fuels used were: natural gas - 346 (89.9%), coal - 22 (5.7%), dry dung - 15 (3.9%), and firewood - 2 (0.5%), with $\chi2$= 93.171 and p=0.366.

Table 1.

General characteristics of study participants, n = 385.

Variables		Gender						Test of difference	
		Male		Female		Total		χ^2	p-value
		n	%	n	%	n	%		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Age, years, mean and standard deviation*		34 ± 13		36 ± 13		36 ± 13		1,354	0,176
Education, years, mean and standard deviation *		14	3	14	3	14	3	5.04	0,025
Education level	Higher	35	46.1	91	29.4	126	32.7	9,087	0,028
	Completed secondary education (11 grades)	35	46.1	198	64.1	233	60.5		
	Completed secondary education (9 grades	3	3.9	13	4.2	16	4.2		
	Master/Doctoral	3	3.9	7	2.3	10	2.6		
Ethnicity	Kazakh	71	93.4	263	85.1	334	86.8	11,285	0,046
	Russian	1	1.3	17	5.5	18	4.7		
	Kyrgyz	2	2.6	1	.3	3	.8		
	Uzbek	1	1.3	3	1.0	4	1.0		
	Turkish			9	2.9	9	2.3		
	Other	1	1.3	16	5.2	17	4.4		
Family status	Married	52	68.4	193	62.5	245	63.6	5,330	0,149
	Single, not married	21	27.6	77	24.9	98	25.5		
	Divorced	3	3.9	26	8.4	29	7.5		
	Widower/widow			13	4.2	13	3.4		
Employment status	Unemployed	7	9.2	19	6.1	26	6.8	50,164	<0,001
	State employee	26	34.2	108	35.0	134	34.8		
	Budget employee	14	18.4	90	29.1	104	27.0		
	Entrepreneur	8	10.5	5	1.6	13	3.4		
	Pensioner	3	3.9	20	6.5	23	6.0		
	Housewife			23	7.4	23	6.0		
	Student	7	9.2	37	12.0	44	11.4		
	Disabled			2	.6	2	.5		
	Agricultural worker	5	6.6	3	1.0	8	2.1		
	Professional athlete	1	1.3			1	.3		
	Employee of harmful and hazardous production	3	3.9	1	.3	4	1.0		
	Employee of heavy physical labor	2	2.6	1	.3	3	.8		
Children	no	26	34.2	86	27.8	112	29.1	4,196	0,241
	one	12	15.8	40	12.9	52	13.5		
	two	16	21.1	54	17.5	70	18.2		
	Three or more	22	28.9	129	41.7	151	39.2		
Amount of average monthly income per family member	Up to 42,5000 ₸	18	23.7	112	36.2	130	33.8	26,487	<0,001
	42,500-100,000 ₸	18	23.7	114	36.9	132	34.3		
	100,000-150,000 ₸	16	21.1	50	16.2	66	17.1		
	150,000-200,000 ₸	15	19.7	16	5.2	31	8.1		
	200 ₸ and more	9	11.8	17	5.5	26	6.8		
Number of people living in the family		5	2	5	2	5	2	1,302	0,194

Continuation of Table 1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
As fuel?	Natural gas	65	85.5	281	90.9	346	89.9	3,171	0,366
	Coal	7	9.2	15	4.9	22	5.7		
	Dry dung	4	5.3	11	3.6	15	3.9		
	Firewood			2	.6	2	.5		

* - T-test

For the variable "What category do you consider yourself to be with regard to smoking?", 39 (10.1%) answered that they smoke, of which 29 (38.2%) were men and 10 (3.2%) were women, use non-smoking tobacco products 13 (3.4%), χ2= 93.029 p<0.001. Among the respondents, 26 (34.2%) men and 11 (3.6%) women reported daily tobacco use, with a significant χ2 value of 65.968 and p < 0.001. According to the survey, the "average number" of cigarettes consumed by individuals per day was 13, with a range from 0 to 24. Men, on average, smoked 9 cigarettes per day (max 24), while women, smoked 1 cigarette per day (max 20). Regarding passive smoking, 46 out of 385 respondents (11.9%) reported being passive smokers, including 19 men (25.0%) and 27 women (8.7%), with a χ2 value of 15.333 and p < 0.001. In Kazakhstan, questions about smoking are delicate for women and many may avoid answering real questions about the habit (Table 2).

Table 2.

Smoking status, n = 385.

Variables		Gender						Test of difference	
		Male		Female		Total		χ2	p-value
		n	%	n	%	n	%		
What category do you consider yourself to be with regard to smoking?	Never smoked	37	48.7	269	87.1	306	79.5	93.029	<0,001
	Smoker	29	38.2	10	3.2	39	10.1		
	Former smoker	10	13.2	17	5.5	27	7.0		
	Use non-smoking tobacco products			13	4.2	13	3.4		
Are you currently a daily smoker of tobacco products?	Yes	26	89.7	11	47.8	37	71,2	9.308a	0,002
	No	3	10.3	12	52.2	15	28,8		
Are you a passive smoker?	Yes	19	25.0	27	8.7	46	11.9	15.333	<0,001
	No	57	75.0	282	91.3	339	88.1		
		Mean Max Min		Mean Max Min		Mean Max Min			
How many manufactured cigarettes, on average, do you smoke per day?		9 24 0		1 20 0		13 24 0		-8.120	<0,001

For the variable "Have you had more cough in the last few years?" Of the 385 participants, 77 (20.0%) responded 'yes', and of those, 17 (22.4%) were male and 60 (19.4%) females, χ2= 0.332, p=0.564. Of these, 13 (17.1%) males and 60 (19.4%) women had cough with sputum (χ2= 0.212, p=0.645). When asked if they had experienced episodes of wheezing or wheezing, 7 (9.2%) men and 44 (14.2%) women out of 385 respondents answered yes, χ2 = 1.342, p = 0.247. (Table 4).

In response to the question " Have you had more frequent episodes of breathlessness in recent years? 58 out of 385 respondents (15.1%) answered yes, including 11 men (14.5%) and 47 women (15.2%), χ2=0,026, p=0,872. In recent years, 32 respondents (8.3%) have experienced breathing problems. Twenty (26.3%) of the male respondents and 86 (27.8%) of the female respondents answered 'yes' to the question "If you catch a cold, does it spread to the respiratory system?", χ2= 0,070, p = 0.791. Eighty-four (24.4%) respondents reported the use of respiratory medications, with 11 (14.5%) males and 83 (26.9%) females (χ2= 5.072, p = 0.024). Out of 385 respondents, 80 (20.8%) received a diagnosis of chronic bronchitis, of which 13 (17.1%) were men and 67 (21.7%) were women, χ2= 0,776, p=0.378. Of the respondents, 9 (2.3%) received a diagnosis of bronchial asthma. All respondents who answered 'yes' were women. To the question "Have you ever had pneumonia? 52 (13.5%) of the 385 respondents answered 'yes', of which 39 (12.6%) were female and 13 (17.1%) male, χ2=1.050, p=0.306. Among the 385 participants, 40 (10.4%) were diagnosed with other respiratory diseases. Of these, 6 (7.9%) were men and 34 (11.0%) were women, χ2= 0.633, p = 0.426 (Table 3).

Table 3.

Prevalence and characteristics of respiratory symptoms and diseases, n = 385.

Variables		Gender						Test of difference	
		Male		Female		Total		χ2	p-value
		n	%	n	%	n	%		
Have you had more cough in the last few years?	Yes	17	22.4	60	19.4	77	20.0	0,332	0,564
	No	59	77.6	249	80.6	308	80.0		
Coughing up sputum?	Yes	13	17.1	60	19.4	73	19.0	0,212	0,645
	No	63	82.9	249	80.6	312	81.0		
Have you had episodes of wheezing or whistling breath?	Yes	7	9.2	44	14.2	51	13.2	1,342	0,247
	No	69	90.8	265	85.8	334	86.8		
Have you had more frequent episodes of breathlessness in recent years?	Yes	11	14.5	47	15.2	58	15.1	0,026	0,872
	No	65	85.5	262	84.8	327	84.9		
Have you had any breathing problems in the last few years?	Yes	7	9.2	25	8.1	32	8.3	0,100	0,751
	No	69	90.8	284	91.9	353	91.7		
If you catch a cold, does it spread to the respiratory system?	Yes	20	26.3	86	27.8	106	27.5	0,070	0,791
	No	56	73.7	223	72.2	279	72.5		
Do you take any medication to help you breathe?	Yes	11	14.5	83	26.9	94	24.4	5,072	0,024
	No	65	85.5	226	73.1	291	75.6		
Have you been diagnosed with chronic bronchitis?	Yes	13	17.1	67	21.7	80	20.8	0,776	0,378
	No	63	82.9	242	78.3	305	79.2		
Have you been diagnosed with asthma?	Yes			9	2.9	9	2.3	2,267	0,132
	No	76	100.0	300	97.1	376	97.7		
Have you had pneumonia in the past?	Yes	13	17.1	39	12.6	52	13.5	1,050	0,306
	No	63	82.9	270	87.4	333	86.5		
Have you had any other respiratory diseases?	Yes	6	7.9	34	11.0	40	10.4	0,633	0,426
	No	70	92.1	275	89.0	345	89.6		

Discussion

WHO estimates that nearly one-fifth (22%) of adults worldwide smoke. Most of them use tobacco products every day [28].

Our results show that 10.1% of respondents currently use tobacco. Among men, 38.2% reported smoking, compared to 3.2% among women. Previous studies have also found significant differences in smoking prevalence between genders. Specifically, 36.7% of men identify as smokers, while only 7.8% of women do [28]. Men smoke more than women. Many studies have shown this [19, 29]. This is probably because men have traditionally had more influence and status. These social dynamics affect how public health strategies are developed to reduce tobacco use among women. Gender affects how men and women smoke. Smokeless tobacco use was also reported by 3.4% of participants. Daily smoking was reported by 89.7% of men and 47.8% of women. Moreover, the survey indicates that individuals consume an average of 13 cigarettes per day. The issue of smoking among women is particularly sensitive in Kazakhstan, where social pressure may discourage women from admitting to tobacco use. This may explain the discrepancy between self-reported smoking rates and actual smoking prevalence among women. Underreporting among women may limit the validity of our study results, so future studies should use methods that encourage honest reporting to better reflect the reality of tobacco use among this population.

Prior published studies demonstrated that about every fifth adult in Kazakhstan smokes tobacco, which is 20.8% [13]. About 3.0 million people in Kazakhstan were active users of tobacco products in 2022, according to WHO reports. This ranks Kazakhstan 13th in the WHO European Region and 49th in the world in terms of the total number of tobacco smokers. While the overall use of tobacco products remains high, smokeless tobacco does not have a strong presence in Kazakhstan. In 2019, only 1.4% of adults reported using smokeless tobacco, suggesting that this form of tobacco use is relatively rare in the country [9]. The low prevalence of smokeless tobacco in Kazakhstan may be influenced by cultural attitudes and social norms regarding tobacco use. Smoking is known to be a significant risk predictor for COPD. This finding is consistent with data from several studies which have suggested that tobacco consumption is an important cause of the development of permanent airway obstruction [27]. Indeed, contact of cigarette smoke with the airways induces the release of inflammatory mediators that are accountable for the emergence of COPD [24]. Consequently, combating the smoking epidemic must be a national health priority for public authorities, in order to reduce smoking prevalence, protect public health and encourage smokers to quit.

According to our findings, 20% of respondents reported having more frequent coughs, while 27.5% reported experiencing frequent colds that affect their respiratory system. These symptoms are particularly concerning

because they can lead to chronic respiratory conditions, significantly impacting individuals' overall health and quality of life. Additionally, 20% of respondents have been diagnosed with chronic bronchitis and 14% with pneumonia in the past. Chronic bronchitis and emphysema are two most common diseases that cause COPD [25]. More than a quarter of respondents take medication to improve their breathing. Women showed higher rates of using medications to improve breathing and receiving diagnoses of chronic bronchitis.

Despite some limitations, including limited sample size and possible systematic errors, the results give useful information about the respiratory health status of the population studied. Further research in this area may help to develop more effective programs for the prevention and treatment of respiratory diseases.

Conclusion.

We found a significant prevalence of respiratory symptoms for COPD such as coughing, shortness of breath, and chronic bronchitis. Tobacco smoking emerged as the most important risk factor, with a significant number of respondents reporting current smoking habits and exposure to passive smoking. Reducing the prevalence of COPD, a silent disease that affects public health, should be a national priority. These efforts should focus on preventing the significant risk factors associated with its development.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors

All authors contributed to study conception and design. All authors have read and approve the final manuscript.

Funding

The authors declared that this study received no financial support.

Publication details

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

References:

1. *Adeloye D., Chua S., Lee C., Basquill C., Papana A., Theodoratou E., Nair H., Gasevic D., Sridhar D., Campbell H., Chan K.Y., Sheikh A., Rudan I.* Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2015 Dec;5(2):020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415.

2. *Agustí A., Celli B.R., Criner G.J. et al.* Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. Eur Respir J. 2023;61(4):2300239. doi: 10.1183/13993003.00239-2023

3. *AL Wachami N., Guennouni M., Iderdar Y. et al.* Estimating the global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 24, 297 (2024). https://doi.org/10.1186/s12889-024-17686-9

4. *Balmes J.R.* Household air pollution from domestic combustion of solid fuels and health. J Allergy Clin Immunol. 2019. Jun;143(6):1979–1987. doi: 10.1016/j.jaci.2019.04.016

5. BD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Respir Med. 2020. Jun;8(6):585–596. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284317/ doi: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3

6. *Chen H., Liu X., Gao X., Lv Y., Zhou L., Shi J., Wei W., Huang J., Deng L., Wang Z, Jin Y., Yu W.* Epidemiological evidence relating risk factors to chronic obstructive pulmonary disease in China: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021 Dec 28. 16(12):e0261692. doi: 10.1371/journal.pone.0261692.

7. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 16 Mar. 2023, www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd) (Accessed 18 Mar 2024)

8. *Falfán-Valencia R., Ramírez-Venegas A., Pérez Lara-Albisua J.L., Ramírez-Rodriguez S.L., Márquez-García J.E., Buendía-Roldan I. et al.* Smoke exposure from chronic biomass burning induces distinct accumulative systemic inflammatory cytokine alterations compared to tobacco smoking in healthy women. Cytokine. 2020. Jul;131:155089. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155089.

9. Global Action to End Smoking. "Kazakhstan | Global Action to End Smoking." Global Action to End Smoking, 23 Oct. 2024, globalactiontoendsmoking.org/research/tobacco-around-the-world/kazakhstan.

10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2022 Report. Available from: www.goldcopd.org. Accessed November 04, 2023.

11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 report. Available from: www.goldcopd.org. Accessed November 04, 2023.

12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2019 report). https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf (2019).

13. *Glushkova N., Smailova D., Namazbayeva Z., Mukasheva G., Zhamakurova A. et al.* Prevalence of Smoking Various Tobacco Types in the Kazakhstani Adult Population in 2021: A Cross-Sectional Study. Int J Environ Res Public Health. 2023 Jan 13;20(2):1509. doi: 10.3390/ijerph20021509.

14. *Iheanacho I., Zhang S., King D., Rizzo M., Ismaila A.S.* Economic burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a systematic literature review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020. 15:439–60. https://doi.org/10.2147/COPD.S234942.

15. *Jantó M., Vermeire P., Vestbo J., Sunyer J.* Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal May 2001, 17 (5) 982-994; DOI: 10.1183/09031936.01.17509820

16. *Lee J.H., Kim S., Kim Y.J., Lee S.W., Lee J.S., Oh Y.M.* COPD Risk Factor Profiles in General Population and Referred Patients: Potential Etiotypes. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023 Nov 9. 18:2509-2520. doi: 10.2147/COPD.S427774.

17. *Mathers C.D., Loncar D.* Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006. 3(11):e442. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442.

18. *Miravitlles M., Ribera A.* Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. Respir Res. 2017 Apr 21. 18(1):67. doi: 10.1186/s12931-017-0548-3.

19. *Olortegui-Rodriguez J.J., Soriano-Moreno D.R., Benites-Bullón A., Pelayo-Luis P.P., Huaringa-Marcelo J.* Prevalence and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2022 Jul 16. 22(1):273. doi: 10.1186/s12890-022-02067-y.

20. *Peng C., Yan Y., Li Z. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease caused by inhalation of dust: a meta-analysis. Medicine 2020; 99: e21908. doi: 10.1097/MD.0000000000021908

21. *Reddy A.T., Lakshmi S.P., Banno A., Jadhav S.K., Pulikkal Kadamberi I., Kim S.C., et al.* Cigarette smoke downregulates Nur77 to exacerbate inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). PLoS One. 2020. Feb 21. 15(2):e0229256. doi: 10.1371/journal.pone.0229256

22. *Sadhra S., Kurmi O.P., Sadhra S.S. et al.* Occupational COPD and job exposure matrices: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017. 12: 725–734. doi: 10.2147/COPD.S125980

23. *Sharman A., Zhussupov B., Sharman D., Stambekova A., Yeraliyev S.* Cross-Sectional Study of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevalence Among Smokers, Ex-Smokers, and Never-Smokers in Almaty, Kazakhstan: Study Protocol. JMIR Res Protoc. 2017 Jul 25. 6(7):e143. doi: 10.2196/resprot.7422.

24. *Song Q., Chen P., Liu X.M.* The role of cigarette smoke-induced pulmonary vascular endothelial cell apoptosis in COPD. Respir Res. 2021. 22(1):39. doi:10.1186/s12931-021-01630-1

25. The World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)#tab=tab_1 (Accessed 25 Mar 2024)

26. *Vinnikov D., Rybina T., Strizhakov L. et al.* Occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease in the commonwealth of independent states: systematic review and meta-analysis. Front Med 2020. 7: 614827. doi: 10.3389/fmed.2020.614827

27. *Wheaton A.G., Liu Y., Croft J.B. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and smoking status - United States, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019. 68(24):533–538. doi:10.15585/mmwr.mm6824a1

28. WHO Tobacco Control Fact Sheet Kazakhstan: Health Impact of Tobacco Control Policies in Line with the WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC). 2017, 2–5.

29. *Yang J.J., Yu D., Wen W., Shu X.O., Saito E., Rahman S., Gupta P.C., He J., Tsugane S., Xiang Y.B. et al.* Tobacco Smoking and Mortality in Asia A Pooled Meta-Analysis. JAMA Netw. Open. 2019. 2:e191474. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.1474.

30. *Zaniku H.R., Connolly E., Aron M.B. et al.* Prevalence and Associated Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among Adults in Neno District, Malawi: A Cross-Sectional Analytical Study. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2024. 19, 389–401. https://doi.org/10.2147/COPD.S444378

Information about the authors:

Ayaulym N. Zhamakurova, MD, PhD student of Kazakhstan's medical university "Kazakhstan School of Public Health", 050060, Kazakhstan, Almaty, Utepov Str.19A, https://orcid.org/0000-0002-3399-0456, E-mail: zhamakurova@mail.ru, phone: +7 702 426 75 00;

Dariga S. Smailova, PhD, Head of Research Department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, 050040, Kazakhstan, Almaty, Tole Bi Str.94, https://orcid.org/0000-0002-7152-7104, E-mail: dari190490@gmail.com, phone: +7 705 555 84 68;

Maksut K. Kulzhanov, Full-Professor, Kazakhstan's medical university "Kazakhstan School of Public Health", 050060, Kazakhstan, Almaty, Utepov Str.19A, https://orcid.org/0000-0002-9701-4016, E-mail: mkkutzhan@gmail.com, phone: +7 777 227 76 82.

Corresponding author:

Zhamakurova Ayaulym, M.D., PhD student of Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, Republic of Kazakhstan;

Address: Kazakhstan, Almaty, Utepova Street 19a.

E-mail: zhamakurova@mail.ru

Phone: +7 702 426 75 00

Received: 28 May 2024 / Accepted: 04 August 2024 / Published online: 30 August 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.012

UDC 616.831-001.31:004.942

МРНТИ 76.29.51

PERSONALIZED MATHEMATICAL MODEL OF OUTCOME IN PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURIES

Zhanslu N. Sarkulova[1], https://orcid.org/0000-0001-6669-1244

Ainur B. Tokshilykova, https://orcid.org/0000-0003-4416-0180

Marat N. Sarkulov, https://orcid.org/0000-0003-1165-9049

Marat H. Zhankulov, https://orcid.org/0000-0002-9184-7316

Botagoz M. Kalieva, https://orcid.org / 0000-0002-0143-0761

Kamila R. Daniyarova, https://orcid.org/0000-0002-6145-1839

Zhanar Zh. Zhuldizbaeva, https://orcid.org/0009-0004-5743-6240

[1] Department of Anesthesiology and resuscitation, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Previously, determining the prognosis based on epidemiological data was the key to informing about the treatment of patients [1,2], but modern prognostic models based on demographic data, clinical examination, radiological imaging have limited prognostic ability [3,4]. At the same time, a reliable prognosis of the outcome of the disease with modern highly specific and sensitive markers is of great clinical importance [5,6].

Aim. Developing a method for mathematical modeling of the outcome of acute traumatic cerebral injuries based on complex clinical, laboratory, and neuroimaging studies with integral scales for assessing neurological status.

Materials and methods. The studies were conducted in 79 patients with various acute traumatic brain injuries. All patients underwent a detailed clinical and neurological examination using the Glasgow Coma Scale (GCS), computed tomography, X-ray, ultrasound, hematological and biochemical examinations. To identify dependent and independent risk factors for death in the acute period of injury, a one-dimensional and multidimensional regression analysis was performed. To determine the predictive variables, an analysis of the receiver's performance characteristics (ROC) was performed with the calculation of sensitivity and specificity.

The results obtained. We found that the strongest predictors of a poor outcome were - AVDO2 > 52% of the left side (OR) - 9.01 (95% CI: 3.45 - 23.51), p<0.0001; AVDO2 >52%, right side (OR) - 5.71 (95% CI: 2.31-14.16), p=0.0002. Lactate level >3.3 mmol/l (OR) - 4.30 (95% CI: 1.61-11.51), p=0.0036. With an increase in S100ß 0.1 mcg/l> (OR) - 3.77 (95% CI:1.63-8.73), p=0.0020 and NSE ng/ml>12.5 (OR) - 2.69 (95% CI:1.14-6.36), p=0.0240; SAD>169 mmHg (OR) - 3.27 (95% CI:1.26-8.48), p=0.0146; at the age of > 65 years (OR) - 2.43 (95% CI: 1.04-5.68), p=0.0406. The measure of reliability of the model obtained by the criterion of pseudo R2, Nagelkerke - 627.3% and logLikelihood - 112.7.

Conclusion. These data were used to develop a mathematical model that allows predicting the outcome of the disease. The best predicted value of the model had a cut-off point of 99.13%, AuROC-0.912; Se-93.26%; Sp-80.00%; NPV-94.55%; PPV-76.15%.

Keywords: *brain injury, forecasting, mathematical model.*

Резюме

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С ТРАВМАТИЧЕСКИМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Жанслу Н. Саркулова[1], https://orcid.org/0000-0001-6669-1244

Айнур Б. Токшилыкова[1], https://orcid.org/0000-0003-4416-0180

Марат Н. Саркулов[1], https://orcid.org/0000-0003-1165-9049

Марат Х. Жанкулов[1], https://orcid.org/0000-0002-9184-7316

Ботагоз М. Калиева[1], https://orcid.org / 0000-0002-0143-0761

Камила Р. Даниярова[1], https://orcid.org/0000-0002-6145-1839

Жулдыз Ж. Жулдызбаева[1], https://orcid.org/0009-0004-5743-6240

[1] Кафедра анестезиологии и реаниматологии, Западно-Казахстанский Медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

Введение. Раннее определение прогноза на основе эпидемиологических данных является ключом к информированию о лечении пациентов [1,2]. Но современные прогностические модели, основанные на демографических данных, клиническом обследовании, радиологической визуализации, имеют ограниченную прогностическую способность [3,4]. В тоже время надежный прогноз исхода заболевания с современными высокоспецифичными и чувствительными маркерами имеет большое клиническое значение [5,6].

Цель. Разработка метода математического моделирования исхода острых травматических церебральных повреждений на основе комплексных клинических, лабораторных, нейровизуализационных исследований с интегральными шкалами оценки неврологического статуса.

Материалы и методы. Исследования проведены у 79 пациентов с различными острыми травматическими поражениями головного мозга. Все пациенты прошли подробное клиническое и неврологическое обследование с использованием шкалы комы Глазго (GCS), компьютерную томографию, рентгенологические, ультразвуковые, гематологические и биохимические исследования. Для выявления зависимых и независимых факторов риска летального исхода в остром периоде травмы был проведен одномерный и многомерный регрессионный анализ. Для определения прогнозных переменных был проведен анализ рабочих характеристик приемника (ROC) с расчетом чувствительности и специфичности.

Полученные результаты. Мы обнаружили, что самыми сильными предикторами плохого исхода были - AVDO2 > 52% левой стороны (ОШ) - 9,01 (95% СИ: 3,45 - 23,51), p<0,0001; AVDO2 >52%, правой стороны (ОШ) - 5,71 (95% СИ: 2,31-14,16), p=0,0002. Уровень лактата >3,3 ммоль/л (ОШ) - 4,30 (95% СИ: 1,61-11,51), p=0,0036. При увеличении S100β 0,1 мкг/л> (ОШ) - 3,77 (95% СИ:1,63-8,73), p=0,0020 и NSE нг/мл>12,5 (ОШ) - 2,69 (95% СИ:1,14-6,36), p=0,0240; САД>169 мм. рт. (ОШ) - 3,27 (95% СИ:1,26-8,48), p=0,0146; при возрасте > 65 лет (ОШ) - 2,43 (95% СИ: 1,04-5,68), p=0,0406. Мера надежности модели, полученной по критерию псевдо R2, Nagelkerke - 627,3% и logLikelihood - 112,7.

Вывод. Эти данные были использованы для разработки математической модели, позволяющей прогнозировать исход заболевания. Наилучшее прогнозируемое значение модели имели точку отсечения 99,13%, AuROC-0,912; Se-93,26%; Sp-80,00%; NPV-94,55%; PPV-76,15%.

Ключевые слова: *травма головного мозга, прогнозирование, математическая модель.*

Түйіндеме

МИДЫҢ ТРАВМАТИКАЛЫҚ ЗАҚЫМДАНУЫ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ НӘТИЖЕНІҢ ЖЕКЕ МАТЕМАТИКАЛЫҚ МОДЕЛІ

Жанслу Н. Саркулова[1], https://orcid.org/0000-0001-6669-1244
Айнур Б. Токшилыкова[1], https://orcid.org/0000-0003-4416-0180
Марат Н. Саркулов[1], https://orcid.org/0000-0003-1165-9049
Марат Х. Жанкулов[1], https://orcid.org/0000-0002-9184-7316
Ботагоз М. Калиева[1], https://orcid.org / 0000-0002-0143-0761
Камила Р. Даниярова[1], https://orcid.org/0000-0002-6145-1839
Жулдыз Ж. Жулдызбаева[1], https://orcid.org/0009-0004-5743-6240

[1] **Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті, Анестезиология және реаниматология кафедрасы, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Бұрын эпидемиологиялық деректерге негізделген болжамды анықтау пациенттерді емдеу туралы хабардар етудің кілті болып табылады [1,2], бірақ демографиялық деректерге, клиникалық тексеруге, рентгенологиялық бейнелеуге негізделген заманауи болжамдық модельдердің болжау қабілеті шектеулі [3,4]. Сонымен қатар, қазіргі заманғы жоғары спецификалық және сезімтал маркерлері бар аурудың нәтижесінің сенімді болжамы үлкен клиникалық мәнге ие [5,6].

Мақсаты. Неврологиялық жағдайды бағалаудың интегралды шкалалары бар кешенді Клиникалық, зертханалық, нейробейнелеу зерттеулері негізінде жедел травматикалық церебральды зақымданулардың нәтижесін математикалық модельдеу әдісін жасауға бағытталған.

Материалдар мен әдістер. Мидың әртүрлі жедел травматикалық зақымданулары бар 79 пациентте зерттеулер жүргізілді. Барлық пациенттер Глазго кома шкаласын (GCS), компьютерлік томографияны, рентген, ультрадыбыстық, гематологиялық және биохимиялық зерттеулерді қолдана отырып, егжей-тегжейлі клиникалық және неврологиялық тексеруден өтті. Жарақаттың өткір кезеңінде өлімге тәуелді және тәуелсіз қауіп факторларын анықтау үшін бір өлшемді және көп өлшемді регрессиялық талдау жүргізілді. Болжалды айнымалыларды анықтау үшін сезімталдық пен ерекшелікті есептей отырып, қабылдағыштың жұмыс сипаттамаларына (ROC) талдау жүргізілді.

Алынған нәтижелер. Нашар нәтиженің ең күшті болжаушылары - AVDO2 > 52% сол жақ (ОШ) - 9,01 (95% СИ: 3,45 - 23,51), p<0,0001; AVDO2 >52%, оң жақ (ОШ) - 5,71 (95% СИ: 2,31-14,16), p=0,0002. Лактат деңгейі >3,3 ммоль / л (ОШ) - 4,30 (95% СИ: 1,61-11,51), p=0,0036. S100β 0,1 мкг/л> (ОШ) - 3,77 (95% СИ:1,63-8,73), p=0,0020 және NSE нг/мл>12,5 (ОШ) - 2,69 (95% СИ:1,14-6,36), p=0,0240; ОАҚ>169 мм.сын. бағ. (ОШ) - 3,27 (95% СИ:1,26-8,48), p=0,0146;

> 65 жаста (ОШ) - 2,43 (95% СИ: 1,04-5,68), p=0,0406. Жалған R2 критерийі бойынша алынған модельдің сенімділік өлшемі, Nagelkerke-627,3% және logLikelihood - 112,7.

Қорытынды. Бұл деректер аурудың нәтижесін болжауға мүмкіндік беретін математикалық модель жасау үшін пайдаланылды. Модельдің ең жақсы болжамды мәні кесу нүктесі 99,13%, AuROC-0,912; Se-93,26%; Sp-80,00%; NPV-94,55%; PPV-76,15% болды.

Түйін сөздер: *ми жарақаты, болжау, математикалық модель.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Sarkulova Zh.N., Tokshilykova A.B., Sarkulov M.N., Zhankulov M.B., Kalieva B.M., Daniyarova K.R., Zhuldyzbaeva Zh.Zh. Personalized mathematical model of outcome in patients with traumatic brain injuries // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 92-98. doi 10.34689/SH.2024.26.4.012

Саркулова Ж.Н., Токшилыкова А.Б., Саркулов М.Н., Жанкулов М.Б., Калиева Б.М., Даниярова К.Р., Жулдызбаева Ж.Ж. Персонализированная математическая модель исхода у больных с травматическими повреждениями головного мозга // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 92-98. doi 10.34689/SH.2024.26.4.012

Саркулова Ж.Н., Токшилыкова А.Б., Саркулов М.Н., Жанкулов М.Б., Калиева Б.М., Даниярова К.Р., Жулдызбаева Ж.Ж. Мидың травматикалық зақымдануы бар науқастардағы нәтиженің жеке математикалық моделі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 92-98. doi 10.34689/SH.2024.26.4.012

Introduction

Increased interest in various traumatic events. The increased interest in various traumatic injuries is due to the high frequency of adverse outcomes, large economic costs and an annual increase in the number of victims [5,6]. Today, various severe injuries are both a medical, economic, and social problem for society. Based on such problems, researchers are constantly searching for ways to improve the effectiveness of treatment, possible risk factors and ways to objectively predict the outcome of the disease in victims. Answers to these questions would allow doctors to develop measures to prevent possible complications, carry out timely necessary therapeutic correction, thereby reducing the likelihood of an adverse outcome [9,8,11].

The development of multifactorial models using independent outcome predictors makes it possible to personalize the forecast [7,15,28]. Unfortunately, there is not enough such research on injuries. In clinical practice, it is of great importance to determine the early outcome of long-term treatment in such severe patients [22,25].

The aim. To study significant predictors that determine the clinical course of severe traumatic injuries with a personalized mathematical model of outcome.

Materials and methods.

79 adult patients were included in a prospective, continuous cohort study. Of these, combined severe traumatic brain injuries - 45 (56.9%) patients – group 1; combined injuries without severe damage to the skull and brain – 34 (43.03%) – group 2. All patients were treated in a Multidisciplinary regional hospital for the period from 2020 to 2021. The study was conducted in accordance with the standards of Good Clinical Practice, the principles of the Helsinki Declaration and in accordance with the principles of the Ethical Commission of the Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University No. 12 dated January 30, 2018 [15].

The criteria for inclusion: patients with multiple injuries of two or more different anatomical parts of the body with concussion and brain contusion (mild, moderate, severe), intracerebral hematomas and hygromas, subarachnoid hemorrhages, confirmed by clinical and computer data, the integral GCS scale of the disease.

Exclusion criteria: patients with brain death confirmed by the EEG method and GCS below 3 points (11 patients), with severe decompensated somatic diseases (6 patients). According to the outcome of the disease, regardless of the diagnosis, patients were divided into groups: survivors – 62.3% (n=47) and deceased – 37.7% (n=32). The total population was 587544. The prevalence was 13.7%, the sample size was 79 patients. The distribution of patients by age (years) and diagnosis is shown in Table 1.

Demographic and clinical characteristics stratified by neurological outcome in deceased and surviving patients are presented in table 2.

Table 1.

Distribution of patients by age (years) and diagnosis.

Groups	General. number. patients, абс. (%)	before 49,%	50 – 59,%	60 – 69,%	70 and more ,%	P
Group 1	45 (56,9)	22(48,8)	13 (28,8)	5 (11,1)	5 (11,1)	<0,0001[1]
Group 2	34(43,03)	14(41,1)	10 (29,4)	5 (14,7)	5 (14,7)	<0,0001[1]
Total	79 (100)	36 (45,5)	23(29,1)	10 (12,6)	10 (12,6)	

Notes: Kraskel-Wallis 1[1] - between groups

Patients were not comparable in terms of disease outcome (p=0.3904), age (p=0.4287) and gender (p = 0.8921 according to Table 2). The degree of impaired consciousness of the patients participating in the study was assessed by GCS.

Research methods. Laboratory studies were carried out in dynamics on the 1st (initial) – 3 – 5 – 7- e days of the patient's stay in the hospital. Serum levels of NSE and S100 were determined using the human ELISA kit (DiaMetraSrl, cat. No.:DKO073, ZI Paciana, Italy). Brain gas exchange

studies determined the ratio of oxygen delivery/consumption in the cerebral cortex (rSO2), which was performed on the INVOS - 5100 device, SOMANETICS, USA. The study of brain metabolism (lactate and glucose, LDH) using a Beckman-680 analyzer (Japan), hemodynamics using NIHON KONDEN operating monitor systems (Japan) and IMEC 15S (Mindray, China). Dynamic and systematic monitoring of the main body parameters and clinical and laboratory data was carried out in patients. The patients received complex necessary therapy. Differences in the 2 groups studied by outcome in clinical and bioimmunological parameters of the neuron-specific proteins enolase and calcium binding protein, data on gas exchange and brain metabolism, as well as hemodynamics with the determination of AVDO2, rSO2, lactate, glucose and mean blood pressure. These results were later used as countfounding factors for correction in multivariate statistical analyses.

Table 2.

Demographic and clinical characteristics stratified by neurological outcome in deceased and surviving patients.

Characteristic Demographic characteristics	Cohorts, 1 00% (N=79)	Survivors, 59,4% (N=47)	Deceased, 40,5% (N=32)	p
Age, years Me [Q1; Q3]	40,00 (42,00; 69,00)	42,24 ± 12,33	30,34± 15,04	0,4287[2]
Gender (%) men	57(72,1%)	32 (56,14%)	25 (43,8%)	0,8921[1]
women	22 (27,8%)	14 (63,6%)	8 (36,4%)	
Basic score GCS Me [Q1; Q3]	11,07±2,65 (10,72; 11,43)	12,04 ± 2,28	9,66 ± 2,52	<0,0001[2]
Group 1	45 (56,9)	21 (46,6%)	24 (53,3%)	0,3905[1]
Group 2	34(43,03)	26 (76,4%)	8 (23,6%)	0,3905[1]
Symptoms of hyperglycemia	64	34 (53,1%)	30 (46,8%)	0,0231[1]
Arterial hypertension + coronary heart disease	27	17 (62,9%)	10 (37,03%)	0,0231[1]
Arterial hypertension + Diabetes mellitus	21	10 (47,6%)	11 (52,38%)	0,0231[1]
Other diseases	10	3 (30%)	7 (69,98%)	0,0231[1]
Pneumonia, yes	32	12 (37,5%)	20 (62,5%)	<0,0001[1]

Notes: 1[1] - χ2 Pearson
2[2] - Mann-Whitney U-test

The obtained research results were subjected to **statistical processing** by Microsoft Excel 2020 and SPSS Statistics programs. The Pearson method with a coefficient of agreement χ2 was used to determine the significance of frequencies. Spearman's nonparametric method with an indication of the R coefficient was used for correlation analysis. The evaluation and interpretation of the diagnostic significance of the signs was carried out with the determination of the area under the curves of the ROC analysis with a 95% confidence interval. The cut–off point was set - cut-off. The mathematical equations of the influence of several variables on the probability of detecting a dependent predictor were obtained by logistic regression multiple analysis. Mathematical processing of the results obtained constants with significance, Wald coefficients and relative risk. As a result, the final equations were determined indicating sensitivity, specificity according to the chi-square criterion. The Nigelkirk coefficient (R2) was used to evaluate the quality of a mathematical model with the calculation of the variance of the dependent variable. The Hosmer-Lemeshov criterion of agreement allowed us to determine the degree of agreement of our model with the initial data and the level of statistical significance of the results corresponded ($p < 0.05$).

Results. Discriminant analysis revealed the main statistically significant predictors for the development of the matrix of the basic model. The model specifies the coefficient weight and constant for different groups of results. The model formula we have compiled allows us to determine the discriminant function for each outcome of the disease.

At the stage of multiple logistic regression (LR), the risk of increasing the level of the target variable poor outcome was found to be related to the indicators obtained during laboratory and instrumental examination methods. The results of the analyses are presented in Table 3.

Table 3.

Prediction of outcome/death risk.

Factor	AuROC	Stand error	CR	95% CI for CR Upper	lower	χ^2	Regression coefficient	P
Constant		0,7956				45,5206	-5,3676	<0,0001
$AVDO_2$[1], right. >52	0,823	0,4629	5,71	2,31	14,16	14,1795	1,7430	0,0002
S100β[2]>0,1	0,868	0,4288	3,77	1,63	8,73	9,5773	1,3269	0,0020
$AVDO_2$, left. >52	0,887	0,4893	9,01	3,45	23,51	20,1866	2,1985	<0,0001
Lactate >3,3	0,902	0,5018	4,30	1,61	11,51	8,4633	1,4597	0,0036
GCS[4] <9	0,905	0,4855	3,27	1,26	8,48	5,9660	1,1857	0,0146
NSE[3]>12,5	0,906	0,4387	2,69	1,14	6,36	5,0930	0,9900	0,0240
Age >65	0,912	0,4333	2,43	1,04	5,68	4,1906	0,8870	0,0406

Notes: 1 AVDO2 - arteriovenous difference
2 NSE - neuron-specific enolase
3 S100ß - Calcium binding protein
4 GCS – Glasgow Coma Scale

The following predictors were strongly associated with an unfavorable outcome: AVDO2 > 52% of the left side (OR) - 9.01 (95% CI: 3.45 - 23.51), p<0.0001; AVDO2 >52%, of the right side (OR) - 5.71 (95% CI: 2.31-14.16), p=0.0002. Lactate level >3.3 mmol/l (OR) - 4.30 (95% CI: 1.61-11.51), p=0.0036. With an increase in S100ß mcg/l>0.1 (OR) - 3.77 (95% CI:1.63-8.73), p=0.0020 and NSE ng/ml>12.5 (OR) - 2.69 (95% CI:1.14-6.36), p=0.0240;

GCS <9 score (OR) - 3.27 (95% CI:1.26-8.48), p=0.0146; at the age of > 65 years (OR) - 2.43 (95%

CI: 1.04-5.68), p=0.0406. The measure of reliability of the model obtained by the criterion of pseudo R2, Nagelkerke - 627.3% and logLikelihood - 112.7.

These data were used to develop a mathematical model that allows predicting the outcome of the disease. The resulting logistic regression equation of the model has the form:

P = 1 / (1 + Exp (- (-5.368 + 1.743 * AVDO$_2$ + 1.327 * S100β>0 + 2.198 * AVDO2+ 1.46 * Lactate >3 + 1.186 * GCS <9+ 0.99 * NSE >12 + 0.887*age >65)

where P is the probability of a risk of increased outcome/mortality; e is the base of the natural logarithm (e = 2.72), - 5.3676431 is constant. The best predicted value of the model is the cut-off point of 99.13%, AuROC - 0.912; Se - 93.26%; Sp - 80.00%; NPV-94.55%; PV - 76.15%, where shown in Figure 1.

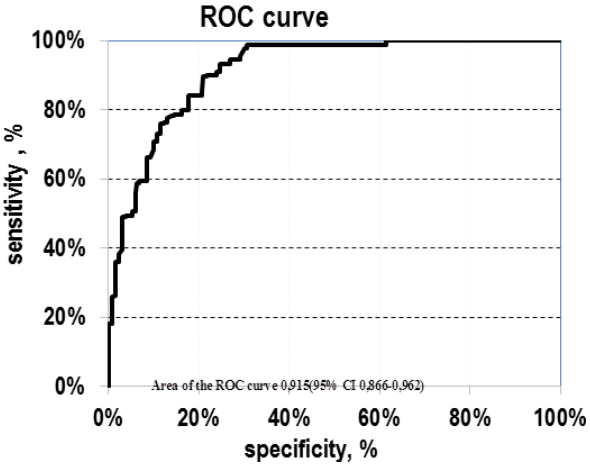


Figure 1. Sensitivity and specificity of the predictive model

Discussion

The results of our research have shown that the method of mathematical equation is quite simple to work with, allows you to quickly and fully determine the prognosis of the disease [25,12,1]. The availability of the used predictors of outcome in most medical institutions, the possibility of widespread use of the database and various application packages with the possibility of extensive mathematical calculations make it possible to widely use the developed prognosis model. Similar prognostic models of outcomes have been described by other researchers [14,35,34].

By predicting the outcome of the disease, we will be able to establish a basic risk profile for each patient, thereby providing primary information and pre-evaluating the volume of medical care. Predictive mathematical models are important for the analysis of subsequent large studies in order to obtain a covariative correction of the treatment [16,17,18] and to consider other markers that increase statistical significance [23].

Authors Fernando Zanela Areas et al. It is indicated that variables such as old age, GCS score of pupil diameters and CT data with displacement of median brain structures, hypotension, the presence of subarachnoid hemorrhages can determine the outcomes of severe injuries of traumatic genesis [27,13,33].

Li X., Lü C., Wang J. et al. It is also claimed that the development of multifactor models using well-known independent forecasts makes it possible to personalize the forecast [15,21,26]. Various calculators for mathematical predictions of the clinical course of traumatic diseases in adults, based on CRASH and IMPACT studies, are currently one of the most popular and affordable models of individual forecasting. Our conclusions coincide with the opinions of Badjatya N., Carney N., Croco T.J. et al. that predicting the outcome of brain damage is one of the main factors of a poor outcome or death of a patient. These provisions can identify possible complications and introduce early preventive measures into therapy. And such cohort prospective studies are currently insufficient. In the studies *of Perel. P.,* 2018, devoted to the study of data on the prediction of various outcomes, recommendations are made that predictors of disease prognosis should be constantly reviewed and supplemented. According to the author, this is due to the fact that new data and knowledge about the mechanisms of pathogenesis of severe injuries are constantly being updated, diagnostic capabilities are expanding, and new treatment methods are being introduced. Our opinions coincide with the researcher that with the current availability of a wide range of patient monitoring data, they cannot all be used in routine clinical practice. The problem is related to the fact that heterogeneity of material and technical support and staff qualifications is noted at different levels of medical institutions [2,32].

However, we note that personal mathematical models can only complement, not replace, clinical judgments, but such models are based on the systematic experience of the results of several hundred patients that underlie our models [24].

The disadvantages of our model, as in other models, are that there is not enough external validation, which is necessary to recommend the model for widespread distribution. The validity and applicability of predictive models are influenced by various factors. Many models, like ours, include data obtained after admission, and most of them were developed on small sample sizes of patients from one medical center [10]. The level of diagnostic research and medical care may vary depending on the location and equipment of medical institutions, which may lead to different results [29,30,31].

The coded data of the studied patients on the Excel platform is entered into the mathematical model developed by us. Age, gender, the results of assessment scales of general condition, data from instrumental laboratory studies were taken into account. The final point of the prognostic analysis was the indicator of the outcome of the disease (favorable and unfavorable). According to the obtained research results, such parameters as age over 65 years (OR) - 2.43 (95% CI: 1.04-5.68), p=0.0406 had a significant impact on the adverse outcome of the disease in patients with traumatic brain injuries; neurological deficit according

to GCS less than 9 points (OR) - 3.27 (95% CI:1.26-8.48), p=0.0146; circulatory insufficiency with an increase in serum lactate of more than 3.3 mmol/l (OR) - 4.30 (95% CI: 1.61-11.51), p=0.0036. At 40.5% of the studied patients showed an increase in the parameters of cerebral oximetry, reflecting a violation of cerebral perfusion, oxygen transport and predetermining the unfavorable course of the disease. Also, an unfavorable prognosis for the degree of influence on the outcome was increased levels of serum neurochemical markers – neuron-specific enolase NSE and protein S100ß. These markers of brain damage had high sensitivity - 91.30%; 51.59% and specificity - 95.06%;72.09 The resulting model adequately differentiates patients with favorable and unfavorable outcomes. The model quickly allows the doctor to obtain data on the prognosis of the disease, make timely changes in management and treatment tactics in order to improve the patient's prognosis.

Conclusions. Thus, the developed personalized mathematical model with risk factor coefficients makes it possible to predict the outcome of the disease with high probability in patients with acute traumatic brain injuries. The proposed calculator of the individual risk of an adverse outcome of the disease is recommended to be integrated into the electronic medical record of the patient upon admission to the hospital. Patients with a high coefficient of adverse outcome need individual preventive measures to correct the identified risk factors.

The contribution of the authors. The work was carried out within the framework of a scientific and technical project on the topic "Development of modern scientifically based technologies for predicting and preventing secondary brain damage in order to improve the effectiveness of treatment in patients with acute traumatic and vascular lesions." All the authors participated equally in the research and in writing the sections of the article.

Conflict of interest: not stated. Financing: in the course of this work, there was no financing from outside organizations. The authors declare that this manuscript is original, has not been published before and is currently not being considered for publication anywhere else.

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

Funding: *Funds for research were provided by grant financing "Study of associations of some genotypes with cardiovascular form of diabetic neuropathy in the Kazakh population" (Grant No. AR 14871525).*

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

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

Literature:

1. *Abboud T., Mende K.C., Jung R. et al.* Prognostic Value of Early S100 Calcium Binding Protein B and Neuron-Specific Enolase in Patients with Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study. World Neurosurg. 2017. Vol. 108. P. 669-675.

2. *Badjatia N., Carney N., Crocco T.J. et al.* Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury 2nd edition. Prehosp Emerg Care. 2008. Vol. 12, Suppl 1. P. S1-52.

3. *Cheng F., Yuan Q., Yang J. et al.* The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014. Vol. 9, Issue 9. P. e106680-1e106680-15.

4. *Chiu C.C., Liao Y.E., Yang L.Y. et al.* Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury. J Neurosci Methods. 2016. Vol. 272. P. 38-49.

5. *Seliverstov P.A., Shapkin Yu.G.* Assessment of the severity and prediction of the outcome of polytrauma: the current state of the problem (review). Modern technologies in medicine. 2017. Vol. 9, No. 2. C. 207-218.

6. *Semenov A.V., Semenova Yu.A.* Predicting the fatal outcome in patients with combined traumatic brain injury. Emergency medical care. 2016. Vol. 17, No. 4. pp. 26-32.

7. *Semenov A.V., Sorokovikov V.A.* Scales for assessing the severity and predicting the outcome of injury. Polytrauma. 2016. No. 2. pp. 80-90.

8. *Dzyak L.A., Zozulya O.A.* A step-by-step model for predicting the outcomes of severe traumatic brain injury. Medicine of emergency conditions. 2016. No.4. C. 79-83.

9. *Cherniy T.V., Andronova I.A., Cherniy V.I. et al.* Predicting the outcome of severe traumatic brain injury. Medicine of emergency conditions. 2020. vol. 16, No. 5. pp. 87-94.

10. *Ho SY, Phua K, Wong L, Bin Goh WW.* Extensions of the External Validation for Checking Learned Model Interpretability and Generalizability. Patterns (New York, N.Y.). 2020 Nov;1(8):100129. DOI: 10.1016/j.patter.2020.100129. PMID: 33294870; PMCID: PMC7691387.

11. *Jiang W., Jin P., Wei W. et al.* Apoptosis in cerebrospinal fluid as outcome predictors in severe traumatic brain injury: An observational study. Medicine (Baltimore). 2020. Vol. 99, Issue 26. P. 1-4.

12. *Khaki D., Hietanen V., Corell A. et al.* Selection of CT variables and prognostic models for outcome prediction in patients with traumatic brain injury. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2021. Vol. 29, Issue 1. P. 94-1-94-9.

13. *Lanzillo B., Piscosquito G., Marcuccio L. et al.* Prognosis of severe acquired brain injury: Short and long-term outcome determinants and their potential clinical relevance after rehabilitation. A comprehensive approach to analyze cohort studies. PLoS One. 2019. Vol. 14, Issue 9. P. e0216507-1- e0216507-17.

14. *Lai P.M., Du R.* Association between S100B Levels and Long-Term Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Pooled Analysis. PLoS One. 2016. Vol. 11, Issue 3. P. 1-10.

15. *Li X., Lü C., Wang J. et al.* Establishment and validation of a model for brain injury state evaluation and prognosis prediction. Chin J Traumatol. 2020. Vol. 23, №5. P. 284-289.

16. *Mahan M.Y., Thorpe M., Ahmadi A., Abdallah T., Casey H., Sturtevant D., Judge-Yoakam S., Hoover C., Rafter D., Miner J., Richardson C., Samadani U.* Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Outperforms S100 Calcium-Binding Protein B (S100B) and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1 (UCH-L1) as Predictor for Positive Computed Tomography of the Head in Trauma Subjects. World Neurosurg. 2019 Aug;128:e434-e444. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.170. Epub 2019 May 1. PMID: 31051301.

17. *Maas AIR, Menon DK, Manley GT, Abrams M, Åkerlund C, Andelic N, Aries M, Bashford T, Bell MJ,*

Bodien YG, Brett BL, Büki A, Chesnut RM, Citerio G, Clark D, Clasby B, Cooper DJ, et al.; InTBIR Participants and Investigators. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. Lancet Neurol. 2022 Nov;21(11):1004-1060. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00309-X. Epub 2022 Sep 29. Erratum in: Lancet Neurol. 2022 Oct 7: PMID: 36183712; PMCID: PMC10427240.

18. *Maeda Y., Ichikawa R., Misawa J. et al.* External validation of the TRISS, CRASH, and IMPACT prognostic models in severe traumatic brain injury in Japan. PLoS One. 2019. Vol. 14, Issue 8. P. e0221791-1-e0221791-10.

19. *Majdan M., Lingsma H.F., Nieboer D. et al.* Performance of IMPACT, CRASH and Nijmegen models in predicting six month outcome of patients with severe or moderate TBI: an external validation study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2014. Vol. 22. P. 68-1-68-10.

20. *Moorthy D.K., Rajesh K., Priya S.M. et al.* Prediction of Outcome Based on Trauma and Injury Severity Score, IMPACT and CRASH Prognostic Models in Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury in the Elderly. Asian J Neurosurg. 2021. Vol. 16, №3. P. 500-506.

21. *Mollayeva T., Hurst M., Chan V. et al.* Pre-injury health status and excess mortality in persons with traumatic brain injury: A decade-long historical cohort study. Prev Med. 2020. Vol. Vol. 139. P. 106213-1-106213-22.

22. *Ng S.Y., Lee A.W.* Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. Front Cell Neurosci. 2019. Vol. 13. P. 528.

23. *Papa L.., Edwards D., Ramia M.* Exploring Serum Biomarkers for Mild Traumatic Brain Injury. In: Kobeissy FH, editor. Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 22. PMID: 26269900.

24. *Pugazenthi S., Hernandez-Rovira M.A., Mitha R., Rogers J.L., Lavadi R.S., Kann M.R., Cardozo M.R., Hardi A., Elsayed G.A., Joseph J., Housley S.N., Agarwal N.* Evaluating the state of non-invasive imaging biomarkers for traumatic brain injury. Neurosurg Rev. 2023 Sep 8.46(1):232. doi: 10.1007/s10143-023-02085-2. PMID: 37682375.

25. *Ritter A.C., Wagner A.K., Szaflarski J.P. et al.* Prognostic models for predicting posttraumatic seizures during acute hospitalization, and at 1 and 2 years following traumatic brain injury. Epilepsia. 2016. Vol. 57, №9. P. 1503-1514.

26. *Rubin M.L., Yamal J.M., Chan W. et al.* Prognosis of Six-Month Glasgow Outcome Scale in Severe Traumatic Brain Injury Using Hospital Admission Characteristics, Injury Severity Characteristics, and Physiological Monitoring during the First Day Post-Injury. J Neurotrauma. 2019. Vol. 36, №16. P. 2417-2422.

27. *Slavoaca D., Birle C., Stan A. et al.* Prediction of Neurocognitive Outcome after Moderate-Severe Traumatic Brain Injury Using Serum Neuron-Specific Enolase and S100 biomarkers. J Med Life. 2020. Vol. 13, Issue 3. P. 306-313.

28. *Santacruz C.A., Vincent J.L. Bader A. et al.* Association of cerebrospinal fluid protein biomarkers with outcomes in patients with traumatic and non-traumatic acute brain injury: systematic review of the literature. Crit Care. 2021. Vol. 25, Issue 1. P. 278-1-278-14.

29. *Stawicki S.P., Wojda T.R., Nuschke J.D., Mubang R.N., Cipolla J., Hoff W.S., Hoey B.A., Thomas P.G. et al.* Prognostication of traumatic brain injury outcomes in older trauma patients: A novel risk assessment tool based on initial cranial CT findings. Int J Crit Illn Inj Sci. 2017 Jan-Mar. 7(1):23-31. doi: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_2_17. PMID: 28382256; PMCID: PMC5364765.

30. *Tang J., Wang X., Wan H., Lin C., Shao Z., Chang Y., Wang H., Wu Y., Zhang T., Du Y.* Joint modeling strategy for using electronic medical records data to build machine learning models: an example of intracerebral hemorrhage. BMC Med Inform Decis Mak. 2022 Oct 25;22(1):278. doi: 10.1186/s12911-022-02018-x. PMID: 36284327; PMCID: PMC9594939.

31. *Tsuchiya R., Ooigawa H., Kimura T., Tabata S., Maeda T., Sato H., Suzuki K., Ohara Y., Ooya Y,. Nemoto M, Kurita H.* Study of certain easily available biochemical markers in prognostication in severe traumatic brain injury requiring surgery. Surg Neurol Int. 2023 Dec 1. 14:410. doi: 10.25259/SNI_544_2023. PMID: 38213429; PMCID: PMC10783664.

32. *Thelin E., Al Nimer F., Frostell A. et al.* A Serum Protein Biomarker Panel Improves Outcome Prediction in Human Traumatic Brain Injury. J Neurotrauma. 2019. Vol. 36, Issue 20. P. 2850-2862.

33. World Medical Association. World medical association declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Bull World Health Organ. 2001. 79:373

34. *Yin W., Weng S., Lai S. et al.* GCS score combined with CT score and serum S100B protein level Can evaluate severity and early prognosis of acute traumatic brain injury. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2021. Vol. 41, №4. P. 543-548.

35. *Yuh E.L., Jain S., Sun X. et al.* Pathological Computed Tomography Features Associated With Adverse Outcomes After Mild Traumatic Brain Injury: A TRACK-TBI Study With External Validation in CENTER-TBI. JAMA Neurol. 2021. Vol. 78, Issue 9. P.1137-1148.

Corresponding author:
Tokshilykova Ainur Bisembaevna - PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan
Address: Republic of Kazakhstan, Maresyev street, 68
E-mail: Ainur.t_83@mail.ru
Phone: +7 702 334 33 55

Получена: 02 Июня 2024 / Принята: 02 Августа 2024 / Опубликована online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.013

УДК 616.248-06:616-008

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Сауле Ю. Маймышева[1], https://orcid.org/0000-0002-8010-1519

Людмила К. Каражанова[1], https://orcid.org/0000-0001-6664-3293

Андрей Ю. Орехов[1], https://orcid.org/0000-0001-7201-1399

Асель А. Чиныбаева[2], https://orcid.org/0000-0002-2018-6186

Болат А. Аширов[3], https://orcid.org/0000-0003-0242-9700

Гульяш А. Танышева[1], https://orcid.org/0000-0001-9531-5950

[1] **НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;**
[2] **НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;**
[3] **АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан.**

Резюме

Введение: Бронхиальная астма (БА) является распространенным хроническим неинфекционным заболеванием дыхательных путей. Одним из клинических фенотипов является ее сочетание с метаболическим синдромом (МС). Такая форма синтропии приводит к более тяжелому течению заболевания и плохому прогнозу, часто являясь причиной тяжелой и трудноконтролируемой формы астмы.

Цель исследования: изучить клинический фенотип пациентов тяжелой БА в сочетании с МС.

Материалы и методы: В настоящее исследование включено 200 пациентов с тяжелой и плохо контролируемой БА, ассоциированной с МС. *Критерии включения* в исследование: тяжелая и плохо контролируемая бронхиальная астма, диагноз которой соответствовал международным критериям GINA, возраст старше 18 лет. *Критерии исключения:* курение, наличие хронической обструктивной болезни легких, активное инфекционное заболевание, в том числе инфекции респираторной системы, онкологические заболевания, беременность. Во время госпитализации в отделение пульмонологии всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования (рентгенография органов грудной клетки и, по показаниям, мультиспиральная компьютерная томография легких, спирометрия).

Результаты: В исследовании в основную группу (в сочетании с МС) включено 112 (56%) пациентов, в контрольную (без МС) - 88 (44%) пациентов. Все пациенты имель плохой контроль БА, при этом среди пациентов с МС (основная группа) отмечался значимо худший контроль астмы (Me АСТ-теста составила 11), различия были значимыми ($p<0,001$). По данным спирометрии установлено, что в основной группе отмечался меньший уровень ФЖЕЛ и ОФВ1. Также установлено, что наличие гиперэозинофилии ассоциировано со снижением ОФВ1 (ОШ 0,82) и ПСВ после бронходилатационного теста (ОШ 0,988).

Выводы: Выявленные в исследовании изменения функции внешнего дыхания у пациентов с тяжелой БА в синтропии с МС, определяемое в снижении ОФВ1, ФЖЕЛ и соотношения ОФВ1 и ФЖЕЛ, необходимо учитывать при лечении данного фенотипа БА. Комплексный подход, основанный на применении всех фармакологических возможностей в сочетании с коррекцией ИМТ, вероятно, является фактором улучшения функции легких, тем самым повышая степень контроля симптомов БА.

Ключевые слова: *Бронхиальная астма, Метаболический синдром, Спирометрия, Ожирение.*

Summary

CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF ASTHMA IN COMBINATION WITH METABOLIC SYNDROME

Saule Yu. Maimysheva[1], https://orcid.org/0000-0002-8010-1519

Lyudmila K. Karazhanova[1], https://orcid.org/0000-0001-6664-3293

Andrei Yu. Orekhov[1], https://orcid.org/0000-0001-7201-1399

Assel A. Chinybayeva[2], https://orcid.org/0000-0002-2018-6186

Bolat A. Ashirov[3], https://orcid.org/0000-0003-0242-9700

Gulyash A. Tanysheva[1], https://orcid.org/0000-0001-9531-5950

[1] **NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;**
[2] **NpJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan;**
[3] **JSC «South Kazakhstan Medical Academy», Shymkent, Republic of Kazakhstan.**

Introduction: Asthma is a common chronic non-communicable respiratory disease. One of its clinical phenotypes includes combination with metabolic syndrome. This form of syntrophy results in a more severe course of the disease and a poor prognosis of the disease, often causing severe and poorly controlled form of the asthma.

Aim: To study the clinical phenotype of the patients with severe form of asthma combined with metabolic syndrome.

Materials and methods: 200 patients with severe and poorly controlled asthma associated with metabolic syndrome were included in this study. Study *inclusion criteria* were severe and poorly controlled asthma diagnosed according to the GINA international criteria, age over 18 years. Study *exclusion criteria* were smoking, having chronic obstructive pulmonary disease, active infection, including respiratory system infections, cancer, pregnancy. All the patients underwent clinical and laboratory, instrumental examinations (chest X-ray examination and, according to the indications, multispiral computed tomography of the lungs, spirometry) while hospitalized in the Pulmonology Department.

Results: 112 (56%) patients were included in the study group (combined with MS), 88 (44%) patients were included in the control group (without MS). All the patients had poor control of asthma, meanwhile patients with MS (study group) were indicated with significantly worse asthma control (AST-test Me was 11), differences were significant (p<0,001). According to spirometry it was indicated that study group had lower level of FVC and FEV1. It was also stated that having hypereosinophilia was associated with lower FEV1 (OR 0.82) and PEF after bronchodilatatory test (OR 0.988).

Conclusion: The identified during the study changes in external respiratory function in patients with severe asthma in syntrophy with MS, as determined by a decrease in EFV1, FVC and the ratio of FEV1 to FVC, should be taken into account in the treatment of this phenotype of asthma. An integrated approach based on the use of all pharmacological options in combination with BMI correction is likely to be a factor in improving lung function, thereby increasing the degree of asthma symptom control.

Key words: *Bronchial Asthma, Metabolic Syndrome, Spirometry, Obesity.*

Түйіндеме

МЕТАБОЛИКАЛЫҚ СИНДРОММЕН ҚОСАРЛАНҒАН БРОНХ ДЕМІКПЕСІНІҢ КЛИНИКАЛЫҚ-ФУНКЦИОНАЛДЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Сауле Ю. Маймышева[1], https://orcid.org/0000-0002-8010-1519
Людмила К. Каражанова[1], https://orcid.org/0000-0001-6664-3293
Андрей Ю. Орехов[1], https://orcid.org/0000-0001-7201-1399
Асель А. Чиныбаева[2], https://orcid.org/0000-0002-2018-6186
Болат А. Аширов[3], https://orcid.org/0000-0003-0242-9700
Гульяш А. Танышева[1], https://orcid.org/0000-0001-9531-5950

[1] **«Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **«Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;**
[3] **«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе: Бронх демікпесі – тыныс алу жолдарының кең таралған созылмалы инфекциялық емес ауруы. Клиникалық фенотиптерінің бірі оның метаболикалық синдроммен (МС) қосарлана кездесуі. Синтропияның бұл түрі аурудың неғұрлым ауыр ағымда өтуіне және қолайсыз болжамына әкеледі, көбінесе ауыр және бақылауға бағынбайтын демікпенің дамуына себепші.

Зерттеудің мақсаты: МС қосарланған ауыр ағымдағы демікпемен ауыратын науқастардың клиникалық фенотипін зерттеу.

Зерттеу әдістері және материалдары: Зерттеуге МС-мен қосарланған ауыр ағымдағы және нашар бақылауға бағынбайтын бронх демікпесі бар 200 науқас қатысты. Зерттеуге *енгізілген науқастар*: диагнозы халықаралық GINA хаттамасына сәйкес келетін ауыр және бақылауға бағынбайтын бронх демікпесі бар, жасы 18-ден жоғары науқастар. Зерттеуге *енгізілмеген науқастар*: темекі шегу, созылмалы обструктивті өкпе аурулары, белсенді жұқпалы аурулары, соның ішінде тыныс алу жүйесінің инфекциялары, қатерлі ісік, жүктілігі бар науқастар. Пульмонология бөлімшесіне госпитализациялау кезінде барлық науқастар клиникалық, зертханалық және аспаптық зерттеулерден өтті (кеуде қуысының рентгенографиясы және көрсетілген жағдайда өкпенің мультиспиральды компьютерлік томографиясы, спирометрия).

Зерттеудің нәтижесі: Зерттеуге 112 (56%) науқас, негізгі топқа (МС қосарланған), ал 88 (44%) науқас бақылау тобына (МС жоқ) қосылды. Барлық науқастарда астма бақылауға бағынбайтын, ал МС бар науқастарда (негізгі топ) демікпе бақылауы азадап бақыланатын түрі (АСТтест сынамасы 11бал)болды, айырмашылықтар айтарлықтай болды (р <0,001). Спирометрия мәліметтері бойынша негізгі топта FVC және FEV1 деңгейінің төмен екендігі анықталды. Сондай-ақ, гиперэозинофилияның болуы бронходилатационды сынамадан (OR 0,988) кейін FEV1 (OR 0,82) және PEF төмендеуімен байланысты екені анықталды.

Қорытынды: FEV1, FVC төмендеуімен және FEV1 және FVC арақатынасымен анықталған МС-мен синтропиядағы ауыр демікпесі бар емделушілерде зерттеуде анықталған өкпе функциясының өзгерістері осы БА

фенотипін емдеу кезінде ескерілуі керек. ДСИ қалыпқа келтіруде барлық фармакологиялық нұсқаларды қолдануға негізделген интеграцияланған тәсіл өкпе функциясын жақсартады, осылайша демікпе симптомдарын бақылау дәрежесін арттырады.

Түйінді сөздер: *Бронх демікпесі, Метаболикалық синдром, Спирометрия, Семіздік.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Маймышева С.Ю., Каражанова Л.К., Орехов А.Ю., Чиныбаева А.А., Аширов Б.А., Танышева Г.А. Клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 99-107. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.013*

Maimysheva S.Yu., Karazhanova L.K., Orekhov A.Yu., Chinybayeva A.A., Ashirov B.A., Tanysheva G.A., Clinical and functional features of asthma in combination with metabolic syndrome // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 99-107. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.013*

Маймышева С.Ю., Каражанова Л.К., Орехов А.Ю., Чиныбаева А.А., Аширов Б.А., Танышева Г.А. Метаболикалық синдроммен қосарланған бронх демікпесінің клиникалық-функционалдық ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 99-107. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.013*

Введение

Бронхиальная астма (БА) остается одним из наиболее распространённых хронических неинфекционных заболеваний в мире. Исследования последних лет демонстрируют, что предполагаемая выявляемость астмы в мире составляет 36979,27 (95% ДИ 29601,98 – 45928,11) случаев в 2019 году, что отражает ее рост на 14,97% в период с 1991 года [14]. С другой стороны, по оценкам ряда авторов, заболеваемость БА порядка 3,3% в развитых и развивающихся странах [1]. В тоже время отмечается тенденция в снижении смертности от данного заболевания; так в крупнейшем анализе GBD 2019 установлено снижение смертности с 8,6 на 100 тыс населения (95% ДИ 6,4–11,21) в 1991 году до 5,96 на 100 тыс (95% ДИ 4,74–7,22) в 2019 году. В настоящее время нет четких эпидемиологических исследований, демонстрирующих истинную распространённость БА в Республике Казахстан, однако в одной из немногих работ, включающей 600 пациентов с БА, показано, что для популяции страны характерен низкий контроль заболевания – 57,8% (95% ДИ 53.9–61.8) пациентов имели плохо контролируемую БА [23].

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении бронхиальной астмы, что обусловлено совершенствованием лечебных алгоритмов заболевания. Согласно международным экспертным документам, в первую GINA (Global Initiative for Asthma, 2023), терапия БА базируется на ступенчатом подходе, согласно которому рекомендовано поэтапное лечение, т.е., инициация и последующая интенсификация фармакологической терапии с одновременной коррекцией факторов риска вероятных обострений [22]. При этом основной целью лечения является достижение и поддержание должного контроля симптомов заболевания.

Однако данная цель часто является труднодостижимой, клинические исследования констатируют, что распространённость плохо контролируемой и тяжелой БА составляет от 3 до 10% [7,9]. Такая высокая распространенность тяжелой и плохо контролируемой БА обусловлена, в первую очередь, гетерогенностью патогенетических механизмов заболевания. Так, в литературе все чаще встречаются подходы к классификации пациентов на различные фенотипы БА – клинические характеристики пациентов, основанные на сочетании эндогенных (наследственных) и экзогенных (средовых) факторов. Другой подход – выделение эндотипов БА – базируется на идентификации общих патогенетических реакций на молекулярном и надмолекулярном уровнях [15].

Одним из наиболее распространенных фенотипов в настоящее время является клиническая синтропия БА и метаболического синдрома или ожирения. Метаболический синдром (МС), согласно международным рекомендациям (ВОЗ), определяется как клинический синдром, обязательным компонентом которого является абдоминальное ожирение, в сочетании с нарушением углеводного и липидного обменов и артериальной гипертензии [4]. Сочетание БА и МС остается одним из наиболее значимых факторов, предрасполагающих к плохому контролю заболевания и значимо худшему прогнозу [19]. При этом до конца не определена связь БА с отдельными компонентами МС, доступные на сегодня данные в основном акцентируют роль ожирения.

Целью данного исследования стало изучить клинический фенотип пациентов тяжелой БА в сочетании с МС.

Материалы и методы исследования

С целью реализации поставленной цели было проведено клиническое контролируемое исследование, включающее 200 пациентов с тяжелой и плохо контролируемой БА, ассоциированной с МС. В анализ были включены пациенты, госпитализированные в отделение пульмонологии Больницы скорой медицинской помощи г. Семей, Республика Казахстан, в период с января 2018 по январь 2020 гг. *Критерии включения в исследование:* тяжелая и плохо контролируемая бронхиальная астма, диагноз которой соответствовал международным критериям GINA, при этом все пациенты получали лечение согласно 4-5 ступени указанных рекомендаций; возраст старше 18 лет. *Критерии исключения:* курение, наличие хронической обструктивной болезни легких, активное инфекционное заболевание, в том числе инфекции

респираторной системы, онкологические заболевания, беременность.

Во время госпитализации в отделение пульмонологии всем пациентам проводились клинико-лабораторные исследования, включая общеклинический анализ крови и мокроты, биохимический анализ крови с оценкой липидного профиля и глюкозы крови. Кроме того, всем пациентам проводились инструментальные исследования (рентгенография органов грудной клетки и, по показаниям, мультиспиральная компьютерная томография легких). Обязательным условием было проведение оценки функции внешнего дыхания методом спирометрии и пикфлоуметрии, процедура выполнялась на аппарате BTL-08 Spiro Pro (Великобритания), в итоговый анализ включались только результаты тестов, выполненных согласно рекомендациям American Thoracic Society and European Respiratory Society [6].

С целью определения контроля БА использовали валидизированную версию опросника ACT (Asthma Control Test, тест по контролю над астмой).

Верификация МС основывалась на критериях ВОЗ. Всем пациентам проводились антропометрические исследования с изучением массы тела и роста, окружности талии и бедер, рассчитывали индекс массы тела. Все пациенты подтвердили согласие на участие в исследовании и воспроизведении полученных результатов. Исследование было одобрено локальным этическим коммитетом НАО «Медицинский университет Семей» (решение №11 от 27.09.2017).

Статистический анализ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS 20.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ); для сравнения использовали критерий Стьюдента для независимых выборок. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, для выявления связи между номинальными переменными использовали χ2 Пирсона. Различия между сравниваемыми переменными считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 200 пациентов, имеющих тяжелое течение либо плохо контролируемую бронхиальную астму. В дальнейшем все участники были рандомизированы на 2 группы в зависимости от наличия МС – основную, в сочетании с МС, и контрольную, без МС, включающие 112 (56%) и 88 (44%) пациентов соответственно. Медиана возраста участников исследования составила 53,5 (39,0-59,25) лет, минимальный и максимальный возраст 19 и 68 лет соответственно. Среди пациентов 80 или 40% были мужчины, 120 или 60% - женщины; возраст мужчин составил 55 (38,75-61,0) лет, женщин – 52,0 (39,75-58,0), p=0,354.

Медиана возраста основной группы составила 56,0 (45,75-61,0) лет, контрольной – 45,5 (34,75-57,0) лет, p<0,001, таким образом выявлены статистически значимые различия (рисунок 1).

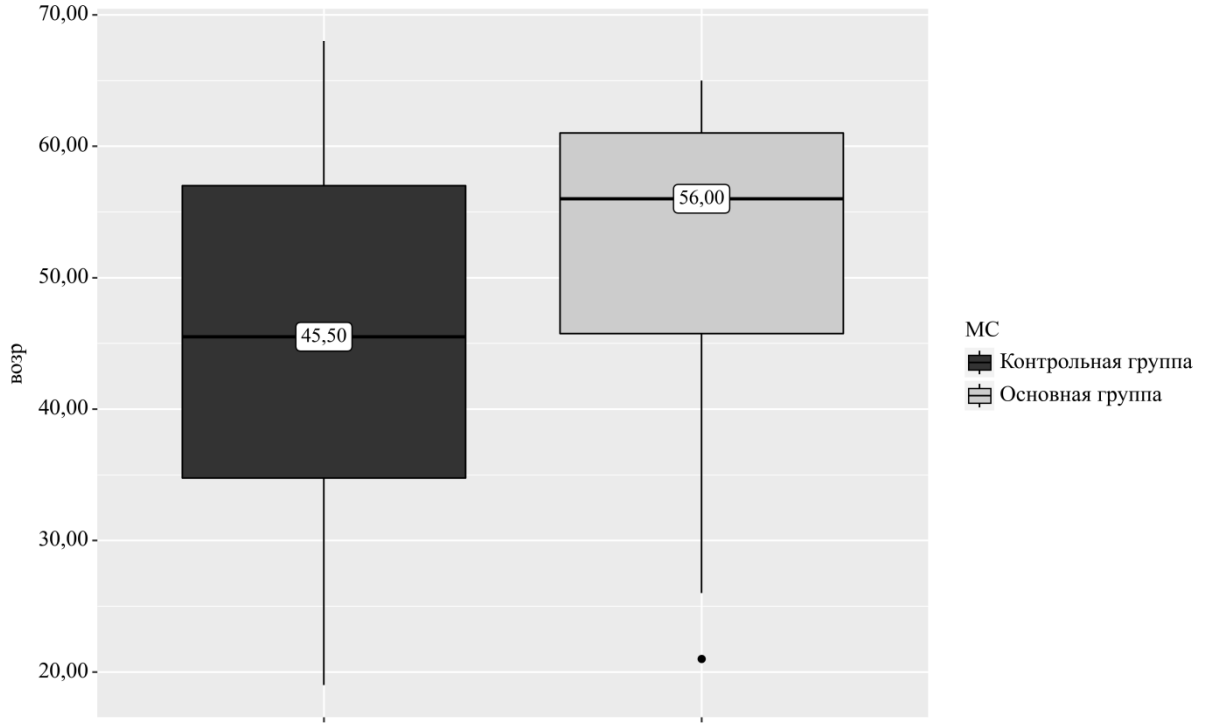


Рисунок 1. Возраст пациентов в основной и контрольной группах.

(Figure 1. Age of patients in the study and control groups).

У всех пациентов оценивали ИМТ, средний уровень которого составил 27,05 (23,1-28,42) кг/м^2, максимальный и минимальный уровень 18,1 и 41,1 кг/м^2 соответственно. В основной группе показатель составил 28,3 (27,4-30,02) кг/м^2, контрольной группе – 22,36 (21,1-24,1) кг/м^2, были установлены значимые различия (p<0,001).

Общая клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Общая клиническая характеристика пациентов / *Table 1. Clinical characteristics of patients.*

Признак	Все пациенты	Основная группа, n=112	Контрольная группа 2, n=88	p
Рост, см	164,6±7,68 (163,53-165,67)	164,37±7,26 (163,01-165,73)	164,9±8,22 (163,16-166,64)	0,628[a]
Вес, кг	78 (67,75-85,0)	85,0 (78,0-89,0)	65,5 (58,75-76,0)	<0,001[b]
ИМТ, кг/м^2	27,05 (23,1-28,42)	28,3 (27,4-30,02)	22,25 (21,1-24,1)	<0,001[b]
ОТ, см	92,5 (85,0-98,0)	95,0 (89,75-98,0)	85,0 (74-86)	<0,001[b]
АГ, %	87 (43,5)	80 (71,4)	7 (8)	<0,001[c]
СД, %	78 (39,0)	75 (67,0)	3 (3,4)	<0,001[c]
Офисное САД, мм рт.ст.	130 (120-140)	140 (130-150)	120 (110-130)	<0,001[b]
Офисное ДАД, мм рт.ст.	80 (80-90)	90 (80-90)	80 (70-80)	<0,001[b]
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (3,3-5,9)	5,8 (5,6-6.2)	3,08 (2,35-4,03)	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,8 (1,69-3,24)	3,17 (2,9-3,61)	1,65 (1,02-2,03)	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,97-1,64)	1,22 (0,95-2,01)	1,17 (0,98-1,39)	0,123
ЛПНП, ммоль/л	3,18 (2,65-3,74)	3,27 (2,81-3,83)	3,01 (2,12-3,63)	0,005
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (5,1-6,8)	6,7 (6,2-7,7)	5,0 (4,2-5,3)	<0,001

Примечание:

a - Параметрические критерий: критерий Стьюдента, M±SD (mean ± standard deviation);

b - Непараметрический критерий: Mann-Whitney U-test, Me(IQR), Q1-Q3

c **-** χ^2 Pearson

Первоочередная задача проводимого исследования состояла в изучении клинического фенотипа пациента с тяжелым течением БА, в аспекте сравнительного анализа, основанного на наличии МС. Для реализации данного этапа нами изучались показатель контроля БА, количество ночных симптомов, частота обострений заболевания.

На первом этапе исследования определяли степень контроля БА, которую оценивали с использованием валидизированного варианта теста по контролю над астмой (АСТ-тест). Так, среди всех пациентов с тяжелым течением БА медиана АСТ теста составила 12 (10-14) балов, что соответствует отсутствию должного контроля БА. При этом для пациентов с МС (основная группа) было установлено статистически значимо меньший бал, составив 11 (9-12), а в группе без МС (контрольная группа) - 14 (12-16), p<0,001 (таблица 2).

Таблица 2.

Степень контроля БА в основной и контрольной группе / *Table 2. Asthma control in the study and control groups.*

Признак	Все пациенты	Основная группа, n=112	Контрольная группа 2, n=88	p*
Частота обострений БА	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,119
Частота ночных приступов БА (количество эпизодов в неделю)	6 (4-7)	6 (6-7)	4 (3-5)	<0,001
АСТ тест, балл	12 (10-14)	11 (9-12)	14 (12-16)	<0,001

**U–критерий Манна–Уитни*

Кроме того, изучали частоту обострений и количество приступов в 2 группах. Так, медиана количества обострений в течение предшествующего года составила 2 в обоих группах (p=0,119). Однако установлено, что наличие МС ассоциируется с более частыми ночными приступами БА, составив в контрольной группе 4 (3-5), а в основной – 6 (6-7) ночных эпизодов (p<0,001).

Была проведена оценка функции внешнего дыхания (ФВД) с целью изучения тяжести обструкции дыхательных путей, результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Оценка показателей ФВД / *Table 3. Assessment of spirometry parameters.*

Признак	Основная группа, n=112	Контрольная группа 2, n=88	P*
ОФВ1, % от должного	55,0 (50,75-58,0)	66,0 (64,0-70,0)	<0,001
ФЖЕЛ, % от должного	60,0 (58,0-62,0)	70,0 (65,75-75,0)	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ	58,0 (54,75-60,0)	68,0 (62,0-72,0)	<0,001
Бронходилатационный ответ, %	12,0 (11,0-13,0)	14,0 (12,0-14,0)	<0,001
ПСВ до пробы	210,0 (200-242,5)	280,0 (260-300)	<0,001
ПСВ после пробы	270,0 (250-300)	350,0 (320-380)	<0,001

**U–критерий Манна–Уитни*

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 сек, **ФЖЕЛ** – форсированная жизненная емкость легких, **ПСВ** – пиковая скорость выдоха

Так, было показано, что для пациентов с МС характерен статистически значимо меньший уровень ФЖЕЛ и ОФВ1, кроме того постбронходилатационный тест также демонстрирует достоверно меньший уровень среди данной группы пацинтов. Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ также показал меньшие значения среди пациентов основной группы.

Учитывая патогенетическую роль гиперсенсибилизации в развитии бронхиальной астмы, проводилась оценка статуса эозинофилии в изучаемой когорте пациентов. Среди всех пациентов с тяжелой бронхиальной астмой уровень эозинофилов составил 7,0% (3-9), с максимальным значением 15% (в периферической крови). Количественный уровень эозинофилии составил 84 (52-127,5) с минимальным и максимальным значением 24 и 176 кл/мкл соответственно. Уровень IgE составил 107 (85,75-150,0) МЕд/л.

Также оцененивали показатели гиперсенсибилизации в 2 изучаемых группах пациентов, рисунок 2.

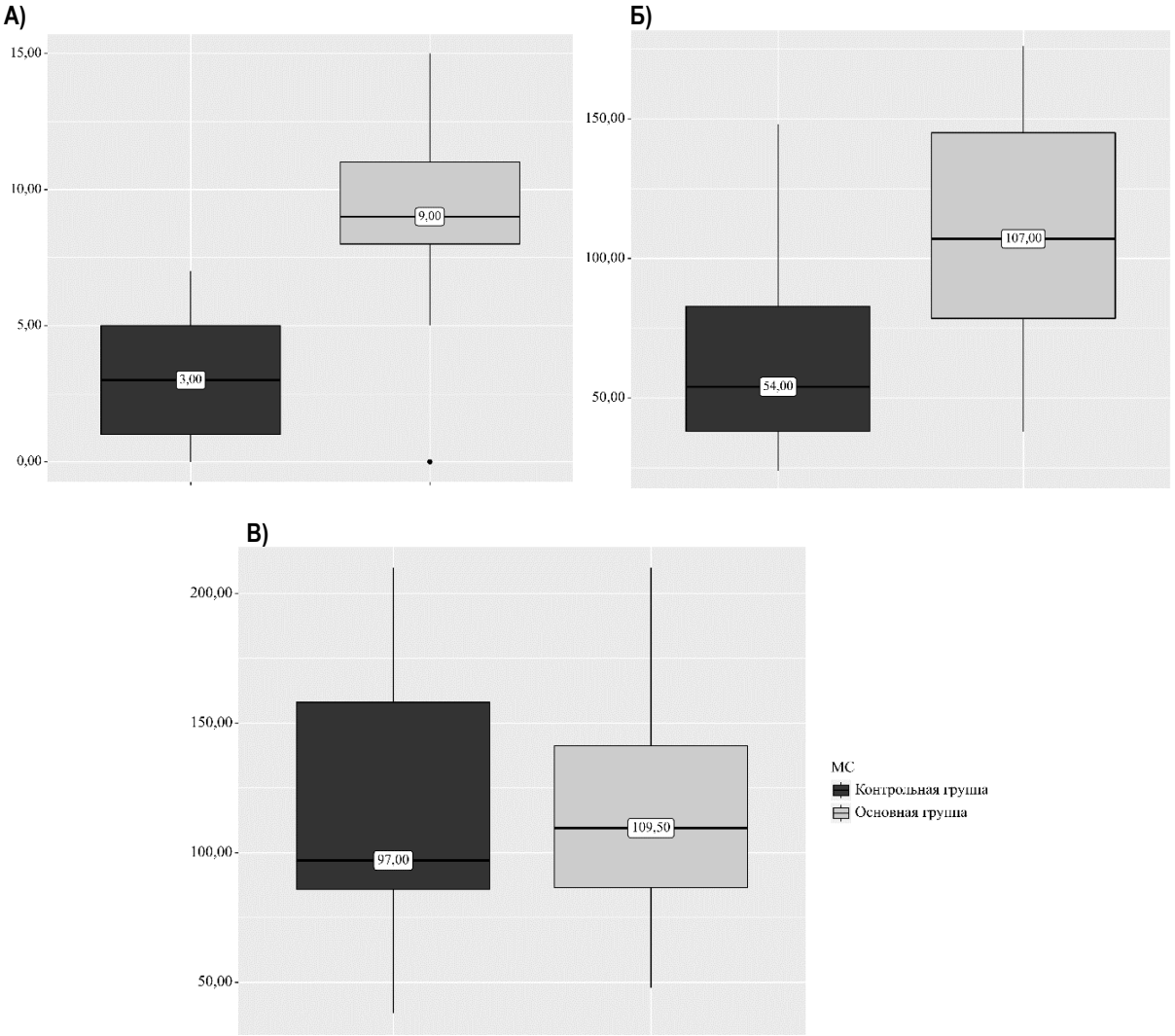


Рисунок 2. Парамерты гиперсенсибилизации основной и контрольной групп.
А – уровень эозинофилов крови, %; Б – уровень эозинофилов крови, клеток в мл; В – уровень IgE, МЕд/л.
(Figure 2. Parameters of hypersensitization in the study and control groups.
A – Blood eosinophil level, %; B – Blood eosinophil level, cells per ml; C – IgE level, IU/ml).

В результате нами выявлена достоверная разница в уровнях эозинофилах в двух группах с более высокоми значениями среди пациентов с МС, как в процентом отношении, так и количественно (p<0,001 для 2 показателей). Однако установлено отсутствие значимых различий в уровне IgE (p=0,648), с некоторым увеличением его уровня среди пациентов с МС.

В результате проведенного логистического регрессионного анализа с множеством переменных были определены тенденции во влиянии гиперэозинофилии на гиперреактивность респираторного тракта. Исследуемая когорта пациентов была разделена на 2 группы – с гиперэозинофилией и без нее, что позволило изучить степень влияния гиперэозинофилии на параметры внешнего дыхания. Результаты логичеcкой регрессии представлены в таблице.

Таблица 4.

Результаты множественного логистического регрессионного анализа гиперэозинофилии и ФВД.
(Table 4. Results of multiple logistic regression analysis of hyper-eosinophilia and spirometry).

Параметр	B (CO)	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	
			Нижний	Верхний
ОФВ1	-0,198	0,82*	0,733	0,917
ФЖЕЛ	0,42	1,043**	0,877	1,241
ОФВ1/ФЖЕЛ	-0,047	0,954**	0,803	1,133
Обратимость	0,186	1,204**	0,822	1,764
ПСВ до пробы	-0,008	0,992**	0,937	1,051
ПСВ после пробы	-0,018	0,988***	0,977	0,999

**p=0,001;*
***p>0,05,*
****p=0,034*

Таким образом, установлено, что наличие гиперэозинофилии ассоциировано со снижением ОФВ1 (ОШ 0,82) и ПСВ после бронходилатационного теста (ОШ 0,988). В тоже время, другие параметры спирометрии не выявили значимых влияний.

Дискуссия.

Тяжелая БА - форма астмы, которая требует в лечении высоких доз ингаляционных кортикостероидов в сочетании с бета-агонистами длительного действия, антилейкотриеновыми препаратами и/или системными глюкокортикостероидами, т.е. 4-5 линии терапии, при этом зачастую астма остается неконтролируемой несмотря на прием всех препаратов 5 ступени. По мнению исследователей, диагноз тяжелой БА требует в первую очередь ряд факторов, а именно ошибочную технику ингаляции, низкую комплаентность пациентов, наличие сопутствующей патологии, отягощающей БА, персистирующий контакт с триггером [3].

Современные данные позволили выделить несколько фенотипов БА, одним из которых является сочетание БА и ожирения. При этом, часто данный фенотип имеет неатопический характер, что проявляется высоким риском развития резистентности к кортикостероидам [10,16]. МС, представляющий собой сочетание метаболических и гормональных нарушений, основным диагностическим критерием которого является абдоминальное ожирение с развитием инсулинорезистентности, безусловно, требует выделения в отдельный клинический фенотип и эндотип.

Исследования, в том числе экспериментальные, установили наличие трех основных взаимосвязей между БА и МС – системное и локальное воспаление, оксидативный стресс и инсулинорезистентсность [12]. Первоначально большее значение предавалось воспалению дыхательных путей, в настоящее время установлено, что системное воспаление, обусловленное повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6, 4, фактора некроза опухоли α, играет вероятно более существенную роль у пациентов БА с МС или ожирением [5,20]. Гиперпродукция данных цитокинов жировой тканью носит перманентный характер, обуславливая развитие так называемого хронического малоинтенсивного воспаления, или метавоспаления, является одним из механизмов развития БА в старшем возрасте [17]. Кроме того, часто эти факторы ассоциируются с тяжелым течением БА.

В настоящем исследовании был изучен клинический фенотип пациентов с тяжелой БА, ассоциированной с МС. В исследовании 60% пациентов были женщины, что отражает общую тенденцию, характерную для данного фенотипа. В систематическом обзоре *Victor Gonzalez-Uribe и др.,* также указывается на большую распространенность ожирения и МС у женщин с БА [5].

Наличие МС и ожирения связано с более низким уровнем контроля симптомов у пациентов с БА. Так, в исследовании *Geir Klepaker и др.,* включающем 626 пациентов с БА, было установлено, что для данного фенотипа пациентов характерен более плохой контроль симптомов - 43% пациентов имели ACT score 5-19 [13]. В нашем исследовании все пациенты исходно имели низкий балл по данной шкале, что обусловлено включением только пациентов с тяжелой БА. Однако пациенты с МС имели более низкие показатели ACT score (11 в основной группе и 14 – в контрольной, p<0,001).

Одним из факторов, обусловливающих развитие тяжелой БА у пациентов с МС и избыточной массой тела, является прямое влияние висцерального ожирения на диафрагму с уменьшением дыхательных объемов [21]. Так, в одном из исследований, авторы установили ассоциацию ожирения со снижением ОФВ1 (β=−2.9, 95% ДИ −5.1 до −0.7) и ФЖЕЛ (β=−5.2 (95% ДИ −7.0 до −3.4) [13]. В работе *Abdullah A. Alqarni и др.,* целью которой являлось изучение влияния ИМТ на показатели спирометрии, было продемонстрировано, что наличие избыточной массы тела и ожирения связано со снижением ОФВ1 (B −0.01, 95% ДИ −0.01 до −0.001, p < 0.05 и ФЖЕЛ (B −0.02, 95% ДИ −0.028 до −0.01, p< 0.001) [2]. В представленном нами исследовании также установлено, что у пациентов с БА в сочетании с МС (ИМТ в основной группе составил 28,3 (27,4-30,02) кг/м^2), отмечаются более низкие уровни показателей функции внешнего дыхания - ФЖЕЛ и ОФВ1, соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ, что было статистически значимо.

В настоящее время становится ясным, что синтропия БА и МС относится ко второму патофизиологическому эндотипу БА (тип 2) –

неатопическому варианту [5]. При этом до конца не определена роль гиперсенсибилизации у этих пациентов. Убедительно доказано, что гиперэозинофилия является одним из весомых факторов частых обострений и повышенной потребности в ГКС у пациентов с БА [18], однако данный факт не определен для пациентов с ожирением и МС. В настоящее время накоплены определенные данные, основанные на экспериментальных работах, позволяющие установить двунаправленную взаимосвязь эозинофилов и жировой ткани. Однако авторами установлено, что эозинофилы, взаимодействуя с адипоцитами в присутствии лептина, проявляют в основном провоспалительный эффект, стимулируя повышенную выработку интерлейкина 4 [8,11]. В нашей работе показано, что пациенты с тяжелой БА и МС характеризуются более высокими уровнями эозинофилов в периферической крови ($p<0,001$). Кроме того, нами установлено, что гиперэозинофилия ассоциирована со снижением ОФВ1 ($p=0,001$) и ПСВ после бронходилатационного теста ($p=0,034$).

В тоже время нами не установлено наличие достоверной разницы в уровне IgE ($p=0,648$), Данный факт требует дальнейшего анализа, так как ставит под сомнение роль IgE-опосредованного аллергического ответа в развитии гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой, ассоциированной с МС, что, безусловно, требует дальнейшего изучения и отражения в определении таргетной биологической терапии данной категории пациентов.

Безусловно, данная работа имеет ряд весомых ограничений. Во-первых, нами представлены результаты кросс-секционного исследования, что не позволяет определить, как наличие МС ассоциировано с прогнозом больных с тяжелой БА. Кроме того, нами изучался наиболее простой маркер ожирения ИМТ, однако необходимо изучение висцерального подкожного и общего жира на респираторную функцию у пациентов с тяжелой БА, ассоциированной с МС для более детального анализа респираторных нарушений у данного фенотипа пациентов.

Заключение

МС является распространенным фактором, влияющим на развитие тяжелой БА. В настоящее время установлено, что МС с избыточной массой тела и ожирением оказывают как механическое влияние на функцию легких, так и опосредованное хронической гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, ремоделирование респираторного тракта. Выявленное в исследовании изменение функции внешнего дыхания у пациентов с тяжелой БА в синтропии с МС, определяемое в снижении ОФВ1, ФЖЕЛ и соотношения ОФВ1 и ФЖЕЛ, необходимо учитывать при лечении данного фенотипа БА. Комплексный подход, основанный на применении всех фармакологических возможностей в сочетании с коррекцией ИМТ, вероятно, является фактором улучшения функции легких, тем самым повышая степень контроля симптомов БА.

Конфликт интересов: *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

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

Финансирование: *Сторонними организациями финансирование не осуществлялось.*

Сведения о публикации: *Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.*

Литература:

1. *Abbafati C. et al.* 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. Vol. 396, № 10258. P. 1204–1222.
2. *Alqarni A.A. et al.* Prevalence of Overweight and Obesity and Their Impact on Spirometry Parameters in Patients with Asthma: A Multicentre, Retrospective Study // J. Clin. Med. 2023. Vol. 12, № 5. P. 1–11.
3. *Chung K.F. et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 43, № 2. P. 343–373.
4. *Fahed G. et al.* Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021 // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23, № 2.
5. *Gonzalez-Uribe V., Romero-Tapia S.J., Castro-Rodriguez J.A.* Asthma Phenotypes in the Era of Personalized Medicine // J. Clin. Med. 2023. Vol. 12, № 19. P. 1–21.
6. *Graham B.L. et al.* Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019. Vol. 200, № 8. P. E70–E88.
7. *Hansen S. et al.* Prevalence and management of severe asthma in the Nordic countries: findings from the NORDSTAR cohort // ERJ Open Res. 2023. Vol. 9, № 2.
8. *Haruna N.-F., Berdnikovs S., Nie Z.* Eosinophil biology from the standpoint of metabolism: implications for metabolic disorders and asthma // J. Leukoc. Biol. Oxford University Press, 2024. Vol. 116, № 2. P. 288–296.
9. *Hekking P.P.W. et al.* The prevalence of severe refractory asthma // J. Allergy Clin. Immunol. Elsevier Ltd, 2015. Vol. 135, № 4. P. 896–902.
10. *Hirano T., Matsunaga K.* Late-onset asthma : current perspectives. 2018. P. 19–27.
11. *Hu Y., Chakarov S.* Eosinophils in obesity and obesity-associated disorders // Discov. Immunol. 2023. Vol. 2, № 1. P. 1–14.
12. *Karamzad N. et al.* Asthma and metabolic syndrome: A comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies // J. Cardiovasc. Thorac. Res. 2020. Vol. 12, № 2. P. 120–128.
13. *Klepaker G. et al.* Influence of asthma and obesity on respiratory symptoms, work ability and lung function: Findings from a cross-sectional Norwegian population study // BMJ Open Respir. Res. 2021. Vol. 8, № 1.
14. *Kumar A., Shamim H., Nagaraju U.* Premature graying of hair: Review with updates // Int. J. Trichology. 2018. Vol. 10, № 5. P. 198–203.
15. *Kuruvilla M.E., Lee F.E.H., Lee G.B.* Understanding

Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2019. Vol. 56, № 2. P. 219–233.

16. *McDonald V.M. et al.* Targeting treatable traits in severe asthma: A randomised controlled trial // Eur. Respir. J. 2020. Vol. 55, № 3. P. 1–13.

17. *Mclaughlin T. et al.* Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease // J. Clin. Invest. 2017. Vol. 127, № 1. P. 5–13.

18. *Naharro-González S. et al.* Moderate-High Blood Eosinophilia Is Associated with Increased Hospitalization and Other Asthma Comorbidities // Biomolecules. 2024. Vol. 14, № 1. P. 1–17.

19. *Olejnik A.E., Kuźnar-Kamińska B.* Association of Obesity and Severe Asthma in Adults // J. Clin. Med. 2024. Vol. 13, № 12. P. 3474.

20. *Peters M.C. et al.* Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts // Lancet Respir. Med. Elsevier Ltd, 2016. Vol. 4, № 7. P. 574–584.

21. *Reyes Noriega N. et al.* Effect of Obesity on Lung Function in the Pediatric and Adult Populations with Asthma: A Review // J. Clin. Med. 2023. Vol. 12, № 16. pp.25-32

22. *Venkatesan P.* 2023 GINA report for asthma // The Lancet. Respiratory medicine. 2023. Vol. 11, № 7. P. 589.

23. *Vinnikov D. et al.* Asthma control in Kazakhstan: need for urgent action // BMC Pulm. Med. BioMed Central, 2023. Vol. 23, № 1. P. 1–9.

Информация об авторах:

Маймышева Сауле Юрьевна – ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, +7 775 394 49 46, maimysheva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8010-1519.

Каражанова Людмила Кусаиновна – профессор, д.м.н., кафедра терапии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, +7 701 355 99 76, kar_ludmila@bk.ru, https://orcid.org/0000-0001-6664-3293. Scopus ID: 6602621449

Орехов Андрей Юрьевич - PhD, ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, +7 777 414 14 76, orekhov-andrei@list.ru. https://orcid.org/0000-0001-7201-1399. Scopus ID: 57212494053

Чиныбаева Асель Абильбековна - PhD, доцент кафедры кардиологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан, +7 778 888 87 93, Chena@bk.ru, https://orcid.org/0000-0002-2018-6186. Scopus ID: 58404587500

Аширов Болат Анварович – к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан, bolat.baja@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0242-9700

Танышева Гульяш Алтынгазыевна – к.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, + 7 777 153 53 57 https://orcid.org/0000-0001-9531-5950

Автор-корреспондент:

Орехов Андрей Юрьевич - PhD, Ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Казахстан, 071400, Семей, ул. Абая, 103.

E-mail: orekhov-andrei@list.ru

Телефон: +77774141476

Получена: 29 Мая 2024 / Принята: 10 Августа 2024 / Опубликована online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.014

УДК 617.7-073.178-617.735-002.18

ВЛИЯНИЕ РЕЛАКСИРУЮЩЕЙ РЕТИНЭКТОМИИ НА ДИНАМИКУ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

Эльмар М. Касимов[1], https://orcid.org/0000-0002-5656-9795

Мушфик И. Керимов[1], https://orcid.org/0009-0001-1579-4400

Гюнай Р. Рустамбекова[1], https://orcid.org/0009-0008-0909-9269

[1] **Национальный центр офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой, г. Баку, Азербайджан.**

Резюме

Развитие вторичной глаукомы является одним из основных факторов, ограничивающим использование силиконового масла в витреоретинальной хирургии. При хирургии тракционных отслоек кроме витрэктомии и мембранэктомии нередко приходится прибегать к ретинэктомии. После витрэктомии, проведенной с ретинэктомией, риск развития вторичной глаукомы ниже.

Цель исследования - изучение изменений внутриглазного давления после релаксационной ретинэктомии с целью достижения прилегания сетчатки у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией.

Материалы и методы: Проспективное клиническое одноцентровое исследование. В основную группу были включены 16 глаз у 16 пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией, которым при витрэктомии была проведена релаксирующая ретинэктомия. Контрольную группу составили 19 глаз у 17 пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. Они представляли собой выборку из числа оперированных пациентов без релаксирующей ретинэктомии, сформированную по принципу «опыт-контроль». Минимальный срок наблюдения составил 24, максимальный – 34 месяца, средняя продолжительность в основной группе – 30,6±2,2, в контрольной группе – 29,7±3,0. Острота зрения была измерена с помощью таблиц в десятичной системе, с последующим перерасчетом показателей в системе LogMAR. Внутриглазное давление в глазах измерялось методом пневмотонометрии. Статистические методы: t-критерий Стьюдента; u-критерий Манна-Уитни; критерий χ^2 Пирсона; актуриальная методика Каплан-Майера.

Результаты исследования. Следует указать на отсутствие существенных различий между группами как по частоте необходимости в повторных вмешательствах, так и по остроте зрения после операции (1,2±0,5 и 1,2±0,6 в основной и контрольной группах).

При сравнении средних значений внутриглазного давления пациентов основной и контрольной группы была выявлена статистически значимая разница в показателях ВГД в послеоперационном периоде через 1 мес. (на 74,4%, p=0,048), 3 мес. (на 57,1%, p=0,043), 6 мес. (58,7%, p=0,029), 12 мес. (63,2%, p=0,048) и 24 мес. (58,0%, p=0,046) в пользу основной группы.

При анализе по актуриальной методике в основной группе доля пациентов с нормальным ВГД через месяц после операции составила 0,9; на шестой месяц наблюдения – 0,72; на двенадцатый – 0,65; и, наконец, на 18-й – 0,43. В контрольной же группе кривая частоты сохранения нормального ВГД значительно отличалась, была более крутой: через месяц после операции, доля пациентов с нормальным ВГД составила 0,8; через 3 месяца – 0,32, через 10 месяцев – 0,24; через 12-0,18; и через 18 месяцев – 0,11.

Заключение. На основе проведенного исследования можно предположить, что ретинэктомия, проведенная при витрэктомии по поводу пролиферативной диабетической ретинопатии, осложненной тракционной отслойкой сетчатки, может привести к предотвращению развития неоваскулярной либо индуцированной тампонадой силиконовым маслом глаукомы.

Ключевые слова: *диабетическая ретинопатия; витрэктомия; релаксирующая ретинэктомия; вторичная глаукома.*

Abstract

THE INFLUENCE OF RELAXING RETINECTOMY ON THE DYNAMICS OF INTRAOCULAR PRESSURE AFTER VITREORETINAL OPERATIONS IN PATIENTS WITH PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

Elmar M. Kasimov[1], https://orcid.org/0000-0002-5656-9795

Mushfik I. Kerimov[1], https://orcid.org/0009-0001-1579-4400

Gunay R. Rustambekova[1], https://orcid.org/0009-0008-0909-9269

[1] **National Center of Ophthalmology named after Academician Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan.**

The development of secondary glaucoma is one of the main factors limiting the use of silicone oil in vitreoretinal surgery. In the surgery of traction detachments, in addition to vitrectomy and membranectomy, it is often necessary to resort to retinectomy. After vitrectomy performed with retinectomy, the risk of developing secondary glaucoma is lower. The purpose of the study was to study changes in intraocular pressure after relaxation retinectomy in order to achieve retinal reattachment in patients with proliferative diabetic retinopathy.

Materials and methods: a prospective clinical single-center study. The main group included 16 eyes of 16 patients with proliferative diabetic retinopathy, who underwent relaxing retinectomy during vitrectomy. The control group consisted of 19 eyes of 17 patients with proliferative diabetic retinopathy. They were a sample of operated patients without relaxing retinectomy, formed according to the "experience-control" principle. The minimum follow-up period was 24, the maximum was 34 months, the average duration in the main group was 30.6±2.2, in the control group – 29.7±3.0. Visual acuity was measured using tables in the decimal system, followed by recalculation of the indicators in the LogMAR system. Intraocular pressure in the eyes was measured by pneumotonometry. Statistical methods: Student's t-test; Mann-Whitney u-test; Pearson's χ^2 test; Kaplan-Meier actuarial method.

Research results. It should be noted that there are no significant differences between the groups both in the frequency of the need for repeated interventions and in visual acuity after surgery (1.2 ± 0.5 and 1.2 ± 0.6 in the main and control groups).

When comparing the average intraocular pressure values of patients in the main and control groups, a statistically significant difference in IOP values in the postoperative period after 1 month was revealed (by 74.4%, p=0.048), 3 months (by 57.1%, p=0.043), 6 months (58.7%, p=0.029), 12 months (63.2%, p=0.048) and 24 months (58.0%, p=0.046) in favor of the main group.

When analyzed using the actuarial method in the main group, the proportion of patients with normal IOP one month after surgery was 0.9; in the sixth month of observation – 0.72; on the twelfth – 0.65; and finally, on the 18th – 0.43. In the control group, the curve of the frequency of maintaining normal IOP was significantly different and was steeper: one month after surgery, the proportion of patients with normal IOP was 0.8; after 3 months – 0.32, after 10 months – 0.24; after 12-0.18; and after 18 months – 0.11.

Conclusion. Based on the study, it can be assumed that retinectomy performed during vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy complicated by tractional retinal detachment can lead to the prevention of the development of neovascular or silicone oil tamponade-induced glaucoma.

Key words: *diabetic retinopathy; vitrectomy; relaxing retinectomy; secondary glaucoma.*

Түйіндеме

ПРОЛИФЕРАТИВТІ ДИАБЕТТІК РЕТИНОПАТИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДА ВИТРЕОРЕТИНАЛЬДЫ ХИРУРГИЯЛЫҚ ОПЕРАЦИЯДАН КЕЙІН БОСАҢСЫТАТЫН РЕТИНОЭКТОМИЯНЫҢ КӨЗІШІЛІК ҚЫСЫМНЫҢ ДИНАМИКАСЫНА ӘСЕРІ

Эльмар М. Касимов[1], https://orcid.org/0000-0002-5656-9795

Мушфик И. Керимов[1], https://orcid.org/0009-0001-1579-4400

Гюнай Р. Рустамбекова[1], https://orcid.org/0009-0008-0909-9269

[1] **Академик Зарифа Әлиева атындағы Ұлттық офтальмология орталығы, Баку қ., Әзірбайжан.**

Екіншілік глаукоманың дамуы витреоретинальды хирургияда силикон майын қолдануды шектейтін негізгі факторлардың бірі болып табылады. Тартқыш отрядтардың хирургиясында витрэктомия мен мембранэктомиядан басқа ретинеэктомияға жиі жүгіну қажет. Ретинэктомиямен жасалған витрэктомиядан кейін қайталама глаукоманың даму қаупі төмен. **Зерттеудің мақсаты** пролиферативті диабеттік ретинопатиямен ауыратын науқастарда тордың қайта қосылуына қол жеткізу үшін релаксациялық ретинэктомиядан кейін көзішілік қысымның өзгеруін зерттеу болды.

Материалдар мен тәсілдер: Проспективті клиникалық бір орталықты зерттеу болды.

Негізгі топқа пролиферативті диабеттік ретинопатиясы бар 16 науқастың 16 көзі кірді, олар витрэктомия кезінде босаңсытатын ретинеэктомиядан өтті. Бақылау тобына пролиферативті диабеттік ретинопатиясы бар 17 науқастың 19 көзі кірді. Олар «тәжірибе-бақылау» принципі бойынша құрылған босаңсытатын ретинеэктомиясыз операция жасалған пациенттердің үлгісі болды. Ең төменгі бақылау кезеңі 24, максимум 34 ай, негізгі топта орташа ұзақтығы 30,6±2,2, бақылау тобында – 29,7±3,0. Көру өткірлігі ондық жүйедегі кестелер арқылы өлшенді, содан кейін LogMAR жүйесіндегі көрсеткіштерді қайта есептеді. Көздің ішкі қысымы пневмотонометрия арқылы өлшенді. Статистикалық әдістер: Студенттің t-тесті; Mann-Whitney u-test; Пирсон χ^2 сынағы; актуарлық Каплан-Майер әдісі.

Зерттеу нәтижелері. Қайталанатын араласу қажеттілігінің жиілігінде де, операциядан кейінгі көру өткірлігінде де топтар арасында айтарлықтай айырмашылықтар жоқ екенін атап өткен жөн (негізгі және бақылау топтарында 1,2 ± 0,5 және 1,2 ± 0,6).

Негізгі және бақылау топтарындағы пациенттердің орташа көзішілік қысым мәндерін салыстыру кезінде 1 айдан кейінгі операциядан кейінгі кезеңде ХҚҚ мәндерінің статистикалық маңызды айырмашылығы анықталды.

(74,4%-ға, p=0,048), 3 ай. (57,1%-ға, p=0,043), 6 ай. (58,7%, p=0,029), 12 ай. (63,2%, p=0,048) және 24 ай. (58,0%, p=0,046) негізгі топтың пайдасына.

Негізгі топта актуарлық әдісті қолданып талдағанда, операциядан бір айдан кейін қалыпты КІҚ бар науқастардың үлесі 0,9 құрады; бақылаудың алтыншы айында – 0,72; он екінші – 0,65; және ақырында, 18-де – 0,43. Бақылау тобында қалыпты ІОР сақтау жиілігінің қисығы айтарлықтай ерекшеленді және тік болды: операциядан кейін бір айдан кейін қалыпты ІОР бар науқастардың үлесі 0,8 болды; 3 айдан кейін – 0,32, 10 айдан кейін – 0,24; 12-0,18 кейін; ал 18 айдан кейін – 0,11.

Қорытынды. Зерттеу негізінде тор қабықтың тартылуымен асқынған пролиферативті диабеттік ретинопатияға арналған витрэктомия кезінде орындалатын ретиноэктомия неоваскулярлық немесе силикон майының тампонадасынан туындаған глаукоманың дамуын болдырмауға әкелуі мүмкін деп болжауға болады.

Түйінді сөздер: *диабеттік ретинопатия; витрэктомия; босаңсытатын ретинектомия; екіншілік глаукома.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Касимов Э.М., Керимов М.И., Рустамбекова Г.Р. Влияние релаксирующей ретинэктомии на динамику внутриглазного давления после витреоретинальных операций у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 108-116. doi 10.34689/SH.2024.26.4.014

Kasimov E.M., Kerimov M.I., Rustambekova G.R. The influence of relaxing retinectomy on the dynamics of intraocular pressure after vitreoretinal operations in patients with proliferative diabetic retinopathy // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 108-116. doi 10.34689/SH.2024.26.4.014

Касимов Э.М., Керимов М.И., Рустамбекова Г.Р. Пролиферативті диабеттік ретинопатиясы бар науқастарда витреоретинальды хирургиялық операциядан кейін босаңсытатын ретиноэктомияның көзішілік қысымның динамикасына әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 108-116. doi 10.34689/SH.2024.26.4.014

Актуальность. Современную витреоретинальную хирургию невозможно представить без применения различных агентов, тампонирующих полость стекловидного тела (газово-воздушная смесь, перфторорганические соединения, силиконовое масло). Силиконовое масло (полидиметилцилоксан) – полимерное соединение, впервые предложено Cibis в 1962-м году в качестве заменителя стекловидного тела. В качестве тампонирующего вещества оно применяется при таких осложнениях пролиферативной диабетической ретинопатии, как тракционные, тракционно-регматогенные отслойки сетчатки [1,24].

Развитие вторичной глаукомы является одним из основных факторов, ограничивающим использование силиконового масла в витреоретинальной хирургии. Частота повышения ВГД или глаукомы после тампонады силиконовым маслом варьируется от 2,2% до 56,0% [27].

При хирургии тракционных отслоек кроме витрэктомии и мембранэктомии нередко приходится прибегать и к ретинэктомии [7]. Показаниями к ретинэктомии являются фиброзные изменения периферической сетчатки, препятствующие ее прилеганию; наличие ишемичной, не функционирующей сетчатки, рецидивирующие отслойки сетчатки [8,14,25]. Предположительно, в глазах после витрэктомии, проведенной с ретинэктомией, риск развития вторичной глаукомы ниже из-за уменьшения ишемии сетчатки в результате элиминации ее хронической отслойки, а также усиления увеального оттока внутриглазной жидкости [18,19,26].

Целью исследования является изучение изменений внутриглазного давления после релаксационной ретинэктомии с целью достижения прилегания сетчатки у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией.

Материалы и методы

Дизайн исследования – проспективное клиническое одноцентровое.

Тема исследования утверждена этическим комитетом Национального центра офтальмологии (протокол №7 от 19.11.2014 г.).

В исследование были включены больные с пролиферативной диабетической ретнопатией, которым были произведены операции pars plana витрэктомии на базе Азербайджанского национального центра офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой в период с 2013 по 2018 годы.

Критерии включения:

- возраст от 40 до 75 лет;
- наличие верифицированного диагноза пролиферативной диабетической ретнопатии;
- проведенное оперативное вмешательство;
- информированное согласие на проведение модифицированного вмешательства в основной группе, анонимное использование полученных в результате исследования результатов при выполнении научной работы и в публикациях.

Критерии исключения:

- наличие неоваскуляризации радужки и угла передней камеры;
- первичная глаукома в анамнезе
- неполнота клинического обследования и последующего наблюдения;
- отказ от участия в исследовании на любом этапе до завершения анализа.

В зависимости от манипуляций, проведенных во время хирургического вмешательства, пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную.

В основную группу были включены 16 глаз у 16 пациентов с пролиферативной диабетической

ретинопатией, которым при витрэктомии была проведена релаксирующая ретинэктомия для достижения элиминации ишемизированной сетчатки, а также для достижения ее полного прилегания. Основная группа представляла генеральную совокупность всех пациентов, которым данное вмешательство было проведено в условиях клиники за период исследования.

У всех пациентов данной группы наблюдались значительные фиброваскулярные пролиферации в области заднего отрезка глаза, вызывающие тракционные и тракционно-регматогенные отслойки сетчатки. Ретинэктомия производилась в области тракционной отслойки, ишемичной сетчатки. Тампонада витреальной полости была произведена силиконовым маслом.

Контрольную группу составили 19 глаз у 17 пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. Они представляли собой выборку из числа оперированных пациентов без релаксирующей ретинэктомии, сформированную по принципу «опыт-контроль».

В этой группе пациентов полное прилегание тракционно-отслоенной сетчатки было достигнуто без ретинэктомии, а лишь удалением эпиретинальных мембран. Как и в основной группе, тампонада полости стекловидного тела была произведена силиконовым маслом.

Численные и клинические показатели больных основной и контрольной групп представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели пациентов основной и контрольной групп.
(Table 1. Indicators of patients in the main and control groups).

Показатели		Основная группа	Контрольная группа
Количество исследуемых:	пациентов	16	17
	глаз	16	19
Пол:	мужской	7 (43,8%)	7 (41,2%)
	женский	9 (56,2%)	10 (58,8%)
Средний возраст, лет		61,6±6,7	59,7±5,7
Средняя острота зрения, у.е.		0,17±0,2	0,15±0,09
Среднее значение ВГД перед операцией, мм рт ст		16,75±2,77	17,06±2,85

Острота зрения была измерена с помощью таблиц в десятичной системе, с последующим перерасчетом показателей в системе LogMAR [23].

Внутриглазное давление в глазах измерялось методом пневмотонометрии перед операцией и в различные сроки послеоперационного периода – через день, неделю, а затем каждый месяц. Минимальный срок наблюдения составил 24, максимальный – 34 месяца, средняя продолжительность в основной группе – 30,6±2,2, в контрольной группе – 29,7±3,0. Продолжительность тампонады силиконовым маслом составила в среднем 19,8±4,2 месяца в основной и 6,9±2,1 месяца в контрольной группе. На период наблюдения силиконовое масло было удалено в 12 из 16 глаз основной и в 15 из 19 глаз контрольной группы.

Статистические методы

При проведении статистического анализа данных, представленных в работе, полученные результаты исследования вносились в базу данных, подготовленную в программе Microsoft Excel XP. Система обработки данных включала автоматизированную проверку качества подготовки информации (исключение значений, несоответствующих числовому ряду согласно критерию Смирнова), обработку результатов обследования и группировку данных по задаваемым критериям.

При анализе использованы параметрические и непараметрические методы. Непрерывные величины представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего (M±m). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента. При отсутствии соответствия числовых рядов граничным критериям применимости критерия Стьюдента (отсутствие нормального распределения значений или равенства дисперсий по критерию Колмогорова-Смирнова) использовали непараметрический метод (Манна-Уитни в независимых группах или Вилкоксона для динамики показателей в одной группе).

Оценка связи качественных признаков по величине инерции и оценка значимости этой связи осуществлена по критерию χ^2.

Продолжительность сохранения желательного уровня функциональных показателей оценивалась по методике Каплан-Майера.

В качестве граничного показателя статистической значимости принимали $p<0,05$ [2].

Результаты исследования

Во всех случаях оперативные вмешательства были проведены без ранних послеоперационных осложнений.

В основной группе пациентов в 12 глазах для окончательного эффекта – прилегания сетчатки - было необходимо проведение повторных хирургических вмешательств. Причиной повторных вмешательств были рецидивы отслойки сетчатки в 6 глазах, наличие фиброваскулярной пролиферации, препятствующей полному прилеганию сетчатки – в 6 глазах. Окончательный анатомический эффект – полное прилегание сетчатки – в основной группе пациентов был достигнут после одной операции в 2 глазах, после двух – в девяти, после трех операций – в 3 глазах.

Средняя острота зрения в LogMAR в основной группе до операции составила 1,4±1,0, после операции – 1,2±0,5 (p=0,628).

В группе без ретинэктомии средние значения остроты зрения в LogMAR до и после хирургического вмешательства составили 1,5±0,5 и 1,2±0,6 соответственно (p=0,474).

Окончательное прилегание сетчатки было достигнуто у 13 пациентов после одного, у 3 – после двух хирургических вмешательств.

Т.е. по результатам следует указать на отсутствие существенных различий между группами как по частоте необходимости в повторных вмешательствах, так и по остроте зрения.

В таблице 2 показаны данные о величине ВГД у пациентов выделенных групп в различные сроки относительно проведенного хирургического вмешательства.

Таблица 2.

Средние значения внутриглазного давления основной и контрольной групп пациентов перед операцией и в различные сроки послеоперационного периода (мм рт.ст.).

(Table 2. Average values of intraocular pressure in the main and control groups before surgery and at times in the postoperative period (mm Hg)).

Время исследования	Группа		p
	основная	контрольная	
До операции	16,75±2,77	17,06±2,85	0,680
После операции	14,04±2,82	23,30±5,51	0,076
1 мес.	14,44±3,16	25,18±3,43	**0,048**
2 мес.	12,34±3,19	22,07±5,47	0,072
3 мес.	15,24±2,65	23,94±2,14	**0,043**
4 мес.	13,98±3,01	20,70±4,57	0,095
5 мес.	13,86±1,95	19,75±4,03	0,093
6 мес.	13,87±1,90	22,01±2,01	**0,029**
10 мес.	14,55±3,05	23,31±3,15	0,053
12 мес.	14,83±2,82	24,20±3,15	**0,048**
18 мес.	17,30±2,84	21,57±2,63	0,104
24 мес.	16,60±3,04	26,23±2,92	**0,046**

Как видно из таблицы 2, на протяжении всего периода наблюдения в основной группе пациентов наблюдалось стабильное нормальное значение внутриглазного давления. В контрольной же группе в различные сроки послеоперационного периода наблюдалось повышение средних значений внутриглазного давления. При сравнении средних значений внутриглазного давления пациентов основной и контрольной группы была выявлена статистически значимая разница в показателях ВГД в послеоперационном периоде через 1 мес. (на 74,4%, p=0,048), 3 мес. (на 57,1%, p=0,043), 6 мес. (58,7%, p=0,029), 12 мес. (63,2%, p=0,048) и 24 мес. (58,0%, p=0,046). Таким образом, существенные вариации показателя ВГД во многие сроки нивелировали значимость различий между группами, однако во все сроки он был выше в контрольной группе.

Только в 2 глазах пациентов основной группы (12,5%) наблюдалось стойкое повышение внутриглазного давления выше 25 мм рт.ст., которое было нормализовано топикальным применением тимолола малеата 0,5%. В контрольной же группе у 12 пациентов (63,16%) мы столкнулись с длительной офтальмогипертензией (различия по частоте с основной группой значимы по двустороннему точному критерию Фишера, p=0,048), которая привела к глаукоматозному повреждению зрительного нерва у 5 пациентов (26,3%). Снижение ВГД до нормального уровня было достигнуто после удаления силиконового масла в 5-и, дополнительным назначением комбинированных гипотензивных капель в 6-и глазах. У одного пациента, в связи с резистентностью глаукомы, была произведена имплантация дренажного аппарата Ahmed Glaucoma Valve.

Также в обеих группах был проведен статистический анализ выживаемости Kaplan-Meier (рисунок 1), в котором параметром «выживаемости» было принято сохранение нормального ВГД у пациентов в различные сроки послеоперационного периода. Так, в основной группе доля пациентов с нормальным ВГД через месяц после операции составила 0,9; на шестой месяц наблюдения – 0,72; на двенадцатый – 0,65; и, наконец, на 18-й – 0,43. В контрольной же группе кривая частоты сохранения нормального ВГД значительно отличалась, была более крутой: через месяц после операции, доля пациентов с нормальным ВГД составила 0,8; через 3 месяца – 0,32, через 10 месяцев – 0,24; через 12-0,18; и через 18 месяцев – 0,11. Таким образом, согласно статистическому анализу Kaplan-Meier, внутриглазное давление в контрольной группе повышалось у большего процента пациентов в течение всего периода наблюдения, чем в основной.

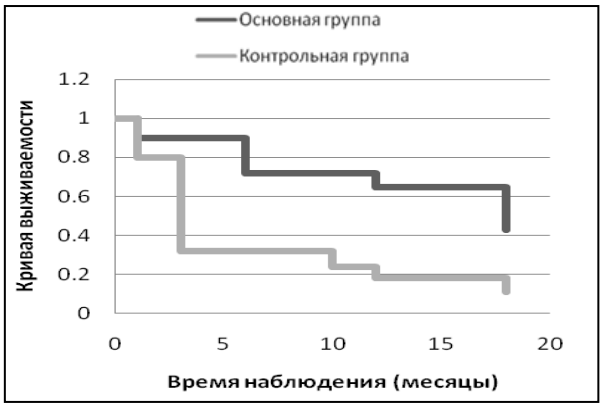


Рисунок 1. Кривая частоты сохранения нормального ВГД по Kaplan-Meier для пациентов основной и контрольной групп.

(Figure 1. Kaplan-Meier curve of the frequency of maintaining normal IOP for patients in the main and control groups).

На рисунке 2 представлены картины глазного дна у пациентов.

Обсуждение

К преимуществам тампонады силиконовым маслом относятся: возможность длительной и наиболее полной тампонады витреальной полости; отсутствие необходимости позиционирования пациента в послеоперационном периоде; прозрачность тампонирующей среды, что позволяет следить за состоянием глазного дна в послеоперационном периоде, а также, при необходимости, проводить лазеркоагуляцию сетчатки в амбулаторных условиях [6]; относительно высокая острота зрения на период тампонады. К недостаткам же данного вида тампонады относятся: необходимость повторной операции, а также развитие осложнений: кератопатия, катаракта, глаукома [3,12,20]. Глаукома может развиться после склерального пломбирования и витрэктомии и без применения силиконового масла. Однако доказано, что при контакте силиконового масла с различными структурами глаза развиваются изменения, приводящие к повышению внутриглазного давления.

Причиной повышения ВГД после витрэктомии у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией могут также быть хронические периферические отслойки нейроэпителия, а также широкая зона ишемичной сетчатки на периферии. Данные состояния способны приводить к развитию неоваскуляризации переднего отрезка глаза и, как следствие, неоваскулярной глаукоме [11].

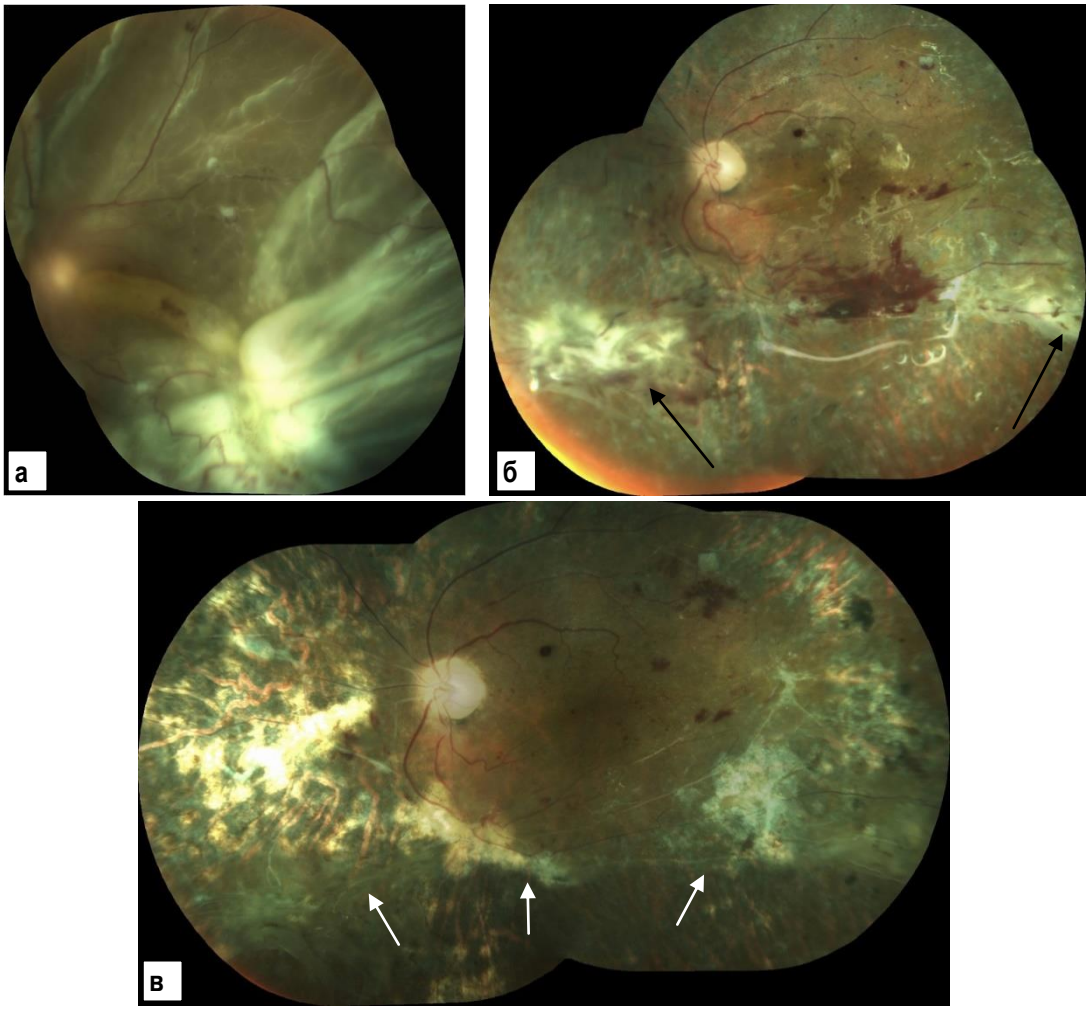


Рисунок 2. Состояние глазного дна у пациентов в зависимости от клинической группы.
а) Пролиферативная диабетическая ретинопатия, осложненная тракционно регматогенной отслойкой сетчатки.
б) состояние глазного дна пациента после витректомии с силиконовой тампонадой.
Стрелками указаны участки персистирующей тракционной отслойки сетчатки.
в) состояние глазного дна после витректомии с ретинектомией. Стрелками показана граница ретинэктомии.
(Figure 2. The condition of the fundus in patients depending on the clinical group.
a) Proliferative diabetic retinopathy complicated by traction rhegmatogenous retinal detachment.
b) The condition of the patient's fundus after vitrectomy with silicone tamponade. Arrows indicate areas of persistent traction retinal detachment. c) The condition of the fundus after vitrectomy with retinectomy. Arrows indicate the border of retinectomy).

Поэтому, при рецидивах отслойки сетчатки у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией во время операции часто используется ретинэктомия [10]. Согласно различным авторам вероятность успешного прилегания сетчатки после ретинэктомии по поводу отслойки сетчатки с пролиферативной витреоретинопатией варьируется от 58% до почти 100% [10, 15, 21,22].

В основную группу были включены 16 глаз пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией, осложненной тракционными и тракционно-регматогенными отслойками сетчатки. При проведении витреоретинальных вмешательств в основной группе ретинэктомия была проведена с целью достижения прилегания сетчатки, а также удаления ишемических ее участков. В качестве контрольной группы, были выбраны пациенты с пролиферативной диабетической ретинопатией, осложненной тракционными отслойками, у которых прилегание сетчатки было достигнуто без ретинэктомии. У всех пациентов как основной, так и контрольной групп, тампонада витреальной полости проводилась силиконовым маслом. После витрэктомии с ретинэктомией проводился мониторинг внутриглазного давления пневмотонометрией.

Возможность повышения внутриглазного давления после витрэктомии является известным фактом [4,5]. Способ тампонады влияет на уровень ВГД в послеоперационном периоде, так риск развития офтальмогипертензии и глаукомы выше при тампонаде витреальной полости силиконовым маслом [3,9,16]. Повышению ВГД при силиконовой тампонаде связано с эмульсификацией силиконового масла и обструкцией им трабекулярной сети. В связи с необходимостью длительной тампонады у всех пациентов, вошедших в исследование, была избрана тампонада силиконовым

маслом. Продолжительность тампонады в основной группе составила в среднем 19,8±4,2 месяца в основной и 6,9±2,1 месяцев – в контрольной группе. На протяжении всего периода исследования в течение почти трех лет после оперативного вмешательства в группе пациентов, которым произведена ретинэктомия почти у всех (87,5% случаев) внутриглазное давление было стабильно нормальным. Умеренно повышенное ВГД (23-28 мм рт. ст.) наблюдалось у двух пациентов. Оно было снижено назначением топикальных β-адреноблокаторов.

С другой стороны, у 63,16 % (12 из 19) глаз, в которых витрэктомия была произведена без ретинэктомии в различные сроки послеоперационного периода было значительное повышение ВГД (на более чем 6 мм рт. ст.). Пики повышения ВГД у ряда больных наблюдались на начальных сроках послеоперационного периода, а в отдалённые сроки также наблюдалось повышение среднего показателя ВГД в контрольной группе. Первое, возможно, связано с избытком тампонирующего агента, зрачковым блоком, так и с влиянием топикальных стероидных противовоспалительных препаратов, назначаемых в послеоперационном периоде. Однако, данное состояние было купировано применением гипотензивных капель. Через 6 месяцев после операции мы наблюдаем относительное снижение среднего ВГД. Однако, с увеличением срока тампонады и появлением органических повреждений угла передней камеры силиконовым маслом через год после операции, мы вновь наблюдаем повышение ВГД пациентов. У пяти пациентов (26,3%) мы наблюдали развитие силикон-индуцированной глаукомы.

Впервые ретинэктомия для лечения повышенного ВГД была предложена *Kirchhof* в 1994-м году [18,19]. Предположительно, при такой операции усиливается увеальный отток внутриглазной жидкости через обнаженный участок хориоидеи. В дальнейшем, в 2003-м году *Joussen A. с соавторами* также указали ретинэктомию как эффективный метод длительного снижения ВГД при рефрактерных, далекозашедших стадиях глаукомы. Эффект операции лучше и более длительный по сравнению со стандартными фильтрующими операциями и имплантацией дренажных аппаратов, а также, является органосохранной операцией по сравнению с циклодеструктивными вмешательствами [17].

В случаях витреоретинальных вмешательств, например при пролиферативной диабетической ретинопатии, либо регматогенных отслойках сетчатки, осложненных пролиферативной витреоретинопатией, релаксационная ретинэктомия способствует предотвращению хронической отслойки, тем самым уменьшению ишемии сетчатки и, соответственно, снижению риска развития неоваскулярной глаукомы [13].

В литературе отсутствуют работы о динамике внутриглазного давления после релаксационных ретинэктомий по поводу тракционных, либо регматогенных отслоек сетчатки. Наше исследование показало, что ретинэктомия способствует длительному сохранению нормального ВГД в послеоперационном периоде.

Преимуществом исследования мы считаем проведение его в стандартных клинических условиях, длительное наблюдение за пациентами с осуществлением регулярного комплексного обследования. Недостатком может считаться ограниченный контингент обследованных.

Заключение

На основе проведенного исследования можно предположить, что ретинэктомия, проведенная при витрэктомии по поводу пролиферативной диабетической ретинопатии, осложненной тракционной отслойкой сетчатки, может привести к предотвращению развития неоваскулярной либо индуцированной тампонадой силиконовым маслом глаукомы.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: *Касимов Э.М., Керимов М.И., Рустамбекова Г.Р.*

Сбор и обработка материала: *Керимов М.И., Рустамбекова Г.Р.*

Статистическая обработка: *Керимов М.И., Рустамбекова Г.Р.*

Написание текста: *Рустамбекова Г.Р.*

Редактирование: *Касимов Э.М., Керимов М.И., Рустамбекова Г.Р.*

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

Финансирование: *Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.*

Сведения о публикации: *Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.*

Литература:

1. *Ахундова Л.А., Керимов М.И.* Первичная 23-Gauge трансконъюнктивальная бесшовная хирургия регматогенной отслойки сетчатки. Oftalmologiya. Elmi-praktiki jurnal 2013, V.2, №12, pp 22-28.

2. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М., Практика, 1998. – 459 с.

3. *Дравица Л.В., Бирюков Ф.И., Рудакевич В.В., Конопляник Е.В.* Вторичная глаукома на глазах с силиконовой тампонадой витреальной полости. Сборник тезисов по материалам научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии». 2009. М., Офтальмология. – С.63-64. https://eyepress.ru/material/vtorichnaya-glaukoma-na-glazakh-s-silikonovoy-tamponadoy-vitreal-noy-polosti- (Дата обращения: 31.04.2024).

4. *Рустамбекова Г.Р., Керимов М.И.* Механизмы повышения внутриглазного давления после pars plana витрэктомии у пациентов, оперированных по поводу тракционной и регматогенной отслоек сетчатки. Oftalmologiya. Elmi-praktiki jurnal 2020, № 4, pp. 57-66.

5. *Сдобникова С.В., Сидамонидзе А.Л, Козлова И.В., Троицкая Н.А.* Влияние витрэктомии на гидродинамические показатели глаза при пролиферативной диабетической ретинопатии и патологии, не связанной с сосудистыми нарушениями. Вестник офтальмологии. 2013. Т. 129. № 1. С. 46-48

6. *Тахчиди Х.П., Метаев С.А., Глинчук Н.Я.* Оценка длительности силиконовой тампонады при лечении тяжелых отслоек сетчатки различного генеза. Офтальмохирургия, 2006 г., №2, С. 30-35.

7. *Adelman R.A., Parnes A.J., Sipperley J.O., Ducournau D.* European Vitreo-Retinal Society (EVRS) Retinal Detachment Study Group. Strategy for the management of complex retinal detachments: the European Vitreo-Retinal Society Retinal Detachment Study Report 2. Ophthalmology 2013. V.120, pp.1809–13.

8. *Blumenkranz M.S., Azen S.P., Aaberg T., Boone D.C., Lewis H., Radtke N., et al.* Relaxing retinotomy with silicone oil or long-acting gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy. Silicone Study Report. The Silicone Study Group. American Journal of Ophthalmology, 1993, V 116, pp. 557–64.

9. *Barr C.C., Lai M.Y., Lean J.S. et al.* Postoperative intraocular pressure abnormalities in the silicone study. Silicone Study Report 4. Ophthalmology 1993, V. 100, pp. 1629–1635.

10. *Bopp S., Lucke K., Laqua H.* Acute onset of rubeosis iridis after diabetic vitrectomy can indicate peripheral traction retinal detachment. German Journal of Ophthalmology, 1992. V.1(6), pp. 375-81.

11. *Faude F., Lambert A., Wiedemann P.* 360 degrees retinectomy in severe anterior PVR and PDR. Int Ophthalmol, 1998, V 22, pp. 119–23.

12. *Federman J.L., Schubert H.D.* Complications associated with the use of silicone oil in 150 cases after retina-vitreous surgery. Ophthalmology, 1988, V. 95, pp. 870–876.

13. *Girsang W., Sari D.C.R., Srigutomo W., Gondhowiardjo T.D., Sasongko M.B.* Concept and application of relaxing radial retinectomy for retinal detachment with advanced proliferative vitreo-retinopathy. Int J Retina Vitreous. 2020 Oct 1:6:46. doi: 10.1186/s40942-020-00251-y.

14. *Han D.P., Lewis M.T., Kuhn E.M., Abrams G.W., Mieler W.F., Williams G.A., Aaberg T.M.* Relaxing retinotomies and retinectomies: surgical results and predictors of visual outcome. Arch Ophthalmol. 1990. 108(5):694–7.

15. *Han D.P., Pulido J.S., Mieler W.F., Johnson M.W.* Vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy with severe equatorial fibrovascular proliferation. American Journal of Ophthalmology, 1995. V.119(5), pp. 563-70.

16. *Honavar S.G., Goyal M., Majji A.B. et al.* Glaucoma after pars plana vitrectomy and silicone oil injection for complicated retinal detachments. Ophthalmology, 1999, V.106, pp.169–176.

17. *Joussen A.M., Walter P, Jonescu-Cuypers C.P.* Retinectomy for treatment of intractable glaucoma: long term results. British Journal of Ophthalmology, 2003. V. 87, pp. 1094–1103.

18. *Kirchhof B.* Retinectomy lowers intraocular pressure in otherwise intractable glaucoma: preliminary results. Ophthalmic Surg, 1994. 25:262–7.

19. *Kirchhof B.* The contribution of vitreoretinal surgery to the management of refractory glaucomas. Current Opinions in Ophthalmology, 1999, V.10, pp 117–20.

20. *Leaver P.K., Grey R.H., Garner A.* Silicone oil injection in the treatment of massive pre retinal traction II. Late complications in 93 eyes. British Journal of Ophthalmology, 1979, V.63, pp. 361–367.

21. *Lim A.K.E., Alexander S.M.* LIM KS: Combined large radial retinotomy and circumferential retinectomy in the management of advanced proliferative vitreoretinopathy. Retina. 2009. 29(1):112–6. 22.

22. *Morse L.S., McCuen B.W., Machemer R.* Relaxing retinotomies: analysis of anatomic and visual results. Ophthalmology. 1990. 97(5):642–8.

23. *Moussa G., Bassilious K., Mathews N.* A novel excel sheet conversion tool from Snellen fraction to LogMAR including 'counting fingers', 'hand movement', 'light perception' and 'no light perception' and focused review of literature of low visual acuity reference values. Acta Ophthalmol. 2021 Sep. 99(6):e963-e965. doi: 10.1111/aos.14659.

24. *Qasımov E.M., Kərimov M.İ.* Proliferativ diabetik retinopatiyanin fasadlari zamani kombina olunmus fakoemulsifikasiya va 23 gauge pars plana vitrektomiyanin naticalari. Oftalmologiya. Elmi-praktiki jurnal 2016, V.1, № 20, pp. 20-28.

25. *Shalaby KA.* Relaxing retinotomies and retinectomies in the management of retinal detachment with severe proliferative vitreoretinopathy (PVR). Clinical ophthalmology. 2010. 4:1107.

26. *Tseng J.J., Barile G.R., Schiff W.M., Akar Y., Vidne-Hay O., Chang S.* Relaxing retinotomy on surgical outcomes in proliferative vitreoretinopathy. American Journal of Ophthalmology, 2005, V.140, pp 628–36.

27. *Valentín-Bravo F.J., García-Onrubia L., Andrés-Iglesias C., Valentín-Bravo E., Martín-Vallejo J., Pastor J.C., Usategui-Martín R., Pastor-Idoate S.* Complications associated with the use of silicone oil in vitreoretinal surgery: A systemic review and meta-analysis. Acta Ophthalmol. 2022, Jun.100(4):e864-e880.

References: [1-6]

1. Akhundova L.A., Kerimov M.I. Pervichnaya 23-Gauge transkon"yunktival'naya besshovnaya khirurgiya regmatogennoi otsloiki setchatki [Primary 23-Gauge transconjunctival sutureless surgery for rhegmatogenous retinal detachment]. *Oftalmologiya. Elmi-praktiki jurnal*. 2013, V.2, №12, pp 22-28. [in Russian]

2. Glanz S. *Mediko-biologicheskaya statistika.* Per. s angl. [Medical and biological statistics. Transl. from Eng.] – M., Praktika, 1998. – 459 p. [in Russian]

3. Dravitsa L.V., Biryukov F.I., Rudakevich V.V., Konoplyanik E.V. Vtorichnaya glaukoma na glazakh s silikonovoi tamponadoi vitreal'noi polosti [Secondary glaucoma in eyes with silicone tamponade of the vitreal cavity]. *Sbornik tezisov po materialam nauchno-prakticheskoi konferentsii «Sovremennyye tekhnologii lecheniya vitreoretinal'noy patologii»* [Abstracts of the scientific and practical conference «Modern technologies for the treatment of vitreoretinal pathology»]. M., Oftalmologiya. - P.63-64. https://eyepress.ru/material/vtorichnaya-glaukoma-na-glazakh-s-silikonovoy-tamponadoy-vitreal-noy-polosti- (accessed: 31.04.2024). [in Russian]

4. Rustambekova G.R., Kerimov M.I. Mekhanizmy povysheniya vnutriglaznogo davleniya posle pars plana vitrektomii u patsientov, operirovannykh po povodu traktsionnoi i regmatogennoi otsloek setchatki

[Mechanisms of increased intraocular pressure after pars plana vitrectomy in patients operated on for traction and rhegmatogenous retinal detachments]. *Oftalmologiya. Elmi-praktiki jurnal*. 2020, No. 4, pp. 57-66 [in Russian]

5. Sdobnikova S.B., Sidamonidze A.JL, Kozlova I.V., Troitskaya N.A. Vliyanie vitrektomii na gidrodinamicheskie pokazateli glaza pri proliferativnoi diabeticheskoi retinopatii i patologii, ne svyazannoi s sosudistymi narusheniyami [The effect of vitrectomy on the hydrodynamic parameters of the eye in proliferative diabetic retinopathy and pathology not associated with vascular disorders]. *Vestnik oftal'mologii* [Bulletin of ophthalmology]. 2013. T.129. No.1. P. 46-48. [in Russian]

6. Takhchidi Kh.P., Metaev S.A., Glinchuk N.Ya. Otsenka dlitel'nosti silikonovoy tamponady pri lechenii tyazhelykh otsloyek setchatki razlichnogo geneza [Assessment of the duration of silicone tamponade in the treatment of severe retinal detachments of various origins]. *Oftal'mokhirurgiya* [Ophthalmosurgery], 2006, No. 2, p. 30-35. [in Russian].

Сведения об авторах:

Касимов Эльмар Мустафаевич. Член корреспондент Азербайджанской Национальной Академии Наук, заслуженный деятель науки, главный офтальмолог Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики, доктор медицинских наук, профессор, директор Азербайджанского Национального Центра Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой, г.Баку. Почтовый адрес: Азербайджанская Республика, город Баку, улица Джавадхана 32/15. Почтовый индекс AZ 1114. Телефон: +994125690923

Керимов Мушфиг Исрафилович. Доктор медицинских наук, заведующий отделением «Глазных осложнений сахарного диабета» Азербайджанского Национального Центра Офтальмологии имени Академика Зарифы Алиевой, г. Баку. Почтовый адрес: Азербайджанская Республика, город Баку, улица Джавадхана 32/15. Почтовый индекс AZ 1114. Телефон: +994502343636

Рустамбекова Гюнай Рустамовна. Старший лаборант отделения «Витреоретинальной хирургии глаза» Азербайджанского Национального Центра Офтальмологии имени Академика Зарифы Алиевой, г. Баку. Почтовый адрес: Азербайджанская Республика, город Баку, улица Джавадхана 32/15. Почтовый индекс AZ 1114. Телефон: +994503597144

Автор - корреспондент:

Рустамбекова Гюнай Рустамовна - Старший лаборант отделения Витреоретинальной хирургии глаза Азербайджанского Национального центра офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой, г. Баку, Азербайджан.

Почтовый адрес: Азербайджанская Республика, г. Баку, ул. Джавадхана 32/15. Почтовый индекс AZ 1114.

E-mail: gunay.rustambayova@yahoo.com

Телефон: +99 450 359 71 44

Получена: 02 Июля 2024 / Принята: 10 Августа 2024 / Опубликована online: 30 Августа 2024
DOI 10.34689/SH.2024.26.4.015
УДК 616.31:616.126-002

ПРИМЕНЕНИЕ РУКОВОДСТВУЮЩИХ ПРИНЦИПОВ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА СТОМАТОЛОГАМИ КАЗАХСТАНА: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Жумакыз Кусаинова[1], https://orcide.org/0000-0002-5356-0461
Толкын Булегенов[1], https://orcide.org/0000-0001-6145-9649
Шолпан Абралина[1], https://orcide.org/0009-0005-1555-1993
Жазира Жапар[2], https://orcide.org/0000-0001-6672-1116
Умитжан Самарова[1], https://orcide.org/0000-0003-3320-7115
Зайтуна Хисметова[1], https://orcid.org/0000-0001-5937-3045
Жанара Ибраева[1], https://orcide.org/ 0000-0001-7298-7869
Аскар Абильтаев[3], https://orcide.org/000-0003-4127-2347
Ольга Таштемирова[3], https://orcide.org/000-0002-7537-2808
Гузяль Абильмажинова[3], https://orcide.org/0000-0003-0007-9890
Гульжанат Джакова[4], https://orcide.org/0000-0002-9479-5419

[1] НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;
[2] Университет им. С. Торайгырова, г. Павлодар, Республика Казахстан;
[3] Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан;
[4] Павлодарский областной кардиологический центр, г. Павлодар, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Осведомленность и клиническое применение руководствующих принципов профилактики инфекционного эндокардита (ИЭ) среди врачей стоматологов является одним из ключевых факторов влияния на показатели заболеваемости.

Цель исследования. Дать оценку уровню осведомленности и применения в практике рекомендаций по профилактике ИЭ среди стоматологами Казахстана.

Материалы и методы. Было проведено поперечное исследование среди 80 врачей - стоматологов. Была построена прогностическая модель с помощью логистической регрессии и метода CHAID. Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения SPSS (версия 26.0).

Результаты. Согласно полученным результатам, только 5% стоматологов были полностью осведомлены о возможных рисках развития ИЭ после инвазивных стоматологических процедурах и о рекомендациях по профилактике. Среди респондентов 88,8% отметили необходимость в информировании стоматологов касательно стоматологического подхода к пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями на уровне междисциплинарного подхода. Кроме того, 70,1% врачей подчеркнули необходимость создания адаптированной версии руководства по профилактике ИЭ для Казахстана.

Выводы. Таким образом, осуществление мер профилактики ИЭ на территории Казахстана вызывает обеспокоенность, а именно низкий уровень осведомленности стоматологами руководствующих принципов профилактики. Помимо этого, была отмечена необходимость в разработке местной адаптированной рекомендации по профилактике ИЭ для Казахстана.

Ключевые слова. *Инфекционный эндокардит, стоматологи, антибиотикопрофилактика.*

Abstract

THE APPLICATION OF GUIDLINS FOR THE PREVENTION OF INFECTIVE ENDOCARDITIS BY DENTISTS IN KAZAKHSTAN: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Zhumakyz Kussainova [1], https://orcide.org/0000-0002-5356-0461
Tolkyn Bulegenov [1], https://orcide.org/0000-0001-6145-9649
Sholpan Abralina[1], https://orcide.org/0009-0005-1555-1993
Zhazira Zhapar [2], https://orcide.org/0000-0001-6672-1116
Umitzhan Samarova [1], https://orcide.org/0000-0003-3320-7115

Zaituna Khismetova [1], https://orcid.org/0000-0001-5937-3045
Zhanara Ibrayeva[1], https://orcide.org/ 0000-0001-7298-7869
Askar Abiltayev [3], https://orcide.org/000-0003-4127-2347
Olga Tashtemirova [3], https://orcide.org/000-0002-7537-2808
Guzyal Abilmazhinova [3], https://orcide.org/0000-0003-0007-9890
Gulzhanat Jakova [4], https://orcide.org/0000-0002-9479-5419

[1] NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;
[2] Toraighyrov University, Pavlodar, Republic of Kazakhstan;
[3] Pavlodar branch NJSC "Semey Medical University", Pavlodar, Republic of Kazakhstan;
[4] Pavlodar Regional Cardiology Center, Pavlodar, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Awareness and clinical application of the guiding principles for the prevention of infective endocarditis (IE) among dental practitioners is one of the key factors influencing morbidity rates.

Aim. To assess the level of awareness and the implementation of IE prevention guidelines among dentists in Kazakhstan.

Materials and Methods. A cross-sectional study was conducted among 80 dental practitioners. A prognostic model was constructed using logistic regression and the CHAID method. Statistical analysis was performed using SPSS software (version 26.0).

Results. According to the findings, only 5% of dentists were fully informed about the potential risks of developing IE following invasive dental procedures and the recommendations for its prevention. Among the respondents, 88.8% highlighted the need to inform dentists regarding the dental management of patients with cardiovascular diseases at an interdisciplinary level. Furthermore, 70.1% of physicians emphasized the necessity of creating an adapted version of the IE prevention guidelines for Kazakhstan.

Conclusions. Thus, the implementation of IE prevention measures in Kazakhstan is a concern, specifically the low level of awareness among dentists about the guiding principles of prevention. In addition, there was a noted need for the development of a locally adapted IE prevention guideline for Kazakhstan.

Keywords. *Infective endocarditis, dentists, antibiotic prophylaxis.*

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАН СТОМАТОЛОГТАРЫНЫҢ ИНФЕКЦИЯЛЫҚ ЭНДОКАРДИТТІҢ АЛДЫН АЛУДЫҢ НҰСҚАУЛЫҚ ҚАҒИДАТТАРЫН ҚОЛДАНУЫ: КӨЛДЕНЕҢ ЗЕРТТЕУ

Жумакыз Кусаинова[1], https://orcide.org/0000-0002-5356-0461
Толкын Булегенов[1], https://orcide.org/0000-0001-6145-9649
Шолпан Абралина[1], https://orcide.org/0009-0005-1555-1993
Жазира Жапар[2], https://orcide.org/0000-0001-6672-1116
Умитжан Самарова[1], https://orcide.org/0000-0003-3320-7115
Зайтуна Хисметова[1], https://orcid.org/0000-0001-5937-3045
Жанара Ибраева[1], https://orcide.org/ 0000-0001-7298-7869
Аскар Абильтаев[3], https://orcide.org/000-0003-4127-2347
Ольга Таштемирова[3], https://orcide.org/000-0002-7537-2808
Гузяль Абильмажинова[3], https://orcide.org/0000-0003-0007-9890
Гульжанат Джакова[4], https://orcide.org/0000-0002-9479-5419

[1] «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;
[2] Торайғыров Университеті, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы;
[3] «Семей медицина университеті» КЕАҚ Павлодар филиалы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы;
[4] Павлодар облыстық кардиологиялық орталығы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Тіс дәрігерлері арасында инфекциялық эндокардиттің (ИЭ) алдын алу бойынша нұсқаулықтарды хабардар ету және клиникалық қолдануы аурушаңдық көрсеткіштеріне әсер етудің негізгі факторларының бірі болып табылады.

Зерттеудің мақсаты. Қазақстан стоматологтары арасында ИЭ алдын алу бойынша ұсынымдарды тәжірибеде қолдану және хабардарлық деңгейіне баға беру.

Материалдар мен әдістер. 80 тіс дәрігері арасында көлденең зерттеу жүргізілді. Логистикалық регрессия және CHAID әдісі арқылы болжамды модель жасалынды. Статистикалық талдау SPSS бағдарламалық жасақтамасының көмегімен жүргізілді (26.0 нұсқасы).

Нәтижелер. Алынған нәтижеге сәйкес, стоматологтардың тек 5% - ы инвазивті стоматологиялық процедуралардан кейін ИЭ дамуының ықтимал қауіптері және алдын алу бойынша ұсыныстар туралы толық хабардар болды. Респонденттер арасында 88,8% жүрек-қан тамырлары аурулары бар науқастарға стоматологиялық көмек көрсету туралы пәнаралық деңгейде стоматологтарды хабардар ету қажеттілігін атап өтті. Сонымен қатар, дәрігерлердің 70,1% - ы Қазақстан үшін ИЭ алдын алу жөніндегі нұсқаулықтың бейімделген нұсқасын жасау қажеттігін атап өтті.

Қорытындылар. Осылайша, Қазақстан аумағында ИЭ алдын алу шараларын жүзеге асыру алаңдаушылық туғызады, атап айтқанда, профилактиканың басшылық ұсынымдары туралы стоматологтар арасында хабардарлықтың төмен деңгейі. Бұдан басқа, Қазақстан үшін ИЭ алдын алу бойынша жергілікті бейімделген ұсынымды әзірлеу қажеттілігі байқалынды.

Түйінді сөздер. *Инфекциялық эндокардит, стоматологтар, антибиотиктік профилактика.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Кусаинова Ж., Булегенов Т., Абралина Ш., Жапар Ж., Самарова У., Хисметова З., Ибраева Ж., Абильтаев А., Таштемирова О., Абильмажинова Г., Джакова Г. Применение руководствующих принципов профилактики инфекционного эндокардита стоматологами Казахстана: поперечное исследование // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 117-124. doi 10.34689/SH.2024.26.4.015

Kussainova Zh., Bulegenov T., Abralina Sh., Zhapar Zh., Samarova U., Khismetova Z., Ibrayeva Zh., Abiltayev A., Tashtemirova O., Abilmazhinova G., Jakova G. The application of guidelines for the prevention of infective endocarditis by dentists in Kazakhstan: a cross-sectional study // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 117-124. doi 10.34689/SH.2024.26.4.015

Кусаинова Ж., Булегенов Т., Абралина Ш., Жапар Ж., Самарова У., Хисметова З., Ибраева Ж., Абильтаев А., Таштемирова О., Абильмажинова Г., Джакова Г. Қазақстан стоматологтарының инфекциялық эндокардиттің алдын алудың нұсқаулық Қағидаттарын қолдануы: көлденең зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 117-124. doi 10.34689/SH.2024.26.4.015

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – это опасное для жизни заболевание с высоким показателем смертности, которое в течение года и пяти лет достигает 37,1% и 52,9%, соответственно [6, 16, 17].

За последние три десятилетия заболеваемость и смертность ИЭ показывает стремительный рост, что вызвало обеспокоенность среди клиницистов и экспертных групп по разработке руководствующих принципов профилактики [3, 18]. В результате были опубликованы обновленные версии руководства от Европейской ассоциации кардиологов (the European Society of Cardiology, ESC) и Американской ассоциации сердца (the American Heart Association, AHA), которые рекомендовали назначение антибиотиков для группы пациентов с повышенным риском развития ИЭ перед инвазивными стоматологическими процедурами. Данная категория включает такие процедуры, как экстракция зубов, хирургические вмешательство в челюстно-лицевую область, а также процедуры, требующие инвазивное вмешательство в десневой или перирадикулярной области зубочелюстной системы [5, 19]. Пациенты с аномалией развития сердца, с наличием искусственного клапана и наличием в анамнезе уже перенесенного ИЭ составляют группу повышенного риска ИЭ.

По причине присутствия пробелов знаний об этиопатогенезе ИЭ, а также эффективности вышеуказанных рекомендации Национальный Институт Здравоохранения и Передового Опыта (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) тотально ограничил назначение антибиотиков в качестве профилактических мер ИЭ [9,11]. Вышеизложенные противоречия ставят врачей в неоднозначную позицию, тем самым возлагая большую ответственность на их выбор.

Несмотря на наличие альтернатив в рекомендациях по профилактике, осведомленность о данных рекомендациях, а также их применение в клинической практике вызывает обеспокоенность среди исследователей. Ввиду того, что данный фактор может напрямую влиять на показатели заболеваемости ИЭ.

Цель исследования. Оценить уровень осведомленности и применение в клинической практике рекомендаций по профилактики ИЭ врачами-стоматологами в Казахстане.

Методы исследования.

Проведено поперечное исследование посредством онлайн платформы Google Forms. В исследовании приняли участие врачи-стоматологи Казахстана. Опрос проводился в период с 1.03–31.05.2024гг. Тема данного исследования была согласована и разрешена Комитетом по Этике НАО “Медицинский университет Семей”, протокол заседания №3, от 07. 12. 2022 года.

Респондентам были сообщены цель исследования до проведения интервью. Анкетирование было осуществлено анонимно, в добровольном порядке. Анкета была составлена из 16 вопросов, из которых 6 были включены в вводную часть, содержащую индивидуальную характеристику респондента (пол, возраст, стаж работы, регион, уровень образования и профиль). Основная часть включала 10 вопросов касательно антибиотикопрофилактики (АП). При составлении анкеты о назначении антибиотиков перед инвазивными стоматологическими процедурами для профилактики ИЭ мы основывались на приказе МЗ РК Протокол №11 от «20» июля 2020 года [1]. Помимо этого, были учтены международные рекомендации по

профилактике ИЭ от Европейской и Американской ассоциации кардиологов [5, 19].

Данная анкета была разработана вместе с “фокус группой”, в которую вошли стоматологи и кардиохирурги, составлена в соответствии со шкалой Лайкерта. *Критерии включения участников:* практикующие стоматологи всех профилей без возрастных ограничений. *Критерии исключения: врачи* – стоматологи, не осуществляющие практическую деятельность за последние 3 года.

Количественные данные были изучены на однородность распределения с помощью критерия Колгоморова-Смирнова. В соответствии с полученными результатами представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (IQR). Качественные данные описаны в абсолютных числах и процентах. Модель прогнозирования была разработана с использованием логистической регрессии. Предельное значение функции (p) устанавливалось посредством построения ROC-кривой. Наряду с этим, был создан предсказательный алгоритм с описанием предсказания развития событий и получения соответствующих выводов с помощью деревьев классификации (метод CHAID). Был проведен анализ надежности. Полученный результат альфа Кронбаха был равен 0,61. Статистический анализ проводился посредством пакета прикладных программ SpSS 26.0.

Результаты.

В исследовании приняли участие 80 врачей - стоматологов, из которых 41 (51,2%) были респонденты женского пола. Медиана возраста составила 34 лет (IQR 28 – 47,5). Согласно результатам исследования, большинство врачей, были из Абайской и Павлодарской областей 31 (38,8%) и 27 (33,8%), соответственно. Более половины респондентов составили стоматологи с высшим образованием 53 (66,3%). Медиана стажа работы составила 6 лет (IQR 4 – 22,5). По профилю деятельности наибольшую долю респондентов составили стоматологи общей практики 27 (33,8%) и терапевты 22 (27,5%), соответственно (таблица 1).

Мы провели опрос среди стоматологов касательно назначения антибиотиков в качестве меры профилактики инфекционных заболеваний. Исходя из полученных результатов, наиболее частое назначение антибиотиков включали инвазивные стоматологические процедуры, такие как удаление зуба - 56,3%, при хирургических вмешательствах в челюстно-лицевой области - 55%, эндодонтическом лечении периодонтита - 42,5% и при хирургии зубных имплантатов - 37,5%. Полные данные представлены в рисунке 1.

Касательно назначения антибиотиков, как видно из рисунка 2, большая часть респондентов отдавало предпочтение Амоксициллину (36%) в качестве АП для взрослых. Следом по частоте назначений были Азитромицин (18%) и Цефазолин (16%). Среди опрошенных 4% респондентов не предписывают антибиотики в качестве меры профилактики инфекционных заболеваний.

Осведомленность стоматологов о рисках развития ИЭ вследствие бактериемии после инвазивных процедур, как и знание о рекомендациях профилактики, была на низком уровне. Всего 5% врачей отметили, что имели “полную осведомленность”. Уровень осведомленности врачей по категории “хорошо” и “достаточно” составили 11,3% и 36,2%, соответственно. Стоматологи, которые не были осведомлены о рисках и рекомендациях, суммировали 47,6% (таблица 2).

Таблица 1.

Характеристика стоматологов, принявших участие в опросе.

(Table 1. Characteristics of Dentists Participating in the Survey).

	Параметры	Абс.	(%)
1	**Возраст**		
	18–44	53	66,3 %
	45–59	19	23,8 %
	≥60	8	10,0 %
2	**Пол**		
	Женщины	41	51,2 %
	Мужчины	39	48,8 %
3	**Регионы**		
	Абайская область	31	38,8 %
	г. Астана	5	6,3 %
	Восточно-Казахстанская область	10	12,5 %
	г. Алматы	2	2,5 %
	Павлодарская область	27	33,8 %
	Жетысуская область	1	1,3 %
	Акмолинская область	4	5,0 %
4	**Образование (степень)**		
	Дантист	18	22,5 %
	Врач стоматолог	53	66,3 %
	Врач стоматолог (магистр)	3	3,8 %
	Врач стоматолог (к.м.н./д.м.н./PhD)	6	7,5%
5	**Стаж работы**		
	<5	34	42,5%
	6–15	15	18,8%
	16–25	13	16,3%
	26–35	12	15,0%
	>35	6	7,5 %
6	**Врач стоматолог (профиль)**		
	Врач стоматолог общей практики	27	33,8%
	Терапевт	22	27,5%
	Хирург	2	2,5%
	Ортопед	8	10,0%
	Ортодонт	2	2,5%
	Имплантолог	5	6,3%
	Детский врач-стоматолог	10	12,5%
	Гигиенист	4	5,0%

В соответствии с результатами, больше половины стоматологов 63,7% не применяли в клинической практике рекомендации по назначению антибиотиков для профилактики ИЭ. Врачи, следовавшие рекомендациям, составили 36,3%, среди которых 21,3% следовали рекомендациям от ESC, 7,5% – AHA, 3,8 % – ADA (Американская ассоциация стоматологов) и 3,7% NICE (таблица 2).

Согласно полученным данным, 48,8% врачей поддержали позицию по сокращению АП по причине антибиотикорезистентности. Стоматологи, которые были против отказа от назначений антибиотиков в качестве профилактики, составили 18,8% (таблица 2).

Рисунок 1. Назначение антибиотикопрофилактики для стоматологических процедур.
(Figure 1. Prescription of Antibiotic Prophylaxis for Dental Procedures).

88,8% опрошенных респондентов отметили, что нуждались в информации о стоматологическом подходе к пациентам с сердечно-сосудистым заболеваниями. Из общего числа респондентов 70,1% подчеркнули необходимость создания адаптированной версии руководства по профилактике ИЭ (таблица 3).

Таблица 2.

Результаты анкетирования по антибиотико-профилактике ИЭ.
(Table 2. Survey Results on Antibiotic Prophylaxis for IE).

	Вопросы	Абс.	%
1	Осведомленность стоматологов о рисках развития ИЭ вследствие бактериемии после инвазивных процедур		
	Очень плохо	13	16,3
	Плохо	25	31,3
	Достаточно	29	36,2
	Хорошо	9	11,3
	Полностью осведомлен	4	5
2	Применяли в клинической практике рекомендации по профилактике ИЭ		
	ESC	17	21,3
	AHA	3	7,5
	ADA	6	3,8
	NICE	3	3,7
	Не применяют в клинической практике	51	63,7
3	Частота назначений АП перед инвазивными стоматологическими процедурами, если у пациента в анамнезе есть: перенесенный инфекционный эндокардит, протезные сердечные клапаны, врожденный порок сердца (с цианозом)		
	Никогда	22	27,5
	Редко	23	28,7
	Иногда	22	27,5
	Часто	7	8,8
	Всегда	6	7,5
4	Позиция по сокращению антибиотикопрофилактики по причине антибиотикорезистентности		
	Полностью не согласен	6	7,5
	Частично не согласен	9	11,3
	Трудно сказать, согласен или нет	26	32,5
	Частично согласен	25	31,3
	Полностью согласен	14	17,5

Таблица 3.

Результаты анкетирования врачей – стоматологов.
(Table 3. Survey Results of Dental Practitioners).

	Вопросы	Абс.	%
1	По каким источникам Вы повышаете свои знания по поводу последних обновлений клинических протоколов и рекомендации?		
	Чтение медицинской литературы (научные статьи)	36	45
	Интернет ресурсы	48	60
	Обучение на рабочем месте	24	30
	Дистанционное обучение	16	20
	Посещение конференций, семинаров, лекций	39	48,8
	Посещение циклов повышения квалификации в ведущих медицинских центрах или НИИ	30	37,5
	Приложение Дәрігер (MedElement)	5	6,3
2	Какие существуют трудности при получении профессиональной информации?		
	Недостаток времени	37	46,3
	Финансовые ограничения	21	26,3
	Языковый барьер	8	10
	Отсутствие доступа к ресурсам (отсутствие подписки к Scopus, Cochrane)	11	13,8
	Нет трудностей	3	3,7
3	Хотели бы Вы получить информацию о стоматологическом подходе к пациентам с ССЗ?		
	Да	71	88,8
	Нет	1	1,2
	Не знаю	8	10
4	Поддерживаете ли Вы идею о создании местной (адаптированной) версии рекомендаций по профилактике ИЭ?		
	Полностью не согласен	4	5
	Частично не согласен	3	3,7
	Трудно сказать, согласен или нет	17	21,3
	Частично согласен	21	26,3
	Абсолютно согласен	35	43,8

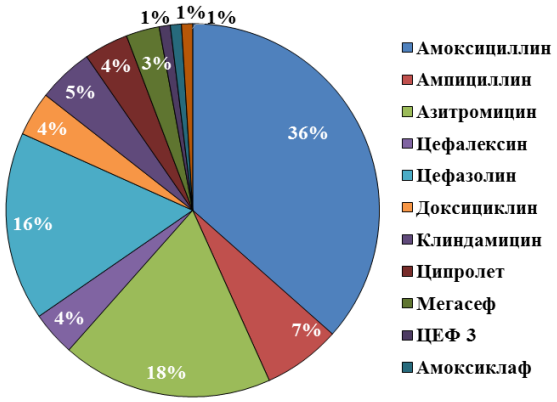


Рисунок 2. Показатели назначения антибиотиков в качестве меры профилактики.
(Figure 2. Indicators for the Prescription of Antibiotics as a Preventive Measure).

Источниками повышения знаний о последних обновлениях международных и отечественных руководствующих протоколов, 60% врачей узнают через интернет ресурсы, посещение научных конференции, семинаров и лекций - 48,8%, чтение медицинских научных статей - 45%, посещение циклов повышения квалификации в ведущих медицинских центрах и НИИ - 37,5%. И только 6,3% знакомятся с обновлениями через приложение Дәрігер (таблица 3).

При ознакомлении с новыми рекомендациями и обновлениями в сфере медицины стоматологи сталкиваются с трудностями при получении профессиональной информации, такими как языковой барьер (10%), ограниченный доступ к ресурсам (8,8%), отсутствие подписки к базам данных Scopus (5%). Однако, основными трудностями оставались недостаток времени и финансовые ограничения 46,3% и 26,3% соответственно (таблица 3).

Мы построили прогностический алгоритм, который, в свою очередь, оказался статистически значимым, p=0,014 (таблица 4). На основе анализа, предиктор «возраст» имеет обратный отклик, а наличие осведомленности об АП перед инвазивными стоматологическими процедурами имеет прямую связь. В результате при увеличении возраста на один год шансы на применение рекомендации уменьшаются в 1,05 раза (95% ДИ: 0,91–1,0). Наличие осведомленности об АП перед инвазивными стоматологическими процедурами увеличивают шансы к применению рекомендации в 6,4 раза (95% ДИ:2,11–19,33). Эффективность полученной модели и критическое значение (p) были оценены с использованием ROC-кривой (рисунок 3). Интеграл ROC-кривой составил 0,75±0,06 (95% ДИ: 0,64–0,86). Критической значение функции – 36,89%. Проверка чувствительности и специфичности при данном критическом значении (p) дала результаты – 75% и 78%, соответственно.

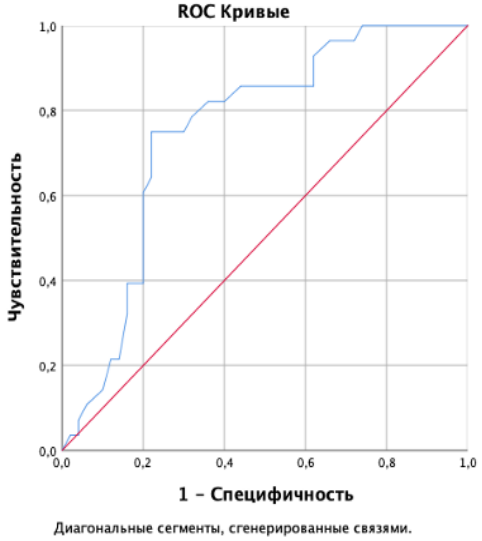


Рисунок 3. ROC кривые для прогностической модели.
(Figure 3. ROC Curves for the Prognostic Model).

Таблица 4.

Прогностическая модель по применению рекомендации об антибиотикопрофилактике ИЭ.
(Table 4. Prognostic Model for the Application of Guidelines on Antibiotic Prophylaxis for Infective Endocarditis).

Предикторы	Adjusted OR; 95% CI	p	Unadjusted OR; 95% CI	p
Возраст	0,10; 0,91 –1,10	0,03*	1,10; 0,97 –1,03	0,9
Осведомленность об АП перед инвазивными стоматологическими процедурами	6,4; 2,11 – 19,33	0,001*	5,10; 2,05 – 17;41	0,001*

** – статистически значимое значение (p<0,05)*

С помощью деревьев классификации (рисунок 4) была построена прогностическая модель для предсказания сценариев развития событий и получения соответствующих выводов. Исходя из результатов, наивысшая вероятность применения рекомендации было у стоматологов возраста ≤ 50 лет в 18,2 раза выше по отношению к общему показателю в выборке. Вероятность следования рекомендациям было значительно выше при наличии осведомленности о принципах АП перед инвазивными стоматологическими процедурами в отличие от суммарной частоты внедрения принципов в анализируемой выборке, которая составила 35,9%. Шансы использования принципов АП против ИЭ была значительно ниже в возрастной категории ≥50 лет относительно к соотношению общей исследуемой выборке. В результате проведенного анализа чувствительность и специфичность модели достигли 78% и 75%, соответственно. Совокупность доли корректных предсказаний для данной выборки суммировало 76,9%.

Обсуждение

Как нам известно, это первое исследование на территории Казахстана, дающее оценку осведомленности и практическом применении руководствующих принципов профилактики ИЭ стоматологами. В результате анализа нами было получено несколько ключевых результатов:

1. Нами был выявлен низкий уровень осведомленности о рисках развития ИЭ вследствие бактериемии после инвазивных процедур и о рекомендациях об АП;

2. Применение рекомендации среди осведомленных стоматологов также было на низком уровне;

3. Около 90% стоматологов подчеркнули необходимость просвещения врачей о стоматологическом подходе к пациентам с сердечно-сосудистым заболеваниями, а также отметили необходимость адаптированного руководства по профилактике ИЭ;

4. Согласно полученной прогностической модели, при наличии осведомленности о применении антибиотиков перед инвазивными стоматологическими процедурами для профилактики воспалительных процессов, увеличивает шансы применения руководствующих принципов об АП против ИЭ. Однако с увеличением возраста применение рекомендации будет снижаться.

Осведомленность стоматологов о рисках развития ИЭ вследствие бактериемии после инвазивных процедур и осведомленность о рекомендациях по профилактике была на очень низком уровне (5%) по сравнению с другими странами. Например, уровень знаний стоматологов в Ирландии, Индии, Саудовской Аравии составили 77,9%, 67,6% и 52,5% соответственно [10, 12, 13].

Низкий уровень осведомленности может быть связан со слабой освещенностью в этой области, что подтверждает необходимость повышения осведомленности о мерах профилактики после инвазивных стоматологических процедурах на междисциплинарном уровне.

Больше половины стоматологов не применяют рекомендации по профилактике ИЭ 63,7%. В нашем исследовании стоматологи следовали четырем разным рекомендациям, среди которых большую долю составило от ESC (21,3%). Согласно клиническому протоколу от МЗ РК протокол №11 от «20» июля 2020 года, для нашей популяции приемлемо назначение антибиотиков в соответствии рекомендациям от ESC.

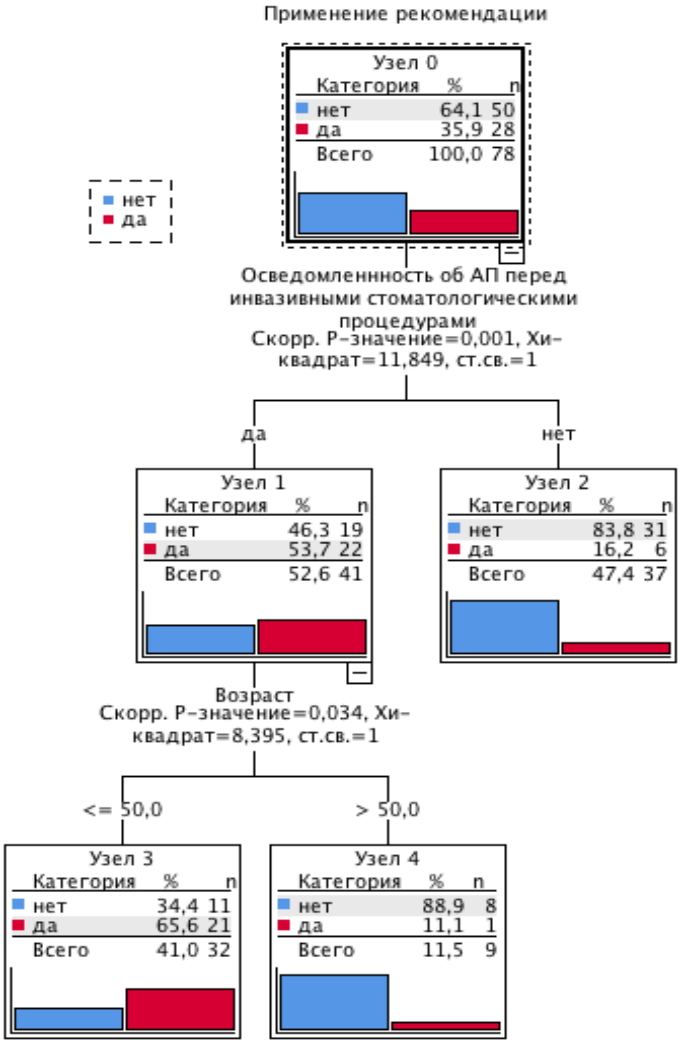


Рисунок 4. Деревья классификации, вероятность применения рекомендации в зависимости от наличия предикторов.
(Figure 4. Classification Trees, Probability of Recommendation Application Depending on the Presence of Predictors).

В нашем исследовании большинства стоматологов отметили необходимость просвещения врачей о стоматологическом подходе к пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (88,8%), а также отметили необходимость местной адаптированной версии руководства по профилактике ИЭ (70,1%). Страны Центральной и Восточной Азии следуют рекомендациям от ESC. Страны Латинской Америки и Соединенные Штаты применяют руководство от АНА [2, 4, 7, 15, 20]. Также некоторые страны адаптируют для своей популяции рекомендации. Один из таких примеров – адаптированные рекомендации, разработанные странами Южной Кореи и Японии [8, 14].

Прогностическая модель позволила нам сделать прогноз о возможном применении среди стоматологов рекомендации по профилактике ИЭ. Согласно результатам, с увеличением возраста применение рекомендации будет снижаться. Мы можем объяснить данный результат двумя факторами. Во-первых, ознакомление с обновлениями проводится зачастую самостоятельно. Для практикующего врача это может быть затруднительно по причинам, указанным нашими респондентами, таким как: нехватка времени и ограниченные ресурсы. Во-вторых, с увеличением опыта работы, многие врачи взвешивают все аргументы касательно пользы и вреда АП. В результате большинство врачей выделяют, что антибиотикорезистентность перевешивает пользу. Тем самым с годами АП снижается с увеличением возраста и стажа работы. Следующий предиктор – это наличие осведомленности о назначении антибиотиков в качестве профилактики инфекционных заболеваний перед инвазивными стоматологическими процедурами. Данный результат подтверждает логическую цепочку. Даже не зная тех или иных рекомендаций, но при наличии осведомленности об общих принципах назначения антибиотиков в качестве меры профилактики перед инвазивными стоматологическими процедурами, хоть и косвенно, это будет способствовать применению рекомендаций.

Заключение. Согласно полученным результатам, осведомленность и применение рекомендации по профилактике ИЭ среди врачей стоматологов находится на очень низком уровне. Исходя из этого,

требуется вовлечение врачей-стоматологов в данную проблему путем просвещения на междисциплинарном уровне. Исследованием установлено, что врачи следуют разным международным рекомендациям. Поэтому требуется разработка адаптированной версии руководствующих принципов для общенационального применения.

Вклад авторов: *Все авторы в равной степени участвовали в написании данной статьи.*

Конфликт интересов: *Мы заявляем об отсутствии конфликта интереса.*

Финансирование: *Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.*

Сведения о публикации: *Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.*

Литература:

1. Острый и подострый эндокардит (инфекционный эндокардит). Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2019 (Казахстан). https://diseases.medelement.com/disease/ostryi-i-podostryi-endokardit-infektsionnyi-endokardit-2019/16483 (Дата обращения: 27.06.2024).

2. *Alkhouli M., Alqahtani F., Alhajji M., Berzingi C.O., Sohail M.R.* Clinical and Economic Burden of Hospitalizations for Infective Endocarditis in the United States. Mayo Clin Proc. 2020. 95: 858–66.

3. *Cahill T.J., Harrison J.L., Jewell P. et al.* Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2017. 103: 937–44.

4. *Chen H., Zhan Y., Zhang K. et al.* The Global, Regional, and National Burden and Trends of Infective Endocarditis From 1990 to 2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019. Front Med. 2022. 9: 774224

5. *Delgado V., Ajmone Marsan N., De Waha S. et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. European Heart Journal. 2023. 44: 3948–4042.

6. *Duval X., Delahaye F., Alla F. et al.* Temporal Trends in Infective Endocarditis in the Context of Prophylaxis Guideline Modifications. Journal of the American College of Cardiology. 2012. 59: 1968–76.

7. *Hammond-Haley M., Hartley A., Al-Khayatt B.M., et al.* Trends in the incidence and mortality of infective endocarditis in high-income countries between 1990 and 2019. Int J Cardiol 2023. 371: 441–51.

8. *Nakatani S., Ohara T., Ashihara K., et al.* Jcs 2017 Guideline On Prevention And Treatment Of Infective Endocarditis. Circ J. 2019. 83: 1767–809.

References: [1]

1. Ostryi i podostryi endokardit (infektsionnyi endokardit). Versiya: Klinicheskie protokoly MZ RK – 2019 (Kazakhstan) [Acute and subacute endocarditis (infective endocarditis). Version: Clinical protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan - 2019 (Kazakhstan)]. https://diseases.medelement.com/disease/ostryi-i-podostryi-endokardit-infektsionnyi-endokardit-2019/16483 (Accessed: 27.06.2024). [in Russian]

Сведения об авторах:

Булегенов Толкын Алпысбаевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии НАО "Медицинский университет Семей", г. Семей, Республика Казахстан. E-mail: tolkynbul@mail.ru;

Абралина Шлопан Шагатаевна – асс. профессор кафедры стоматологических дисциплин и челюстно-лицевой хирургии НАО "Медицинский университет Семей", г. Семей, Республика Казахстан. E-mail: sholpan_abralina@mail.ru;

Жапар Жазира Бакубайқызы – м.е.н., преподаватель кафедры биологии и экологии, Университет им. С. Торайгырова, г. Павлодар, Республика Казахстан. E-mail: zhapar-zhazira@mail.ru;

Самарова Умитжан Сапаргалиевна – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья НАО "Медицинский университет Семей" г. Семей, Республика Казахстан. E-mail: samarova58@mail.ru;

Хисметова Зайтуна Абдулкасимовна – к.м.н., асс. профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья НАО "Медицинский университет Семей", г. Семей, Республика Казахстан. E-mail: zaituna.khismetova@smu.edu.kz;

Ибраева Жанара Бейсенгалиевна – PhD, старший преподаватель кафедры эпидемиологии и биостатистики НАО " Медицинский университет Семей ", г. Семей, Республика Казахстан. E-mail: zhanara.ibrayeva@smu.edu.kz;

Абильтаев Аскар Муратович – MD, PhD, и.о. асс. профессора кафедрой хирургии, Павлодарский Филиал НАО "Медицинский университет Семей", г. Павлодар, Республика Казахстан. E-mail: askar.abiltayev@smu.edu.kz;

Таштемирова Ольга Григорьевна – к.м.н., декан школы медицины Павлодарский Филиал НАО «Медицинский университет Семей», заведующая кафедрой хирургии, г. Павлодар, Республика Казахстан. E-mail: olga.tashtemirova@smu.edu.kz;

Абильмажинова Гузяль Дуйсенбековна – к.м.н., заведующая кафедрой внутренних болезней, Павлодарский Филиал НАО "Медицинский университет Семей", г. Павлодар, Республика Казахстан. E-mail: guzyal.abilmazhinova@smu.edu.kz;

Джакова Гульжнат Ертаевна – к.м.н., директор Павлодарского областного кардиологического центра, г. Павлодар, Республика Казахстан. E-mail: guljanat74@mail.ru.

***Автор–корреспондент:**

Кусаинова Жумакыз – PhD докторант третьего года обучения по специальности «Общественное здравоохранение» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

E-mail: z2077@mail.ru

Телефон: +7 705 608 08 60

Received: 14 May 2024 / Accepted: 01 August 2024 / Published online: 30 August 2024
DOI 10.34689/SH.2024.26.4.016
UDC 616.- 083.98:159.944.4

ASSESSMENT OF STRESS IN PRIMARY HEALTH CARE WORKERS IN KAZAKHSTAN

Lyudmila Ye. Migina[1], https://orcid.org/0000-0002-9648-3822
Ayan O. Myssayev[2], https://orcid.org/0000-0001-7332-4856
Serik K. Meirmanov[3], https://orcid.org/0000-0002-1199-1263
Nazarbek B. Omarov[1], https://orcid.org/0000-0003-3262-1410
Assem K. Uristemova[4], https://orcid.org/0000-0001-7212-5054
Elmira F. Zhumashbekova[5], Aida F. Sapargaliyeva[5]

[1] Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;
[2] Department of Science and Human Resources, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan;
[3] Ritsumeikan Asia Pacific University, Beppu, Japan;
[4] Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan;
[5] «Regional ambulance station» Department of Healthcare of Abai region, Semey, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction: Primary health care workers play a key role in providing patient care and keeping them healthy. However, work in this field is often associated with stress and overload, which can negatively affect the physical and mental health of the specialists themselves. In this regard, the problem of stress among primary health care workers is becoming increasingly relevant.

Aim: determine stress level in primary health care workers and assess the degree of its severity.

Materials and methods. Data were obtained through an online survey of doctors and nurses in primary health care organizations. The level and structure of stress were assessed using the PSM-25 scale in two languages: Russian and Kazakh Settings: Medical centers in urban and rural areas of eight regions of Kazakhstan. Target: 612 urban and 244 rural primary health care workers. Statistical data processing was performed using the SPSS-20 program. Using the calculation of skewness and kurtosis, the normality of the distribution was checked. Descriptive statistics were used. An analysis of variance was conducted on the available data with nominal scales and using Pearson's chi-square tests, all data for ordinal scales were processed with the Kruskal-Wallis H test and the Mann-Whitney U test, while data for interval cabinets were analyzed using ANOVA. All indicators were calculated for groups between which there was a difference and the significance level was $P \leq 0.05$.

Results. The data obtained indicate an average level of stress among medical workers. It was found that the level of stress is higher among doctors compared to nurses. Installed that among general practitioners, symptoms associated with higher levels of anxiety and physical distress are more prevalent.

Conclusion. The results obtained allow us to formulate practical recommendations that will contribute to their resistance to stress. To develop and strengthen stress resistance, it is necessary to carry out targeted, comprehensive work.

Keywords: *primary health care, stress, stress level.*

Резюме

ОЦЕНКА СТРЕССА У РАБОТНИКОВ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ В КАЗАХСТАНЕ

Людмила Е. Мигина[1], https://orcid.org/0000-0002-9648-3822
Аян О. Мысаев[2], https://orcid.org/0000-0001-7332-4856
Серик К. Мейрманов[3], https://orcid.org/0000-0002-1199-1263
Назарбек Б. Омаров[1], https://orcid.org/0000-0003-3262-1410
Асем К. Уристемова[4], https://orcid.org/0000-0001-7212-5054
Эльмира Ф. Жумашбекова[5], Аида Ф. Сапаргалиева[5]

[1] НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;
[2] Департамент науки и человеческих ресурсов Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан;
[3] Азиатско-Тихоокеанский университет Рицумейкан, г. Беппу, Япония;
[4] Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;
[5] КГП на ПХВ «Областная станция скорой медицинской помощи» Управления здравоохранения области Абай», г. Семей, Республика Казахстан.

Введение: Работники первичной медико-санитарной помощи играют ключевую роль в оказании помощи пациентам и сохранении их здоровья. Однако работа в этой сфере часто сопряжена со стрессом и перегрузками, что может негативно отражаться на физическом и психическом здоровье самих специалистов. В связи с этим проблема стресса у работников первичной медико-санитарной помощи становится все более актуальной.

Цель: определить уровень стресса у работников первичной медико-санитарной помощи и оценить степень его выраженности.

Материалы и методы. Данные получены путем онлайн-опроса врачей и медсестер организаций первичной медико-санитарной помощи. Уровень и структура стресса оценивались с помощью шкалы PSM-25 на двух языках: русском и казахском. Параметры: Медицинские центры в городской и сельской местности восьми областей Казахстана. Целевая группа: 612 городских и 244 сельских работников первичной медико-санитарной помощи. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS-20. С помощью расчета коэффициентов асимметрии и эксцесса проверялась нормальность распределения. Использовались методы описательной статистики. Дисперсионный анализ был проведен по имеющимся данным с номинальными шкалами и с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, все данные по порядковым шкалам были обработаны с помощью теста Краскела-Уоллиса H и теста Манна-Уитни U, а данные по интервальным шкалам были проанализированы с помощью ANOVA. Все показатели были рассчитаны для групп, между которыми имелась разница, и уровень значимости составил $P \leq 0,05$.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о среднем уровне стресса среди медицинских работников. Было выявлено, что уровень стресса выше среди врачей по сравнению с медсестрами. Установлено, что среди врачей общей практики чаще встречаются симптомы, связанные с более высоким уровнем тревожности и физического дистресса.

Заключение. Полученные результаты позволяют сформулировать практические рекомендации, которые будут способствовать повышению их устойчивости к стрессу. Для развития и укрепления стрессоустойчивости необходимо проводить целенаправленную, комплексную работу.

Ключевые слова: *первичная медико-санитарная помощь, стресс, уровень стресса.*

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ АЛҒАШҚЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ-САНИТАРЛЫҚ КӨМЕК ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРІНІҢ КҮЙЗЕЛІСІН БАҒАЛАУ

Людмила Е. Мигина[1], https://orcid.org/0000-0002-9648-3822

Аян О. Мысаев[2], https://orcid.org/0000-0001-7332-4856

Серик К. Мейрманов[3], https://orcid.org/0000-0002-1199-1263

Назарбек Б. Омаров[1], https://orcid.org/0000-0003-3262-1410

Асем К. Уристемова[4], https://orcid.org/0000-0001-7212-5054

Эльмира Ф. Жумашбекова[5], Аида Ф. Сапаргалиева[5]

[1] **«Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Ғылым және адам ресурстары департаменті, Астана қ., Қазақстан Республикасы;**
[3] **Азиатско-Тихоокеанский университет Рицумейкан, Беппу қ., Жапония;**
[4] **Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы**
[5] **Абай облысы Денсаулық сақтау басқармасының «Облыстық жедел медициналық жәрдем станциясы» ШЖҚ КМК, Семей қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе: Алғашқы медициналық-санитарлық көмек көрсетушілер пациенттерге күтім көрсетуде және олардың денсаулығын сақтауда негізгі рөл атқарады. Дегенмен, бұл саладағы жұмыс көбінесе стресс пен шамадан тыс жүктемемен байланысты, бұл мамандардың физикалық және психикалық денсаулығына теріс әсер етуі мүмкін. Осыған байланысты алғашқы медициналық-санитарлық көмек қызметкерлері арасында стресс проблемасы өзекті бола түсуде.

Мақсаты: Алғашқы медициналық-санитарлық көмек қызметкерлерінің стресс деңгейін анықтау және оның ауырлығын бағалау.

Материалдар мен тәсілдер: Деректер МСАК ұйымдарындағы дәрігерлер мен медбикелерден онлайн сауалнама жүргізу арқылы алынды. Стресс деңгейі мен құрылымы екі тілде: орыс және қазақ тілдерінде PSM-25 шкаласы арқылы бағаланды. Қондырғылар: Қазақстанның сегіз облысының қалалық және ауылдық жерлеріндегі медициналық орталықтар. Нысаналы халық саны: 612 қалалық және 244 ауылдық алғашқы медициналық-санитарлық көмек қызметкерлері. Статистикалық мәліметтерді өңдеу SPSS-20 бағдарламасы арқылы жүзеге асырылды. Таралудың қалыптылығы қиғаштық пен куртоздық коэффициенттерді есептеу арқылы тексерілді. Сипаттамалық статистикалық әдістер қолданылды. Дисперсия талдауы номиналды шкаласы бар қолда бар деректер бойынша және Пирсон хи-квадрат сынағы арқылы жүргізілді, реттік шкалалар бойынша барлық деректер Kruskal-Wallis H және Mann-Whitney U тесті арқылы талданды, интервалдық шкалалар бойынша деректер талданды.

ANOVA көмегімен. Барлық көрсеткіштер арасында айырмашылық бар топтар үшін есептелді және маңыздылық деңгейі P ≤ 0,05 болды.

Нәтижелер. Нәтижелер медицина қызметкерлері арасындағы стресстің орташа деңгейін көрсетеді. Дәрігерлер арасында күйзеліс деңгейі медбикелерге қарағанда жоғары екені анықталды. Мазасыздық пен физикалық күйзелістің жоғары деңгейіне байланысты симптомдар жалпы тәжірибелік дәрігерлер арасында жиі кездесетіні анықталды.

Қорытынды. Алынған нәтижелер олардың стресске төзімділігін арттыруға көмектесетін практикалық ұсыныстарды тұжырымдауға мүмкіндік береді. Стресске төзімділікті дамыту және нығайту үшін мақсатты, кешенді жұмыс жүргізу қажет.

Негізгі сөздер: *алғашқы медициналық-санитарлық көмек, стресс, стресс деңгейі.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Migina L.Ye., Myssayev A.O., Meirmanov S.K., Omarov N.B., Uristemova A.K., Zhumashbekova E.F., Sapargaliyeva A.F. Assessment of stress in primary health care workers in Kazakhstan // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 125-133. doi 10.34689/SH.2024.26.4.016

Мигина Л.Е., Мысаев А.О., Мейрманов С.К., Омаров Н.Б., Уристемова А.К., Жумашбекова Э.Ф., Сапаргалиева А.Ф., Оценка стресса у работников первичной медико-санитарной помощи в Казахстане // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 125-133. doi 10.34689/SH.2024.26.4.016

Мигина Л.Е., Мысаев А.О., Мейрманов С.К., Омаров Н.Б., Уристемова А.К., Жумашбекова Э.Ф., Сапаргалиева А.Ф. Оценка стресса у работников первичной медико-санитарной помощи в Казахстане // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 125-133. doi 10.34689/SH.2024.26.4.016

Background

Primary health care workers play a vital role in the delivery of essential health services, serving as the front line of patient care. However, the demanding nature of their work often exposes them to high levels of stress, which can have significant consequences on their well-being and work performance.

Several positive aspects of the work environment are believed to reduce stress levels in the workplace. And also an attribute of a positive working moment is organizational functionality, individual satisfaction, motivation from management, opportunities for professional development [10,18].

Today's medical workplace is a challenging environment, with healthcare professionals responding differently. Since some find this profession interesting and exciting, while some experience stress [3].

It is worth noting that medical education and the medical workplace promotes an unhealthy lifestyle. Since during training, doctors are faced with sleep deprivation, which can lead to cognitive disorders and emotional instability [21]. Physicians who are stressed or depressed are more likely to treat patients with disrespect and are more likely to make poor decisions during treatment [4].

There is also evidence that doctors are at higher risk of stress than other populations, since in general the work of a doctor requires physical and emotional effort [12].

Occupational stress is a harmful reaction, especially physical and psycho-emotional, due to the discrepancy between job requirements and the employee's qualifications, resources and needs. Stress among healthcare workers is multifactorial [9]. The prevalence of stress among healthcare workers ranges from 27-87.4%. Occupational stress is considered a significant cause of physical and mental health, and it can also lead to patient safety issues and poor quality of care [5].

It is important to note that healthcare professionals in primary care face increased levels of stress associated with the need to respond quickly and appropriately to various medical situations. In the daily activities of medical workers, complex ethical and moral dilemmas often arise, as well as a high level of responsibility for the lives and health of patients [1,17,13].

Physicians and nurses face many stressors that can contribute to their overall stress levels. One important factor is the excessive workload they face due to the growing demand for medical services. Research shows that healthcare workers often experience time pressure, long work hours and excessive administrative tasks, leading to increased stress levels. In addition, the complexity of patient cases, the need for constant decision-making, and the emotional costs associated with patient suffering also contribute to stress [14].

In general, primary care staff show high levels of stress, possibly related to work pressure. Since it is well known that the activities of primary health care workers are characterized by high emotional intensity, communicative and cognitive complexity, the need to quickly respond to changes in the health status of patients, which contributes to the formation of professional burnout in this contingent. This necessitates further study of their professional activities, which will make it possible to determine individual trajectories of counteracting occupational stress, as well as to develop a general concept of prevention [11].

The impact of stress on primary care workers is multifaceted and can impact both their personal and professional lives. First, high levels of stress can lead to burnout, emotional exhaustion, depersonalization, and decreased personal achievement. Research has shown that burnout rates among primary care workers are alarmingly high, leading to decreased job satisfaction and increased turnover. In addition, stress can also have detrimental effects on mental health, leading to increased levels of anxiety, depression, and sleep disturbances [2,19,15].

Because of all these factors, doctors and nurses working in primary health care organizations are at risk of

developing stress, so issues related to the characteristics of its occurrence, prevention and treatment become especially relevant and require study.

We found no relevant studies conducted in Kazakhstan examining stress among primary health care workers. In this regard, the purpose of our study was to assess the structure and severity of psychological distress and stigma among health workers in primary health care in modern conditions.

Materials and Methods

Study design

A cross-sectional study was conducted using an online questionnaire in primary health care centers in all regions of Kazakhstan under the jurisdiction of the Ministry of Health. The study was carried out over two months from November to December 2021. The study involved 912 people, of which 856 doctors and nurses from various regions of the country were included for analysis, including the East Kazakhstan region, North Kazakhstan region, Zhambyl region, Turkestan region, Almaty region, Karaganda region, Kostanay region and the city of Nur -Sultan. 56 people were excluded from the analysis because they had other specialties that did not meet the inclusion criteria. Among them: GPs - 201, managers - 32, pediatricians - 78, therapists - 46, nurses - 481, social nurses - 5, senior nurses - 8. The questionnaires were in two languages: Russian and Kazakh. The questionnaire was validated in the Kazakh language, and authorship was obtained.

The sample for the study in the Republic of Kazakhstan was calculated based on the total population of primary health care institutions. The calculation was carried out using EpiInfo version 7.0 with a risk of loss of 20% and CI of 95%. Next, areas and organizations were randomly selected to become the objects of research. The selection took into account such criteria as readiness to participate in the survey, availability of positions as a doctor and nurse in primary health care, and the absence of clinical manifestations of mental disorders. Among the selected study participants, doctors and nurses who refused to participate, were on annual leave, maternity leave, or sick leave were excluded.

Educational tool

The PSM-25 Lemur-Tessier-Fillion scale is one of the most common and widely used instruments for assessing perceived stress among workers. This scale includes 25 statements that respondents must answer, which allows assessing the level of stress and its impact on the psychological state of people.

Application of the PSM-25 scale in primary health care helps not only to identify workers experiencing high levels of stress, but also to develop individual stress management strategies, thereby increasing the quality of work and the level of staff satisfaction. In addition, assessing the level of stress among health care workers allows us to recognize risk groups and prevent the development of psychological problems.

This scale has three levels for assessing psychological stress (high – a score of ≥155 points indicates maladaptation and the need for psychological correction; medium – 154–100 points; low – 99 points indicates psychological adaptation to stress.

Data collection and analysis

An online self-report questionnaire was launched to conduct the study and collect information. An official letter was sent to organizations with a link to an online questionnaire, then managers sent the link to their colleagues using Whats App. Participants were asked to complete the questionnaire via the online platform Google Forms, which took approximately 15 minutes on average.

The questionnaire included two sections. The first section included socio-demographic characteristics such as age, gender, presence of children, work experience, marital status, full-time employee or part-time employee, current position, as well as the use of tobacco and alcohol products and the presence of additional work. The second section of the questionnaire included an assessment of the level of anxiety and distress, where respondents filled out the psychological stress scale (PSM - 25). Statistical data processing was performed using the SPSS-20 program. Using the calculation of skewness and kurtosis, the normality of the distribution was checked. Descriptive statistics were used. An analysis of variance was conducted on the available data with nominal scales and using Pearson's chi-square tests, all data for ordinal scales were processed with the Kruskal-Wallis H test and the Mann-Whitney U test, while data for interval cabinets were analyzed using ANOVA . Results are reported with mean ± standard deviation, as well as median and interquantile range for nominal scales. All indicators were calculated for groups between which there was a difference and the significance level was $P \leq 0.05$. The effect size was assessed according to generally accepted criteria: strong (≥0.50), moderate (0.3–0.49) and weak (0.10–0.29). The significance for the weak average wasp effect when comparing nominal traits with more than two grades of deportation effect size was adjusted for degrees of freedom and threshold values.

Ethical considerations

Participation in the study was voluntary and anonymous to ensure the integrity and integrity of the study. Respondents were informed through informed consent about the nature of the study, its goals and objectives, as well as the role of the participant and the opportunity to withdraw from the study at any time. Participants were also informed that the data would be stored in encrypted form and would remain strictly confidential, and that any published information would be presented in the form of integers and percentages.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Ethical consent was obtained from the local ethics committee (protocol No. 3 of October 28, 2020).

Results

A total of 856 primary care staff participated in the survey. In addition, there was a significant number of respondents from cities (612 people - 71.5%, respectively). A total of 789 women (92.2% of the cohort) and 67 men (7.8%) were assessed, and the majority were married (608 people - 71%, respectively). Table 1 describes the sociodemographic data of the sample in more detail.

From the survey results it follows that the majority of respondents experience a state of tension and extreme anxiety 204 (23.8), although 125 (14.6) answered “often,” which indicates the manifestation of these feelings. Feelings

of a lump in the throat and/or dry mouth are not common 332 (38.8) and were rare among respondents. Most respondents to the survey experience work overload and a feeling of lack of time. Swallowing food in a hurry or forgetting to eat is common and accounts for more than half of respondents288 (52.5).

Table 1.

Demographic characteristics of the study participants.

Socio-demographic characteristics		Number of respondents (%)
gender	men	67 (7.8)
	women	789 (92.2)
Family status	married	608 (71.0)
	single	130 (15.2)
	divorced	118 (13.8)
Job title	General practitioners	198 (23.1)
	Heads of the department	32 (3.7)
	nurses	480 (56.1)
	Social work nurses	8 (0.9)
	senior nurses	14 (1.6)
	pediatricians	78 (9.1)
	General practitioners	46 (5.4)
Children	1 child	310 (36.2)
	2 children	314 (37.7)
	3 children	147 (17.2)
	4 or more	85 (9.9)
Staff member or part-time worker	Regular	823 (96.1)
	part-time worker	33 (3.9)
Work experience	Less more than 1 year	39 (4.6)
	1-5 years	171 (19.9)
	5-10 years	143 (17.7)
	10-15 years old	81 (9.5)
	15-20 years old	78 (9.1)
	Over 20 years	344 (39.2)
Length of service in this organization	Up to 1 year	114 (13.3)
	1 to 5 years	214 (25)
	5 to 10 years	169 (19.7)
	10 to 20 years	168 (19.6)
	20 to 40 years old	191(22.3)
There is additional work	Yes	124 (14.5)
	No	732 (85.5)
Number of hours of sleep	2 hours	5 (0.6)
	4 hours	69 (8.1)
	6 hours	500(58.4)
	8 o'clock	274 (32)
	10 hours	8 (0.9)
Alcohol consumption	Yes	102 (11.9)
	No	754 (88.1)
Smoking	Yes	55 (6.4)
	No	801(93.6)
City		612 (71.5)
Village		244 (28.5)

After work, many respondents have difficulty disconnecting from work thoughts and problems, which indicates that they are constantly experiencing 539 (64.2). Feelings of loneliness and misunderstanding are not common among respondents 345 (40.3), but still some sometimes experience this feeling 144 (16.8). Physical ailments such as dizziness, headaches, tension, cervical discomfort, back pain and stomach cramps are common and affect more than half of respondents 473(55.3).

Some are rarely consumed by dark thoughts and anxious states. Most do not experience sudden changes in temperature 341 (39.8). Fatigue is also common among respondents, “sometimes” 222 (25.9) and “often” 164 (19.2). Forgetfulness about meetings and matters is not typical for the majority of respondents 285 (33.3).

Clenching your teeth or clenching your fists in difficult situations is not a common reaction 416 (48.6), and the rarity of calm and serene states is observed in a small part of respondents 104 (12.1).

Excitement and anxiety are sometimes found among respondents 189 (22.1). Breathing difficulties and digestive and intestinal problems are not common among respondents 396

(46.3) and 275 (32.1), respectively. “I get scared easily; noise or rustling makes me flinch” 292 (34.1) answered “never.” “It takes me more than half an hour to fall asleep” - this happens often, very often or constantly, 134 (15.7%), 68 (7.9%) and 124 (14.5%) applicants responded to surveys, respectively. I feel confused, confused in my thoughts, lack of concentration, and have never encountered such a problem before, answered 303 (35.4%) respondents. “My eyes always look tired with their own bags and circles, sometimes this happens in my life,” answered 223 (26.1%) people. I feel a weight on my shoulders, sometimes and even often, noted 201 (23.5%) and 117 (13.7%) applicants. Responses to questions about restlessness, constant need to move, inability to stand or sit still, and feelings of tension were split evenly - 50/50. When it comes to controlling my actions, emotions, moods or gestures, I have never had such a problem, answered 340 (39.7%) survey participants.” (Table 2)

Likelihood ratio criteria indicate the significance of such variables on stress as gender P = 0.013 (χ 2 = 8.763), the desire to change one’s job to a calmer one P = 0.000 (χ 2 = 117.036), as well as the amount of sleep per day P = 0.000 (χ 2=30.434). (Table 3)

According to the survey results, half (50%) of participants reported feeling extremely anxious.

Table 2.

Descriptive survey results.

No.	question	Never Abs.(%)	Rarely Abs.(%)	Very rarely Abs.(%)	Rarely Abs.(%)	Sometimes Abs.(%)	Often Abs.(%)	Often Abs.(%)	Constantly Abs.(%)
1	A state of tension and extreme agitation	172 (20.1)	83 (9.7)	76 (8.9)	97 (11.3)	204 (23.8)	125 (14.6)	53 (6.2)	46 (5.4)
2	Feeling of a lump in the throat and/or dry mouth	332 (38.8)	110 (12.9)	58 (6.8)	95 (11.1)	144 (16.8)	55 (6.4)	36 (4.2)	26 (3.0)
3	I'm overloaded with work. I don't have enough time at all	109 (12.7)	69 (8.1)	55 (6.4)	79 (9.2)	195 (22.8)	164 (19.2)	80 (9.3)	105 (12.3)
4	I swallow food in a hurry or forget to eat	155 (18.1)	104 (12.1)	54 (6.3)	93 (10.9)	180 (21)	137 (16)	67 (7.8)	66 (7.7)
5	After work, I can’t turn off thoughts about unfinished business, problems, plans; I get stuck worrying about work situations and unresolved issues, thinking about my ideas over and over again	103 (12)	80 (9.3)	54 (6.3)	70 (8.2)	164 (19.2)	170 (19.9)	96 (11.2)	119 (13.9)
6	I feel lonely and misunderstood	345 (40.3)	74 (8.6)	59 (6.9)	89 (10.4)	145 (16.9)	68 (7.9)	34 (4)	42 (4.9)
7	I am suffering from physical illness; I have dizziness, headaches, tension and discomfort in the cervical region, back pain, stomach cramps	159 (18.6)	91 (10.6)	58 (6.8)	75 (8.8)	173 (20.2)	153 (17.9)	72 (8.4)	75 (8.8)
8	I am consumed by dark thoughts and tormented by anxiety	291 (34)	103 (12)	54 (6.3)	93 (10.9)	165 (19.3)	77 (9)	36 (4.2)	37 (4.3)
9	I suddenly feel hot and cold	341 (39.8)	120 (14)	56 (6.5)	86 (10)	139 (16.2)	55 (6.4)	34 (4)	25 (2.9)
10	I forget about appointments or things I have to do or decide	285 (33.3)	143 (16.7)	74 (8.6)	98 (11.4)	160 (18.7)	51 (6)	24 (2.8)	21 (2.5)
11	My mood often deteriorates; I can easily cry from resentment or show aggression, rage	197 (23)	142 (16.6)	76 (8.9)	93 (10.9)	180 (21)	91 (10.6)	44 (5.1)	33 (3.9)
12	I feel like a tired man	97 (11.3)	101 (11.8)	55 (6.4)	65 (7.6)	222 (25.9)	164 (19.2)	67 (7.8)	85 (9.9)
13	In difficult situations, I clench my teeth (or clench my fists) tightly.	416 (48.6)	87 (10.2)	45 (5.3)	76 (8.9)	115 (13.4)	57(6.7)	38 (4.4)	22(2.6)
14	I am calm and serene	49 (5.7)	64 (7.5)	63 (7.4)	104 (12.1)	178 (20.8)	153 (17.9)	81 (9.5)	164 (19.2)
15	I have trouble breathing and/or suddenly lose my breath	396 (46.3)	104 (12.1)	62 (7.2)	95 (11.1)	125 (14.6)	38 (4.4)	22 (2.6)	14 (1.6)
16	I have problems with digestion and intestines (pain, colic, upset or constipation)	275 (32.1)	104 (12.1)	43 (5)	72 (8.4)	154 (18)	116 (13.6)	49 (5.7)	43 (5)
17	I'm excited, worried, excited	217 (25.4)	128 (15)	71 (8.3)	101 (11.8)	189 (22.1)	88 (10.3)	39 (4.6)	23 (2.7)
18	I get scared easily; noise or rustling makes me flinch	292 (34.1)	145 (16.9)	60 (7)	89 (10.4)	149 (17.4)	72 (8.4)	22 (2.6)	27 (3.2)
19	It takes me more than half an hour to fall asleep	120 (14)	114 (13.3)	53 (6.2)	91 (10.6)	152 (17.8)	134 (15.7)	68 (7.9)	124 (14.5)
20	I'm confused; my thoughts are confused; I lack concentration and cannot concentrate	303 (35.4)	124 (14.5)	78 (9.1)	97 (11.3)	156 (18.2)	41 (4.8)	28 (3.3)	29 (3.4)

21	I look tired; bags or circles under the eyes	173 (20.2)	103 (12)	61 (7.1)	63 (7.4)	223 (26.1)	117 (13.7)	55 (6.4)	61 (7.1)
22	I feel a weight on my shoulders	187 (21.8)	95 (11.1)	62 (7.2)	84 (9.8)	201 (23.5)	117 (13.7)	45 (5.3)	65 (7.6)
23	I am anxious and need to constantly move; I can't stand or sit in one place	221 (25.8)	114 (13.3)	68 (7.9)	95 (11.1)	175 (20.4)	95 (11.1)	46 (5.4)	42 (4.9)
24	I have difficulty controlling my actions, emotions, moods, or gestures	340 (39.7)	130 (15.2)	73 (8.5)	99 (11.6)	122 (14.3)	45 (5.3)	22 (2.6)	25 (2.9)
25	I feel tension	193 (22.5)	124 (14.5)	71 (8.3)	83 (9.7)	188 (22)	103 (12)	39 (4.6)	55 (6.4)

Table 3.

Polynomial regression. Likelihood ratio tests.

Effect	Model Fitting Criteria -2 log-likelihood of the simplified model	Likelihood ratio criteria		
		chi-square (X2)	Degree of freedom	P-value
Age	1216.760	2.580	2	0.275
Experience	1218.576	4.397	2	0.111
Amount of children	1216.900	2.720	2	0.257
City_village	1220.046	5.866	2	0.053
Job title	1234.526	20.346	12	0.061
Gender	1222.942	8.763	2	0.013
Family status	1217.941	3.762	4	0.439
State	1215.703	1.523	2	0.467
Extra work	1214.500	0.320	2	0.852
Change	1331.216	117.036	2	0.000
Changing workload during the COVID period	1215.803	1.623	2	0.444
Number of hours of sleep	1244.614	30.434	8	0.000
Alcohol consumption	1218.213	4.034	2	0.133
Tobacco use	1217.042	2.863	2	0.239

The average level of the entire sample of psychological stress on the PSM - 25 scale did not reach the threshold values of moderate intensity (37.5%). Physicians experienced more intense stress (55%) compared to nurses (46%) $\chi 2 = 123.0$, P = 0.00, Cramer's V = 0.2; taking into account degrees of freedom n = 4, the effect size is average. General practitioners are the most susceptible to distress (59.5%). Levels of psychological stress among health care workers are presented in Table 4.

The average age of respondents was 41 years (standard deviation ± 12.98). According to the assessment of stress using the Lemur-Tessier-Fillion scales e PSM-25, a high level of stress was observed in medical workers aged 35-39 years more often than in others. (Table 5).

Table 4.

Levels of psychological stress in medical workers.

	Frequency	Interest	Valid Interest	Accrued interest
Norm	487	56.9	56.9	56.9
Average	321	37.5	37.5	94.4
High	48	5.6	5.6	100.0
Total	856	100.0	100.0	

Table 5.

Average age of respondents according to the state of stress on the scale.

States\Scale	1	2	3	4	5	6	7	8
A state of extreme agitation and tension	42	42	41	41	41	42	42	39
Work overload/lack of time	43	40	42	40	41	41	43	40
Feelings of loneliness	42	41	43	39	42	42	41	34
Physical ailment (headache, back pain, stomach cramps)	41	42	40	42	42	42	42	39
Confused, thoughts are confused, there is no concentration and concentration of attention	42	42	41	39	42	42	41	35

Discussions:

Assessing stress in primary care workers is a critical area of research as it sheds light on factors contributing to stress and its consequences.

The survey results provide valuable information about the state of psychological and emotional well-being among primary care providers. The total number of survey participants, reaching 856 people, provides a sufficiently broad and representative amount of data for analysis. It is interesting to note that the vast majority of respondents are women, which indicates the particular vulnerability of this group.

It should be noted that in many cases, doctors experience dissatisfaction with professional life, largely due to the growing burden of legal norms and regulations. In turn, these rules and regulations are beyond the control of doctors themselves and healthcare management. Therefore, it is important to look for approaches that can be applied at the local level. Available evidence suggests that

physician leaders can play a critical role in engaging stress prevention among employees [8].

Our results show differences in stress levels between doctors and nurses, with doctors rating their stress levels as more intense. This may indicate characteristics of professional activity and roles in the patient care system that are more stressful for doctors.

An important conclusion from the presented data is that the majority of respondents experience various forms of stress and psychological discomfort. This is supported by the high percentage of respondents who reported feeling tense, overloaded with work, and having difficulty switching off from work thoughts after work. Physical symptoms such as headaches and neck and back discomfort also occurred in a significant number of respondents. In general, respondents rarely experienced feelings of loneliness and misunderstanding, but they still encountered these emotions from time to time. Symptoms of anxiety and neurosis, such as clenching teeth or clenching fists, were also not uncommon among respondents.

In his book, scholar Studer (2015) provides a list of "leading and lagging indicators" of this condition. Leading indicators or behaviors include irritability, decreased patient satisfaction, and loss of energy. Lagging indicators include social isolation, problems in personal relationships, and error claims [16].

Additionally, it was found that high levels of stress were observed among healthcare workers aged 35 to 39 years more often than other age groups. This indicates the need for targeted efforts to support and manage stress for this age group of employees.

Our findings highlight the need for further research and the development of specific support and stress management programs for healthcare personnel, especially in age groups with a higher propensity for stress. These measures can help reduce the negative effects of stress on workers' physical and mental health and ultimately improve the quality of care they provide.

Addressing stress among primary care providers requires a multifaceted approach. First, organizational change is necessary to reduce excessive workload and administrative burden. This can be achieved through the implementation of effective planning systems, increasing staff numbers and providing adequate resources and training [6]. Moreover, creating a positive work environment that promotes support, cooperation, and open communication can help mitigate the negative effects of stress [20]. In addition, individual-level interventions such as stress management programs, mindfulness training, and promotion of work-life balance are necessary to enable primary care providers to effectively manage stress [7].

A study of survey results among primary health care workers allows us to identify problems associated with psychological tension and stress and develop effective interventions to solve them. Regularly conducting such surveys and analyzing the results will improve working conditions and improve the quality of life of medical workers.

Strengths and Limitations

To our knowledge, this is the first study aimed at assessing stress among primary health care workers in Kazakhstan.

This study has several limitations that should be taken into account. First, data were collected using an online questionnaire based on respondents' self-reports. Although the PSM - 25 scale is a valid research instrument, it is necessary to take into account the possible inaccuracy of data associated with the fact that respondents completed the questionnaire independently. Second, this research design was cross-sectional, which means that we cannot identify causal relationships between the study variables. Longitudinal studies are required to more consistently determine cause-and-effect relationships. Taking into account these limitations, the results obtained are still significant and can serve as the basis for further research and development of this topic.

Conclusion. In our study, more than half of the participants reported extreme anxiety, doctors also experienced more stress than nurses, and it turned out that general practitioners were the most susceptible to distress. Predictors such as gender, amount of sleep per day, and the desire to change one's job to a more relaxing one influenced stress. Workers aged 35 to 39 had higher levels of stress than others. Thus, the issue of workplace stress in primary health care poses a major challenge. It is important to recognize the dynamic factors associated with workplace stress in this area, which can help develop prevention and intervention strategies to reduce burnout. This will also help address workplace dissatisfaction and prevent future turnover among doctors and nurses.

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.*

Literature:

1. *Найрушева Д.А., Саринова К.Р., Исаматов Б., Нисамутдинов Н., Ешманова А.К., Умутбаева Г.Б., Алмагамбетова Л.А., Нуфтиева А.И., и др.* Исследование профессионального выгорания среди студентов КазНМУ и медицинских работников некоторых учреждений г. Алматы. Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2016, №4, С. 460-465.

2. *Aiken L.H., Sloane D.M., Bruyneel L., Van den Heede K., Griffiths P., Busse R., Lesaffre E.* Nurse staffing and education and hospital mortality in nine European countries: a retrospective observational study. The Lancet, 2019. 383(9931), 1824-1830.

3. *Atanes A.C., Andreoni S., Hirayama M.S., Montero-Marin J., Barros V.V., et al.* Mindfulness, perceived stress, and subjective well-being: a correlational study in primary care health professionals. BMC Complement Altern Med. 2015 Sep 2;15:303. doi: 10.1186/s12906-015-0823-0. PMID: 26329810; PMCID: PMC4557919.

4. *Coats H., Bourget E., Starks H., Lindhorst T., Saiki-Craighill S., Curtis J.R., Hays R., Doorenbos A.* Nurses' Reflections on Benefits and Challenges of Implementing Family-Centered Care in Pediatric Intensive Care Units. Am J Crit Care. 2018 Jan. 27(1):52-58. doi: 10.4037/ajcc2018353. PMID: 29292276; PMCID: PMC5959722.

5. *Creedy D.K., Sidebotham M. et al.* Prevalence of burnout, depression, anxiety and stress in Australian midwives: a cross-sectional survey. BMC Pregnancy Childbirth. 2017 Jan 9;17(1):13. doi:10.1186/s12884-016-1212-5. PMID: 28068942; PMCID: PMC5223536.

6. *Dewa C.S., Loong D., Bonato S., Trojanowski L., Rea M.* The relationship between organizational culture and mental health outcomes in primary care workers. Journal of Occupational Health Psychology, 2020. 25(2), 140-151.

7. *Hasson H., Arnetz J.E., Theorell T.* A systematic review of stress-related interventions at work for nurses. Journal of Advanced Nursing, 2018. 75(4), 676-687.

8. *Henson J.W.* Reducing Physician Burnout Through Engagement. Journal of Healthcare Management, 2016. 61(2), 86–89.

9. *Joshi K., Modi B., Singhal S., Gupta S.* Occupational Stress among Health Care Workers. Identifying Occupational Stress and Coping Strategies [Working Title]. 2022. doi: 10.5772/intechopen.107397

10. *Kumar S.* Burnout and Doctors: Prevalence, Prevention and Intervention. Healthcare (Basel). 2016 Jun 30;4(3):37. doi: 10.3390/healthcare4030037. PMID: 27417625; PMCID: PMC5041038.

11. *Kuftyak E.V., Bekhter A.A., Kirpan S.A.* Experience in adapting methods for assessing student stress. Ecopsychological Research – 6: Childhood Ecology and Psychology of Sustainable Development, 2020. (6), 223-227. doi :10.24411/9999-044 A - 2020-00051

12. *Leonelli L.B., Andreoni S., Martins P., Kozasa E.H., Salvo V.L., et al.* Perceived stress among Primary Health Care Professionals in Brazil. Rev Bras Epidemiol. 2017 Apr-Jun;20(2):286-298. doi: 10.1590/1980-5497201700020009.

13. *Luken M., Sammons A.* Systematic Review of Mindfulness Practice for Reducing Job Burnout. The American Journal Of Occupational Therapy: Official Publication Of The American Occupational Therapy Association. United States, 70, 2, Mar.2016.

14. *Maslach C., Leiter M.P., Schaufeli W.B.* Burnout: 35 years of research and practice. Career Development International, 2019. 24(3), 255-279.

15. *Migina L., Myssayev A.O., Myssayev A.O., Meirmanov S.K., Uristemova A.* Professional burnout in primary health care workers of the Republic of Kazakhstan // Clinical Epidemiology and Global Health, Volume 23, 2023

16. *Studer Q.* Healing physician burnout. Pensacola, FL: Firestarter. 2015.

17. *Temrokova S.B.* Specifics of medical practice and features of the manifestation of professional burnout among medical workers. Nauchnyj zhurnal "APROBACIJa". 2014. No. 2 (17). S. 70-73

18. *Wallace J.E., Lemaire J.B., Ghali W.A.* Physician wellness: a missing quality indicator. Lancet. 2009 Nov 14;374(9702):1714-21. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61424-0. PMID: 19914516.

19. *Wang S., Liu Y., Wang L., Zhang Y., Zhang Z.* Sleep disturbances among Chinese clinical nurses in general hospitals and its influencing factors. BMC Psychiatry, 2018. 18(1), 319.

20. *West C.P., Dyrbye L.N., Erwin P.J., Shanafelt T.D.* Interventions to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis. The Lancet, 2016. 388(10057), 2272-2281.

21. *Yang S., Meredith P., Khan A.* Is mindfulness associated with stress and burnout among mental health professionals in Singapore? Psychol Health Med. 2017 Jul;22(6):673-679. doi: 10.1080/13548506.2016.1220595. Epub 2016 Aug 19. PMID: 27541377.

References:

1. Hajrusheva D.A., Sarinova K.R., Isamatov B., Khisamutdinov N., Eshmanova A.K., Umutbaeva G.B., Almagambetova L.A., Nuftieva A.I. et al. Issledovanie professional'nogo vygoraniya sredi studentov KazNMU i meditsinskikh rabotnikov nekotorykh uchrezhdenii g. Almaty [A study of professional burnout among students of KazNMU and medical workers of some institutions in Almaty]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Kazakh National Medical University], 2016, №4, pp. 460-465.

Information about the authors:

Migina Lyudmila - Master of medical science, Department of Epidemiology and Biostatistics, NCJSC “Semey Medical University”, Abay street 103, Semey, Republic of Kazakhstan. E-mail: le.migina93@mail.ru, +7 777 527 74 83

Myssayev Ayan - PhD, associate professor, Department of Science and Human Resources, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Kazakhstan, E-mail: amyssayev@gmail.com, + 7 707 662 16 63.

Meirmanov Serik - PhD, Ritsumeikan Asia Pacific University, Beppu, Japan, serikmed@gmail.com, +81 90 8221 9662

Omarov Nazarbek - PhD, Deputy chairman of the board for science and strategic development, «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan, E-mail: nazarbek.omarov@smu.edu.kz , +7 701 536 80 81

Uristemova Assem - Master of medical sciences, Department of Health Policy and Organization, Al-Farabi Kazakh National University, 71 Al-Farabi Ave., Almaty, Republic of Kazakhstan; E-mail: assem.uristemova@gmail.com, +7 747 903 60 08

Zhumashbekova Elmira - Senior Doctor, «Regional ambulance station» Department of Healthcare of Abai region, Ormandy str. 32/1, Semey, Republic of Kazakhstan; E-mail: e.zhumashbekova@mail.ru, +7 707 303 87 08.

Sapargaliyeva Aida - Senior Doctor, «Regional ambulance station» Department of Healthcare of Abai region, Ormandy str. 32/1, Semey, Republic of Kazakhstan, E-mail: a.sapargaliyeva@mail.ru, + 7 777 644 95 97.

Corresponding author:

Migina Lyudmila - Master of medical science, Department of Epidemiology and Biostatistics, NCJSC “Semey Medical University”, Semey, Republic of Kazakhstan.

Address: Republic of Kazakhstan, Semey, Abay street 103.

E-mail: le.migina93@mail.ru

Phone: +7 777 527 74 83

Получена: 29 Июня 2024 / Принята: 16 Августа 2024 / Опубликована online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.017

УДК 618.39 (574)

ЗНАНИЕ, ОТНОШЕНИЕ И ПРАКТИКА К АБОРТАМ КАЗАХСТАНСКИХ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

Аяулым Н. Блушінова[1], https://orcid.org/0000-0003-3939-3860

Гульнара М. Шалгумбаева[1], https://orcid.org/0000-0003-3310-4490

Зайтуна А. Хисметова[1], https://orcid.org/0000-0001-5937-3045

Айжан Ж. Абылгазинова[1], https://orcid.org/0000-0002-1894-0709

Гульноза У. Алдабекова[2], https://orcid.org/0009-0009-1561-1094

Баян А. Шамшина[1], Светлана Б. Абдрашидова[2]

[1] **НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.**
[2] **НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.**

Резюме

Введение. Высокая частота небезопасных абортов, особенно в странах с низкими ресурсами и низким уровнем дохода, в первую очередь обусловлена нехваткой медицинских учреждений, квалифицированных медицинских работников, а также нежеланием медицинских работников предлагать услуги по прерыванию беременности по культурным, социальным и религиозным причинам. На готовность врачей предлагать услуги по прерыванию беременности влияют их знания, опыт и мнения об аборте. Понимание этих факторов имеет решающее значение для предотвращения смертности от небезопасных абортов, поскольку акушер-гинекологи играют важную роль в обеспечении доступа к услугам безопасного аборта. Устранение пробелов в знаниях и обучении может помочь достичь целей устойчивого развития, предусматривающей снижение глобального коэффициента материнской смертности с 216 до менее 70 на 100 000 живорождений к 2030 году.

Цели исследования. Оценить знания, отношение и практику акушеров-гинекологов в отношении абортов и ухода после аборта.

Материалы и методы исследования: Поперечное исследование, проведенное с марта по июнь 2024 г. с участием 224 акушеров-гинекологов и среднего медицинского персонала клиник, центров и больниц регионов Республики Казахстан. Исследованием предусмотрено заполнение участниками исследования анкеты. Анкета состояла из трех разделов: первый раздел был посвящен социально-демографическим характеристикам участников; второй раздел касался знания врачей и медсестер об аборте и третий раздел был посвящен отношению к абортам.

Результаты: В результате анкетирования 8,0% респондентов не смогли дать определение аборта или не уверены в его точном значении. 32,1% респондентов знают о ручной вакуумной аспирации, что является самым известным методом среди респондентов. Четверть респондентов, 25,0%, не знакомы с законом об абортах. Это указывает на значительную долю медицинского сообщества, которая не осведомлена о правовых регуляциях в отношении абортов. 21,4% респондентов не знают об уходе после аборта. Это указывает на значительную часть опрошенных, которая нуждается в дополнительной информации и образовании по этому вопросу.

Вывод: Существует определенное несоответствие между знаниями акушер-гинекологов о безопасных абортах и их осведомленностью о законности абортов в их странах. Всем странам необходимо включить изучение абортов в учебные программы медицинских вузов.

Ключевые слова: *аборт, знания, отношение, уход после аборта.*

Abstract

KNOWLEDGE, ATTITUDE AND PRACTICE TOWARDS ABORTION AMONG KAZAKHSTANI OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS

Ayaulym N. Blushinova[1], https://orcid.org/0000-0003-3939-3860

Gulnara M. Shalgumbayeva[1], https://orcid.org/0000-0003-3310-4490

Zaituna A. Khismetova[1], https://orcid.org/0000-0001-5937-3045

Айжан Ж. Абылгазинова[1], https://orcid.org/0000-0002-1894-0709

Gulnoza U. Aldabekova[2], https://orcid.org/0009-0009-1561-1094

Bayan A. Shamshina[1], Svetlana B. Abdrashidova[2]

[1] **NCJSC "Semey medical university", Semey, Republic of Kazakhstan;**
[2] **NCJSC "Astana medical university", Astana, Republic of Kazakhstan.**

Background: The high incidence of unsafe abortion, especially in low-resource and low-income countries, is primarily due to a lack of health facilities, skilled health workers, and the reluctance of health workers to offer abortion services for cultural, social, and religious reasons. Physicians' willingness to offer abortion services is influenced by their knowledge,

experience, and opinions about abortion. Understanding these factors is critical to preventing deaths from unsafe abortion, as obstetricians play an important role in ensuring access to safe abortion services. Addressing gaps in knowledge and training can help achieve the Sustainable Development Goals of reducing the global maternal mortality ratio from 216 to less than 70 per 100,000 live births by 2030.

Aim. To assess the knowledge, attitudes and practices of obstetricians and gynecologists regarding abortion and post-abortion care.

Methodology: A cross-sectional study conducted from March to June 2024 with the participation of 224 obstetricians and gynecologists and nursing staff of clinics, centers and hospitals in the regions of the Republic of Kazakhstan. The study provides for the participants to fill out a questionnaire. The questionnaire consisted of three sections: the first section was devoted to the socio-demographic characteristics of the participants; the second section concerned the knowledge of doctors and nurses about abortion and the third section was devoted to attitudes towards abortion.

Results: As a result of the questionnaire, 8.0% of respondents could not give a definition of abortion or were not sure of its exact meaning. 32.1% of respondents know about manual vacuum aspiration, which is the most known method among respondents. A quarter of the respondents, 25.0%, were not familiar with the abortion law. This indicates a large proportion of the population who are not aware of the legal regulations on abortion. 21.4% of the respondents are not aware of post abortion care. This indicates a significant proportion of the respondents who need more information and education on this issue.

Conclusion: There is a discrepancy between obstetricians' knowledge of safe abortion and their awareness of the legality of abortion in their countries. All countries need to include abortion in the curricula of medical schools.

Keywords: *abortion, knowledge, attitudes, post-abortion care.*

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАНДЫҚ АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГТАРДЫҢ АБОРТҚА ЖӘНЕ АБОРТТАН КЕЙІНГІ КҮТІМГЕ БІЛІМІ, КӨЗҚАРАСЫ ЖӘНЕ ПРАКТИКАСЫ

Аяулым Н. Блушінова[1], https://orcid.org/0000-0003-3939-3860
Гульнара М. Шалгумбаева[1], https://orcid.org/0000-0003-3310-4490
Зайтуна А. Хисметова[1], https://orcid.org/0000-0001-5937-3045
Айжан Ж. Абылгазинова[1], https://orcid.org/0000-0002-1894-0709
Гульноза У. Алдабекова[2], https://orcid.org/0009-0009-1561-1094
Баян А. Шамшина[1], Светлана Б. Абдрашидова[2]

[1] **КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **КеАҚ «Астана медицина университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Қауіпті түсік жасатудың жоғары жиілігі, әсіресе ресурстары төмен және табысы төмен елдерде, ең алдымен, медициналық мекемелердің, білікті медицина қызметкерлерінің жетіспеушілігінен, сондай-ақ медициналық қызметкерлердің мәдени, әлеуметтік және діни себептерге байланысты аборт қызметтерін ұсынғысы келмеуінен туындайды. Дәрігерлердің жүктілікті тоқтату қызметтерін ұсынуға дайындығына олардың түсік түсіру туралы білімдері, тәжірибелері мен пікірлері әсер етеді. Бұл факторларды түсіну қауіпті түсік жасатудан болатын өлімнің алдын алу үшін өте маңызды, өйткені акушер-гинекологтар қауіпсіз түсік түсіру қызметтеріне қол жеткізуде маңызды рөл атқарады. Білім мен оқудағы олқылықтарды жою 2030 жылға қарай ана өлімінің жаһандық коэффициентін 100 000 тірі туылғанға шаққанда 216-дан 70-ке дейін төмендетуді көздейтін тұрақты даму мақсаттарына қол жеткізуге көмектеседі.

Зерттеу мақсаты. Аборт және аборттан кейінгі күтім туралы акушер-гинекологтардың білімін, көзқарасы мен тәжірибесін бағалау.

Материалдар мен әдістер: 2024 жылғы наурыздан маусымға дейін Қазақстан Республикасы өңірлерінің клиникалары, орталықтары мен ауруханаларының 224 акушер-гинекологтары мен орта медициналық персоналының қатысуымен жүргізілген көлденең зерттеу. Зерттеуге қатысушылардың сауалнаманы толтыруы қарастырылған. Сауалнама үш бөлімнен тұрды: бірінші бөлім қатысушылардың әлеуметтік-демографиялық сипаттамаларына арналған; екінші бөлім дәрігерлер мен медбикелердің түсік жасату туралы біліміне қатысты, ал үшінші бөлім түсік жасатуға қатысты болды.

Нәтижелері: Сауалнама нәтижесінде респонденттердің 8,0% - ы түсік жасатуды анықтай алмады немесе оның нақты мағынасына сенімді емес. Респонденттердің 32,1% - ы қолмен вакуумдық аспирация туралы біледі, бұл респонденттер арасында ең танымал әдіс. Респонденттердің төрттен бірі, 25,0%, түсік түсіру туралы заңмен таныс емес. Бұл түсік жасатуға қатысты құқықтық реттеу туралы білмейтін медициналық қызметкерлердің айтарлықтай үлесін көрсетеді. Респонденттердің 21,4% - ы түсік жасатқаннан кейінгі күтім туралы білмейді. Бұл сауалнамаға қатысқандардың едәуір бөлігін көрсетеді, бұл тақырып бойынша қосымша ақпарат пен білім қажет.

Қорытынды: Акушер-гинекологтардың қауіпсіз түсік жасату туралы білімдері мен олардың өз елдеріндегі түсік жасатудың заңдылығы туралы білімдері арасында белгілі бір сәйкессіздік бар. Барлық елдер абортты зерттеуді медициналық жоғары оқу орындарының оқу бағдарламаларына енгізуі керек.

Түйінді сөздер: *аборт, білім, көзқарас, аборттан кейінгі күтім.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Блушінова А.Н., Шалгумбаева Г.М., Хисметова З.А., Абылгазинова А.Ж., Алдабекова Г.У., Шамшина Б.А., Абдрашидова С.Б. Знание, отношение и практика к абортам казахстанских акушеров-гинекологов // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 134-141. doi 10.34689/SH.2024.26.4.017

Blushinova A.N., Shalgumbayeva G.M., Khismetova Z.A., Abylgazinova A.Zh., Aldabekova G.U., Shamshina B.A., Abdrashidova S.B. Knowledge, attitude and practice towards abortion among kazakhstani obstetricians and gynaecologists // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 134-141. doi 10.34689/SH.2024.26.4.017

Блушінова А.Н., Шалгумбаева Г.М., Хисметова З.А., Абылгазинова А.Ж., Алдабекова Г.У., Шамшина Б.А., Абдрашидова С.Б. Қазақстандық акушер-гинекологтардың абортқа және аборттан кейінгі күтімге білімі, көзқарасы және практикасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 134-141. doi 10.34689/SH.2024.26.4.017

Введение

Ежегодно в мире происходит около 73,3 миллиона искусственных абортов, что составляет 61% от всех нежелательных беременностей и 29% от всех беременностей [1,12]. Таким образом, глобальный показатель абортов составляет 39 на 1000 женщин в возрасте 15-49 лет, что больше, чем 28 на 1000 в 2008 году [10]. Примерно 45% этих абортов являются небезопасными, что делает небезопасные аборты серьезной проблемой общественного здравоохранения. Он является одной из основных причин материнской смертности, ответственной за 13% случаев материнской смертности во всем мире, 68 000 связанных с ним смертей в год [5,7]. Страны с низким уровнем дохода страдают от этого в непропорционально большой степени: более 97% небезопасных абортов и 99,8% смертей, связанных с небезопасными абортами, происходят в этих регионах. В развивающихся странах на каждые 100 000 небезопасных абортов умирает 220 женщин, в то время как в развитых странах этот показатель составляет 30 смертей на 100 000. Ежегодно семь миллионов женщин в развивающихся странах проходят лечение от осложнений после небезопасных абортов [9].

Отсутствие доступа к безопасному аборту значительно ухудшает физическое, психическое, социальное, финансовое и общее здоровье и благополучие женщин. Несмотря на глобальную тенденцию к либерализации законов об абортах, 753 миллиона женщин (40% женщин репродуктивного возраста) живут в странах с ограничительными законами об абортах [2]. Показатели нежелательной беременности и небезопасных абортов в странах с ограничительным законодательством в целом выше, чем в странах, где аборты в целом легальны или либеральны. В период с 2015 по 2019 год в странах с ограничительным законодательством в отношении абортов показатель нежелательной беременности составлял 73 на 1000 женщин, а показатель безопасных абортов - 25,2%. Напротив, в странах с либеральными законами об абортах эти показатели составили 58 на 1000 и 87,4% соответственно [4]. Уровень безопасных абортов также зависит от уровня дохода в стране и составляет 82,2%, 67,1% и 21,8% в странах с высоким, выше среднего и низким уровнем дохода соответственно.

Материалы и методы исследования:

Поперечное исследование, проведенное с марта по июнь 2024 г. с участием 224 акушеров-гинекологов и среднего медицинского персонала клиник, центров и больниц регионов Республики Казахстан. Исследованием предусмотрено заполнение участниками исследования анкеты. Анкета состояла из трех разделов: первый раздел был посвящен социально-демографическим характеристикам участников; второй раздел касался знания врачей и медсестер об аборте и третий раздел был посвящен отношению к абортам.

Для исследования использовался веб-опросник из 20 пунктов, разработанный с помощью Google Forms®. Анкета была разработана при консультациях с тремя экспертами в области акушерства и гинекологии. В анкете были вопросы о социально-демографических характеристиках участников исследования, их восприятии и знаниях об аборте. Анкета была распространена в электронном виде по электронной почте и через социальные сети, включая WhatsApp и Telegram. Анкета была полностью анонимна и не содержала никакой идентифицирующей респондента информации. Все респонденты дали согласие на участие в исследовании перед заполнением анкеты и отправкой ответов. Поскольку это был полностью анонимный онлайн-опрос, не содержащий данных об участниках, этическое разрешение для данного исследования не запрашивалось.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.4.1 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона.

Результаты исследования.

В таблице 1 представлены социально-демографические характеристики респондентов, заполнивших анкету исследования. Средний возраст респондентов составил 29,0 года (диапазон ¼ 25-35 лет). А также, 27,7% были мужчинами и 72,3% женщинами, 52,7% состояли в браке. Средняя продолжительность клинической практики в области акушерства и гинекологии составила 5,0 лет. В анкетировании приняли участие 224 медицинских работников, из них 48,7% акушер-гинекологи и 51,3% средний медицинский персонал. Большинство участников, согласившихся принять участие были из области Абай 42,9%, затем из города Астана 11,6% и из Восточно-Казахстанской области 9,8% соответственно.

Таблица 1.

Характеристика участников исследования / *Table 1. Characteristics of the study participants.*

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	жен/әйел	162	72,3	66,0 – 78,1
	муж/ер	62	27,7	21,9 – 34,0
Регион	Абайская область	96	42,9	36,3 – 49,6
	Акмолинская область	11	4,9	2,5 – 8,6
	Актюбинская область	1	0,4	0,0 – 2,5
	Алматинская область	3	1,3	0,3 – 3,9
	Атырауская область	2	0,9	0,1 – 3,2
	Восточно-Казахстанская область	22	9,8	6,3 – 14,5
	г.Алматы	15	6,7	3,8 – 10,8
	г.Астана	26	11,6	7,7 – 16,5
	г.Шымкент	15	6,7	3,8 – 10,8
	Жетысуская область	4	1,8	0,5 – 4,5
	Западно-Казахстанская область	10	4,5	2,2 – 8,1
	Карагандинская область	11	4,9	2,5 – 8,6
	Кызылординская область	7	3,1	1,3 – 6,3
	Северо-Казахстанская область	1	0,4	0,0 – 2,5
Семейное положение	Вдовец/вдова	5	2,2	0,7 – 5,1
	Женат/замужем	118	52,7	45,9 – 59,4
	Не женат/не замужем	83	37,1	30,7 – 43,7
	Разведен/разведена	18	8,0	4,8 – 12,4
Профессия	Врач	109	48,7	41,9 – 55,4
	Средний медперсонал	115	51,3	44,6 – 58,1

Следующий блок вопросов был посвящен знаниям врачей и медсестер об абортах (табл.2). На первый вопрос: «Дайте определение аборту» ответы расположились следующим образом: 5,8% респондентов выбрали вариант «Другое», что может означать, что у них есть собственные определения аборта, которые не совпадают с предложенными в опросе. 8,0% респондентов не смогли дать определение аборта или не уверены в его точном значении. Лишь 2,2% респондентов считают абортом прерывание беременности до 28 недель. 8,0% респондентов определяют аборт как прерывание беременности до 24 недель. Подавляющее большинство, 75,9% респондентов, считают, что абортом является прерывание беременности до 20 недель.

Из этих данных видно, что наибольшее количество респондентов (75,9%) придерживаются определения, что аборт – это прерывание беременности на сроке менее 20 недель от последнего нормального менструального цикла. Это может указывать на то, что данное определение наиболее распространено или наиболее точно отражает их понимание термина «аборт». В свою очередь, 72,3% опрошенных знают что такое безопасный аборт, 15,2% не знают этот термин и 12,5% выбрали ответ другое.

Знание респондентов видов процедур расположились следующим образом: 5,4% респондентов знают о процедуре дилатации и кюретажа, 1,8% респондентов знакомы как с дилатацией и кюретажем, так и с эвакуацией и кюретажем, 12,5% респондентов знают о методе использования мифепристона и мизопростола, 2,2% респондентов знакомы с обоими методами: использование мифепристона и мизопростола, а также дилатация и кюретаж, 0,9% респондентов знают все три процедуры: использование мифепристона и мизопростола, дилатация и кюретаж, эвакуация и кюретаж, 2,7% респондентов знакомы с процедурами использования мифепристона и мизопростола, а также эвакуацией и кюретажем, 32,1% респондентов знают о ручной вакуумной аспирации, что является самым известным методом среди респондентов, 0,9% респондентов знают как о ручной вакуумной аспирации, так и о дилатации и кюретаже, 1,3% респондентов знакомы с тремя процедурами: ручная вакуумная аспирация, дилатация и кюретаж, эвакуация и кюретаж, 15,2% респондентов знают о ручной вакуумной аспирации и использовании мифепристона и мизопростола, 11,2% респондентов знают о всех четырех процедурах, 1,8% респондентов знакомы с тремя процедурами: ручная вакуумная аспирация, использование мифепристона и мизопростола, эвакуация и кюретаж, 0,9% респондентов знают о ручной вакуумной аспирации и эвакуации и кюретаже, 5,8% респондентов знакомы с процедурой эвакуации и кюретажа.

Результаты опроса о знании респондентов закона об абортах выглядит следующим образом: большинство респондентов, 64,7%, заявили, что знакомы с законом об абортах. Это указывает на высокий уровень осведомленности о правовых аспектах абортов среди опрошенных. Четверть респондентов, 25,0%, не знакомы с законом об абортах. Это указывает на значительную долю населения, которая не осведомлена о правовых регуляциях в отношении абортов. 10,3% респондентов выбрали вариант «Другое». Это может включать тех, кто частично знаком с законом, или тех, кто затрудняется с точным определением своей осведомленности. Возможно, они имеют частичные знания или осведомлены о законе через неформальные источники.

Таблица 2.

Знания об аборте и уходе после аборта / *Table 2. Knowledge about abortion and post-abortion care.*

Аборт это:	Другое	13	5,8	3,1 – 9,7
	Не знаю	18	8,0	4,8 – 12,4
	Прерывание беременности < 28 недель от последнего нормального менструального цикла	5	2,2	0,7 – 5,1
	Прерывание беременности <24 недель от последнего нормального менструального цикла	18	8,0	4,8 – 12,4
	Прерывание беременности на сроке менее 20 недель от последнего нормального менструального цикла	170	75,9	69,7 – 81,3
Знаю, что такое безопасный аборт	Да	162	72,3	66,0 – 78,1
	Другое	28	12,5	8,5 – 17,6
	Нет	34	15,2	10,7 – 20,6
Виды процедур, которые знаю:	Дилатация и кюретаж	12	5,4	2,8 – 9,2
	Дилатация и кюретаж / Эвакуация и кюретаж	4	1,8	0,5 – 4,5
	Использование мифепристона и мизопростолаостола	28	12,5	8,5 – 17,6
	Использование мифепристона и мизопростола / Дилатация и кюретаж	5	2,2	0,7 – 5,1
	Использование мифепристона и мизопростола / Дилатация и кюретаж / Эвакуация и кюретаж	2	0,9	0,1 – 3,2
	Использование мифепристона и мизопростола / / Эвакуация и кюретаж	6	2,7	1,0 – 5,7
	Ручная вакуумная аспирация	72	32,1	26,1 – 38,7
	Ручная вакуумная аспирация / Дилатация и кюретаж	2	0,9	0,1 – 3,2
	Ручная вакуумная аспирация / Дилатация и кюретаж/ Эвакуация и кюретаж	3	1,3	0,3 – 3,9
	Ручная вакуумная аспирация / Использование мифепристона и мизопростола	34	15,2	10,7 – 20,6
	Ручная вакуумная аспирация / Использование мифепристона и мизопростола	12	5,4	2,8 – 9,2
	Ручная вакуумная аспирация / Использование мифепристона и мизопростола / Дилатация и кюретаж/ Эвакуация и кюретаж	25	11,2	7,4 – 16,0
	Ручная вакуумная аспирация / Использование мифепристона и мизопростола / Эвакуация и кюретаж	4	1,8	0,5 – 4,5
	Ручная вакуумная аспирация / Эвакуация и кюретаж	2	0,9	0,1 – 3,2
	Эвакуация и кюретаж	13	5,8	3,1 – 9,7
Знаком с законом об абортах	Да	145	64,7	58,1 – 71,0
	Другое	23	10,3	6,6 – 15,0
	Нет	56	25,0	19,5 – 31,2
Врач должен получить информированное согласие на проведение процедуры, используя стандартную форму согласия	Ложь	17	7,6	4,5 – 11,9
	Правда	207	92,4	88,1 – 95,5
Знаю об уходе после аборта	Другое	31	13,8	9,6 – 19,1
	Нет	48	21,4	16,2 – 27,4
	Да	145	64,7	58,1 – 71,0

Интерпретация результатов опроса о знании респондентами ухода после аборта выглядит следующим образом: большинство респондентов, 64,7%, заявили, что знают об уходе после аборта. Это указывает на высокий уровень осведомленности по данному вопросу среди опрошенных. 21,4% респондентов не знают об уходе после аборта. Это указывает на значительную часть медицинских работников, которая нуждается в дополнительной информации и образовании по этому вопросу. 13,8% респондентов выбрали вариант «Другое». Это может означать, что у них есть частичное знание об уходе после аборта, или они знакомы с альтернативными методами ухода, не упомянутыми в опросе. Также возможно, что они не могут точно оценить свою осведомленность или имеют специфические знания, не вписывающиеся в основные категории.

В таблице 3 указаны ответы респондентов касающихся их отношения к абортам. Отношение опрошенных к аборту расположились следующим образом: 34,4% респондентов имеют положительное отношение к аборту. Это может свидетельствовать о

поддержке права на выбор женщины или о восприятии аборта как необходимой медицинской процедуры в определенных ситуациях. Большинство респондентов, 51,8%, имеют отрицательное отношение к аборту. Это может указывать на преобладание негативного восприятия абортов в обществе, возможно по этическим, моральным или религиозным причинам. 13,8% респондентов выбрали вариант "Другое". Это может означать, что их отношение к аборту не укладывается в категории "положительное" или "отрицательное". Возможно, они считают, что отношение к аборту зависит от конкретных обстоятельств, или они не имеют четко выраженной позиции по этому вопросу.

Таблица 3.

Отношение к аборту и уходу после аборта / *Table 3. Attitudes towards abortion and post-abortion care.*

Ваше отношение к аборту?	Положительное	77	34,4	28,2 – 41,0
	Другое	31	13,8	9,6 – 19,1
	Отрицательное	116	51,8	45,0 – 58,5
Если Вы против аборта, то почему?	Выходит за рамки моей деятельности	41	18,3	13,5 – 24,0
	Другое	96	42,9	36,3 – 49,6
	Против моей религиозных взглядов	30	13,4	9,2 – 18,6
	Противоречит моим личным ценностям	57	25,4	19,9 – 31,7
Легальные аборты должны быть разрешены при любых обстоятельствах	Другое	45	20,1	15,0 – 25,9
	Согласен(а)	117	52,2	45,5 – 58,9
	Не согласен(а)	62	27,7	21,9 – 34,0
Причина несогласия	Моя религия не разрешает	35	21,5	15,4 – 28,6
	Не принято согласно культуре	11	6,7	3,4 – 11,8
	Это поощряет добрачные/внебрачные половые связи	41	25,2	18,7 – 32,5
	Это поощряет нежелательную беременность	34	20,9	14,9 – 27,9
	Это убийство плода	42	25,8	19,2 – 33,2

Следующий вопрос был «Если Вы против аборта, то почему?» на что респонденты ответили: 25,4% респондентов заявили, что их негативное отношение к аборту основано на личных ценностях. Данное утверждение возможно связано с моральными и этическими убеждениями, сформированные под воздействием семьи, общества или личного опыта. 18,3% респондентов считают, что аборт выходит за рамки их деятельности. Это может означать, что они не считают себя компетентными или вовлеченными в эту тему, возможно из-за профессиональной или личной сферы, которая не касается вопросов абортов. 13,4% респондентов против абортов по религиозным причинам. Это указывает на влияние религиозных учений и верований на отношение к аборту у значительной части в данном сообществе. Наибольшая группа респондентов (42,9%) выбрала вариант "Другое". Это может включать множество различных причин, не указанных в опросе, таких как культурные, социальные, медицинские или личные убеждения. Это указывает на значительное разнообразие мнений и факторов, влияющих на отрицательное отношение к аборту.

Интерпретация результатов опроса о мнении респондентов относительно легальности абортов при любых обстоятельствах выглядит следующим образом: большинство респондентов, 52,2%, считают, что легальные аборты должны быть разрешены при любых обстоятельствах. Это указывает на преобладание мнения о необходимости полной свободы выбора в вопросах аборта, независимо от обстоятельств. 27,7% респондентов не согласны с тем, что аборты должны быть разрешены при любых обстоятельствах. Это может указывать на убеждения, что аборты должны быть ограничены определенными условиями, такими как состояние здоровья матери, срок беременности, социальные или экономические факторы. 20,1% респондентов выбрали вариант "Другое". Это может означать, что их мнение не укладывается в категории "согласен" или "не согласен". Возможно, они поддерживают аборты в большинстве случаев, но с определенными ограничениями, или их позиция зависит от конкретных обстоятельств и нюансов.

Ответы на вопрос о причинах несогласия респондентов с разрешением легальных абортов при любых обстоятельствах выглядит следующим образом: наиболее распространенная причина несогласия с легализацией абортов при любых обстоятельствах — убеждение, что это убийство плода. Четверть респондентов (25,8%) считают, что аборт нарушает право на жизнь нарождённого ребенка. Почти столько же респондентов (25,2%) считают, что легализация абортов способствует поощрению добрачных и внебрачных половых связей, что для них является негативным социальным явлением. 21,5% респондентов мотивируют свое несогласие религиозными убеждениями. Они придерживаются религиозных норм и верований, которые запрещают аборты. 20,9% респондентов считают, что разрешение абортов при любых обстоятельствах поощряет нежелательную беременность, возможно, снижая ответственность за использование контрацепции. Наименьшее количество респондентов (6,7%) указали, что аборты не приняты в их культурной среде. Это может отражать влияние культурных норм и традиций, которые не одобряют аборты.

Обсуждение.

ВОЗ приступила к решению проблемы небезопасных абортов, подчеркивая необходимость легализации абортов, обучения медицинского персонала и обеспечения доступа к услугам в области репродуктивного здоровья [6]. Ограничительные законы об абортах связаны с высоким уровнем небезопасных абортов [2,6].

В исследовании *Elif G. Торси* большинство (171, 91,4%) слушателей поддержали легализацию абортов. Из них 145 (77,5%) согласились с тем, что аборты должны быть либеральными без каких-либо ограничений, а 26 (13,9%) высказали мнение, что аборты должны быть легализованы, но с ограничениями. Те, кто считали, что аборты должны быть ограничены, согласились с тем, что они должны быть разрешены в случаях беременности, наступившей в результате сексуального насилия/изнасилования (13/26, 50%), при наличии медицинских показаний, угрожающих жизни женщины (10/26, 38,5%), и аномалии плода (9/26, 34,6%) [11]. В нашем же исследовании большинство респондентов (более половины) поддерживают полную свободу выбора, в то время как значительная часть (почти треть) выступает за ограничения. Вариант "Другое" подчеркивает наличие сложных и нюансированных позиций, которые не укладываются в бинарные категории, что свидетельствует о многогранности взглядов на этот вопрос. Из этих данных можно сделать вывод, что основные причины несогласия с легализацией абортов при любых обстоятельствах связаны с моральными, религиозными и социальными убеждениями. Наиболее значимыми факторами являются восприятие аборта как убийства плода и опасения по поводу моральных последствий для общества. Религиозные и культурные убеждения также играют важную роль в формировании отрицательного отношения к абортам.

Во всем мире наблюдается тенденция к либерализации законов об абортах: за последние 30 лет более 60 стран либерализовали свои законы об абортах [2]. Из 47 стран, участвовавших в исследовании исследования, аборты легальны почти в 90% (без законодательных ограничений в 46,8% и с законодательными ограничениями в 42,6%). Несмотря на эту положительную тенденцию, по-прежнему существуют препятствия для доступа к безопасному аборту, включая отказ/противодействие со стороны врачей в предоставлении услуг по прерыванию беременности по моральным и религиозным убеждениям [6]. Шесть процентов стажеров акушеров-гинекологов, участвовавших в исследовании, не поддержали легализацию абортов по преимущественно религиозным соображениям. Более 70% из них также не будут оказывать услуги по прерыванию беременности, несмотря на то, что они проживают в странах, где аборты разрешены.

Заключение

Данное исследование подчеркивает критическую необходимость повышения осведомленности и улучшения подготовки будущих акушеров-гинекологов в области абортов. Ежегодно в мире происходит около 73,3 миллиона индуцированных абортов, значительная часть которых (около 45%) проводится небезопасно, что приводит к серьезным последствиям для здоровья женщин и является ведущей причиной материнской смертности.

Проблема небезопасных абортов наиболее остро стоит в странах с низким и средним уровнем дохода, где недостаток медицинских учреждений и квалифицированных специалистов, а также культурные и религиозные барьеры затрудняют доступ к безопасным абортам. Более 97% небезопасных абортов и 99,8% смертей, связанных с ними, происходят в развивающихся странах. Этот факт подчеркивает неравенство в доступе к безопасным медицинским услугам между развитыми и развивающимися странами.

Недостаток доступа к безопасным абортам приводит к значительным рискам для физического, психического и социального благополучия женщин. Несмотря на тенденцию к либерализации законов об абортах, около 40% женщин репродуктивного возраста по-прежнему живут в странах с ограничительными законами. В таких странах показатели нежелательных беременностей и небезопасных абортов значительно выше, чем в странах с либеральными законами.

Таким образом, улучшение образования и подготовки медицинских специалистов, а также создание условий для безопасных абортов являются ключевыми шагами на пути к снижению числа небезопасных абортов и связанных с ними материнских смертей.

Вклад авторов. *Все авторы в равной степени участвовали в написании данной статьи.*

Конфликт интересов - *авторы не сообщают о конфликтах интересов.*

Финансирование - *финансирование не предоставлялось.*

Литература:

1. *Bearak J., Popinchalk A., Ganatra B. et al.* Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990–2019. Lancet Glob Health. 2020. 8(9):e1152-e1161.

2. Center for Reproductive Rights. The World's Abortion Laws. Accessed August 16, 2023. Avaiable at: https://reproductiverights. org/maps/worlds-abortion-laws/

3. *Finer L.B., Frohwirth L.F., Dauphinee L.A., Singh S., Moore A.M.* Reasons US women have abortions: quantitative and qualitative perspectives. Perspect sexual reprod health. 2005;37(3): 110–118

4. *Ganatra B., Gerdts C., Rossier C. et al.* Global, regional, and subregional classification of abortions by safety, 2010–14: estimates from a Bayesian hierarchical model. The Lancet. 2017;390(10110):2372-2381.

5. *Gebremedhin M., Semahegn A., Usmael T., Tesfaye G.* Unsafe abortion and associated factors among reproductive aged women in sub-Saharan Africa: a protocol for a systematic review and metaanalysis. Syst Rev. 2018. 7:1-5.

6. *Harries J., Constant D.* Providing safe abortion services: experiences and perspectives of providers in South Africa. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020. 62:79-89.

7. *Obadina O.D., Ubom A.E., Adewole A.A. et al.* The burden of unsafe abortion six years before the COVID-19 era in a Nigerian tertiary hospital: an analytical retrospective study. West Afr J Med. 2023;40(1):90-96.

8. *Okonofua F.* Abortion and maternal mortality in the developing world. J Obstet Gynecol Canada. 2006. 28(11):974–979.

9. *Singh S., Maddow-Zimet I.* Facility-based treatment for medical complications resulting from unsafe pregnancy termination in the developing world, 2012: a review of evidence from 26 countries. BJOG. 2016. 123:1489-1498.

10. *Shah I.H., Åhman E., Ortayli N.* Access to safe abortion: progress and challenges since the 1994 international conference on population and development (ICPD). Contraception. 2014. 90(6):S39-S48.

11. *Topcu E.G., Ramirez A., Ubom A.E.* A global study on the abortion views and knowledge of trainee obstetrician-gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 2023 Nov. 163(2):453-460. doi: 10.1002/ijgo.15119. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37694673.

12. World Health Organization. Abortion. November 11, 2021. Accessed August 17, 2023. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/abortion

13. World Health organization (2007) unsafe abortion: Global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2003" (PDF). Retrieved 7 March 2011

Сведения об авторах:

Блушінова Аяулым Нұрсеитқызы - докторант 3 года обучения, по специальности «Общественное здравоохранение» НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103, E-mail: ayaulym.blushinova@smu.edu.kz, Тел:: +7 778 102 47 87;

Шалгумбаева Гульнара Металовна - PhD, ассоциированный профессор кафедры общей врачебной практики г. Семей, НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103, e-mail: gulnar.shalgumbayeva@smu.edu.kz, тел: +7 705 530 25 61;

Хисметова Зайтуна Абдулкасымовна – к.м.н., заведующая кафедрой «Организация здравоохранения и общественное здоровье» НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103, e-mail: zaituna.khismetova@smu.edu.kz, тел: +7 777 258 26 81;

Абылгазинова Айжан Жаксыкельдиевна – PhD, врач педиатр, ассистент кафедры педиатрии и медицинской реабилитологии им. Д.М. Тусуповой НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103, e-mail: Aizhan-k705@mail.ru, тел: +7 705 318 77 37;

Алдабекова Гульноза Умирзаковна - докторант второго года обучения по специальности «Организация здравоохранения» НАО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбітшілік 49, e-mail: aldabekova.g@amu.kz, тел: + 7 708 047 71 70;

Шамшина Баян Алпыспаевна - ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. Козбагарова А.А. НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103, E-mail: bayan.shamshina@mail.ru, phone: +7 778 102 47 87

Абдрашидова Светлана Батырбековна - ассистент кафедры акушерства и гинекологии 1 НАО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбітшілік 49, e-mail: oven1416@mail.ru, тел: + 7 708 047 71 70 (https://orcid.org/0009-0005-4764-131X).

Автор-корреспондент:

Блушінова Аяулым Нұрсеитқызы – докторант 3 года обучения, по специальности «Общественное здравоохранение», НАО «Медицинский университет Семей», ул. Абая, 103, г. Семей, Республика Казахстан;

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Семей, ул. Первомайская, 37

E-mail: ayaulym.blushinova@smu.edu.kz

Телефон: +7 778 102 47 87

Received: 21 April 2024 / Accepted: 11 July 2024 / Published online: 30 August 2024
DOI 10.34689/SH.2024.26.4.018
UDC 614.2:616.98:578.834.1

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MORBIDITY, MORTALITY AND RESTRICTIVE MEASURES IN DIFFERENT COUNTRIES DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Andrey A. Dubitsky[1], Aziza T. Mynbayeva[1], Zhanara B. Ibrayeva[2], Assel Zh. Baibussinova[2] , https://orcid.org/0000-0003-3447-6245

[1] NCJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.
[2] NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction: The pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 has posed the need for the healthcare system to promptly address the issues of organizing medical care for an increasing flow of patients. The scale of the pandemic has shown that no State has sufficiently demonstrated a high willingness to respond quickly and implement measures to reduce the outbreak of infection.

The purpose of the study: To study morbidity and mortality in terms of the number of restrictive measures taken in different countries during the COVID-19 pandemic.

Materials and methods: For the analysis, open sources of information from the Our World in Data portal were used, where world statistics on the COVID-19 pandemic were collected and systematized. The data analysis period is March 2020 to the present. The analysis includes countries such as the USA, Great Britain, Italy, Canada, India, China, Turkey, Israel, Russia and Kazakhstan. For the analysis, databases on the number of confirmed cases of the disease, the number of confirmed deaths and the severity index of restrictive measures were studied. A Spearman correlation analysis of the dependence of cases of diseases, deaths and Severity Index was carried out.

Results and discussion: On March 11, 2020, the World Health Organization (WHO) announced the COVID-19 pandemic in the world. The incidence of coronavirus began to rise sharply, especially in European countries, despite the fact that there was not enough information about the virus, which caused panic among the world's population. In addition to the increase in morbidity, the level of mortality increased. Since 2020, restrictive measures have been introduced in many countries. It was difficult to assess the effectiveness of the implemented measures immediately. 2 years later, a Severity Index was developed, which took into account all the restrictive measures applied in the countries.

The correlation analysis showed that the analysis of cases of disease and deaths for 04/18/2020 has a strong correlation r=0.732 (differences are statistically significant p=0.002), while the correlation of the Severity Index and deaths has a weak and statistically insignificant relationship (r=-0.067, p=0.814). The correlation analysis of the Severity Index and cases of the disease also have no correlation (r=0.036, p=0.899).

Conclusions: An analysis of the relationship between morbidity, mortality and restrictive measures during the COVID-19 pandemic showed that there was no correlation between the restrictive measures taken during the pandemic and the level of diseases and mortality in the studied countries. There is a direct and strong correlation between the level of diseases and deaths in 2020 and 2022.

Keywords: *COVID-19 morbidity, COVID-19 mortality, restrictive measures, correlation analysis.*

Резюме

АНАЛИЗ СВЯЗИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, СМЕРТНОСТИ И ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ МЕР В РАЗНЫХ СТРАНАХ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Андрей А. Дубицкий[1], Азиза Т. Мынбаева[1], Жанара Б. Ибраева[2], Асель Ж. Байбусинова[2], https://orcid.org/0000-0003-3447-6245

[1] НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;
[2] НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Введение: Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, поставила перед системой здравоохранения необходимость оперативного решения вопросов организации медицинской помощи возрастающему потоку пациентов. Масштабы пандемии показали, что ни одно государство в достаточной степени не показали высокую готовность к быстрому реагированию и внедрению мероприятий по уменьшению вспышки инфекции.

Цель исследования: Изучить заболеваемость и смертность в разрезе количества принятых ограничительных мер в разных странах в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Для анализа использованы открытые источники информации портала Our World in Data, где собраны и систематизированы данные мировой статистики по пандемии COVID-19. Период анализа данных март 2020 год по настоящее время. В анализ включены такие страны как США, Великобритания, Италия, Канада,

Индия, Китай, Турция, Израиль, Россия и Казахстан. Были изучены базы по количеству подтвержденных случаев заболевания, количеству подтверждённых случаев смерти и индекс строгости ограничительных мероприятий. Проведен корреляционный анализ по Спирмену зависимости случаев заболеваний, смертей и Индекса строгости.

Результаты и обсуждение. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 года объявила о пандемии COVID-19 в мире. Заболеваемость короновирусом резко начала повышаться, особенно в Европейских странах, при том, что информации о вирусе было не достаточно, что вызывало панические настроения среди населения всего мира. Помимо повышения заболеваемости увеличивался уровень сметрности. С 2020 года во многих странах внедрены ограничительные меры. Эффективностность внедряемых мер оценить сразу было затруднительно. Спустя 2 года был разработан Индекс строгости, в котором учли все примененные ограничительные мероприятия в странах.

Корреляционный анализ показал, что анализ случаев заболевания и смерти за 18.04.2020 г. имеет сильную корреляционную связь r=0,732 (различия статистически значимы p=0,002), в то время как корреляционная связь Индекса строгости и случаев смерти имеет слабую и статистически не значимую связь (r=-0,067, p=0,814). Корреляционный анализ Индекса строгости и случаев заболевания также не имеют корреляционной связи (r=0,036, p=0,899).

Выводы: Анализ связи заболеваемости, смертности и ограничительных мер в период пандемии COVID-19 показал отсутствие корреляционной связи между принятыми ограничительными мероприятиями во время пандемии и уровнем заболеваний и смертности в изучаемых странах. Имеется прямая и сильная корреляционная связь между уровнем заболеваний и смертей за 2020 и 2022 годы.

Ключевые слова: *заболеваемость COVID-19, смертность COVID-19, ограничительные меры, корреляционный анализ.*

Түйіндеме

ӨЛІМ МЕН ӨЛІМДІЛІКТІҢ БАЙЛАНЫСЫН ТАЛДАУ ЖӘНЕ ТҮРЛІ ЕЛДЕРДЕГІ COVID -19 ПАНДЕМИЯСЫ КЕЗІНДЕ ШЕКТЕУ ШАРАЛАРЫН САЛЫСТЫРУ

Андрей А. Дубицкий[1], Азиза Т. Мынбаева[1], Жанара Б. Ибраева[2], Асель Ж. Байбусинова[2], https://orcid.org/0000-0003-3447-6245

[1] **"Астана медицина университеті" КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **"Семей медицина университеті" КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе: Covid-19 жаңа коронавирустық инфекциясының пандемиясы Денсаулық сақтау жүйесіне пациенттердің өсіп келе жатқан ағымына медициналық көмекті ұйымдастыру мәселелерін жедел шешу қажеттілігін туғызды. Пандемияның ауқымы бірде-бір мемлекет тез әрекет етуге және инфекцияның өршуін азайту жөніндегі іс-шараларды енгізуге жеткілікті түрде дайын показалистігін көрсетті.

Зерттеудің мақсаты: COVID-19 пандемиясы кезінде әртүрлі елдерде қабылданған шектеу шараларының саны бойынша аурушаңдық пен өлімді зерттеу .

Материалдар мен әдістер: Талдау үшін COVID-19 пандемиясы бойынша әлемдік статистика деректері жинақталған және жүйеленген Our World in data порталының ашық ақпарат көздері пайдаланылды. Деректерді талдау кезеңі 2020 жылдың наурызы - қазіргі уақытқа дейін. Талдауға АҚШ, Ұлыбритания, Италия, Канада, Үндістан, Қытай, Түркия, Израиль, Ресей және Қазақстан сияқты елдер кіреді. Талдау үшін расталған жағдайлардың саны, расталған өлім саны және шектеу шараларының қатаңдық индексі бойынша базалар зерттелді. Спирмен ауру жағдайларына, өлімге және қатаңдық индексіне тәуелділікке корреляциялық талдау жүргізілді.

Нәтижелер және талқылау: Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ) 2020 жылдың 11 наурызында әлемде COVID-19 пандемиясын жариялады. Коронавирус ауруы күрт өсе бастады, әсіресе Еуропа елдерінде вирус туралы ақпарат жеткіліксіз болғандықтан, бүкіл әлем халқы арасында дүрбелең тудырды. Аурушаңдықтың жоғарылауынан басқа, өлім-жітім деңгейі де артты. 2020 жылдан бастап көптеген елдерде шектеу шаралары енгізілді. Енгізілген шаралардың тиімділігін бірден бағалау қиын болды. 2 жылдан кейін қатаңдық индексі жасалды, онда елдердегі барлық шектеу шаралары ескерілді.

Корреляциялық талдау 18.04.2020 ж. ауру мен өлім жағдайларын талдаудың күшті корреляциялық байланысы бар екенін көрсетті r=0,732 (айырмашылықтар статистикалық маңызды R=0,002), ал корреляциялық байланыс қатаңдық индексі мен өлім жағдайларының корреляциялық байланысы әлсіз және статистикалық маңызды емес байланысқа ие (r=-0,067, p=0,814). Қатаңдық индексі мен жағдайлардың корреляциялық талдауы да корреляциялық байланысқа ие емес (r=0,036, p=0,899).

Қорытынды: COVID-19 пандемиясы кезіндегі сырқаттанушылық, өлім-жітім және шектеу шараларының байланысын талдау пандемия кезінде қабылданған шектеу шаралары мен зерттелетін елдердегі аурулар мен өлім деңгейі арасында корреляциялық байланыстың жоқтығын көрсетті. 2020 және 2022 жылдардағы ауру мен өлім деңгейі арасында тікелей және күшті корреляциялық байланыс бар.

Түйінді сөздер: *COVID-19 жиілігі, COVID-19 өлімі, шектеу шаралары, корреляциялық талдау.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Dubitsky A.A., Mynbayeva A.T., Ibrayeva Zh.B., Baibussinova A.Zh. Analysis of the relationship between morbidity, mortality and restrictive measures in different countries during the COVID-19 pandemic // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 142-151. doi 10.34689/SH.2024.26.4.018

Дубицкий А.А., Мынбаева А.Т., Ибраева Ж.Б., Байбусинова А.Ж. Анализ связи заболеваемости, смертности и ограничительных мер в разных странах в период пандемии COVID-19 // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 142-151. doi 10.34689/SH.2024.26.4.018

Дубицкий А.А., Мынбаева А.Т., Ибраева Ж.Б., Байбусинова А.Ж. Өлім мен өлімділіктің байланысын талдау және түрлі елдердегі COVID-19 пандемиясы кезінде шектеу шараларын салыстыру // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 142-151. doi 10.34689/SH.2024.26.4.018

Introduction

On March 11, 2020, the World Health Organization recognized the outbreak of a new coronavirus disease in Central China as a pandemic and assigned the official name to the infection - COVID-19, calling on all countries to implement not only treatment, but also the immediate implementation of organizational issues [23].

The pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 has confronted the healthcare system with the need to quickly resolve issues of organizing medical care for an increasing flow of patients. In accordance with modern realities, the development and improvement of outpatient medical organizations is one of the main elements of the strategic program for restructuring the healthcare system [4].

The scale of the pandemic showed that not a single state has sufficiently demonstrated a high level of readiness to quickly respond and implement measures to reduce the outbreak of infection; in addition, the pandemic has negatively affected the economic development of countries [1].

The study of morbidity and mortality from COVID-19 is an important indicator of the effectiveness of measures taken both in the field of medical treatment and prevention, and in political governance [2].

Aim of the study: To study morbidity and mortality in terms of the number of restrictive measures taken in different countries during the COVID-19 pandemic.

Materials and methods

Open sources of information from the Our portal were used for the analysis. World in Data, where world statistics on the COVID-19 pandemic are collected and systematized. Data analysis period March 2020 to present. The analysis includes countries such as the USA, Great Britain, Italy, Canada, India, China, Turkey, Israel, Russia and Kazakhstan. For the analysis, databases were studied for the number of confirmed cases of the disease, the number of confirmed deaths and the index of severity of restrictive measures.

Spearman correlation analysis was carried out on the dependence of disease cases, deaths and the Severity Index (index of restrictive measures) in the countries studied as of 04.18.2020 at the beginning of the pandemic and 12/31/2022 (date of the last published data on the Severity Index) according to the Our portal World in Data .

Results and discussion

The COVID-19 epidemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus has posed serious challenges for humanity in the modern world. The outbreak of this novel coronavirus has resulted in a global pandemic with severe social, economic and health consequences. For the first time in many decades, the world was faced with such a scale of spread of an infectious disease, which caused widespread unrest and alarm throughout the world [24].

The COVID-19 outbreak has exposed the vulnerabilities of the modern medical system and clearly demonstrated the need for global cooperation in the fight against infectious diseases. Many countries are facing shortages of medical equipment, drugs, and medical personnel, posing serious public health challenges [9].

According to the World Health Organization (WHO), a new coronavirus infection (COVID-19) was reported in Wuhan (Hebei Province, China) in December 2019. Despite the close location of China and Kazakhstan, the first cases of the disease were registered in the Republic of Kazakhstan on March 13, 2020, two citizens of Kazakhstan flew from Germany to the city of Almaty [3].

The World Health Organization (WHO) declared COVID-19 a global pandemic on March 11, 2020. At this time, an increase in incidence was recorded (Figure 1). The incidence of coronavirus began to rise sharply , especially in European countries, despite the fact that there was not enough information about the virus, which caused panic among the population around the world [22]. (picture 1).

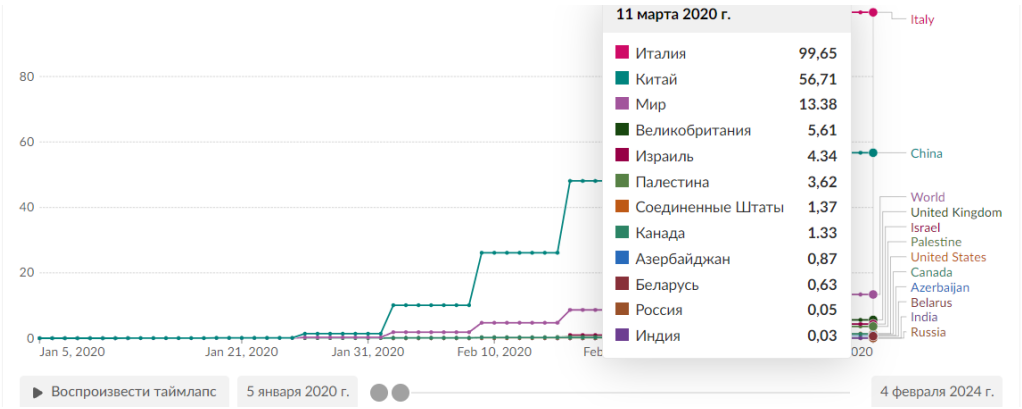


Figure 1. Prevalence of COVID -19 cases during the beginning of the pandemic, as of March 11, 2020.

Some researchers have noted that the high incidence of COVID-19 may be associated with the predominance of the older population, since this group of people is more susceptible to serious forms of the disease. For example, in Italy in January 2020 there was a sharp increase in incidence, which in three months increased from 8 to 99 cases per million people. By the end of 2020, this rate further increased to 34,540 cases per million people [25].

In Kazakhstan, registration of incidence began on March 11, 2020, when 0.31 cases per million people were recorded. However, by the end of 2020, this figure was already 10,163 cases per million populations [25].

According to the global database on COVID -19 morbidity and mortality, the number of reported cases in different countries varied significantly. In China, the incidence since the beginning of the pandemic has increased from 56.71 cases to 69,603.94 cases per million populations, an increase of 112 times. In Israel, the incidence rate increased from 4.34 cases to 510,298.34, an increase of 117,309.9 times. In all countries, the incidence has only increased over the years (Figure 2).

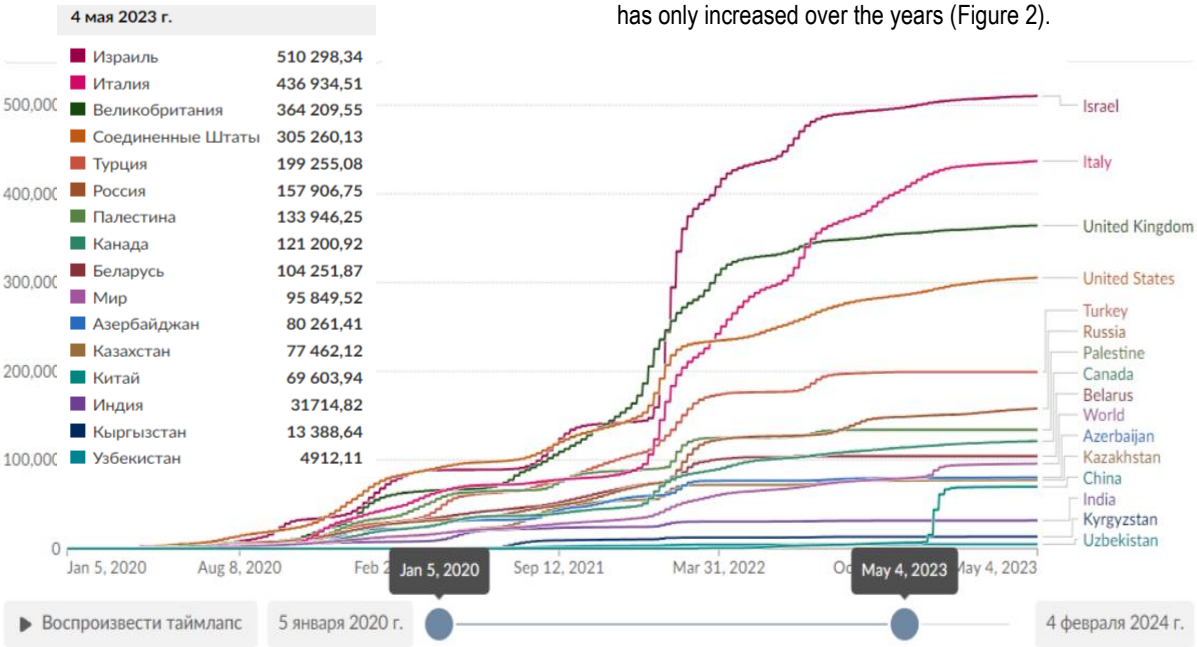


Figure 2. Incidence of COVID-19 in the world, as of May 4, 2023.

Despite the fact that the incidence since the beginning of the pandemic over 3 years has increased by more than 4000 times or more and high incidence rates among the population, on May 5, 2023, WHO head Tedros Adhan Ghebreyesus announced that COVID-19 is no longer a global health emergency, although the danger remains serious [11, 26, 27]. The pandemic has a “downward trend” but is not over yet [28]. The pandemic period has caused significant damage to the socio-economic development of many countries.

Despite the official end of the pandemic, the incidence of COVID-19 is still being recorded (Figure 3).

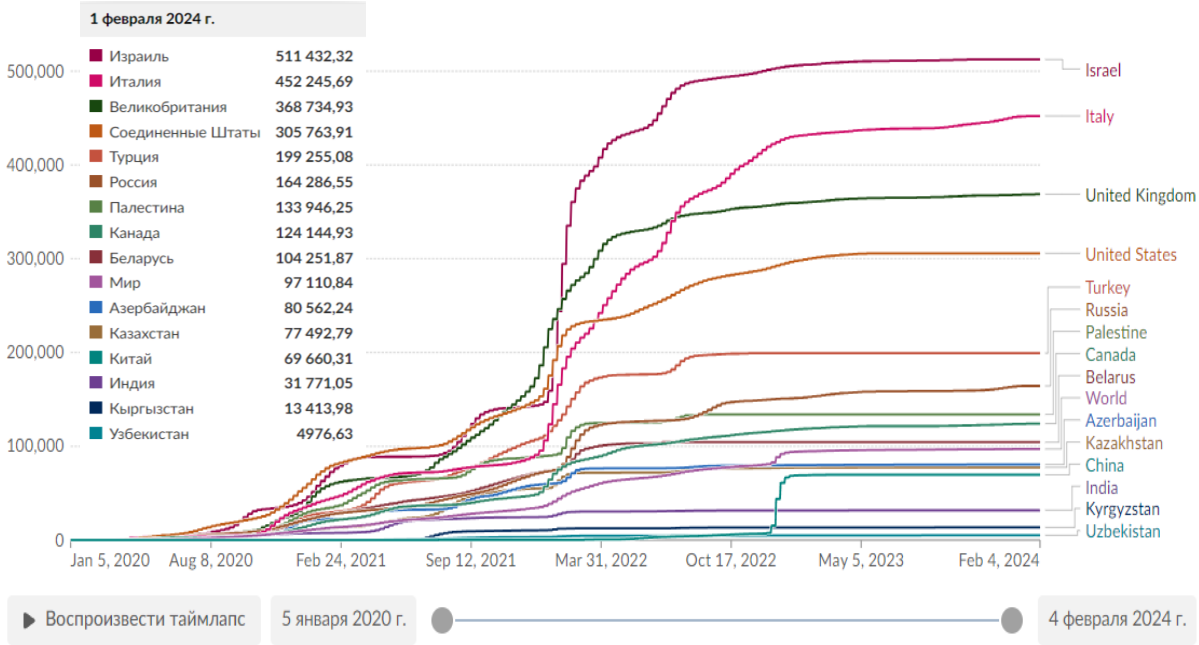


Figure 3. Incidence of COVID-19 in the world, as of February 4, 2024.

According to the literature, men predominated in the overall morbidity and mortality from COVID -19 . The data from our study do not agree with the data of other authors [7, 10, 13,14].

According to Table 2, the ratio of incidence among men and women also differs from literature sources and corresponds to the results obtained in this study. In countries such as Israel, Canada, USA, South Korea, Uzbekistan, Kyrgyzstan, the number of sick women prevails over the number of sick men. At the same time, throughout Kazakhstan, only 38.97% of women fell ill with coronavirus (Table 1) [12].

According to the project " The Sex, Gender and Covid-19" of the Global Health 50/50 organization, the incidence in Kazakhstan by gender has a different ratio, depending on the age of the patients (Figure 4) [12]

Table 1.

Ratio of COVID -19 cases between men and women in different countries.

A country	Total	Men (%)	Women (%)
Singapore	62476	93.96	6.04
Sri Lanka	3088	81.64	18.36
South Sudan	3074	75.15	24.85
Saudi Arabia	76726	75	25
Pakistan	289832	73.98	26.02
Nigeria	6321	70.04	29.96
Central African Republic	7010	67.56	32.44
India	24766088	61.14	38.86
Kazakhstan	9452	61.03	38.97
Iraq	2330735	61	39
Sudan	28356	60.13	39.87
Nigeria	243639	59.18	40.82
Iran	14991	57	43
China	137353	54.46	45.54
France	29164168	54.19	45.81
Japan	8660712	50.73	49.27
Russia	32	50	50
Norway	1467675	49.16	50.84
Indonesia	5350902	49	51
Czech Republic	3946858	48.35	51.65
Germany	26812700	48.3	51.7
Australia	4097006	48.18	51.82
Sweden	2516145	47.57	52.43
Switzerland	3688878	47.56	52.44
Turkey	13973559	47.54	52.46
Italy	17821706	47.23	52.77
South Korea	18248479	47.01	52.99
Azerbaijan	655068	46.77	53.23
USA	75463792	46.76	53.24
Canada	3734694	46.39	53.61
England	18767685	45.82	54.18
Israel	4171957	45.75	54.25
Hungary	1708339	45.67	54.33
Mongolia	441784	44.69	55.31
Uzbekistan	33	42.42	57.58
Kyrgyzstan	171537	42.41	57.59

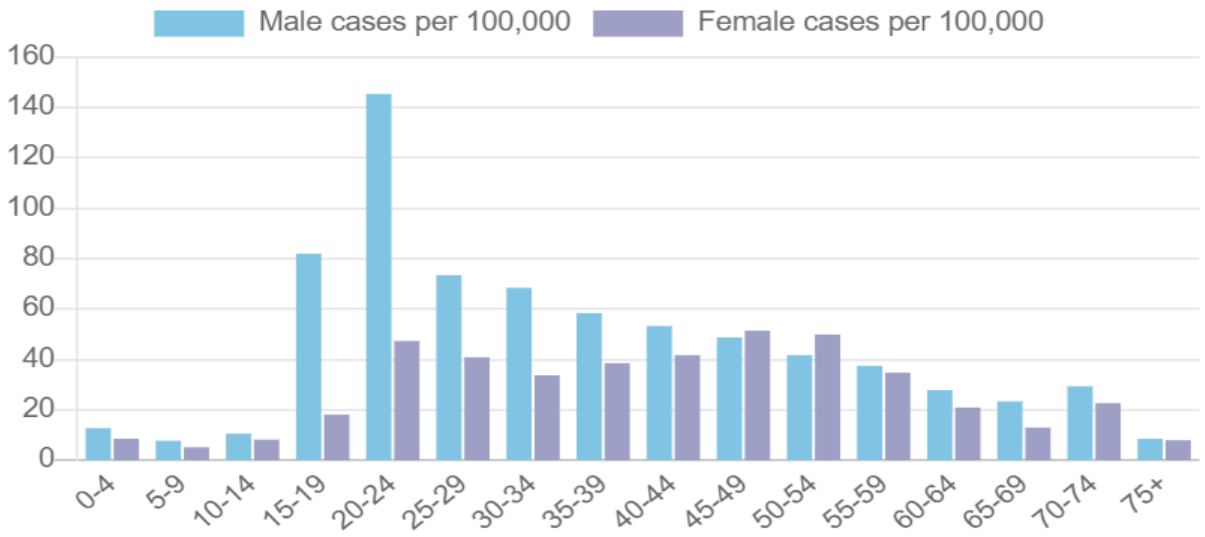


Figure 4. Number of COVID -19 cases by gender and age (per 100,000).

As can be seen in Figure 4, the ratio of cases of the disease under 44 years of age shows the predominance of males in the morbidity structure. After 45 years, the ratio of cases of the disease between men and women levels off. Many authors associate the low incidence and milder course of morbidity in women with the content of female hormones estrogen, and in men a more severe course with the content of testosterone [7, 15, 19, 20].

A study in Canada showed similar results , with the overall incidence being higher in women compared to men, particularly among patients aged 20 to 50 years and over 80 years. They excluded health care workers from the study, and the incidence of women decreased in the sample [17]. The authors also studied the effect of estrogens on morbidity, and obtained results that this sex hormone affects morbidity in women under 50 years of age, during the period of fertile age, after menopause, the hormone content decreases, and the morbidity of women increases, the data is consistent with other studies [5, 6, 8, 10].

The total number of confirmed deaths from COVID-19 per million people is also trending upward, despite the restrictive and preventive measures taken (Table 2).

Table 2.

Mortality from COVID-19, number of cases per million population.

A country	December 31, 2020	December 29, 2021	December 30, 2022	December 31, 2023
China	3.35	4.05	27.35	85.49
India	104.17	338.48	374.47	376.36
Israel	343.11	873.21	1272.73	1344.8
Italy	1213.25	2312.6	3119.51	3308.37
Kazakhstan	137.59	937.47	982.42	983.19
Kyrgyzstan	-	129.7	154.44	154.44
Russia	378.53	2102.21	2718.36	2773.48
Türkiye	1168.29	952.68	1188.39	1188.39
Great Britain	1340.19	2609.42	3189.87	3438.24
United States	1013.69	2402.04	3192.46	3440.28
Uzbekistan	-	29.28	29.34	29.34

The mortality analysis in Table 2 shows mixed data. In some countries, such as China, deaths from coronavirus are recorded even after the end of the pandemic, but at the same time, mortality rates are not critical. In other countries such as Italy, mortality has increased annually and mortality rates are the highest, a similar situation is observed in countries such as the UK and the USA. The mortality rate has shown a slight increase since the end of the pandemic in 2023, but no country has seen a decline in COVID-19 deaths (Table 2).

Coronavirus continues to be a serious problem for Kazakhstan, as well as for many other countries in the world. Since the beginning of the pandemic, the country has faced various challenges in the fight against this virus, including the introduction of restrictive measures, large-scale vaccination and monitoring of the epidemiological situation.

According to the latest data, cases of infection with new strains of coronavirus , such as Delta and Omicron , have been recorded . This has led to the need for increased measures to prevent the spread of the virus, including increased attention to social distancing measures , the use of masks and hygiene measures [16] .

Vaccination remains a key tool in the fight against the pandemic in Kazakhstan. The country continues to actively vaccinate its population by providing access to various types of vaccines and conducting campaigns to encourage the population to vaccinate [29] .

The country's authorities are also focusing on monitoring the epidemiological situation in order to quickly

respond to any changes and take appropriate measures to prevent the spread of the virus [18] .

Analysis of restrictive measures in the Severity Index shows that in different countries restrictive measures varied in time and number of measures. For example, in Kazakhstan in April 2020, the Severity Index was 92 out of 100, by September of the same year it dropped to 75 and remained at this level until the end of 2020. During 2021, the Strict Index varied from 75 to 62. And from April 2022, it began to actively decline from 22 at the beginning of the year to 5 at the end of 2022. Since 2023, restrictive measures have been lifted (Figure 5).

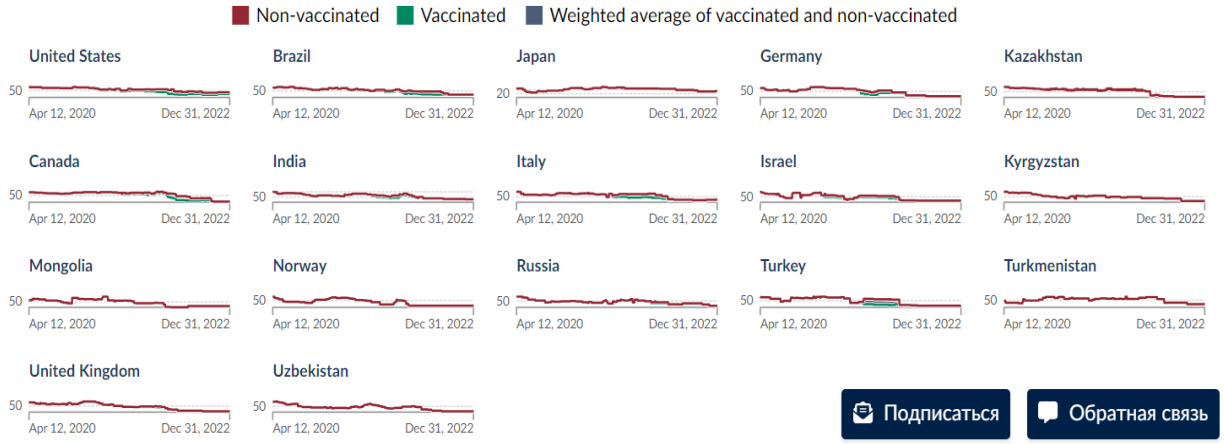


Figure 5. COVID-19 restrictive measures - Strictness index on a scale from 0 to 100.

An analysis of other countries on restrictive measures shows that in countries with high mortality rates from COVID-19, restrictive measures were not completely lifted even after the end of the pandemic.

In the United States, since the beginning of the pandemic, restrictive measures were not completely lifted until the end of the pandemic. In 2020, restrictive measures amounted to 72 and until the end of the year varied from 66 to 72. In 2021, they ranged from 71 and decreased to 58, while due to an active vaccination campaign, restrictive measures for vaccinated people were reduced to 46, and in 2022 year ranged from 57 to 37 by the end of the year.

In Italy, since the beginning of the pandemic, the severity index was 93, in the middle of the year it decreased to 62 and by the end of the year it increased again to 82 for 2020. From 2021, from 82 decreased to 73 for the unvaccinated, while for the population who received the vaccine, the requirements for restrictive measures were reduced and amounted to 47. In 2022, from 73, by the middle of the year in June it decreased to 22 and remained at this level until the end of the year.

A correlation analysis of the relationship between morbidity, mortality and the severity index was carried out in 15 countries according to the Our world in data platform. The analysis included data from such countries as Brazil, Canada, Germany, India, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Mongolia, Russia, Turkey, Great Britain, the United States, and Uzbekistan. For this analysis, data were analyzed for April 18, 2020 (after COVID-19 was declared a pandemic) and December 31, 2022 (the latest stringency index data is only available for this period). Data on morbidity, mortality and severity index are presented in Table 3.

Table 3.

Data on morbidity, mortality and severity index for the studied period.

Country or region	Index strogosti (04.18.2020) From 0 to 100	Index strogosti (December 31, 2022) From 0 to 100	Number of cases (04.18.2020) per million people	Number of cases (December 31, 2022) per million people	Number of deaths (04.18.2020) per million people	Number of deaths (December 31, 2022) per million people
Brazil	74.54	22.22	22,667.06	167,775.53	675.24	3217.37
Canada	74.54	5.56	4229.93	116,407.83	243.67	1259.18
Germany	76.85	11.11	3637.25	446,707.54	119.46	1987.98
India	100	28.7	4621.44	31,525.51	71.82	374.47
Israel	91.67	14.81	28,007.30	503,408.19	182.14	1272.73
Italy	93.52	25	5,473.64	424,484.69	609.24	3119.51
Japan	47.22	33.33	688.49	228,043.71	12.88	450.28
Kazakhstan	92.13	5.56	7,307.35	76,926.55	106.97	982.42
Kyrgyzstan	92.13	11.11	0	13,340.38	0	154.44
Mongolia	63.89	11.11	92.1	296,410.66	0	628.54
Russia	85.19	11.11	8,395.92	150,395.92	147.59	2718.36
Türkiye	77.78	11.11	9,147.44	199,255.08	98.24	1188.39
Great Britain	79.63	5.56	7688.11	357,864.28	871.83	3189.87
United States	72.69	37.04	21,873.09	292,706.07	630.47	3192.46
Uzbekistan	90.74	5.56	0	4831.17	0	29.34

Correlation analysis showed that the analysis of cases of illness and death for 04/18/2020 has a strong correlation r = 0.732 (the differences are statistically significant p = 0.002), while the correlation relationship between the Severity Index and death cases is weak and statistically not significant relationship (r = -0.067, p = 0.814). Correlation analysis of the Severity Index and disease cases also do not have a correlation (r=0.036, p=0.899).

Correlation analysis showed that the analysis of cases of illness and death for December 31, 2022 has a moderate correlation r = 0.582 (the differences are statistically significant p = 0.023), while the correlation between the Severity Index and deaths has a weak and statistically insignificant relationship (r =0.217, p =0.814). Correlation analysis of the Severity Index and disease cases also do not have a correlation (r=0.294, p=0.288).

Conclusions

Analysis of the relationship between morbidity, mortality and restrictive measures during the COVID-19 pandemic showed the absence of a correlation between the restrictive measures taken during the pandemic and the level of morbidity and mortality in the countries studied. There is a direct and strong correlation between the level of diseases and deaths for 2020 and 2022.

Author Contributions: *The authors contributed equally to the writing of the article.*

Conflict of interest: *Conflict of interest not declared.*

Publication details: *The authors declare that this material has not been previously submitted for publication in other publications.*

Funding : *During this work there was no funding from third-party organizations or medical representatives .*

Literature:

1. *Абрамов А.В., Багдасарян В.Э., Бышок С.О. и др.* Пандемия COVID-19: конец привычного мира? Российский социально-гуманитарный журнал. 2020. №2. С. 50-52

2. *Данилова И.А.* Заболеваемость и смертность от COVID-19. Проблема сопоставимости данных. Демографическое обозрение. 2020. №1.с.6-26

3.Новости Sputnik Казахстан. Два года пандемии COVID-19: хронология событий [Электронный ресурс] https://ru.sputnik.kz/20220311/dva-goda-pandemii-covid-19-khronologiya-sobytiy-23443376.html (дата обращения: 15.10.2023)

4. *Песенникова Е.В., Перхов В.И.* Направления развития медицины и здравоохранения в постпандемическом мире. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020. №4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/napravleniya-razvitiya-meditsiny-i-zdravoohraneniya-v-postpandemicheskom-mire (дата обращения: 12.01.2024)

5. *Ahrenfeldt L.J., Otavova M., Christensen K., Lindahl-Jacobsen R.* Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. Wien. Klin. Wochenschr. 2020. 133:1–6.

6. *Bauer P., Brugger J., König F., Posch M.* An international comparison of age and sex dependency of COVID-19 deaths in 2020: a descriptive analysis. Sci Rep. 2021. 11: 19143.

7. *Bienvenu L.A., Noonan J., Wang X., Peter K.* Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. Cardiovasc Res. 2020 Dec 1. 116(14):2197-2206. doi: 10.1093/cvr/cvaa284. PMID: 33063089; PMCID: PMC7665363,

8. *Chanana N., Palmo T., Sharma K., Kumar R., Graham B.B., Pasha Q.* Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2020, 319(3):E562-E567. doi:10.1152/ajpendo.00295.2020

9. *Chams N., Chams S., Badran R., Shams A., Araji A., Raad M., Mukhopadhyay S., Stroberg E., Duval E.J., Barton L.M., Hajj Hussein I.* COVID-19: A Multidisciplinary Review. Front Public Health. 2020 Jul 29;8:383. doi: 10.3389/fpubh.2020.00383

10. *Gebhard C., Regitz-Zagrosek V., Neuhauser H.K., Morgan R., Klein S.L.* Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. Biol Sex Differ 2020.11:29. doi: 10.1186/s13293-020-00304-9.,

11. *Gregory Andrew* "Covid-19 is no longer a global health emergency, says WHO". The Guardian . Archived from the original on May 5, 2023. (Дата обращения: 5 мая 2023).

12. Global Health 50/50. The COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker. https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/. (Accessed September 20, 2022).

13. *Jin J.-M., Bai P., He W., Wu F., Liu X.-F., Han D.-M., Liu S., Yang J.-K.* Gender Differences in Patients With COVID-19: focus on Severity and Mortality. Front Public Health. 2020. 8:152

14. *Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R. etc.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020. 382:1199–1207.

15. *Mohamed M.S, Moulin T.C, Schiöth H.B.* Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. Endocrine. 2021 Jan;71(1):3-8. doi: 10.1007/s12020-020-02536-6. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33179220; PMCID: PMC7657570,

16. *Ningthoujam R., Khomdram D.* WHO statement - "Older people are at highest risk from COVID-19": Should the hypothesis be corroborated or rejected? Med Hypotheses. 2020 Nov. 144:109896. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109896. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32585464; PMCID: PMC7297172.

17. *O'Brien J., Du K.Y., Peng Ch.* Incidence, clinical features, and outcomes of COVID-19 in Canada: impact of sex and age. J Ovarian Res. 2020. V.13. 137.

18. *Rahman A., Kuddus M.A.* Modelling the Transmission Dynamics of COVID-19 in Six High-Burden Countries. Biomed Res Int. 2021 May 27. 2021:5089184. doi: 10.1155/2021/5089184. PMID: 34124240; PMCID: PMC8172286.

19. *Raza H.A., Sen P., Bhatti O.A., Gupta L.* Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19. Rheumatol Int. 2021 Aug;41(8):1375-1386. doi: 10.1007/s00296-021-04873-9. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33903964. PMCID: PMC8075025

20. *Rehman S., Ravinayagam V., Nahvi I., Aldossary H., Al-Shammari M., Amiri M.S.A., Kishore U., Al-Suhaimi E.A.* Immunity, Sex Hormones, and Environmental Factors

as Determinants of COVID-19 Disparity in Women. Front Immunol. 2021 Aug 18. 12:680845. doi: 10.3389/fimmu.2021.680845. PMID: 34484179; PMCID: PMC8416472

21. *Rigby J.* WHO declares end to COVID global health emergency (Электронный ресурс). https://news.un.org/en/story/2023/05/1136367. (Дата обращения 5 ноября 2023).

22. Opening remarks by the Director-General at a press briefing on COVID-19 on March 11, 2020. World Health Organization (March 11, 2020). Date accessed: June 27, 2020. Archived July 15, 2020

23. Opening remarks by the Director General at the press briefing on COVID-19 on March 11, 2020. (Электронный ресурс). https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020 (дата обращения 20.12.2023 г.)

24. Website WHO. Coronavirus infection (COVID-19): evolution of the virus (Электронный ресурс). https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/sars-cov-2-evolution (Дата обращения 12.01.2024).

25. Website Our World in Data (Электронный ресурс) https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?time=2020-01-20..2022-12-31&uniformYAxis=0&country=USA~BRA~JPN~DEU~KAZ~CAN~IND~ITA~ISR~KGZ~MNG~NOR~RUS~TUR~TKM~GBR~UZB&Metric=Stringency+index&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false (дата обращения: 15.10.2023)

26. Website WHO. WHO lifts global emergency due to COVID-19. Forbes.ru (May 5, 2023). Retrieved May 5, 2023. Archived May 5, 2023.

27. Website WHO. Statement on the fifteenth meeting of the International Health Regulations (Электронный ресурс) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (Дата обращения: 5 мая 2023).

28. Website WHO. The WHO has not declared the Covid-19 pandemic over. (Электронный ресурс). https://www.cbc.ca/news/health/who-pandemic-not-emergency-1.6833321 (Дата обращения 5 ноября 2023).

29. Website Hopkins University, Center for Systems Science and Engineering COVID-19 Dashboard (CSSE). https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6 .

References:

1. Abramov A.V., Bagdasaryan V.E., Byshok S.O. i dr. Pandemiya COVID-19: konets privychnogo mira? [The covid-19 pandemic: the end of the usual world?]. *Rossiiskii sotsial'no-gumanitarnyi zhurnal* [Russian Social and Humanitarian Journal]. 2020. №2. pp. 50-52. [in Russian]

2. Danilova I.A. Zabolevaemost' i smertnost' ot COVID-19. Problema sopostavimosti dannykh. [Incidence and mortality from COVID-19. The problem of data comparability]. *Demograficheskoe obozrenie* [Demographic Review]. 2020. №1.s.6-26 [in Russian]

3. Novosti Sputnik Kazakhstan. Dva goda pandemii COVID-19: khronologiya sobytii [Elektronnyi resurs] https://ru.sputnik.kz/20220311/dva-goda-pandemii-covid-19-khronologiya-sobytiy-23443376.html (data obrashcheniya: 15.10.2023) [in Russian]

4. Pesennikova E.V., Perkhov V.I. Napravleniya razvitiya meditsiny i zdravookhraneniya v postpandemicheskom mire [Directions for the development of medicine and healthcare in the post-pandemic world]. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoi statistiki* [Modern problems of health care and medical statistics]. 2020. №4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/napravleniya-razvitiya-meditsiny-i-zdravoohraneniya-v-postpandemicheskom-mire (data obrashcheniya: 12.01.2024) [in Russian]

5. *Ahrenfeldt L.J., Otavova M., Christensen K., Lindahl-Jacobsen R.* Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. Wien. Klin. Wochenschr. 2020. 133:1–6.

6. *Bauer P., Brugger J., König F., Posch M.* An international comparison of age and sex dependency of COVID-19 deaths in 2020: a descriptive analysis. Sci Rep. 2021. 11: 19143.

7. *Bienvenu L.A., Noonan J., Wang X., Peter K.* Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. Cardiovasc Res. 2020 Dec 1. 116(14):2197-2206. doi: 10.1093/cvr/cvaa284. PMID: 33063089; PMCID: PMC7665363,

8. *Chanana N., Palmo T., Sharma K., Kumar R., Graham B.B., Pasha Q.* Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2020, 319(3):E562-E567. doi:10.1152/ajpendo.00295.2020

9. *Chams N., Chams S., Badran R., Shams A., Araji A., Raad M., Mukhopadhyay S., Stroberg E., Duval E.J., Barton L.M., Hajj Hussein I.* COVID-19: A Multidisciplinary Review. Front Public Health. 2020 Jul 29;8:383. doi: 10.3389/fpubh.2020.00383

10. *Gebhard C., Regitz-Zagrosek V., Neuhauser H.K., Morgan R., Klein S.L.* Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. Biol Sex Differ 2020.11:29. doi: 10.1186/s13293-020-00304-9.,

11. *Gregory Andrew* "Covid-19 is no longer a global health emergency, says WHO". The Guardian . Archived from the original on May 5, 2023. (Date of access: 5/05/2023).

12. Global Health 50/50. The COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker. https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/. (Accessed September 20, 2022).

13. *Jin J.-M., Bai P., He W., Wu F., Liu X.-F., Han D.-M., Liu S., Yang J.-K.* Gender Differences in Patients With COVID-19: focus on Severity and Mortality. Front Public Health. 2020. 8:152

14. *Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R. etc.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020. 382:1199–1207.

15. *Mohamed M.S, Moulin T.C, Schiöth H.B.* Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. Endocrine. 2021 Jan;71(1):3-8. doi: 10.1007/s12020-020-02536-6. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33179220; PMCID: PMC7657570,

16. *Ningthoujam R., Khomdram D.* WHO statement - "Older people are at highest risk from COVID-19": Should

the hypothesis be corroborated or rejected? Med Hypotheses. 2020 Nov. 144:109896. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109896. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32585464; PMCID: PMC7297172.

17. *O'Brien J., Du K.Y., Peng Ch.* Incidence, clinical features, and outcomes of COVID-19 in Canada: impact of sex and age. J Ovarian Res. 2020. V.13. 137.

18. *Rahman A., Kuddus M.A.* Modelling the Transmission Dynamics of COVID-19 in Six High-Burden Countries. Biomed Res Int. 2021 May 27. 2021:5089184. doi: 10.1155/2021/5089184. PMID: 34124240; PMCID: PMC8172286.

19. *Raza H.A., Sen P., Bhatti O.A., Gupta L.* Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19. Rheumatol Int. 2021 Aug;41(8):1375-1386. doi: 10.1007/s00296-021-04873-9. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33903964. PMCID: PMC8075025

20. *Rehman S., Ravinayagam V., Nahvi I., Aldossary H., Al-Shammari M., Amiri M.S.A., Kishore U., Al-Suhaimi E.A.* Immunity, Sex Hormones, and Environmental Factors as Determinants of COVID-19 Disparity in Women. Front Immunol. 2021 Aug 18. 12:680845. doi: 10.3389/fimmu.2021.680845. PMID: 34484179; PMCID: PMC8416472

21. *Rigby J.* WHO declares end to COVID global health emergency (Electronic resource). https://news.un.org/en/story/2023/05/1136367. (Date of access 5/11/ 2023).

22. Opening remarks by the Director-General at a press briefing on COVID-19 on March 11, 2020. World Health Organization (March 11, 2020). Date accessed: June 27, 2020. Archived July 15, 2020

23. Opening remarks by the Director General at the press briefing on COVID-19 on March 11, 2020. (Электронный ресурс). https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020 (Date of access 20.12.2023 г.)

24. Website WHO. Coronavirus infection (COVID-19): evolution of the virus (Electronic resource). https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/sars-cov-2-evolution (Date of access 12.01.2024).

25. Website Our World in Data (Electronic resource) https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?time=2020-01-20..2022-12-31&uniformYAxis=0&country=USA~BRA~JPN~DEU~KAZ~CAN~IND~ITA~ISR~KGZ~MNG~NOR~RUS~TUR~TKM~GBR~UZB&Metric=Stringency+index&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false (дата обращения: 15.10.2023)

26. Website WHO. WHO lifts global emergency due to COVID-19 . Forbes.ru (May 5, 2023). Retrieved May 5, 2023. Archived May 5, 2023.

27. Website WHO. Statement on the fifteenth meeting of the International Health Regulations (Electronic resource) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (Date of access: 5/05/2023).

28. Website WHO. The WHO has not declared the Covid-19 pandemic over. (Электронный ресурс). https://www.cbc.ca/news/health/who-pandemic-not-emergency-1.6833321 (Date of access 5/11/2023).

29. Website Hopkins University, Center for Systems Science and Engineering COVID-19 Dashboard (CSSE). https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6 .

Информация об авторах:

Dubitsky Andrey Andreyevich – professor, c.m.s., NCJSC "Astana Medical University", 010000, Astana, Republic of Kazakhstan, st. Beibitshilik 49/a, e-mail: dubaa@list.ru. Phone: +77011557533;

Mynbaeva Aziza Turlanovna – 2nd year master's student in the specialty "Healthcare Management" of the NCJSC "Astana Medical University", 010000, Astana, Republic of Kazakhstan, st. Beibitshilik 49/a, E-mail: azizasaginayeva@mail.ru, Phone: +77024909797;

Ibrayeva Zhanara Beysengalievna – PhD, Senior lecturer epidemiology and biostatistics department, NCJSC "Semey Medical University", Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, st. Abaya 103, e-mail: zhanara.ibrayeva@smu.edu.kz, Phone: +7 708 745 60 17 (https://orcid.org/0000-0001-7298-7869)

Baibussinova Assel Zhanartassovna – PhD, acting head Department of Epidemiology and Biostatistics, NCJSC "Semey Medical University", Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, st. Abaya 103, e-mail: assel_bb@mail.ru, Phone: +77772691213; (https://orcid.org/ 0000-0003-3447-6245)

Corresponding author:

Mynbaeva Aziza Turlanovna – 2nd year master's student in the specialty "Healthcare Management" of the NCJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

Address: Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, st. Beibitshilik 49/a

E-mail: azizasaginayeva@mail.ru

Phone: +77024909797

Received: 25 May 2024 / Accepted: 14 August 2024 / Published online: 30 August 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.019

UDC 616.98:578.834.1:364.048.6(1-87)

REHABILITATION AFTER COVID-19: THE EXPERIENCE OF FOREIGN COUNTRIES. REVIEW.

Aiym B. Bekezhanova[1], http://orcid.org/0000-0002-0140-4897
Gulnara M. Shalgumbayeva[1], http://orcid.org/0000-0003-3310-4490
Gaukhar K. Amantayeva[1], https://orcid.org/0000-0002-8422-7936
Arailym Baurzhan[1], http://orcid.org/0000-0003-0279-6607
Bagym S. Jobalayeva[1], https://orcid.org/0000-0002-2145-2263
Zhanar M. Zhumanbayeva[1], http://orcid.org/0000-0001-8941-862X
Altynay M. Dosbayeva[1], https://orcid.org/ 0000-0002-0554-2680
Alua M. Sharapiyeva[1], http://orcid.org/0000-0001-7325-398X

[1] **NCJSC «Semey medical university», Semey, Republic of Kazakhstan.**

Summary

Background: Rehabilitation involves collaboration across various disciplines and is pivotal in reintegrating patients with COVID-19, particularly focusing on their respiratory and motor systems. It plays a critical role in the care of COVID-19 patients, underscoring the necessity of devising treatment strategies to facilitate their optimal recovery. In the face of this socio-medical problem, rehabilitation teams are of particular importance. A month after discharge from the intensive care unit, patients with COVID-19 had severely limited functionality. Even 6-12 months after discharge, a significant proportion of infected patients have symptoms such as fatigue, muscle weakness, sleep disorders, anxiety and depression. Symptoms of COVID-19 can persist for several months and cause a syndrome called persistent COVID (or prolonged COVID), which have adverse effects on the health of patients - from cardiac, neurological and respiratory problems to skin and gastrointestinal symptoms.

Objective. To analyze the literature data on rehabilitation measures after a coronavirus infection.

Search strategy. A literature review was conducted on PubMed, Google Scholar and Cochrane databases. The study employed "Rehabilitation", "respiratory rehabilitation" or "lung rehabilitation" in combination with mesh terms and free-text terms such as "COVID-19", "Severe Acute Respiratory syndrome Coronavirus 2", "2019-n CoV" or "SARS-CoV-2". A total of 240 publications were identified on this subject. Out of these, 60 publications aligned with the objectives of our study.

Results and conclusions. Various studies have investigated the impact of the pandemic on rehabilitation services and made recommendations for the reconstruction of these services. In addition, other studies have focused on the aftermath of COVID-19 and made recommendations for rehabilitation interventions. A comprehensive rehabilitation process is recommended for COVID-19 patients. Multidisciplinary groups need to provide patient support in various disciplines such as neuromuscular, cardiac, respiratory and psychological fields. Rehabilitation specialists should apply targeted therapy after evaluating the patient's condition and thoroughly evaluating the clinical situation.

Keywords: *rehabilitation, COVID-19, recommendations.*

Резюме

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ COVID-19: ОПЫТ ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Айым Б. Бекежанова[1], http://orcid.org/0000-0002-0140-4897
Гульнара М. Шалгумбаева[1], http://orcid.org/0000-0003-3310-4490
Гаухар К. Амантаева[1], https://orcid.org/0000-0002-8422-7936
Арайлым Бауржан[1], http://orcid.org/0000-0003-0279-6607
Багым С. Джобалаева[1], https://orcid.org/0000-0002-2145-2263
Жанар М. Жуманбаева[1], http://orcid.org/0000-0001-8941-862X
Алтынай М. Досбаева[1], https: //orcid.org/ 0000-0002-0554-2680
Алуа М. Шарапиева[1], http://orcid.org/0000-0001-7325-398X

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

Введение: Реабилитация предполагает сотрудничество представителей различных дисциплин и играет ключевую роль в реинтеграции пациентов с COVID-19, уделяя особое внимание их дыхательной и двигательной системам. Это играет решающую роль в уходе за пациентами с COVID-19, подчеркивая необходимость разработки

стратегий лечения, способствующих их оптимальному выздоровлению. Перед лицом этой социально-медицинской проблемы реабилитационные бригады имеют особое значение. Через месяц после выписки из отделения интенсивной терапии у пациентов с COVID-19 были сильно ограничены функциональные возможности. Даже через 6-12 месяцев после выписки у значительной части инфицированных пациентов наблюдаются такие симптомы, как усталость, мышечная слабость, нарушения сна, тревога и депрессия. Симптомы COVID-19 могут сохраняться в течение нескольких месяцев и вызывать синдром, называемый персистирующим COVID (или пролонгированным COVID), который оказывает неблагоприятное воздействие на здоровье пациентов - от сердечных, неврологических и респираторных проблем до кожных и желудочно-кишечных симптомов.

Цель. Проанализировать данные литературы о реабилитационных мероприятиях после коронавирусной инфекции.

Стратегия поиска. Был проведен обзор литературы в базах данных PubMed, Google Scholar и Cochrane. В исследовании использовались слова "реабилитация", "респираторная реабилитация" или "реабилитация легких" в сочетании с сетчатыми терминами и терминами свободного текста, такими как "COVID-19", "Severe Acute Respiratory syndrome Coronavirus 2", "2019-n CoV" или "SARS-CoV-2". Всего было выявлено 240 публикаций по данной теме. Из них 60 публикация соответствовала целям нашего исследования.

Результаты и выводы. В нескольких исследованиях изучались последствия пандемии для реабилитационных служб и содержались предложения по реструктуризации этих служб. Кроме того, другие исследования были сосредоточены на последствиях COVID-19 и предлагали рекомендации по реабилитационным мероприятиям. Рекомендуется комплексный процесс реабилитации пациентов с COVID-19. Мультидисциплинарные группы должны предлагать пациентам помощь в различных областях, таких как нервно-мышечная, сердечная, респираторная и психологическая. Специалисты по реабилитации должны оценить состояние пациента и назначить целенаправленное лечение после тщательной оценки его клинического статуса.

Ключевые слова: *реабилитация, COVID-19, рекомендации.*

Түйіндеме

COVID-19-ДАН КЕЙІНГІ ОҢАЛТУ: ШЕТ ЕЛДЕРДІҢ ТӘЖІРИБЕСІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

Айым Б. Бекежанова[1], http://orcid.org/0000-0002-0140-4897
Гульнара М. Шалгумбаева[1], http://orcid.org/0000-0003-3310-4490
Гаухар К. Амантаева[1], https://orcid.org/0000-0002-8422-7936
Арайлым Бауржан[1], http://orcid.org/0000-0003-0279-6607
Багым С. Джобалаева[1], https://orcid.org/0000-0002-2145-2263
Жанар М. Жуманбаева[1], http://orcid.org/0000-0001-8941-862X
Алтынай М. Досбаева [1], https: //orcid.org/ 0000-0002-0554-2680
Алуа М. Шарапиева[1], http://orcid.org/0000-0001-7325-398X

[1] **КеАҚ «Семей Медицина Университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе: Оңалту әртүрлі пәндер бойынша ынтымақтастықты қамтиды және COVID-19 пациенттерін реинтеграциялауда, әсіресе олардың тыныс алу және қозғалыс жүйелеріне ерекше назар аударуда шешуші рөл атқарады. Бұл COVID-19 пациенттеріне күтім жасауда шешуші рөл атқарады, бұл олардың оңтайлы қалпына келуін жеңілдету үшін емдеу стратегияларын әзірлеу қажеттілігін көрсетеді. Осы әлеуметтік-медициналық проблема жағдайында оңалту топтарының маңызы ерекше. Реанимация бөлімінен шыққаннан кейін бір айдан кейін COVID-19 пациенттерінің функционалдығы айтарлықтай шектеулі болды. Шығарылғаннан кейін 6-12 айдан кейін де жұқтырған науқастардың едәуір бөлігінде шаршау, бұлшықет әлсіздігі, ұйқының бұзылуы, мазасыздық және депрессия сияқты белгілер байқалады. COVID-19 белгілері бірнеше айға созылуы мүмкін және пациенттердің денсаулығына теріс әсер ететін тұрақты COVID (немесе ұзаққа созылған COVID) деп аталатын синдромды тудыруы мүмкін - жүрек, неврологиялық және тыныс алу проблемаларынан тері мен асқазан-ішек жолдарының белгілеріне дейін.

Мақсаты. Коронавирустық инфекциядан кейінгі оңалту шаралары туралы әдебиеттерге талдау жасау.

Іздеу стратегиясы. PubMed, Google Scholar және Cochrane дерекқорларында әдебиеттерге шолу жасалды. Зерттеуге "covid-19", "ауыр жедел респираторлық синдром коронавирусы 2", "2019-nCoV" немесе "SARS-CoV-2" сияқты Торлы терминдер мен тегін мәтіндік терминдер, сондай-ақ "оңалту", "тыныс алуды қалпына келтіру" немесе "өкпені қалпына келтіру" қолданылды."Осы тақырып бойынша барлығы 240 жарияланым анықталды. Оның ішінде 60 басылым біздің зерттеуіміздің мақсаттарына сәйкес келді.

Нәтижелер мен қорытындылар. Бірнеше зерттеулер пандемияның оңалту қызметтеріне әсерін зерттеді және осы қызметтерді қайта құрылымдау бойынша ұсыныстар берді. Сонымен қатар, басқа зерттеулер COVID-19 әсеріне назар аударды және оңалту шаралары бойынша ұсыныстар берді. COVID-19 пациенттерін оңалтудың кешенді процесі ұсынылады. Пәнаралық топтар пациенттерге жүйке-бұлшықет, жүрек, тыныс алу және психологиялық салалар сияқты әртүрлі салаларда көмек көрсетуі керек. Оңалту мамандары пациенттің жағдайын бағалап, олардың клиникалық жағдайын мұқият бағалағаннан кейін мақсатты емдеуді жүзеге асыруы керек.

Түйінді сөздер: *оңалту, COVID-19, ұсыныстар.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Bekezhanova A.B., Shalgumbayeva G.M., Amantayeva G.K., Baurzhan A., Jobalayeva B.S., Zhumanbayeva Zh.M., Dosbayeva A.M., Sharapiyeva A.M. Rehabilitation after Covid-19: the experience of foreign countries. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 152-161. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.019*

Бекежанова А.Б., Шалгумбаева Г.М., Амантаева Г.К., Бауржан А., Джобалаева Б.С., Жуманбаева Ж.М., Досбаева А.М., Шарапиева А.М. Реабилитация после Covid-19: опыт зарубежных стран. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 152-161. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.019*

Бекежанова А.Б., Шалгумбаева Г.М., Амантаева Г.К., Бауржан А., Джобалаева Б.С., Жуманбаева Ж.М., Досбаева А.М., Шарапиева А.М. Covid-19-дан кейінгі оңалту: шет елдердің тәжірибесі. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 152-161. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.019*

Introduction

The end of December 2019 marked a new coronavirus infection in global health history, which was first identified in the Chinese city of Wuhan. And three months later, the World Health Organization officially declared the infection a pandemic and an emergency [46].

This highly contagious infection is caused by a virus called sars-CoV-2, which is mainly in direct contact with airborne droplets from both symptomatic and asymptomatic individuals. The incubation period of this infection usually occurs within 3 to 7 days, with symptoms ranging from 1 to 14 days [23], [35], [19]. COVID-19 infections commonly result in respiratory tract damage and can progress to interstitial pneumonia, with symptoms varying from mild to severe, including fever, dry cough, and loss of smell, sore throat, fatigue, headache, muscle pain, and shortness of breath. Diagnosis relies on detecting viral nucleic acids through real-time polymerase chain reaction testing of respiratory samples [9], [43], [16].

A patient's ability to return to work or exercise should be evaluated individually and will vary depending on the initial functional status before covid-19, the severity of the disease and acute COVID complications, and the intensity of planned activity. Appropriate job adjustment may be required to help the employee return. In people without significant fatigue or post-exercise discomfort, it is typical to gradually resume this type of physical activity as acceptable, starting at a low intensity level and gradually increasing the activity over the coming weeks. In general, patients who plan to return to intense activity or physically demanding professions after myocarditis should first be evaluated by a cardiologist. More details about the return to sports or intensive activity after COVID-19 can be found separately. COVID-19 infection can only be diagnosed by detecting nucleic acids using real-time polymerase chain reaction in samples from the respiratory tract [26].

In treating this infection, doctors focus on eliminating symptoms such as fever and respiratory problems. Patients who need to enrich their lungs with oxygen are ventilated. Elderly and comorbid patients are at higher risk of complications such as acute renal failure, arrhythmia, and organ dysfunction. Prolonged bed rest can lead to immobilization syndromes, characterized by muscle weakness, reduced mobility, balance issues, joint dysfunction, and pain. The post-intensive care syndrome significantly impacts patients' overall health, encompassing physical, cognitive, and mental health challenges that persist beyond their intensive care unit stay [47], [49]. The rest of the extended bed can cause the onset of stationary syndrome, which impairs respiratory function. Prolonged immobilization can significantly affect the patient's overall condition, including November muscle weakness, decreased mobility, balance problems, impaired posture and joint function, pain and mobility restriction [3].

The effect of intensive care has a significant impact on the patient's overall health. Intensive Care outcome syndrome occurs during a patient's stay in the intensive care unit and is a newly developed or aggravated condition that persists on or after discharge [5].

Objective. To analyze the literature data on rehabilitation measures after coronavirus infection.

Search strategy. A literature review was conducted on PubMed, Google Scholar and Cochrane databases. The study employed "Rehabilitation", "respiratory rehabilitation" or "lung rehabilitation" in combination with mesh terms and free-text terms such as "COVID-19", "Severe Acute Respiratory syndrome Coronavirus 2", "2019-n CoV" or "SARS-CoV-2". A total of 240 publications were identified on this subject. Out of these, 60 publications aligned with the objectives of our study. The algorithm for selecting a publication for analysis is shown in Figure 1.

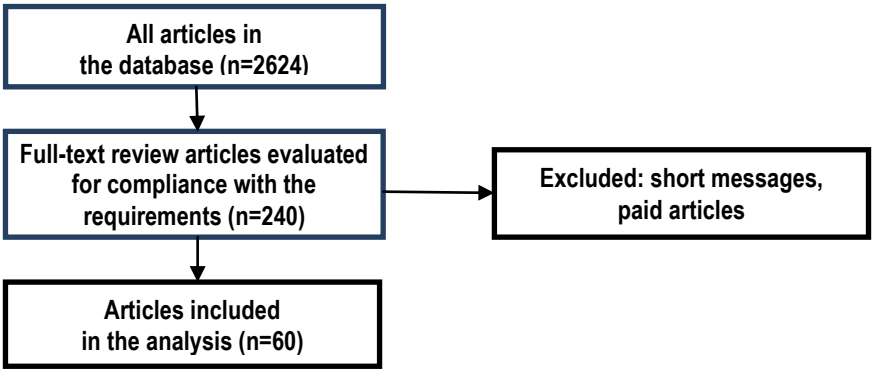


Fig.1. The algorithm for selecting a publication for analysis.

Search results and their discussion.

Coronavirus infection is a respiratory disease caused by a coronavirus. In January 2020, a new type of coronavirus was identified in China, officially named SARS-CoV-2, which causes COVID-19 disease. It spreads through the airborne droplet pathway, and can also be transmitted by contact with contaminated surfaces. Coronavirus symptoms encompass fever (88.7%), cough (57.6%), breathing difficulties (45.6%), fatigue, and more. However, in a notable proportion of individuals aged 65 and above with underlying conditions like hypertension and diabetes, the infection can lead to severe outcomes. Among hospitalized patients, a significant portion (20.3%) require intensive care, where they frequently encounter multiple organ failure stemming [5].

Isolation proves effective in curbing the spread of the highly contagious SARS-CoV-2. Many patients suffer from fever, fatigue, and muscle aches, often necessitating prolonged bed rest. This prolonged immobility results in reduced muscle strength, hindering effective sputum clearance and substantially elevating the risk of deep vein thrombosis. Patients in intensive care units may experience a range of complications due to prolonged immobility and extended periods of lying down [21], [11], [22]. These problems include neuromuscular problems, marked muscle weakness and fatigue, restricted movement, swallowing difficulties, psychological distress, decreased mobility, significantly reduced quality of life, frequent falls, and possibly impaired motor function of both limbs [39], [4]. Also, mental health problems in patients, particularly depression, affect about 29% of patients and often persist after ICU discharge; prolonged ICU stay increases the risks of physical, cognitive and emotional impairment. The closure of day care facilities and enforced home isolation further exacerbate the well-being of vulnerable patients, leading to feelings of physical discomfort, fear, loneliness, and depression, which can result in treatment refusal or the onset of additional psychological issues [8]. The necessary interventions for patients diagnosed with coronavirus infection are to remove the barriers leading to respiratory problems, reduce the risks that can lead to disability, maximize patient relief, and prevent further complications. Currently, there is insufficient conclusive evidence regarding the effectiveness of customized rehabilitation programs for COVID-19 patients. Clinical Evaluation - Persistent shortness of breath (at rest and exertion), cough, chest discomfort, pleuritic pain and wheezing, orthopedic breathing, chest pain (exercise, position), peripheral edema, palpitations, dizziness, orthostasis and fainting or fainting for patients with persistent cardiopulmonary symptoms or complications during the disease. We usually use the modified Borg dyspnea scale to assess the symptoms of general dyspnea [14]. Face-to-face, check vital signs, pay special attention to blood pressure to look for new-onset hypertension [1] and pay attention to Spo2 to look for hypoxemia. Apply postural blood pressure in orthostatic, pre-fainting or fainting patients (up to 10 minutes after standing up) and check the pulse rate [13] .

Cardiopulmonary examination - Patients with cardiopulmonary symptoms or signs who have passed more than 4 weeks since acute illness are usually examined according to medical history and physical examination. Such tests may include chest imaging, electrocardiography (ECG), and evaluation of motor skills and oxygenation. Additional tests such as echocardiography, weightlifting monitoring and lung function test (P Oct) may also be required for selected patients [36,49].

Especially if cardiopulmonary symptoms cannot be explained after regular examination (e.g. Pulmonary hypertension, deconstruction) early referral to a pulmonologist and / or cardiologist is recommended. [24]. Cured patients with negative PCR results are encouraged to undergo respiratory rehabilitation tailored to their specific clinical condition. The importance of personalized respiratory rehabilitation measures is underscored, particularly for individuals with concurrent conditions, advanced age, obesity, and multiple complications. Rehabilitation teams are urged to address the unique challenges faced by patients to formulate customized programs [20]. The entirety of the respiratory rehabilitation process should employ diverse techniques [28]. Amidst a pandemic exerting substantial strain on global healthcare systems, encompassing emergency departments, intensive care units, laboratories, and imaging facilities, a balance between stringent standards and professional pragmatism becomes imperative. Early discharge of patients might become necessary to alleviate hospital bed shortages, thereby prompting the adjustment of traditional rehabilitation protocols [27].

In this context, it appears prudent to tailor rehabilitation programs for discharged patients, with particular consideration for those with comorbidities, individuals living alone, or residing in rural areas. Patients discharged following COVID-19 infection may encounter physical and respiratory discomfort, along with muscle fatigue affecting both respiratory and core muscles, as well as psychological conditions like post-traumatic stress disorder [60]. According to the results of the study, it is recommended to refer patients to rehabilitation to restore physical fitness and reduce anxiety and depression in patients with mild lung dysfunction. Respiratory rehabilitation is recommended for patients who have undergone a severe phase, but have signs of pulmonary dysfunction [39]. Data from the first RCT evaluating coronavirus infection have been published. A cohort of elderly participants engaged in a respiratory rehabilitation program, including respiratory muscle training, cough exercises, diaphragmatic exercises, stretching and home exercises, which patients did for six weeks for ten minutes each, showed significant improvements in respiratory function, quality of life and decreased anxiety levels [25]. Given the multifaceted nature of coronavirus-associated pneumonia, it is imperative that physicians and paramedical staff adhere to the highest standards of clinical care. Post-acute care facilities face significant challenges with the increasing flow of patients with varying degrees of disability. Facilitating information sharing requires transparent communication between rehabilitation centers, allowing centers without home-based programs to quickly adopt successful practices implemented in other countries [33]. According to *Huang S. et al.* telemedicine plays a key role in sharing experiences between doctors in different countries. It provides an opportunity to connect patients and physicians while limiting physical contact. There is little data available, but the initial results are encouraging [18].

Today, attention is being paid to the management of seriously ill patients in emergency medical institutions. Less attention has been paid to the ability of the postoperative healthcare system to treat many patients, that is, when patients are transferred from hospitals to nursing homes or return home. Therefore, rehabilitation that gradually returns to a normal life should focus on screening programs [29]. It is necessary to create the necessary conditions for screening activities. A general practitioner or a specialist within a multidisciplinary team. The choice of screening methods (including telemedicine and other e-health applications) depends on available resources, the local health infrastructure and the availability of further rehabilitation interventions. Many COVID-19 patients require restorative care on an outpatient basis and at home, and the restorative healthcare sector may make it difficult for patients to be hospitalized. The reconstruction of the hospital with a reduction in the number of rehabilitation services may lead to an increase in waiting lists and the need to go to a private clinic. The reuse of clinics, sports facilities and gyms to create temporary postoperative facilities, when necessary, will create free space for individual physical activity [39],[59].

Patients seeking admission to rehabilitation centers must undergo testing for coronavirus infection prior to admission. Inpatient treatment and rehabilitation necessitate continuous monitoring of clinical status and symptoms, along with isolating infected patients in designated treatment areas staffed with appropriate personnel equipped with personal protective equipment (PPE). Adherence to strict protocols regarding PPE usage and infection control is paramount. Furthermore, medical teams directly interacting with patients are segmented into subgroups, ensuring that if one member of a subgroup is unable to work, another qualified individual can fulfill their duties. Interactions between members of different subgroups should be minimized to mitigate the risk of infection [10].

P. Boldrini and colleagues discuss the guidelines provided by the Italian Society for Rehabilitation (SINFER) regarding the rehabilitation sector. It recommends that patients receiving emergency care should have a rehabilitation plan and subsequent clinical strategy to ensure clinical stability and prevent complications. When inpatient treatment is necessary, rehabilitation activities should be started from the emergency room according to the needs of each patient in order to facilitate the patient's early recovery. Resistance/strength training has the potential to improve November muscle mass and strength more than endurance training. During resistance / strength training, individual November muscle groups are trained by repeatedly lifting weights selected according to the individual's capacity. The optimal approach to resistance training in pulmonary rehabilitation has not been determined, but preliminary evidence suggests that endurance training provides additional benefits A potential advantage is that resistance training results in lower oxygen consumption and fine ventilation, and induces less shortness of breath, which may be advantageous for patients with October lower tolerance to endurance training. Italy has also launched a free telerehabilitation support service to provide safe assistance to patients, their families and caregivers. Researcher *P.Pedersini et al.* They emphasize the importance of rehabilitation efforts, showing the example of Italy during the coronavirus pandemic [32], while *S.Negrini et al.* they highlight a large burden on rehabilitation measures due to the high incidence in Italy, and also points to differences and inequalities in this area in its different regions [29]. In order to support rehabilitologists, this organization publishes the latest documents and organizes webinars called Covinars. With this project, in order to support rehabilitation specialists, Light training can provide additional benefits for endurance training. Oct. For example, one report evaluated 14 COPD patients enrolled in a home program [23]. Patients were randomly assigned to daily walks while carrying a light backpack (control) or additional dumbbells (wrist and arm bends, partial leg squats, calf Octobers, supine dumbbell press). [23] After training, the weightlifters had reduced their minute ventilation and increased their ergonomic endurance by 16 percent compared to the controls. Lung rehabilitation can improve symptoms, quality of life, lung function, healthcare utilization, and improve the survival of patients with chronic respiratory diseases. Most of the evidence supporting the benefits of lung rehabilitation comes from studies of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, the results obtained in patients with respiratory diseases other than COPD provide evidence that benefits from lung rehabilitation are also observed in symptomatic patients with other respiratory diseases. The indications, goals, components of pulmonary rehabilitation and potential benefits for patients with chronic lung disease are reviewed here [1]. Smoking cessation, oxygen therapy, bronchodilators, antibiotics, nutritional supplements, respiratory November muscle training and other treatments such as rest and cardiac rehabilitation were discussed separately [30], [58].

A group of researchers, *I. Treger et al.,* note that in Israel, a significant number of rehabilitation services have been suspended due to the need for beds for patients with coronavirus infection, primarily driven by infection concerns. For individuals in home quarantine, they suggest adopting a strategy that focuses on safeguarding healthcare workers from infection to ensure they can deliver optimal rehabilitation care to those with limited mobility due to quarantine. To reduce the likelihood of psychophysical complications, they propose implementing moderate-intensity multicomponent rehabilitation interventions for 5-7 days per week, preferably utilizing remote methods for patients for whom this approach is suitable. *F. Agostini et* al. suggested implementing safety protocols for both patients and staff. *I. Balkaya et al.,* recounting their transition of patients from the rehabilitation department to the medical department, share a positive experience facilitated by close collaboration with internal medicine physicians and other departments, as well as adherence to a comprehensive transfer protocol [42]. *A. Gitkind et al.* concentrate on identifying secure methods to attend, along with emphasizing the significance of collaborating with other emergency departments to uphold the pivotal role of rehabilitation during a pandemic. They also highlight the effectiveness of comprehending a patient's physiotherapy regimen, which it includes a if it is used to help patients who do not require rehabilitation [15]. *H. Stam et al.* underscore

the importance of promptly preparing for the repercussions of the pandemic by engaging a diverse team to deliver comprehensive rehabilitation worldwide. Wainwright et al. additionally advocate for patients have the authority to autonomously manage various medical, lifestyle or emotional aspects of their condition and are directed (using technology) to develop long-term rehabilitation programs [45], [55].

Most lung rehabilitation programs receive pre- and post-bronchodilator preparation spirometry, carbon monoxide diffusion capacity and motor skill tests. These tests are used to allow for the appropriate exercise formulation of the program and to provide a basis for post-program comparisons. In order for physical education to be successful, the exercise program must be adapted to the individual, since the patient must overcome the physical load that is already encountered in daily life [44]. Furthermore, cardiac rehabilitation centers need to develop plans to manage cardiovascular complications in and can adjust rehabilitation modalities due to virus-related cardiovascular issues, even in the face of uncertainty regarding medium- and long-term outcomes. They recommend the adoption of new maintain a model of cardiac rehabilitation support and continuous remote locations, especially in a wide variety of contexts pandemic [12]. After the suspension of centralized cardiac rehabilitation amid the pandemic, Babu and co-authors suggested technological cardiac rehabilitation as a feasible alternative model for providing such services to individuals with cardiovascular ailments [1]. Thomas et al. and Yeo et al. similarly support this innovative approach, contending that the integration of technology into cardiac rehabilitation programs could substantially improve them, not just but also in its aftermath [40], [50].

S. Negrini et al. reported on their experience with telerehabilitation, which received and highlighted the positive outcomes achieved with telerehabilitation; *H. Shanthanna et al.* reviewed the management of patients with chronic pain and highlighted the importance of elective surgical procedures through telemedicine and emphasize the importance of maintaining and providing continuous medical and psychosocial support. After the initial assessment, patients with cardiopulmonary symptoms, patients with a complicated course due to venous thromboembolism and heart disease, and patients hospitalized with acute COVID-19 are usually subjected to a 6-minute walk test. Although it is not designed as an oxygen titration test, it is a good indicator of physical and respiratory function and can identify any oxygenation problems that help explain the patient's shortness of breath. Measurements of oxygen concentration at night are typically performed unless the patient is symptomatic during sleep (e.g. It is performed if recurrent wakefulness, chest pain, shortness of breath) or if no underlying serious heart or lung disease is suspected [31].

McNeary suggests should engage in rehabilitation, conducted in a secure setting that safeguards both staff and patients, to address resulting complications such as prolonged immobilization-associated issues (e.g., posterior reversible encephalopathy syndrome, neuromuscular disorders, plantar flexor contractures, and wounds). For most patients, arterial blood gas (ABG) is not normally guaranteed. However, in patients with acute hypercapnia requiring non-invasive ventilation (NIV) during acute illness, ABG will take into account low Spo2 to detect abg and potential hypoxemia in patients with unexplained symptoms, as well as further management, especially in patients requiring continuous NIV [24].

Many COVID-19 need rehabilitation services, including physical and occupational therapy, pulmonary or cardiac rehabilitation, speech therapy and swallowing therapy. If rehabilitation services are indicated, it makes sense to refer the patient within 30 days of recovery from the initial infection. Cardiopulmonary exercise test (CPET) is usually not required unless dyspnea is explained; CPET is used to determine the etiology of symptoms and also to determine the pathogenesis of pulmonary or physical rehabilitation [48],[54].

They outline *C. Zheng's* exercise regime, which incorporates "aerial cycling," squats, and bridge exercises. "Aerial cycling" involves lying on the back and bending the knees to simulate cycling movements, while the "bridge" exercise involves raising the hips off the bed. Squats are executed by transitioning from a lying position to sitting upright. Respiratory rehabilitation for patients experiencing breathing difficulties comprises respiratory muscle training and expectoration sessions twice a week [38].

It is advised to continuously monitor the patient's clinical status throughout the rehabilitation process and promptly discontinue it if any Side effects happen to ensure the safety of both staff and patients. Isolated individuals are encouraged to use video recording and remote consultations to conserve personal protective equipment (PPE) and reduce the risk of cross-infection. Depending on the patient's condition, rehabilitation can continue after the isolation period [36].

Chinese guidelines recommend different individual programs depending on the type of disease. Patients with mild symptoms are advised to exercise with low intensity. Prolonged immobilization may lead to weakness and inadequate sputum clearance, for which airway clearance techniques and physical exercises are recommended. Severe cases should receive prompt treatment, including early mobilization, posture correction, and breathing exercises, with activities adjusted based on the patient's strength and cognitive status [17]. Respiratory management primarily focuses on lung expansion and controlling sputum production, while being mindful to avoid triggering severe coughing or heightened respiratory effort. The selection of therapeutic interventions should align with the patient's level of consciousness and functional status. Breathing exercises are not recommended for patients in critical or serious condition. Following discharge, rehabilitation for patients with a mild illness or without COVID aims primarily to restore physical function and aid psychological adjustment. This typically involves incorporating gradual aerobic exercises to regain motor abilities and facilitate social reintegration [51].

After discharge, respiratory encompasses a range of exercises, including aerobic, balance, resistance, and respiratory training. Although fatigue and Decadent functional conditions improve in most patients, they can be profound and last for 1, 3 months or longer, especially among hospitalized people and intensive care unit survivors

with common and uncomfortable symptoms. Fatigue and decreased endurance can be directly related to physical weakness caused by the virus, but this problem is usually multifactorial with other factors, such as lack of nutrient intake, musculoskeletal pain and myalgia, insomnia November and many psychological symptoms of COVID-19. Patients prone to fatigue should engage in intermittent physical activity. Breathing exercises aim to enhance respiratory function and address sputum production, incorporating methods such as breath control, regulation of respiratory rhythm, chest mobility exercises and respiratory November training. The Chinese guidelines emphasize the importance of using the assessment scale and evaluating daily life activities to tailor rehabilitation programs accordingly [34], [56].

Q. Li et al. stress the crucial role of rehabilitation in enhancing reinstating independence in daily activities throughout the COVID-19. They underscore the significant advantages of initiating rehabilitation early, including reduced hospital stays, complication prevention, and enhanced functional capacity and clinical outcomes. Telerehabilitation is hailed as a pioneering approach in modern healthcare. Similarly, *M. Ceravolo et al.* advocate for early rehabilitation patients under the supervision of a multidisciplinary team, adhering to basic preventive measures [6].

S. Bajwah and colleagues highlight the importance of addressing symptoms and psychological aspects in severe COVID-19 cases through a combination of pharmacological and non-pharmacological methods, such as respiratory techniques aimed at alleviating breathlessness. Borg and Stam emphasize the necessity of rehabilitation for non-COVID infected patients and the long-term involvement of rehabilitation specialists due to potential complications like cardiovascular, and neurological issues [2], [57].

J. Chaler et al. highlight the significance of rehabilitation response plan, we advocate emergency rehabilitation with multidisciplinary teams in intensive care units. *C. Kiekens et al.* stress the need for individual rehabilitation interventions in the post-acute phase, particularly for severe cases [7,21].

The results are usually good, and most symptoms improve over time. However, there is a wide variability in the time it takes for symptoms to resolve, and a small proportion of patients have persistent symptoms for more than 1 year. Inpatients are at long-term symptoms, such as elderly patients, patients with existing comorbidities, and complications [37], [40], [41].

Conclusion.

The growing number of COVID-19 infections worldwide and the respiratory and neuromuscular effects it can cause justify the need for a comprehensive rehabilitation process. It should be begin early in the inpatient setting, focusing on those patients who have completed two intensive care units, and continue and progress in those patients who have persistent COVID. A comprehensive initial assessment is essential for rehabilitation in the community at this stage.

This assessment should cover various aspects including respiratory and musculoskeletal functions, overall physical fitness, endurance, and strength training, with a particular focus on respiratory muscle training. Additionally, it's vital to consider the psychological and social aspects of patients undergoing rehabilitation and ensure the availability of resources to implement the recommended measures.

Contribution of the authors: *Each of the authors made an equal contribution.*

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. *Babu A.S., Arena R., Ozemek C., Lavie C.J.* COVID-19: A Time for Alternate Models in Cardiac Rehabilitation to Take Centre Stage. Can J Cardiol. 2020 Jun;36(6):792-794. doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.023. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32344000; PMCID: PMC7195273.

2. *Bajwah S., Wilcock A., Towers R., Costantini M., Bausewein C., Simon S.T., Bendstrup E., Prentice W., Johnson M.J., Currow D.C., Kreuter M., Wells A.U., Birring S.S., Edmonds P., Higginson I.J.* Managing the supportive care needs of those affected by COVID-19. Eur Respir J. 2020 Apr 23;55(4):2000815. doi: 10.1183/13993003.00815-2020. PMID: 32269090; PMCID: PMC7144268.

3. *Boldrini P., Bernetti A., Fiore P.;* SIMFER Executive Committee, SIMFER Committee for International Affairs. Impact of COVID-19 outbreak on rehabilitation services and Physical and Rehabilitation Medicine physicians' activities in Italy. An official document of the Italian PRM Society (SIMFER). Eur J Phys Rehabil Med. 2020 Jun;56(3):316-318. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06256-5. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32175719.

4. *Boldrini P., Kiekens C., Bargellesi S., Brianti R., Galeri S., Lucca L., Montis A., Posteraro F., Scarponi F., Straudi S., Negrini S.* First impact of COVID-19 on services and their preparation. "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency. Eur J Phys Rehabil Med. 2020 Jun;56(3):319-322. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06303-0. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32264667.

5. *Bouteleux B., Henrot P., Ernst R., et al.* Respiratory rehabilitation for Covid-19 related persistent dyspnoea: A one-year experience. Respir Med 2021; 189:106648.

6. *Ceravolo M.G., de Sire A., Andrenelli E., Negrini F., Negrini S.* Systematic rapid "living" review on rehabilitation needs due to COVID-19: update to March 31st, 2020. Eur J Phys Rehabil Med. 2020 Jun;56(3):347-353. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06329-7. Epub 2020 Apr 22. Update in: Eur J Phys Rehabil Med. 2020 Jun;56(3):354-360. Update in: Eur J Phys Rehabil Med. 2020 Aug;56(4):508-514. PMID: 32316718.

7. *Chaler J., Gil Fraguas L., Gómez García A., Laxe S., Luna Cabrera F., Llavona R., Miangolarra Page J.C., Del Pino Algarrada R., Salaverría Izaguirre N., Sánchez Tarifa P., Santandr Eu M.E., Garreta Figuera R. I*mpact of Coronavirus disease 2019 outbreak on rehabilitation services and physical rehabilitation medicine and rehabilitation physicians' activities: perspectives from the Spanish experience. Eur J Phys Rehabil Med. 2020 Jun;56(3):369-371. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06304-2. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32329590.

8. *Carfì A., Bernabei R., Landi F.* Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent

Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA 2020; 324:603.

9. *Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M., et al.* Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. Ann Intern Med 2021; 174:576.

10. *Cho R.H.W., To Z.W.H., Yeung Z.W.C., et al.* COVID-19 Viral Load in the Severity of and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunction. Laryngoscope 2020; 130:2680.

11. *Cherobin G.B., Guimarães R.E.S., de Paula Gomes M.C., et al.* Intranasal Insulin for the Treatment of Persistent Post-COVID-19 Olfactory Dysfunction. Otolaryngol Head Neck Surg 2023; 169:719.

12. *Dhooria S., Chaudhary S., Sehgal I.S., et al*. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (the COLDSTER trial). Eur Respir J 2022; 59.

13. *Dolinay T., Jun D., Chen L., Gornbein J.* Mechanical Ventilator Liberation of Patients With COVID-19 in Long-term Acute Care Hospital. Chest 2022; 161:1517.

14. *Falvey J.R., Murphy T.E., Gill T.M., Stevens-Lapsley J.E., Ferrante L.E.* Home Health Rehabilitation Utilization Among Medicare Beneficiaries Following Critical Illness. J Am Geriatr Soc. 2020 Jul;68(7):1512-1519. doi: 10.1111/jgs.16412. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187664; PMCID: PMC7712590.

15. *Gitkind A.I., Levin S., Dohle C., Herbold J., Thomas M., Oh-Park M., Bartels M.N.* Redefining Pathways into Acute Rehabilitation during the COVID-19 Crisis. PM R. 2020 Aug;12(8):837-841. doi: 10.1002/pmrj.12392. Epub 2020 May 22. PMID: 32347661; PMCID: PMC7267405.

16. *Guler S.A., Ebner L., Aubry-Beigelman C., et al.* Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. Eur Respir J 2021; 57.

17. *Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., et al.* Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? ERJ Open Res 2020; 6.

18. *Huang S. [и др.].* Implications for Online Management: Two Cases with COVID-19 // Telemedicine journal and e-health : the official journal of the American Telemedicine Association. 2020. № 4 (26). P. 487–494.

19. *Jenkins AR, Burtin C, Camp PG, et al.* Do pulmonary rehabilitation programmes improve outcomes in patients with COPD posthospital discharge for exacerbation: a systematic review and meta-analysis. Thorax 2024; 79:438.

20. *Borg K., Stam H..* Editorial: Covid-19 and Physical and Rehabilitation Medicine. J Rehabil Med. 2020 Apr 15;52(4):jrm00045. doi: 10.2340/16501977-2679. PMID: 32286673.

21. *Kiekens C. [и др.].* Rehabilitation and respiratory management in the acute and early post-acute phase. «Instant paper from the field» on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency // European journal of physical and rehabilitation medicine. 2020. № 3 (56). P. 323–326.

22. *Lerum T.V., Aaløkken T.M., Brønstad E. et al.* Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. Eur Respir J 2021; 57.

23. *Li Q. [и др.].* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia // The New England journal of medicine. 2020. № 13 (382). P. 1199–1207.

24. *Li Z. [и др.].* Rehabilitation needs of the first cohort of post-acute COVID-19 patients in Hubei, China // European journal of physical and rehabilitation medicine. 2020. № 3 (56). P. 339–344.

25. *Liu K. [и др.].* Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study // Complementary therapies in clinical practice. 2020. (39), P.84-89.

26. *Masiero S., Maccarone M. C., Agostini F.* Health resort medicine can be a suitable setting to recover disabilities in patients tested negative for COVID-19 discharged from hospital? A challenge for the future // International journal of biometeorology. 2020. № 10 (64). P. 1807–1809.

27. *McNeary L., Maltser S., Verduzco-Gutierrez M.* Navigating Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) in Physiatry: A CAN Report for Inpatient Rehabilitation Facilities // PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation. 2020. № 5 (12). P. 512–515.

28. *Mukaino M. [и др.].* Staying Active in Isolation: Telerehabilitation for Individuals With the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection // American journal of physical medicine & rehabilitation. 2020. № 6 (99). P. 478–479.

29. *Negrini S., Ferriero G., Kiekens C., Boldrini P.* Facing in real time the challenges of the COVID-19 epidemic for rehabilitation. Eur J Phys Rehabil Med. 2020 Jun;56(3):313-315. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06286-3. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32225137.

30. *Negrini S., Kiekens C., Bernetti A., Capecci M., Ceravolo M.G., Lavezzi S., Zampolini M., Boldrini P.* Telemedicine from research to practice during the pandemic. "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency. Eur J Phys Rehabil Med. 2020 Jun;56(3):327-330. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06331-5. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32329593.

31. *Palacios Cruz M., Santos E., Velázquez Cervantes M.A., León Juárez M.* COVID-19, a worldwide public health emergency. Rev Clin Esp (Barc). 2021 Jan;221(1):55-61. doi: 10.1016/j.rceng.2020.03.001. Epub 2020 Apr 21. PMID: 33998479; PMCID: PMC7173827.

32. *Pedersini P., Corbellini C., Villafañe J.H.* Italian Physical Therapists' Response to the Novel COVID-19 Emergency // Physical therapy. 2020. № 7 (100). P. 1049–1051.

33. *Percy E., Luc J.G.Y., Vervoort D., Hirji S., Ruel M., Coutinho T..* Post-Discharge Cardiac Care in the Era of Coronavirus 2019: How Should We Prepare? Can J Cardiol. 2020 Jun;36(6):956-960. doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.006. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32299750; PMCID: PMC7194869.

34. *Prada V. [и др.].* The suspected SARS-Cov-2 infection in a Charcot-Marie-Tooth patient undergoing postsurgical rehabilitation: the value of telerehabilitation for evaluation and continuing treatment // International journal of rehabilitation research. Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation. 2020. № 3 (43). P. 285–286.

35. *Roach A., Chikwe J., Catarino P., et al.* Lung Transplantation for Covid-19-Related Respiratory Failure in the United States. N Engl J Med 2022; 386:1187.

36. *Singh S.J., Baldwin M.M., Daynes E., Evans R.A., Greening N.J., Jenkins R.G., Lone N.I., McAuley H., Mehta P., Newman J., Novotny P., Smith D.J.F., Stanel S., Toshner M., Brightling C.E.* Respiratory sequelae of COVID-19: pulmonary and extrapulmonary origins, and approaches to clinical care and rehabilitation. Lancet Respir Med. 2023 Aug;11(8):709-725. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00159-5. Epub 2023 May 19. PMID: 37216955; PMCID: PMC10198676.

37. *Shanthanna H. [и др.].* Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: consensus recommendations from an international expert panel // Anaesthesia. 2020. № 7 (75). P. 935–944.

38. *Smith J.M. [и др.].* Home and Community-Based Physical Therapist Management of Adults With Post-Intensive Care Syndrome // Physical therapy. 2020. № 7 (100). P. 1062–1073.

39. *Solé G. [и др.].* Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network // Revue neurologique. 2020. № 6 (176). P. 507–515.

40. *Stam H.J., Stucki G., Bickenbach J.* Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action // Journal of rehabilitation medicine. 2020. № 4 (52), P.23-29.

41. *Thomas E., Gallagher R., Grace S.L.* Future-proofing cardiac rehabilitation: Transitioning services to telehealth during COVID-19 // European journal of preventive cardiology. 2021. № 7 (28). P. E35–E36.

42. *Thomas P., Baldwin C., Beach L., Bissett B., Boden I., Cruz S.M., Gosselink R., Granger C.L., Hodgson C., Holland A.E., Jones A.Y., Kho M.E., van der Lee L., Moses R., Ntoumenopoulos G., Parry S.M., Patman S.* Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting and beyond: an update to clinical practice recommendations. J Physiother. 2022 Jan;68(1):8-25. doi: 10.1016/j.jphys.2021.12.012. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34953756; PMCID: PMC8695547.

43. *Treger I., Lutsky Treger L., Friedman A.* Organization of acute patients' transfer to rehabilitation services during COVID-19 crisis // European journal of physical and rehabilitation medicine. 2020. № 3 (56). P. 366.

44. *Velavan T.P., Meyer C.G.* The COVID-19 epidemic // Tropical medicine & international health : TM & IH. 2020. № 3 (25). P. 278–280.

45. *Vigorito C., Faggiano P., Mureddu G. F.* COVID-19 pandemic: what consequences for cardiac rehabilitation? // Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace. 2020. № 1 (90). P. 205–206.

46. *Wainwright T.W., Low M. B*eyond acute care: Why collaborative self-management should be an essential part of rehabilitation pathways for COVID-19 patients // Journal of rehabilitation medicine. 2020. № 5 (52), P.101-105.

47. *Wang C. [и др.].* A novel coronavirus outbreak of global health concern // Lancet (London, England). 2020. № 10223 (395). P. 470–473.

48. *Wang D. [и др.].* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020. № 11 (323). P. 1061–1069.

49. White C., Connolly B., Rowland M.J. Rehabilitation after critical illness. BMJ. 2021 Apr 15;373:n910. doi: 10.1136/bmj.n910. PMID: 33858835.

50. *Yang F. [и др.].* [Pulmonary rehabilitation guidelines in the principle of 4S for patients infected with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)] // Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases. 2020. № 3 (43). P. 180–182.

51. *Yang X. [и др.].* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // The Lancet. Respiratory medicine. 2020. № 5 (8). P. 475–481.

52. Y*eo T.J., Wang Y.T.L., Low T.T.* Have a heart during the COVID-19 crisis: Making the case for cardiac rehabilitation in the face of an ongoing pandemic // European journal of preventive cardiology. 2020. № 9 (27). P. 903–905.

53. *Zhao H.M., Xie Y.X., Wang C.* Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019 // Chinese medical journal. 2020. № 13 (133). P. 1595–1602.

54. *Zhu S., Zhang L., Xie S., He H., Wei Q., Du C., Yang Y., Liu Z., He C., Gao Q., Yang L.* Reconfigure rehabilitation services during the Covid-19 pandemic: best practices from Southwest China. Disabil Rehabil. 2021 Jan;43(1):126-132. doi: 10.1080/09638288.2020.1853828. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33280457.

55. *Zha L., Xu X., Wang D., Qiao G., Zhuang W., Huang S.* Modified rehabilitation exercises for mild cases of COVID-19. Ann Palliat Med. 2020 Sep;9(5):3100-3106. doi: 10.21037/apm-20-753. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32787373.

56. *Zhao J., Cai Q., Jiang D., Wang L., He H., Chen S., Jia W., Zhang C.* The Impact of COVID-19 on SARSCoV-2-Negative Elderly Patients with Hip Fractures: A Single-Center Retrospective Study from Shanghai, China. Clin Interv Aging. 2022 Jul 1;17:991-999. doi: 10.2147/CIA.S374083. PMID: 35799949; PMCID: PMC9255716.

57. *Zhou S., Zhang A., Liao H., Liu Z., Yang F.* Pathological Interplay and Clinical Complications between COVID-19 and Cardiovascular Diseases: An Overview in 2023. Cardiology. 2024;149(1):60-70. doi: 10.1159/000533359. Epub 2023 Aug 16. PMID: 37586358; PMCID: PMC11251668.

58. *Zavaroni S., Tristano I., Casamenti V., Colonna V., Cereti M., Mamone M., Prencipe U., Sanzone F., Murgia M., Masala S., Beccacece A., Vetrano M., Vulpiani M.C., Bemporad J.* Ultrasound-based Neuropathy Diagnosis in COVID-19 Patients in Post-intensive Care Rehabilitation Settings: A Retrospective Observational Study. Arch Phys Med Rehabil. 2023 Aug;104(8):1236-1242. doi: 10.1016/j.apmr.2023.02.002. Epub 2023 Feb 26. PMID: 36854349; PMCID: PMC9968491.

59. *Zolfaghari M.A., Ghadiri Moghaddam F., Rajput S., Karimi A., Naghi Vishteh M., Mahmoodpoor A., Dolati S., Yousefi M.* SARS-CoV-2 vaccines: A double-edged sword throughout rapid evolution of COVID-19. Cell Biol Int. 2022

Dec;46(12):2009-2017. doi: 10.1002/cbin.11903. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36047303; PMCID: PMC9539123.

60. *Zangrillo A., Belletti A., Palumbo D., Calvi M.R., Guzzo F., Fominskiy E.V., Ortalda A., Nardelli P., Ripa M., Baiardo Redaelli M., Borghi G., Landoni G., D'Amico F., Marmiere M., Righetti B., Rocchi M., Saracino M., Tresoldi M., Dagna L., De Cobelli* F. COVID-BioB Study Group. One-Year Multidisciplinary Follow-Up of Patients With COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2022 May;36(5):1354-1363. doi: 10.1053/j.jvca.2021.11.032. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34973891; PMCID: PMC8626145.

Information about authors:

Aiym Bekezhan - PhD student on Public Health specialty, num.: 87024197428, e-mail: bekezhanovna95@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-0140-4897, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

Gulnara Shalgumbayeva - PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice of Semey city, num:+7 (705) 530-25-61, gulnar.shalgumbayeva@smu.edu.kz, http://orcid.org/0000-0003-3310-4490, Semey, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

Gaukhar Amantayeva[1], PhD, Lecturer at the Department of Public Health, num: +77007493193, e-mail: gauhar2101@mail.ru**,** https://orcid.org/0000-0002-8422-7936, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

Arailym Baurzhan[1], - PhD, Doctor on Center for Nuclear Medicine and Oncology, Semey, num:+77755378239, e-mail: Aiko_-_87@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0279-6607, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

Bagym Jobalayeva - PhD candidate, Lecturer at the Department of Public Health, num.:87025255628, e-mail: bagym.jobalayeva@smu.edu.kz, https://orcid.org/0000-0002-2145-2263, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

Zhanar Zhumanbayeva - PhD**,** Associate Professor, Nursing department, num: 87759803208, zhanar.zh_79@mail.ru, http://orcid.org/0000-0001-8941-862X, Semey, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

Altynay Dosbayeva - Nursing department, num: 87784123612, altin_vko@mail.ru, https: //orcid.org/ 0000-0002-0554-2680, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

Alua Sharapiyeva - PhD**,** Nursing department, num: 87784549954, alulya_2790@mail.ru, http://orcid.org/0000-0001-7325-398X, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

Corresponding author:

Aiym Bekezhanova - PhD student on Public Health specialty, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan. http://orcid.org/0000-0002-0140-4897,

Adress: Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Mukhamedkhanova street, 12

Email: bekezhanovna95@mail.ru

Phone: +7(702) 419 74 28

Получена: 28 Июня 2024 / Принята: 03 Августа 2024 / Опубликована online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.020

УДК 614.2:616-052

ДОЛГОСРОЧНЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Арайлым К. Турманбетова[1], https://orcid.org/0000- 0002-9798-3702

Маржан М. Лепесова[1], https://orcid.org/0000-0002-4912-4229

Гульназ С. Кайшибаева[1], https://orcid.org/0000-0002-3431-7300

[1] **Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы, Республика Казахстан.**

Резюме

Введение. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, 10-20% взрослых пациентов, перенесшие COVID-19, испытывают длительные симптомы, которые продолжаются с острого периода инфекции или проявляются спустя некоторое время после него. По данным разных авторов, от 1% до 70% пациентов, перенесших COVID-19, испытывают неврологические симптомы.

Цель: анализ литературных данных по вопросу долгосрочных неврологических симптомов COVID-19 у детей.

Стратегия поиска: Поиск литературы был проведен в базе MEDLINE/PUBMED для выявления работ, исследующих длительное течение COVID-19 у детей, с использованием следующих ключевых слов: «SARS-CoV-2» или «COVID-19» и «long COVID» или «post COVID» и «children» или «pediatric» и «nervoussystem» или «neurological». В результате поиска было найдено 2997 источника, из них 31 исследование подходили по критериям отбора.

Результаты и обсуждение. Наиболее частыми неврологическими симптомами, сообщаемыми у детей после острого периода COVID-19, были головные боли, выявляемые от 0,5% до 80% случаях. В основном они распространены среди детей старшего возраста и подростков. Вторым важным симптомом отмечено нарушение вкуса и обоняния с частотой от 0,3% до 84%. Нарушение когнитивных функций, таких как ухудшение памяти и трудности с концентрацией внимания, встречались до 48% случаях. До 33,3% детей имели нарушение сна. Помимо того регистрировались: миалгия, головокружение, судороги, тремор и тики. Единичными исследованиями сообщалось о таких симптомах, как спутанность сознания, дезориентация или сонливость, заикание, парестезия, шум в ушах, атаксия, нарушение мелкой моторики. Симптом «туман в голове», который часто описывается у взрослых, регистрировался лишь в двух педиатрических исследованиях. Также в одном исследовании сообщили о таком серьезном неврологическом симптоме как регресс развития.

Выводы.Долгосрочные неврологические симптомы у детей, перенесших COVID-19, не являются редкостью. Самыми частыми длительными неврологическими проявлениями у детей были головные боли, нарушение вкуса и обоняния, когнитивные дисфункции и нарушение сна. Отсутствие достаточного количества исследований, направленных на изучение длительных неврологических признаков у педиатрических пациентов, создает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Ключевые слова: *состояние после COVID-19, SARS-CoV-2, пост-COVID-19, неврологические симптомы, нервная система, дети.*

Abstract

LONG-TERM NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF COVID-19 IN CHILDREN: REVIEW

Arailym K. Turmanbetova[1], https://orcid.org/0000- 0002-9798-3702

Marzhan M. Lepesova[1], https://orcid.org/0000-0002-4912-4229

Gulnaz S. Kayshibaeva[1], https://orcid.org/0000-0002-3431-7300

[1] **Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.**

Introduction. According to the World Health Organization, 10-20% of adult patients who have had COVID-19 experience long-term symptoms that last from the acute period of infection or manifest themselves sometime after it. According to various authors, from 1% to 70% of patients who have undergone COVID-19 experience neurological symptoms.

Aim: analysis of literature data on the issue of long-term neurological symptoms of COVID-19 in children.

Search strategy: A literature search was conducted in the MEDLINE/PUBMED database to identify works investigating the long-term course of COVID-19 in children using the following keywords: "SARS-CoV-2" or "COVID-19" and "long COVID" or "post COVID" and "children" or "pediatric" and "nervous system" or "neurological". As a result of the search, 2,997 sources were found, of which 31 studies met the selection criteria.

Results and discussion. The most common neurological symptoms reported in children after the acute period of COVID-19 were headaches, detected in 0.5% to 80% of cases. They are mainly common among older children and adolescents. The second important symptom was a violation of taste and sense of smell with a frequency from 0.3% to 84%.

Cognitive impairment, such as memory impairment and difficulty concentrating, occurred in up to 48% of cases. Up to 33.3% of children had sleep disorders. In addition, myalgia, dizziness, seizures, tremors and tics were recorded. Isolated studies have reported symptoms such as confusion, disorientation or drowsiness, stuttering, paresthesia, tinnitus, ataxia, and impaired fine motor skills. The "fog in the head" symptom, which is often described in adults, has been recorded in only two pediatric studies. Also, one study reported such a serious neurological symptom as developmental regression.

Conclusions. Long-term neurological symptoms in children who have had COVID-19 are not uncommon. The most common long-term neurological manifestations in children were headaches, impaired taste and sense of smell, cognitive dysfunction and sleep disorders. The lack of a sufficient number of studies aimed at studying long-term neurological signs in pediatric patients creates the need for further study of this problem.

Keywords: *condition after COVID-19, SARS-CoV-2, post-COVID-19, neurological symptoms, nervous system, children.*

Түйіндеме

БАЛАЛАРДАҒЫ COVID-19-ДЫҢ ҰЗАҚ МЕРЗІМДІ НЕВРОЛОГИЯЛЫҚ КӨРІНІСТЕРІ: ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Арайлым К. Турманбетова[1], https://orcid.org/0000- 0002-9798-3702
Маржан М. Лепесова[1], https://orcid.org/0000-0002-4912-4229
Гульназ С. Кайшибаева[1], https://orcid.org/0000-0002-3431-7300

[1]**Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтері бойынша COVID-19 жұқтырған ересек пациенттердің 10-20% инфекцияның жедел кезеңінен басталып немесе одан біраз уақыттан кейін пайда болып ұзақ мерзім бойы жалғасатын белгілерді сезінеді. Әртүрлі авторлардың айтуынша COVID-19 жұқтырған науқастардың 1% -дан 70% -ға дейіні неврологиялық белгілерді сезінеді.

Мақсаты: балалардағы COVID-19 ұзақ мерзімді неврологиялық симптомдары мәселесі бойынша әдебиет деректерін талдау.

Іздеу стратегиясы: «SARS-CoV-2» немесе «COVID-19» және «long COVID» немесе «post COVID» және «children» немесе «pediatric» және «nervous system» немесе «neurological» кілт сөздерін пайдалана отырып, балалардағы COVID-19-дың ұзақ ағымын зерттейтін зерттеулерді анықтау үшін MEDLINE/PUBMED-те әдебиеттік іздеу жүргізілді. Іздестіру нәтижесінде 2997 дереккөз табылды. Оның ішінде 31 зерттеу іріктеу талаптарына сай болды.

Нәтижелер мен пікірталас. COVID-19-дың жедел кезеңінен кейін балаларда тіркелген ең жиі кездесетін неврологиялық симптом 0,5% - 80% жағдайда кездесетін бас ауруы болды. Олар негізінен ересек жастағы балалар мен жасөспірімдер арасында жиі кездеседі. Екінші маңызды симптом жиілігі 0,3%-дан 84%-ға дейін болатын дәм мен иістің бұзылуы болды. Жадтың бұзылуы және зейінді тұрақтандыру қиындықтары сияқты когнитивті функцияның бұзылуы 48% жағдайда орын алды. Балалардың 33,3%-ында ұйқының бұзылуы болды. Сонымен қатар, миалгия, бас айналу, құрысулар, тремор және тиктер тіркелді. Аздаған зерттеулер сананың шатасуы, бағдардың бұзылуы немесе ұйқышылдық, кекештену, парестезия, құлақтағы шуыл, атаксия және ұсақ моториканың бұзылуы сияқты белгілер туралы хабарлады. Ересектерде жиі сипатталатын симптом болып табылатын «ми тұманы» тек екі педиатриялық зерттеуде хабарланды. Сонымен қатар, бір зерттеу ауыр неврологиялық симптом болып табылатын дамудың регрессиясы жайлы хабарлады.

Қорытынды. COVID-19-ды басынана өткерген балалардың арасында ұзақ мерзімді неврологиялық симптомдар сирек емес. Балалардағы ең жиі кездесетін ұзақ мерзімді неврологиялық көріністер бас ауруы, дәм мен иістің бұзылуы, когнитивті дисфункция және ұйқының бұзылуы болды. Педиатриялық науқастарда ұзақ мерзімді неврологиялық белгілерді зерттейтін зерттеулердің жеткілікті болмауы бұл мәселені одан әрі зерттеу қажеттілігін тудырады.

Түйінді сөздер: *COVID-19-дан кейінгі жағдай, SARS-CoV-2, пост-COVID-19, неврологиялық белгілер, жүйке жүйесі, балалар.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөзүшін:

Турманбетова А.К., Лепесова М.М., Кайшибаева Г.С. Долгосрочные неврологические проявления COVID-19 у детей: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 162-176. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.020*

Turmanbetova A.K., Lepesova M.M., Kayshibaeva G.S. Long-term neurological manifestations of COVID-19 in children: review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024.Vol.26(4), pp. 162-176. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.020*

Турманбетова А.К., Лепесова М.М., Кайшибаева Г.С. Балалардағы COVID-19-дың ұзақ мерзімді неврологиялық көріністері: әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б.162-176. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.020*

Введение

Прошедшая пандемия COVID-19 вызвала значительную заболеваемость и смертность во всем мире. Согласно данным ВОЗ, на июнь 2024 года во всем мире зарегистрировано более 775 миллиона подтвержденных случаев заболевания и более семи миллионов летальных исходов [54]. Дети от 0 до 18 лет, зараженных вирусом SARS-CoV-2, составляют 2-6% всех зарегистрированных случаев[41, 49]. Учитывая, что у детей заболевание в основном протекает бессимптомно или в легкой форме [1, 31, 41, 47], эти цифры могут не в полной мере отражать действительное число детей, заразившихся SARS-CoV-2. Исследование, проведенное в США с описанием эпидемиологии острых инфекции дыхательных путей у детей, проанализировала положительную реакцию на респираторные патогены по результатам мультиплексной ПЦР в период с 2018 по 2023 год. По итогам этого исследования было выявлено, что за указанный период наиболее распространенной острой респираторной инфекцией у детей был риновирус/энтеровирус человека. Такая картина сохранялась и во время пандемии COVID-19. Тем не менее, многочисленные исследования доказывают то, что бремя SARS-CoV-2 оказалось более ощутимым [48] и COVID-19 является более тяжелым заболеванием по сравнению с сезонными острыми респираторными заболеваниями [6].

Важной проблемой COVID-19 является то, что многие пациенты испытывают длительные симптомы, которые продолжаются с острого периода инфекции или появляются спустя некоторое время после него. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 10-20% взрослых пациентов, переболевших COVID-19, имеют длительные симптомы [55]. Со временем стало ясно, что дети, также как и взрослые, испытывают схожие симптомы, которые могут влиять на их повседневную жизнь. По определению ВОЗ, состояние после COVID-19 у детей и подростков – это состояние, возникший у лиц с подтвержденной или вероятной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, при появлении симптомов продолжительностью не менее 2 месяцев, которые первоначально возникли в течение 3 месяцев после острого заболевания COVID-19 и обычно влияют на повседневную жизнь. Симптомы могут возникать впервые после первоначального выздоровления от COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания, также могут колебаться или рецидивировать с течением времени. В отличие от определения состояния после COVID-19 у взрослых, у детей выявление дополнительных диагнозов не исключает диагноз состояния после COVID-19 [56].

На сегодняшний день существуют несколько объяснений развития состояния после COVID-19. Есть такие объяснения механизма развития этого состояния, как активация противовирусного врожденного иммунитета и индукция интерферона [42], стойкая эндотелиопатией и повышение свертывания крови [15], сохраняющийся резервуар активного вируса [46] и наличие аутоантител, виремии, реактивация латентных вирусов во время первичного заражения SARS-CoV-2[45] у пациентов, имеющих длительные симптомы после COVID-19. Согласно данным британских ученых, иммунная дисрегуляция, вследствие нарушения Т-клеток, приводит к длительным симптомам после COVID-19 [25]. Наличие дизиммунии у пациентов после COVID-19 также сообщили польские ученые, которые обнаружили дисфункциональную истощенную / стареющую популяцию CD8+ у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Такие же изменения играют роль в различных заболеваниях или состояниях, связанных с хронической иммунной активацией, таких как, ВИЧ-инфекция, рак, внутриклеточные инфекции, хронические легочные заболевания и аутоиммунные заболевания. Это в свою очередь может объяснить развитие аутоиммунных заболевании после перенесенной коронавирусной инфекции, которые часто наблюдаются на практике [51]. Также одним из возможных патогенетических механизмов усталости при состоянии после COVID-19 рассматриваются митохондриальная дисфункция и окислительный стресс, которые являются одним из причин синдрома хронической усталости [52].

Распространенность состояния после COVID-19 у детей заметно варьируется в зависимости от исследования и составляет от 4% до 66% случаев [10, 27, 33, 44, 53, 57]. Но учитывая масштаб пандемии, мы должны понимать, что та малая доля случаев может оказать существенную нагрузку на здоровье подрастающего поколения и на здравоохранение. Многие исследования с включением контрольной группы, показывают, что стойкие симптомы более распространены у детей после заражения SARS-CoV-2 в сравнении с контрольной группой [8, 9, 32, 43]. Также в исследовании проведенном *Morand A. и др.* с использованием ПЭТ головного мозга у детей и взрослых, у детей с длительным COVID-19 были обнаружены похожие модели гипометаболизма [^{18}F]-ФДГ, что и у взрослых, которые не зависели от возраста и первоначальной тяжести инфекции [34]. Это в свою очередь может говорить о том, что количество педиатрических пациентов с состоянием после COVID-19 может быть гораздо больше, так как они в большинстве случаев не диагностируются ввиду преобладания у них бессимптомного и легкого течения заболевания и возрастных особенной формирования жалоб. К тому же неизвестно, какие могут быть последствия этого состояния для развивающегося мозга.

Основными симптомами состояние после COVID-19 у детей являются симптомы со стороны респираторной системы, нервной системы и желудочно-кишечного тракта [7, 26].

По данным разных авторов, доля неврологической симптоматики при состоянии после COVID-19 составляет от 1% до 70% [4, 17, 33, 35, 39]. Тем не менее, масштабы прошедшей пандемии означают, что даже небольшая часть этих эпизодов может привести к большому числу случаев.

Цель: анализ литературных данных по вопросу долгосрочных неврологических симптомов COVID-19 у детей.

Стратегия поиска. Был проведен поиск литературы в базе MEDLINE/PUBMED по теме длительного течения COVID-19 у детей. В приоритете рассматривали

оригинальные исследования. Мы включили обсервационные (поперечные и когортные) исследования, исследования «случай-контроль» и исследования среди взрослых с включением детей. Использовались следующие ключевые слова для поиска: «SARS-CoV-2» или «COVID-19» и «long COVID» или «post COVID» и «children». Фильтры использовались для включения детей и подростков в возрасте ≤ 18 лет и полнотекстных статей.

Критерии включения:

- обсервационные исследования (продольные и поперечные), в том числе включенные в рандомизированные контролируемые исследования с свободным доступом к полному тесту;
- исследования, проведенные среди детей до 18 лет или с включением этой категории участников;
- дети и подростки с документально подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 по клиническим, визуализирующим или лабораторным критериям с оценкой симптомов или последствий не менее чем через четыре недели после заражения, включая детей с бессимптомной или легкой симптоматической инфекцией.

В найденных исследованиях особое внимание было уделено неврологическим симптомам, имеющимся у участников.

Критерии исключения:

- исследования, проведенные среди участников старше 18 лет.
- исследования, не включающие наблюдение за пациентами после острого периода COVID-19, также исследования по вакцинации среди детей.

Всего было найдено 2997 источника. 57 источников были отобраны в соответствии с критериями включения. Сравнительный анализ был сделан по 31 исследованиям, подходящим по цели запроса. Из них 21 когортные исследования, 9 поперечные исследования, 1 серия случаев, которые были проведены в 18 странах.

Результаты анализа

Одно исследование было реализовано в рамках международного проекта Pediatric Emergency Research Network, в котором приняли участие 8 стран (Аргентина, Канада, Коста-Рика, Италия, Парагвай, Сингапур, Испания, США) и одно совместное исследование, проведенное в Великобритании и США. 13 исследований включали контрольные группы. В основном сбор данных проводился посредством онлайн (10 исследовании) и телефонного (7 исследовании) опроса. В 4 исследованиях провели личный опрос при посещении медицинских организации, одно исследование основывалось на родительских отчетах. Только в 8 исследованиях применяли клиническую оценку и в одном исследовании телефонный опрос совмещали с клинической оценкой (Таблица 1).

Один из первых сообщений о постковидном синдроме у детей было сделано ноябре 2020 года шведским ученым *Ludvigsson J.F.,* который сообщил, что длительные симптомы после острой коронавирусной инфекции, схожие с взрослыми, наблюдаются и у детей. Он привел данные 5 детей, у которых были длительные жалобы на утомляемость, одышку, тахикардию, головные боли, нарушение концентрации и внимания, мышечную боль и головокружение. Эти симптомы у детей сохранялись в течение 6-8 месяцев [28].

В проспективном когортном норвежском исследовании, включавшим 16 детей в возрасте от 0 до 15 лет (средний возраст 8 лет), стойкие длительные симптомы отмечались у 13%. У этих детей до 6 мес сохранялись нарушение обоняния и вкуса [12].

Более крупное поперечное исследование было проведено в Италии. *Buonsenso D. et al.* обследовали 129 детей от 0 до 14 лет (средний возраст 11 ± 4,4 года) и изучили разную степень тяжести острого заболевания, начиная от бессимптомного до тяжелого течения. Наиболее часто встречаемыми неврологическими симптомами были бессонница (18,6%), утомляемость (10,8%), мышечные боли (10,1%), а также трудности с концентрацией внимания (10,1%). Эти симптомы у детей сохранялись >60 дней после первоначального диагноза [18].

Этой же группой ученых было проведено исследование среди подростов 16-18 лет, которые провели опрос на онлайн-платформе среди детей Великобритании и США. Во время исследования оценивалось влияние длительного COVID-19 на психическое и физическое здоровье подростков. По его результатам большой процент подростков предъявляли неврологические жалобы. Наиболее распространенными неврологическими симптомами у подростков были головные боли (78,6%), мышечные боли (68,4%), необъяснимая раздражительность (51,4%), головокружение (48%). Кроме того отмечались такие симптомы, как тики (9,2%) и заикания (7,8%). У этих подростков персистирующие симптомы сохранялись в среднем 8,2 месяцев [17].

В шведском исследовании 55 детей, госпитализированными по поводу COVID-19, находились под наблюдением от 123 до 324 дней. У 12/55 (22%) детей были постоянные симптомы. Самым распространенным из них была усталость (8/12). У 4/12 пациентов в возрасте 4, 14, 15 и 16 лет были множественные тяжелые симптомы, такие как, усталость и головные боли или миалгии, когнитивные трудности [44].

Следующим, одним из крупных исследований, было исследование *I.M. Osmanov et al.,* в котором наблюдали за 518 детьми после выписки из стационара, куда они были госпитализированы с COVID-19. 126 (24,3%) из них сообщали о стойких симптомах. Усталость - 53, (10,7%), нарушение сна - 36 (6,9%) и сенсорные проблемы – 29 (5,6%) были самыми часто встречающимися признаками. Из них у 3% пациентов в долгосрочной перспективе наблюдались неврологические проблемы [35].

Согласно результатам другого исследования, проведенном британскими учеными с помощью мобильного приложения, у 4,4% (77/1734) детей с положительным анализом на вирус SARS-CoV-2 были длительные симптомы в течение 28 дней, а у 1,8% (25/1379) детей симптомы сохранялись до 56 дней. Средняя симптоматическая нагрузка составила 8 симптомов за все время наблюдения. Однако после 28 дня симптоматическая нагрузка снизилась до 2 симптомов.

Таблица 1.

Длительные неврологические симптомы, зарегистрированные у детей после COVID-19 / *Long-term neurological symptoms registered in children after COVID-19.*

Автор	Страна	Дизайн исследования	Метод сбора данных	Возраст (диапазон)	Число участников	Наличие контрольной группы	Продолжительность симптомов	Подтверждение диагноза	Выявленные неврологические симптомы
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Asadi-Pooya, 2021	Иран	поперечное исследование	телефонный опрос	12,3 года (6 до 17 лет)	58	-	3 мес	ПЦР	Трудности со сном (5%), мышечные боли (5%), головная боль (5%).
Ashkenazi-Hoffnung, 2021	Израиль	проспективное когортное	наблюдение	средний возраст 12 ± 5 лет	90	-	в среднем 112 дней (диапазон: 33–410)	ПЦР/ серология	Нарушения сна (30, 33,3%), парестезии (26, 28,9%), головную боль (26, 28,9%), аносмию-агевзию или паросмию/эуосмию (23, 25,6%), головокружение (17, 18,9%), ухудшение памяти (16, 17,8%), тремор (12, 13,3%), трудности с концентрацией внимания (8, 8,9%), тик обострение (2, 2,2%) и шум в ушах (1, 1,1%), регресс развития (2, 2,2%).
Baptista de Lima, 2023	Португалия	ретроспективное исследование	наблюдение	79 мес (0-18 лет)	137	-	12 мес	ПЦР	Через 4 недели: аносмия - 4,9%, нарушение сна - 2,8%, трудности с концентрацией внимания - 1,4%, дизгевзия - 1,4%. Через 12 недель: аносмия - 3%, дизгевзия - 1,5%, головная боль 1,5%, нарушения сна - 3,7%, трудности с концентрацией внимания - 2,2%. Через 24 недели: аносмия - 2,2%, дизгевзия - 1,5%, головная боль 0,7%, нарушения сна - 3,7%, трудности с концентрацией внимания - 0,7%.
Berg, 2022	Дания	поперечное исследование	онлайн-опрос	0 - 14 лет	10 997	33 016	> 8 нед. после инфицирования SARS-CoV-2	ПЦР	Головные боли 4-11 лет- 1,5% , 12-14 лет - 2,4%, проблемы с запоминанием или концентрацией внимания 4-11 лет - 0,9%, 12-14 лет - 2,2%.
Berg, 2022	Дания	поперечное исследование	онлайн-опрос	17,6 (16,5–18,6)	6630	21640	>8 недель и не менее 12 месяцев после диагностики COVID-19	ПЦР	В основной группе у 2,1% головная боль сохранялась до 12 мес.
Blankenburg, 2022	Германия	когортное исследование	анкета (лично)	средний возраст 15 лет	188	1365	нет данных	Серологический тест	Тяжелой степени трудности в концентрации внимания - 19 (10,7%), нарушение памяти - 12 (6.7%), головные боли - 19 (10,7%).
Bloise, 2022	Италия	поперечное исследование	телефонный опрос + прием	средний возраст 112,8 ± 21,9 месяцев	1423	-	87,49 ± 56,44 дня после постановки диагноза COVID-19	ПЦР	Трудности с концентрацией внимания и памятью (21,3%, n = 55), проблемы со сном-депрессия и другие нейропсихиатрические расстройства (17,8%, n = 46), головная боль (16,7%, n = 43), сохранение агевзии и аносмии (16,7%, n = 43).
Blomberg, 2021	Норвегия	проспективное когортное	личный опрос	8л (IQR 6-12)	16	-	6 мес	ПЦР/ серологический тест	Нарушение вкуса/обоняния - 13,2%.

Продолжение Таблицы №1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Borch, 2022	Дания	когортное исследование	онлайн-опрос	средний возраст детей 0–5 лет составил 2,7 года (положительный результат теста на SARS-CoV-2) и 2,8 года (контрольная группа), средний возраст детей 6–17 лет составил 12,0 лет (положительный результат теста на SARS-CoV-2) и 10,5 лет (контрольная группа).	15 041	15 080	> 4 нед. после инфицирования SARS-CoV-2	ПЦР	Потеря обоняния (до 29%) потеря вкуса (до 21%), головная боль (до 13%), трудности с концентрацией внимания (до 18%).
Bossley, 2022	Великобритания	проспективное когортное	телефонный опрос	средний возраст 6,7 года (11 дней–17 лет)	71	-	3-12 мес	ПЦР	Головные боли у 2/71 (3%), один пациент (1,4%) страдал аносмией.
Brackel, 2021	Нидерланды	поперечное исследование	наблюдение	средний возраст 13 лет (IQR: 9–15)	89	-	≥12 нед. после постановки диагноза COVID-19	ПЦР/ серол.тест/ клин.диагноз	45% - трудности с концентрацией внимания, 13% - нарушение памяти, 38% - головные боли, головокружение 3% , 2% - туман в голове.
Buonsenso, 2021	Италия	поперечное исследование	телефонный опрос/ амбулаторная оценка	5 лет (до 18 лет)	129	-	120 дней	ПЦР	Бессонница (18,6%), мышечные боли (10,1%), трудности с концентрацией внимания (10,1%), головная боль (10,1%).
Buonsenso, 2022	Великобритания, США	поперечное исследование	онлайн-опрос	10,3 (1–18 лет)	510	-	8,2 месяцев	ПЦР/ серологический тест/ клинический диагноз/ предположено (самоочет)	Головная боль (401 ребенок; 78,6% выборки), мышечные боли (349 детей; 68,4% выборки), необъяснимая раздражительность (262 ребенка; 51,4% выборки) и головокружение (245 детей; 48% выборки), тики (47 детей; 9,2% выборки), заикания (40 детей; 7,8%).
Calcaterra, 2024	Италия	проспективное когортное	телефонный опрос	медианный возраст - 1 год (IQR 5; диапазон 0–18)	167 пациентов, из них у 19 сохранялись длительные симптомы	-	до 12 мес	ПЦР	Нарушение сна 21,1% (4/19), головная боль 5,3% (1/19), когнитивные изменения 5,3% (1/19).

Продолжение таблицы №1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dun-Dery, 2023	Канада	проспективное когортное	личный опрос	средний возраст (IQR) - 2,0 (0,9–5,0) года	1192 (ПКС был 8 детей)	4371	12 мес	ПЦР	Через 12 мес неврологические симптомы отмечались у 1 из 8 пациентов [13%]. У одного пациента отмечалось учащение припадков, у одного рецидивирующая головная боль. От 0 до 8 лет: нарушение вкуса - 2/580 (0.3%), нарушение обоняния - 2/579 (0.3%) , нарушение сна - 38/580 (6.6%), приступы/судороги -3/580 (0.5%), обморок - 1/580 (0.2%), головокружение/ обморочное состояние - 4/580 (0.7%), головная боль 14/580 (2.4%), проблемы с равновесием 3/580 (0.5%), тремор/дрожь - 3/580 (0.5%), нарушение концентрации внимания - 3/580 (0.5%). от 8 до 18 лет: нарушение вкуса - 2/147 (1.4%), нарушение обоняния - 1/147 (0.7%) , нарушение сна - 12/147 (8.2%), приступы/судороги -1/147 (0.7%), обморок - 2/147 (1.4%), головокружение/обморочное состояние - 8/147 (5.4%), головная боль 15/147 (10.2%), тремор/дрожь - 1/147 (0.7), нарушение концентрации внимания - 11/147 (7.5%).
Fink, 2021	Бразилия	продольное наблюдательное	наблюдение	медиана 14.65 лет (8-18)	53	52	4,4 месяца (0,8–10,7)	ПЦР+ для исследуемой группы, ПЦР- и отрицательный анализа на антитела к SARS-CoV-2 для контрольной группы	Головная боль (19%), сильная рецидивирующая головная боль (9%), трудности с концентрацией внимания (4%).
Funk, 2022	в рамках исследования Pediatric Emergency Research Network (Аргентина, Канада, Коста-Рика, Италия, Парагвай, Сингапур, Испания и США)	проспективное когортное	телефонный опрос	медианный возраст 3 года (IQR, 0–10 лет)	1884	1701	90 дней	ПЦР	У 17 (0.9%) из 110 детей с ПКС были неврологические симптомы: нарушение обоняния/вкуса 9 (0.5%), головные боли 7 (0.4%), судороги 1 (0.1%) .
Garazzino, 2023	Италия	НД*	наблюдение	3,64 года (IQR: 0,5–10,34)	417	-	9,8 месяцев (диапазон 6–18 месяцев)	НД*	Неврологические изменения мелкой моторики, головокружение и проблемы с поддержанием равновесия у 8 детей, гемикрания у 2 детей.

Продолжение Таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ludvigsson, 2020	Швеция	серия случаев	родительский отчет	12 лет (9–15 лет)	5	-	6–8 месяцев	родительские отчеты	Головные боли, трудности с концентрацией внимания, мышечная слабость, головокружение - 4 пациента.
Mancino, 2023	Италия	проспективное когортное	наблюдение	медианный возраст 9,6 лет; диапазон: 0,1–18,6	697	-	90 дней	ПЦР/ быстрый тест на антиген	Через 30 дней 94 из 697 (13,5%) имели неврологические симптомы: аносмия (34/697; 4,9%), головная боль (32/697; 4,6%) и агевзия (17/697, 2,4%). Через 90 дней 47 из 697 (6,7%) имели неврологические симптомы: головная боль (19/697; 2,7%), аносмия (16/607; 2,3%) и отсутствие концентрации внимания (14/697; 2,0%).
Matteudi, 2021	Франция	когортное исследование	телефонный опрос	средний возраст 12,5 (IQR: 11-13)	137	-	до 10-13 мес после острой фазы	ПЦР	Трудности в обучении (8,0%) и головная боль (5,8%).
Miller, 2021	Англия и Уэльс	когортное исследование	онлайн-опрос	≤17 лет	1062	3970	33 дня (межквартильный размах 30–74)	ПЦР/ серология	Чуть больше 15% детей сообщили о стойких неврологических симптомах (когнитивные нарушения/«туман в голове» и головную боль).
Molteni, 2021	Великобритания	проспективное когортное	онлайн-опрос	5-17 лет	1734	1734	56 дней	ПЦР/ тест на антитела	LC28 - 77 детей (4,4%).Наиболее распространенными неврологическими симптомами у детей с LC28 были головная боль (60 детей [77,9%]), аносмия (60 детей [77,9%]). LC56 - 25 детей (1,8%). Наиболее распространенными неврологическими симптомами у детей с LC56 были аносмия (21 ребенок [84,0%]), головная боль (20 детей [80,0%]), 1 случай тика.
Osmanov, 2021	Россия	проспективное когортное	телефонный опрос	медиана возраста 10,4 (3–15,2) года	518	-	медиана 256 (223–271) дней	ПЦР	Нарушение сна (36, 6,9%) и сенсорные проблемы (29, 5,6%), неврологические проблемы 3% (14/465).
Radtke, 2021	Швейцария	продольное когортное	онлайн-опрос	медиана возраста серопозитивных детей - 11 лет, серонегативных детей - 12 лет	109	1246	6 мес	серологический тест	Трудности с концентрацией внимания (2/109 [2%]) и повышенная потребность во сне (2/109 [2%]).
Roge, 2021	Латвия	проспективное когортное	анкета (лично)	медианный возраст исследуемой группы - 10,0 лет [IQR, 5–14 лет; диапазон 1 месяц–18 лет], медианный возраст группы сравнения - 2 года (IQR, 1–6 лет; диапазон 1 месяц–17 лет)	236	142	73,5 дня (IQR 43–110 дней) в группе пациентов с COVID-19, 69 дней (IQR 58–84 дня) в группе сравнения	ПЦР/ ретроспективная сероконверсия	Раздражительность (24,3%) и изменения настроения (23,3%), головные боли (16,9%), аносмия/дизгевзия (12,3%).

Продолжение Таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Selvakumar, 2023	Норвегия	проспективное когортное	наблюдение	ПЦР+ - средний возраст 18,1 [3,7] года, контрольная группа – средний возраст 17,6 [3,3] года	382	85	6 мес	ПЦР для случая, серология для контрольной группы	Головные боли - 32,5%, когнитивные симптомы - 33-48,3%, нарушение обоняния - 23,9%, нарушение вкуса - 17,9%.
Stephenson, 2022	Англия	когортное исследование	онлайн-опрос	11–17 лет	3065	3739	4,9 недель (13,1-18,9) после тестирования	ПЦР	Через 3 мес - головная боль (23,2%), головокружение или предобморочное состояние (13,7%), потеря обоняния (13,5%), спутанность сознания, дезориентация или сонливость (6,5%), сильные мышечные боли (5,4%).
Sterky, 2021	Швеция	поперечное исследование	наблюдение	от 0 до 18 лет	55	-	медиана 219 дней, диапазон 123–324 дня	ПЦР	Когнитивные трудности у 3, изменение запаха/вкуса у 2, миалгия/головная боль у 4.
Trapani, 2022	Италия	когортное исследование	онлайн-опрос	от 0 до 16 лет	629 - амбула-торные, 60 – госпитали-зированные	-	от 2 до 9 мес	ПЦР	Амбулаторные пациенты - неврологические симптомы у 6,8%, у госпитализированных пациентов 11,7%.
Wang, 2024	Китай	поперечное исследование	онлайн-опрос	средний возраст 10,0 (IQR: 8,0–12,0) лет (диапазон 3–16 лет)	641	-	28 дней	ПЦР/серология	Когнитивная дисфункция (29,2%, 7/24), проблемы со сном (22,7%, 5/22), гипоосмия/гипогевзия (2,5%, 3/122).

Часто, выявляемыми неврологическими симптомами, которые испытывали эти 77 детей за всю их болезнь, были головная боль (60 детей [77,9%]) и аносмия (60 детей [77,9%]). Также 84 (14,3%) из 588 детей младшего возраста и 300 (26,2%) из 1146 детей старшего возраста жаловались на головокружение. Наиболее распространенными неврологическими симптомами у детей с длительными симптомами, сохраняющимися более 56 дней, были аносмия (21 ребенок [84,0%]) и головная боль (20 детей [80,0%]). Был 1 случай тиков. У нескольких детей (15 детей, 0,9%) в когорте с отрицательным результатом тестирования симптомы сохранялись, по крайней мере, 28 дней; однако у этих детей на протяжении всей болезни наблюдалось большее количество симптомов (9 симптомов, IQR 7·7-11·0 против 8, 6-9) и после 28-го дня (5 симптомов, IQR 1·5-6·5 против 2, 1-4), чем у детей с положительным результатом теста на SARS-CoV-2[33].

Roge I. и сооавторы провели когортное исследование с участием 236 педиатрических пациентов с COVID-19 и 142 пациента группы сравнения. Среднее время наблюдения с момента появления острых симптомов составило 73,5 дня (IQR; 43-110 дней) в группе пациентов с COVID-19 и 69 дней (IQR, 58-84 дня) в группе сравнения. Наиболее частыми симптомами среди пациентов с COVID-19 были постоянная усталость (25,2%), раздражительность (24,3%) и изменения настроения (23,3%), а также головные боли (16,9%), ринорея (16,1%), кашель (14,4%) и аносмия / дисгевзия (12,3%). Кроме того, у 105 (44,5%) пациентов с COVID наблюдались стойкие симптомы после 12-недельного периода наблюдения, при этом наиболее частыми были раздражительность (27,6%, N = 29), изменения настроения (26,7%, N = 28) и усталость (19,2%, N = 20) [38].

Исследование, проведенное *Radtke T. и соавторами,* выявило низкую распространенность симптомов связанных состоянием после COVID-19. В исследование были включены дети школьного возраста с серопозитивным и серонегативным результатом анализа на антитела к SARS-CoV-2. 4% серопозитивных детей и 2% серонегативных детей сообщили, по крайней мере, об 1 симптоме, продолжающемся более 12 недель. Наиболее часто встречающимися симптомами у серопозитивных были усталость (3%), трудности с концентрацией внимания (2%) и повышенная потребность во сне (2%) [37].

В исследований, проведенном *Ashkenazi-Hoffnung L. и др.* были выявлены такие неврологические симптомы как утомляемость (64, 71,1%), миалгия (41, 45,6%), парестезии (26, 28,9%), головная боль (26, 28,9%), аносмия-агевзия или паросмия/эуосмия (23, 25,6%), головокружение (17, 18,9%), нарушение памяти (16, 17,8%), тремор (12, 13,3 %), затруднение концентрации внимания (8, 8,9%), обострение тика (2, 2,2%), шум в ушах (1, 1,1%). Это исследование вызвал интерес тем, что у 2 детей (2,2%) был такой серьезный симптом, как регресс развития, который не имел других альтернативных объяснении [4].

Miller F. и др. провели онлайн-опрос 5032 детей домохозяйств Англии и Уэльса. Было обнаружено, что 2,6% детей и подростков (129/5,032 ребенка; 95% ДИ 2,1–3,0%) имели персистирующие симптомы и 4,1% (43/1062 ребенка; 95% ДИ 2,9–5,4%) из них были детей, у которых в анамнезе была инфекция SARS-CoV-2 до появления этих симптомов. Дети с инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе в 1,8 раза чаще сообщали о стойких симптомах по сравнению с детьми не имевших это заболевание в анамнезе. Средняя продолжительность стойких симптомов составила 33 дня. Факторами риска развития стойких симптомов они выделили подростковый возраст и хроническое заболевание в анамнезе. Чуть больше 15% детей сообщили о стойких неврологических симптомах, таких как когнитивные нарушения/«туман в голове» и головная боль [32].

Наблюдение в течение 6-18 месяцев (средняя продолжительность наблюдения 9,8 месяцев) итальянских ученых за 417 детьми, госпитализированных с COVID-19, выявило, что 8,4% детей имели хотя бы один симптом через 4 и 12 недель после заражения SARS-CoV-2 и 25 детей все еще имели симптомы через 6 месяцев после заражения. У 8 детей наблюдались такие неврологические признаки как нарушение мелкой моторики, головокружение и проблемы с равновесием, 2 детей жаловались на гемикранию [24].

Asadi-Pooya A.A.и др. при телефонном опросе детей после COVID-19 через 3 месяцев выявили, что 44,8% детей и подростков имели длительные симптомы после COVID-19. Из неврологических симптомов отмечались такие симптомы, как трудности со сном у трех (5%), мышечные боли (5%) и головная боль (5%). Также они обнаружили что, старший возраст, мышечные боли при поступлении и поступление в отделение интенсивной терапии были в значительной степени связаны с длительными симптомами после COVID [3].

Brackel C.L. и др. провели опрос врачей-педиатров, которые выявили 89 детей с подозрением на длительное состояние после COVID-19. Наиболее распрастраненными жалобами у детей были усталость и одышка (87% и 55% соотвественно). Помимо них дети предьявляли такие неврологические жалобы как трудности с концентрацией внимания (45%), нарушение памяти (13%), головные боли (38%), головокружение (3%) и туман в голове (2%) [16].

В исследовании *Fink T.T. и др.* 43% детей с лабораторно подтвержденным заболеванием предъявляли хотя бы одну жалобу при последующих визитах. Из них у 23% минимум один симптом сохранялся не менее 12 недель и у них был диагностирован длительный COVID-19. Из неврологических жалоб чаще всего отмечались головные боли (19%). Что примечательно, 9% исследуемых детей жаловались на сильную рецидивирующую головную боль. Также у небольшого числа пациентов наблюдались трудности с концентрацией внимания (4%) [22].

В когортном исследовании *Matteudi T. и др.* проведенном посредством телефонного опроса через 10-13 месяцев после острого заболевания у 16,8% были симптомы длительного COVID-19. Среди наиболее распространенных длительных симптомов COVID-19 были такие неврологические симптомы, как трудности в обучении (8,0%) и головная боль (5,8%) [30].

Одно из крупных исследований, проведенное британскими учеными *Molteni E. и др.,* было включено 1734 детей в исследуемую группу и 1734 в группу сравнения. Было сформированы две временные группы: дети с симптомами, сохраняющиеся 28 дней (LC28) и дети с симптомами, сохраняющиеся 56 дней (LC56). Так в группу LC28 вошли 77 детей (4,4%). Наиболее распространенными неврологическими симптомами у этих детей были головная боль (60 детей [77,9%]) и аносмия (60 детей [77,9%]). Доля детей с симптомами, сохраняющимися более 56 дней, составило 1,8% (25/1379). Наиболее распространенными неврологическими симптомами у детей с LC56 были аносмия (21 ребенок [84,0%]) и головная боль (20 детей [80,0%]). Также в этой группе был один случай ребенка с тиками. Что примечательно, в этом исследовании не было зарегистрировано нарушение внимания и концентрации, которые часто встречались в других исследованиях [33].

Более крупное национальное поперечное исследование под названием Long COVID Kids DK было проведено в Дании. В это исследование было включено 10997 детей в возрасте 0-14 лет и 6630 подростка 15-18 лет с положительным результатом теста на SARS-CoV-2. Также 33016 детей в возрасте 0-14 лет и 21640 подростка 15-18 лет были включены в группу контроля. Пациенты с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 в возрастных группах 0-3 года и 4-11 лет чаще сообщали о симптомах (40,0% и 38,1% соответственно), продолжающиеся более 2 месяцев, чем контрольная группа (27,3% и 33,7% соответственно). В группе пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 неврологические симптомы имели дети более старшего возраста. Головные боли у 1,5% детей 4-11 лет и у 2,4% детей 12-14 лет, проблемы с запоминанием или концентрацией внимания у 0,9% детей 4-11 лет и у 2,2% детей 12-14 лет сохранялись не менее 6 месяцев после острого заболевания. В возрастной группе 15-18 лет у 61,9% участников в группе случая был, по крайней мере, один симптом, продолжавшийся более 8 недель, по сравнению с 57,0% в контрольной группе. В группе случая 2,1% участников жаловались на головную боль и 3,3% на проблемы с запоминанием или концентрацией внимания. Эти симптомы у них сохранялись не менее 12 месяцев после острого заболевания [8, 9].

Blankenburg J. и др. провели исследование среди подростков с целью отличить длительные симптомы, связанные с инфекцией, от симптомов, связанных с пандемией. По результатам этого исследования у 10,7% серопозитивных подростков отмечались тяжелой степени трудности с концентрацией внимания, у 10,7% - головные боли и у 6,7% нарушение памяти. Они не обнаружили различий при сравнении зарегистрированных симптомов между серопозитивными и серонегативными учениками и сделали предположение, что длительные симптомы после COVID19 могут быть менее распространенным, чем считалось ранее и что симптомы длительного COVID-19 могут быть также связаны с режимом пандемии [10].

В исследовании *Bloise S. и др.* приняли участие 1423 детей, переболевших COVID-19. У 20% (*n* = 258) детей наблюдались персистирующие симптомы. У участников отмечались такие симптомы, как трудности с концентрацией внимания и памятью (21,3%, n = 55), головная боль (16,7%, n = 43), сохранение агевзии и аносмии (16,7%, n = 43), проблемы со сном-депрессия и другие нейропсихиатрические расстройства (17,8%, n = 46) [11].

В еще одном крупном датском исследовании, которое включало 15 041 детей в группе случая и 15080 детей в группе контроля в возрасте от 0 до 17 лет, в зависимости от возраста, у 12–51% детей с подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2, симптомы появились спустя > 4 недель после постановки диагноза инфекции SARS-CoV-2. В группе случая регистрировались такие неврологические симптомы, как потеря обоняния (до 29%), потеря вкуса (до 21%), головная боль (до 13%), трудности с концентрацией внимания (до 18%) [13].

В исследовании *BossleyS.J. и др.* было включено 71 госпитализированных детей и подростков. У 15% детей некоторые симптомы сохранялись более 4 недель после выписки. У 45% этих детей симптомы исчезли в течение первых 3 месяцев после острого заболевания. Из неврологических симптомов у детей наблюдались головные боли (2/71; 3%) и аносмия (1/71; 1,4%)[14].

Согласно результатам исследования *Funk A.L. и др.,* проведенном в рамках проекта Pediatric Emergency Research Network, 5,8% детей с 90-дневным наблюдением имели длительные симптомы после COVID-19. Неврологические признаки были менее распространены (0,9%), в частности, это были нарушение обоняния/вкуса (0,5%), головные боли (0,4%) и судороги (0,1%) [23].

Еще одно крупное исследование среди подростков 11-17 лет провели *Stephenson T. и др.,* которое включало контрольную группу. В результате телефонного опроса через 3 месяца после ПРЦ тестирования, 2038 (66,5%) участника с положительным тестом и 1993 (53,3%) участника, у которых тест оказался отрицательным, имели какие-либо симптомы. Наиболее распространенным неврологическим симптомом, среди подростков с положительным результатом ПЦР, была головная боль (23,2%), далее следовали головокружение или предобморочное состояние (13,7%), потеря обоняния (13,5%), спутанность сознания, дезориентация или сонливость (6,5%), сильные мышечные боли (5,4%) [43].

Trapani G. и др. включили в свое исследование как амбулаторных, так и госпитализированных пациентов, что дал возможность сравнивать долгосрочные проявления у разной категории пациентов. Согласно их результату, заболеваемость Long COVID-19 составила 24,3% у пациентов первичной медико-санитарной помощи и 58% у госпитализированных пациентов. Среди частых симптомов у амбулаторных пациентов были и неврологические симптомы, которые составили 6,8% среди всех сообщаемых симптомов. Госпитализированные пациенты в 11,7% случаях имели неврологические симптомы [49].

В исследовании *Baptistade Lima J. и др.* 17,6% исследуемой популяции имели длительную COVID-19. Были зарегистрированы такие неврологические признаки, как аносмия, дизгевзия, головная боли и трудности с концентрацией внимания. Через 4 недели после острого заболевания чаще отмечалась аносмия (4,9%), а через 12 и 24 недель из неврологических симптомов чаще встречалось нарушения сна (3,7% и 3,7% соответственно) [5].

Dun-Dery F. и др. провели опрос пациентов от 0 до 18 лет через 6 и 12 месяцев после острого периода COVID-19. Через 6 месяцев симптомы состояние после COVID-19 были обнаружены у 6 (0,52%) из 1152 детей с положительными тестами и у 4 (0,10%) из 3995 детей с отрицательными тестами. При 12-месячном наблюдении состоянию после COVID-19 соответствовали 8(0,67%) из 1192 детей с положительными тестами и 7(0,16%) из 4371 детей с отрицательными тестами. Наиболее часто встречаемыми неврологическими симптомами через 12 месяцев наблюдения, у детей от 0 до 8 лет с положительными тестами, были нарушение сна (38/580; 6,6%) и головная боль 2,4%, (14/580), а у детей от 8 до 18 лет чаще отмечались головная боль 10,2% (15/147), нарушение сна 8,2% (12/147), нарушение концентрации внимания 7,5% (11/147) и головокружение / обморочное состояние 5,4% (8/147) [21].

В другом исследовании, проведенном *Mancino E. и др.,* через 90 дней 12% (81/697) детей имели длительные симптомы COVID-19. Если более подробно рассмотреть неврологические симптомы, через 30 дней 13,5% (94/697) пациентов имели неврологические симптомы, это были аносмия 4,9% (34/697), головная боль 4,6% (32/697) и агевзия 2,4% (17/697). Через 90 дней неврологические жалобы имели 6,7% (47/697) пациентов. Наиболее распространенными из них были головная боль 2,7% (19/697), аносмия 2,3% (16/607) и отсутствие концентрации внимания 2,0% (14/697) [29].

По результатам исследования *Selvakumar J. и др.,* проведенном среди подростков и молодых людей, в их когорте точечная распространенность состояния после COVID-19 через 6 месяцев составила 48,5% в группе с положительным результатом на SARS-CoV-2 и 47,1% в контрольной группе. При осмотре через 6 месяцев головные боли отмечались у 32,5% пациентов, когнитивные симптомы от 33 до 48,3%, нарушение обоняния у 23,9%, нарушение вкуса у 17,9% пациентов [40].

В исследовании, поведенном *Calcaterra V. и др.,* 16,5% (19/115) пациентов, которые наблюдались в течении как минимум 6 месяцев после острого заболевания, сообщали по крайне мере об одном симптоме, связанным с длительным COVID-19, но чаще у них имелась комбинация нескольких симптомов. Они жаловались на нарушение сна (21,1%; 4/19), головную боль (5,3%; 1/19) и когнитивные изменения (5,3%; 1/19) [19].

Wang H. и др. сообщают, что 3,4% пациентов имели симптомы, продолжающиеся в течение 28 дней после острого периода заболевания составила 3,4%. Наиболее часто встречаемые неврологические симптомы в этот период были когнитивная дисфункция 29,2%, (7/24), проблемы со сном 22,7%, (5/22) и гипоосмия/гипогевзия 2,5%, (3/122) [50].

Обсуждение

Долгосрочные неврологические симптомы у пациентов, перенесших COVID-19, является немаловажной проблемой, которая оказывает влияние на их повседневную жизнь. Эти симптомы хорошо описаны у взрослых [2, 26, 36], но недостаточно изучены у детей. Наиболее частым неврологическим симптомом, сообщаемым у детей и подростов после острого периода COVID-19, являются головные боли [3–5, 8–11, 13, 14, 16–19, 21–23, 29, 30, 33, 40]. Частота головных болей варьирует в широких пределах, от 0,5 до 80%. В основном они распространены среди детей старшего возраста и подростков. Но также есть сообщения о сильных рецидивирующих головных болях у детей, которые требуют особого внимания и наблюдения [21, 22]. Вторым по частоте описываемым симптомом было нарушение вкуса и обоняния. Они встречались от 0,3 до 84% детей с состоянием после COVID-19 [4, 5, 11–14, 20, 21, 23, 29, 33, 35, 40, 43, 50]. Но все же, этот симптом менее распространен среди детей. Следующим по частоте являются нарушение когнитивных функции, такие как ухудшение памяти и трудности с концентрацией внимания, которые встречаются до 48% случаях [4, 5, 9–11, 13, 18, 19, 22, 29, 30, 37, 38, 50].

Blankenburg J. и др. сообщают о тяжелой степени трудности концентрации внимания у подростков. Но в итоге, учитывая отсутствие различий при сравнении зарегистрированных симптомов между серопозитивными и серонегативными учащимися, они сделали предположение, что нейропсихические симптомы, схожие с длительным COVID-19, также могут быть связаны с режимом пандемии [10]. Также в нескольких исследованиях у детей отмечалось нарушение сна (от 2,8% до 33,3%) [3–5, 11, 18, 19, 21, 35, 37, 50]. Но все же, оно реже встречается среди детей. Так, согласно систематическому обзору и метаанализу, проведенном *Lopez-Leon S. и др.,* нарушение сна у взрослых был одним из самых распространенных симптомов и сохранялся более 12 месяцев [26]. Помимо выше перечисленных неврологических симптомов у детей также встречались миалгия, головокружение, судороги, тремор и появление или ухудшение тиков. По поводу судорог, к сожалению, в статьях нет уточнения являлись ли эти приступы эпилептическими пароксизмами. Также были единичные исследования в которых регистрировались такие симптомы, как спутанность сознания, дезориентация или сонливость [43], заикание [17], парестезия, шум в ушах [4], атаксия, нарушение мелкой моторики [24]. Симптом «туман в голове» который часто описывается у взрослых регистрировались в двух педиатрических исследованиях [16, 32].

Большой интерес вызвал исследование *Ashkenazi-Hoffnung L. и др.,* которые сообщили о таком серьезном неврологическом симптоме как регресс развития [4]. К сожалению, в статье эти случаи не описаны детально. Но у основной части пациентов COVID-19 протекал в легкой форме, что исключает возможность параинфекционного поражения центральной нервной

системы во время острого периода, который проявился бы регрессом развития.

Выводы

Хотя пандемия COVID-19 официально объявлена завершенной, длительные проявления этой инфекции не теряют своей актуальности. Как видно из нашего обзора, долгосрочные неврологические симптомы у детей, перенесших COVID-19, не являются редкостью. Наиболее частыми неврологическими проявлениями у детей в постинфекционный период являются головные боли, нарушение вкуса и обоняния, когнитивные дисфункции и нарушение сна. Отсутствие достаточного количества исследований, направленных на изучение длительных неврологических признаков у педиатрических пациентов, создает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов.*

Вклад авторов: *Авторы имели равноценный вклад при написании данной статьи.*

Финансирование не заявлено. *Авторы подтверждают, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании.*

Литература:

1. *SankarJ., Dhochak, S. K. Kabra, Lodha R.* COVID-19 in Children: Clinical Approach and Management. The Indian Journal of Pediatrics. 2020. № 6 (87). С. 433–442.

2. *Alkodaymi M.S., Omrani O.A, Fawzy N.A., Shaar B.A., Almamlouk R.* Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. Clinical Microbiology and Infection. 2022. № 5 (28). С. 657–666.

3. *Asadi-Pooya A.A., Nemati H., Shahisavandi M., Akbari A., Emami A.* Long COVID in children and adolescents. World Journal of Pediatrics. 2021. № 5 (17). С. 495–499.

4. *Ashkenazi-Hoffnung L., Shmueli E., Ehrlich Sh., Ziv A., Bar-On O.* Long COVID in Children: Observations From a Designated Pediatric Clinic. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2021. № 12 (40). С. e509.

5. *Baptista de Lima J., Salazar L., Fernandes A., Teixeira C., Marques L.* Long COVID in Children and Adolescents: A Retrospective Study in a Pediatric Cohort. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2023. № 4 (42). С. e109.

6. *Beatty K., Hamilton V., Kavanagh P.M.* Just a bad flu? Tackling the “infodemic” in Ireland through a comparative analysis of hospitalised cases of COVID-19 and influenza. Public Health. 2021. (194). С. 19–24.

7. *Behnood S.A., Shafran R., Bennett S.D., Zhang A.X.D., O’Mahoney L.L.* Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. The Journal of Infection. 2022. № 2 (84). С. 158–170.

8. *Berg S.K., Nielsen S.D., Nygaard U., Bundgaard H., Palm P.* Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. The Lancet Child & Adolescent Health. 2022. № 4 (6). С. 240–248.

9. *Berg S.K., Palm P., Nygaard U., Bundgaard H., Petersen M.N. Schmidt* Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0–14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. The Lancet Child & Adolescent Health. 2022. № 9 (6). С. 614–623.

10. *Blankenburg J., Wekenborg M.K., Reichert J., Kirsten C., Kahre E.* Mental health of Adolescents in the Pandemic: Long-COVID19 or Long-Pandemic Syndrome? 2021. С. 2021. 257037. 05.11.21

11. *Bloise S., Isoldi S., Marcellino A., De Luca E., Dilillo A.* Clinical picture and long-term symptoms of SARS-CoV-2 infection in an Italian pediatric population. Italian Journal of Pediatrics. 2022. № 1 (48). С. 79.

12. *Blomberg B., Mohn K.G., Brokstad K.A., Zhou F., Linchausen D.W.* Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. Nature Medicine. 2021. № 9 (27). С. 1607–1613.

13. *Borch L., Holm M., Knudsen M. Ellermann-Eriksen S, Hagstroem S.* Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children — a nationwide cohort study. European Journal of Pediatrics. 2022. № 4 (181). С. 1597–1607.

14. *Bossley C.J., Kavaliunaite E., Harman K., Cook J., Ruiz G.* Post-acute COVID-19 outcomes in children requiring hospitalisation. Scientific Reports. 2022. № 1 (12). С. 8208.

15. *Boyarchuk O., Perestiuk V., Kosovska T., Volianska L.* Coagulation profile in hospitalized children with COVID-19: pediatric age dependency and its impact on long COVID development. Frontiers in Immunology. 2024. (15). С. 1363410.

16. B*rackel C.L.H., Lap C.R., Buddingh E.P, van Houten M.A., van der Sande L.J.* Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? Pediatric Pulmonology. 2021. № 8 (56). С. 2495–2502.

17. *Buonsenso D., Espuny Pujol F., Munblit D., Mcfarland S., Simpson F.* MEDICINE & PHARMACOLOGY. Clinical Characteristics, Activity Levels and Mental Health Problems in Children with Long COVID: A Survey of 510 Children. 2021.

18. *Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., Sinatti D., Ricchiuto A.* Preliminary evidence on long COVID in children. Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992). 2021. № 7 (110). С. 2208–2211.

19. *Calcaterra V., Tagi V.M., D’Auria E., Lai A., Zanelli S.* Long-term effects of SARS-CoV-2 infection in hospitalized children: findings from an Italian single-center study. Italian Journal of Pediatrics. 2024. № 1 (50). С. 27.

20. *Chang T., Wijeyekoon R., Keshavaraj A., Ranawaka U., Senanayake S.* Neurological disorders associated with COVID-19 in Sri Lanka. BMC neurology. 2023. № 1 (23). С. 351.

21. *Dun-Dery F., Xie J., Winston K., Burstein B., Gravel J.* Post–COVID-19 Condition in Children 6 and 12 Months After Infection. JAMA Network Open. 2023. № 12 (6). С. e2349613.

22. *Fink T.T., Marques H.H.S., Gualano B., Lindoso L., Bain V.* Persistent symptoms and decreased health-related quality of life after symptomatic pediatric COVID-19: A prospective study in a Latin American tertiary hospital. Clinics. 2021. (76). С. e3511.

23. *Funk A.L.,* Kuppermann N., Florin T.A., Tancredi D.J., Xie J. Post–COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. JAMA Network Open. 2022. № 7 (5). С. e2223253.

24. *Garazzino S., Denina M., Funiciello E., Ramenghi U., Fagioli F.* Long COVID-19/post-COVID condition in children: do we all speak the same language? Italian Journal of Pediatrics. 2023. № 1 (49). С. 12.

25. *Glynne P., Tahmasebi N., Gant V., Gupta R.* Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research. 2022. № 1 (70). С. 61–67.

26. *Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.* More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports. 2021. № 1 (11). С. 16144.

27. *Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo del Valle N, Perelman C, Sepulveda R.* Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses // Scientific Reports. 2022. № 1 (12). С. 9950.

28.*Ludvigsson J.F.* Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. ActaPaediatrica. 2021. № 3 (110). С. 914–921.

29. *Mancino E., Nenna R., Matera L., La Regina D.P., Petrarca L.* A Single Center Observational Study on Clinical Manifestations and Associated Factors of Pediatric Long COVID. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2023. № 18 (20). С. 6799.

30. *Matteudi T., Luciani L., Fabre A., Minodier P., Boucekine M.* Clinical characteristics of paediatric COVID-19 patients followed for up to 13 months. ActaPaediatrica (Oslo, Norway : 1992). 2021. № 12 (110). С. 3331–3333.

31. *Meena J., Yadav J., Saini L., Yadav A., Kumar J.* Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. Indian Pediatrics. 2020. № 9 (57). С. 820–826.

32. *Miller F., Nguyen V., Navaratnam A., Shrotri M., Kovar J.* Prevalence and Characteristics of Persistent Symptoms in Children During the COVID-19 Pandemic: Evidence From a Household Cohort Study in England and Wales. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2022. № 12 (41). С. 979–984.

33. *Molteni E., Sudre C.H., Canas L.S., Bhopal S.S., Hughes R.C.* Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. The Lancet Child & Adolescent Health. 2021. № 10 (5). С. 708–718.

34. *Morand A., Campion J., Lepine A., Bosdure E., Luciani L.* Similar patterns of [18F]-FDG brain PET hypometabolism in paediatric and adult patients with long COVID: a pediatrics case series. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2022. № 3 (49). С. 913–920.

35. *Osmanov I.M., Spiridonova E., Bobkova P., Gamirova A., Shikhaleva A.* Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study // European Respiratory Journal. 2022. № 2 (59), 75-89.

36. *Premraj L., Kannapadi N., Briggs J., Seal S.M., Battaglini D.* Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. Journal of the Neurological Sciences. 2022. (434). С. 120162.

37. *Radtke T., Ulyte A., Puhan M.A., Kriemler S.* Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. JAMA. 2021. № 9 (326). С. 869–871.

38. *Roge I., Smane L., Kivite-Urtane A., Pucuka Z., Racko I.* Comparison of Persistent Symptoms After COVID-19 and Other Non-SARS-CoV-2 Infections in Children. Frontiers in Pediatrics. 2021. (9). С. 752385.

39. *Say D., McNab S., Wurzel D., Steer A., Tosif S.* Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. The Lancet Child & Adolescent Health. 2021. № 6 (5). С. e22–e23.

40. *Selvakumar J., Havdal L.B., Drevvatne M., Brodwall E.M., Lund Berven L.* Prevalence and Characteristics Associated With Post–COVID-19 Condition AmongNonhospitalized Adolescents and Young Adults. JAMA Network Open. 2023. № 3 (6). С. e235763.

41. *Siebach M.K., Piedimonte G., Ley S.H.* COVID-19 in childhood: Transmission, clinical presentation, complications and risk factors. Pediatric Pulmonology. 2021. № 6 (56). С. 1342–1356.

42. *Sommen S.L., Zhao Z., Segtnan S., Stiansen-Sonerud T., Selvakumar J.* Bulk RNA sequencing for analysis of post COVID-19 condition in adolescents and young adults. Journal of Translational Medicine. 2024. № 1 (22). С. 312.

43. *Stephenson T, Pinto Pereira S, Shafran R, de Stavola B, Rojas N.* Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLoCk): a national matched cohort study // The Lancet. Child & Adolescent Health. 2022. № 4 (6). С. 230–239.

44. *Sterky E., Olsson-Åkefeldt S., Hertting O., Herlenius E., Alfven T.* Persistent symptoms in Swedish children after hospitalisation due to COVID-19. ActaPaediatrica. 2021. № 9 (110). С. 2578–2580.

45. *Su Y., Yuan D., Chen D.G., Wang K., Choi J.* Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. Cell. 2022. № 5 (185). С. 881-895.e20.

46. *Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z., Yu X.G., Alter G.* Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. Clinical Infectious Diseases. 2023. № 3 (76). С. e487–e490.

47. *Swann O.V., Swann K.A., Turtle L., Pollock L., Fairfield C.* Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. BMJ (Clinical research ed.). 2020. (370). С. m3249.

48. *Timbrook T.T., Glancey M., Noble B., Heins Z., Hommel B.* The epidemiology of pediatric outpatient acute respiratory tract infections in the US: a multi-facility analysis of multiplex PCR testing from 2018 to 2023. Microbiology Spectrum. № 1 (12).С. e03423-23.

49. *Trapani G., Verlato G., Bertino E., Maiocco G., Vesentini R.* Long COVID-19 inchildren: anItalian cohort study // Italian Journal of Pediatrics. 2022. № 1 (48). С. 83.

50. *Wang H., Lu F., Ni X., Luo R., Chen L.* Acute and persistent symptoms of COVID-19 infection in school-aged children: a retrospective study from China. BMC Public Health. 2024. № 1 (24). С. 344.

51. *Wiech M., Chroscicki P., Swatler J., Stepnik D., De Biasi S. R*emodeling of T Cell Dynamics During Long COVID Is Dependent on Severity of SARS-CoV-2 Infection. Frontiers in Immunology. 2022. (13). P.96-115

52. *Wood E., Hall K.H., Tate W.* Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 'long-haulers'? Chronic Diseases and Translational Medicine. 2021. № 1 (7). С. 14–26.

53. *Zimmermann P., Pittet L.F., Curtis N.* How Common is Long COVID in Children and Adolescents? The Pediatric Infectious Disease Journal. 2021. № 12 (40). С. e482–e487.

54. COVID-19 Epidemiological Update - 27 October 2023 [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-16-June-2024 (дата обращения: 25.06.2024).

55. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition (дата обращения: 06.02.2024).

56. Post COVID-19 Condition: Children and Young Persons [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/08/17/-default-calendar/post-covid-19-condition--children-and-young-persons (дата обращения: 06.02.2024).

57. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? - Brackel - 2021 - Pediatric Pulmonology - Wiley Online Library [Электронный ресурс]. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.25521 (дата обращения: 05.11.2023).

Контактная информация:

Турманбетова Арайлым Косаналиевна – докторант кафедры неврологии НУО «Казахстанско-Российского медицинского университета», 050004, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Абылай хана 51/53; E-mail: arailym.lmn@gmail.com; Телефон: +7 707 134 77 07.

Лепесова Маржан Махмутовна – д.м.н. профессор, заведующая кафедрой неврологии НУО «Казахстанско-Российского медицинского университета», 050004, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Абылай хана 51/53; E-mail: mar.izzhan@mail.ru; Телефон: +7 701 733 58 01.

Кайшибаева Гульназ Смагуловна – к.м.н. профессор, заведующая кафедрой неврологии НУО «Казахстанско-Российского медицинского университета», 050004, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Абылай хана 51/53; E-mail: gulnaz63@mail.ru; Телефон: +7 705 325 37 73.

Автор - корреспондент:

Турманбетова Арайлым Косаналиевна – докторант кафедры неврологии НУО «Казахстанско-Российского медицинского университета».

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050004, г. Алматы, пр. Абылай хана 51/53 010000, г. Астана, пр. Абая 47/А.

E-mail: arailym.lmn@gmail.com

Телефон: +7 707 134 77 07

Received: 27 February 2024 / Accepted: 03 August 2024 / Published online: 30 August 2024
DOI 10.34689/SH.2024.26.4.021
UDC 578.52:616.74-018.38-089.843

GENETIC BIOMARKERS OF ACUTE GRAFT REJECTION AFTER HEART TRANSPLANTATION

Mirgul Bayanova[1], https://orcid.org/0000-0002-6167-5357
Aliya Askerbekova[1], https://orcid.org/0009-0005-3213-7073
Lyazzat Nazarova[1], https://orcid.org/0000-0002-3325-5240
Aizhan Abdikadirova[1], https://orcid.org/0000-0002-1951-2837
Malika Sapargaliyeva[1], https://orcid.org/0000-0002-0172-353X
Dias Malik[1], https://orcid.org/0009-0008-3542-1960
Gulzhan Myrzakhmetova[1], https://orcid.org/0000-0001-8325-1267
Yuriy Pya[1], https://orcid.org/0000-0001-7249-0510
Aidos Bolatov[2], https://orcid.org/0000-0002-5390-4623

[1] **«University Medical Center» CF, Astana, Republic of Kazakhstan;**
[2] **Shenzhen University Medical School, Shenzhen University, Shenzhen, China.**

Abstract

Heart transplantation (HT) is the standard of care for end-stage heart failure refractory to medical therapy. Patients after heart transplantation are at risk of developing various complications during their follow-up. Common complications include early allograft failure, acute graft rejection (AGR), coronary allograft vasculopathy (CAV), renal failure, infections, and cancer. Causes for secondary graft dysfunction need to be considered beyond the first week. Nowadays, histological stratification of acute rejection (AR) on endomyocardial biopsy plus histopathology (EMBx) is the standard method for diagnosing acute rejection, assessing its severity, and the response to therapy. Unfortunately, this method is invasive and has some limitations. In addition to that, acute rejection has two phenotypes, acute cellular rejection (ACR) and antibody-mediated rejection (AMR), which challenges the histopathologic diagnosis. Secondary non-genetic methods for monitoring cardiac rejection may include echocardiography, cardiac MRI, troponin, and other methods. A reliable non-invasive marker to detect acute rejection prior to the development of graft dysfunction would possibly result in better outcomes for those patients who develop allograft rejection. In the current review, we collect recent data about genetic non-invasive biomarkers including donor derived cell free DNA, DNA-methylation, RNAs Gene expression profiling (messenger RNA) and micro-RNA. cfDNA methylation analysis can help to distinguish different types of acute rejection. The fraction of cfDNA from the donor decreases rapidly post-transplantation, and increase only in case of acute rejection or myocardial injury. In summary, genetic non-invasive methods have a pivotal role in the assessing and monitoring cardiac allograft rejection. Review article established that DNA-based non-invasive tools minimize the risks of invasive procedures. It is a safe, convenient, and precise method for diagnosing heart failure after cardiac transplantation.

Keywords: *heart transplantation, acute graft rejection, genetic biomarkers, donor derived cell free DNA, cost-effectiveness*

Резюме

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Миргуль Ф. Баянова[1], https://orcid.org/0000-0002-6167-5357
Алия Т. Аскербекова[1], https://orcid.org/0009-0005-3213-7073
Ляззат К. Назарова[1], https://orcid.org/0000-0002-3325-5240
Айжан Б. Абдикадирова[1], https://orcid.org/0000-0002-1951-2837
Малика Е. Сапаргалиева[1], https://orcid.org/0000-0002-0172-353X
Диас Б. Малик[1], https://orcid.org/0009-0008-3542-1960
Гульжан Ш. Мырзахметова[1], https://orcid.org/0000-0001-8325-1267
Юрий В. Пя[1], https://orcid.org/0000-0001-7249-0510
Айдос К. Болатов[2], https://orcid.org/0000-0002-5390-4623

[1] **КФ «University Medical Center», г. Астана, Республика Казахстан;**
[2] **Медицинская школа Шэньчжэньского университета, Шэньчжэньский университет, г. Шэньчжэнь, Китай.**

Трансплантация сердца является стандартом лечения терминальной сердечной недостаточности, резистентной к медикаментозной терапии. Пациенты после трансплантации сердца подвергаются риску развития различных осложнений во время наблюдения. Распространенные осложнения включают раннюю недостаточность аллотрансплантата, острое отторжение трансплантата, коронарную васкулопатию аллотрансплантата, почечную недостаточность, инфекции и рак. Причины вторичной дисфункции трансплантата необходимо учитывать после первой недели трансплантации. На сегодняшний день, гистологическая стратификация острого отторжения при помощи эндомиокардиальной биопсии с гистопатологией является стандартным методом диагностики острого отторжения, оценки его тяжести и ответа на терапию. К сожалению, этот метод инвазивный и имеет некоторые ограничения. В дополнение к этому острое отторжение имеет два фенотипа: острое клеточное отторжение и антитело-опосредованное отторжение, что затрудняет постановку гистопатологического диагноза. Вторичные негенетические методы мониторинга сердечного отторжения могут включать эхокардиографию, МРТ сердца, тропонин и другие методы. Надежный неинвазивный маркер для выявления острого отторжения до развития дисфункции трансплантата, возможно, приведет к лучшим результатам для тех пациентов, у которых есть вероятность развития отторжения аллотрансплантата. В нашем обзоре мы собрали последние данные о генетических неинвазивных биомаркерах, включая внеклеточную ДНК донорского происхождения, метилирование ДНК, профилирование экспрессии генов РНК (матричная РНК) и микро-РНК. Анализ метилирования внеклеточной ДНК может помочь различить различные типы острого отторжения. Метод микро-РНК может сыграть важную роль в будущем как цель разработки иммунодепрессантов. В основе анализа внеклеточной ДНК донорского происхождения лежит обнаружение однонуклеотидных полиморфизмов, отличающих ДНК донора от ДНК реципиента. Фракция внеклеточной ДНК донора быстро снижается после трансплантации и увеличивается только в случае острого отторжения или повреждения миокарда. Таким образом, генетические неинвазивные методы играют ключевую роль в оценке и мониторинге отторжения сердечного аллотрансплантата. Анализ статей установил, что неинвазивные методы на основе ДНК минимизируют риски инвазивных процедур. Это безопасный, удобный и точный метод диагностики сердечной недостаточности после трансплантации сердца.

Ключевые слова: *трансплантация сердца, острое отторжение трансплантата, генетические биомаркеры, внеклеточная ДНК донорского происхождения, экономическая эффективность*

Түйіндеме

ЖҮРЕК ТРАНСПЛАНТАЦИЯСЫНАН КЕЙІН ПАЙДА БОЛАТЫН ТРАНСПЛАНТАТТЫҢ ЖЕДЕЛ ҚАБЫЛДАНБАУЫНЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ БИОМАРКЕРЛЕРІ

Миргуль Ф. Баянова[1], https://orcid.org/0000-0002-6167-5357
Әлия Т. Әскербекова[1], https://orcid.org/0009-0005-3213-7073
Ляззат К. Назарова[1], https://orcid.org/0000-0002-3325-5240
Айжан Б. Әбдикадирова[1], https://orcid.org/0000-0002-1951-2837
Малика Е. Сапаргалиева[1], https://orcid.org/0000-0002-0172-353X
Диас Б. Малик[1], https://orcid.org/0009-0008-3542-1960
Гульжан Ш. Мырзахметова[1], https://orcid.org/0000-0001-8325-1267
Юрий В. Пя[1], https://orcid.org/0000-0001-7249-0510
Айдос К. Болатов[2], https://orcid.org/0000-0002-5390-4623

[1] **"University Medical Center" Корпоративтік Қоры, Астана қ., Қазақстан Республикасы.**
[2] **Шэньчжэнь университетінің медициналық мектебі, Шэньчжэнь университеті, Шэньчжэнь қ., Қытай.**

Жүрек трансплантациясы медициналық терапияға жауап бермейтін жүрек жеткіліксіздігінің соңғы сатысына арналған стандартты көмек болып табылады. Жүрек трансплантациясынан кейінгі науқастар бақылау кезінде әртүрлі асқынулардың даму қаупіне ұшырайды. Жиі кездесетін асқынуларға ерте аллотрансплантаттың жетіспеуі, трансплантаттың жедел қабылданбауы, коронарлық аллотрансплантат васкулопатиясы, бүйрек жеткіліксіздігі, инфекциялар және қатерлі ісік жатады. Трансплантацияның бірінші аптасынан кейін қайтадан трансплантат дисфункциясының себептерін қарастыру қажет. Қазіргі таңда, эндомиокард биопсиясы және гистопатология арқылы жасалған гистологиялық стратификация жедел қабылданбаудың диагностикасының, оның ауырлығын және терапияға жауапты бағалаудың стандартты әдісі болып табылады. Өкінішке орай, бұл әдіс инвазивті және кейбір шектеулері бар. Бұған қоса, жедел қабылдамаудың екі фенотипі бар, жедел жасушалық қабылдамау және антидене арқылы бас тарту, бұл гистологиялық диагнозды қиындатады. Жүректің қабылданбауын бақылайтын екінші реттегі генетикалық емес әдістеріне эхокардиография, жүрек магнитті-резонанс томография, тропонин және басқа әдістер кіруі мүмкін. Сондықтан трансплантат дисфункциясы дамуынан бұрын жедел қабылдамауды анықтауға арналған сенімді инвазивті емес маркер аллотрансплантат қабылданбауы дамуы мүмкін науқастар үшін жақсы нәтижелерге әкелуі мүмкін. Біздің шолуда біз генетикалық инвазивті емес биомаркерлер туралы соңғы

деректерді жинадық, соның ішінде донордан алынған жасушасыз ДНҚ, ДНҚ-метилдену, РНҚ гендік экспрессия профилін жасау (ақпараттық РНҚ) және микро-РНҚ. Жасушасыз ДНҚ метилдену талдауы жедел бас тартудың әртүрлі түрлерін ажыратуға көмектеседі. Микро-РНҚ әдісі болашақта иммуносупрессантты препараттарды әзірлеу мақсаты ретінде маңызды рөл атқаруы әбден мүмкін. Донордан алынған жасушасыз ДНҚ талдауының мағынасы донорды реципиент ДНҚ-сынан ажырататын жалғыз нуклеотидті полиморфизмдерді анықтауға негізделген. Ал донордан алынған жасушасыз ДНҚ фракциясы трансплантациядан кейін тез төмендейді және олар жедел қабылданбау немесе миокард зақымдануы жағдайында ғана жоғарылайды. Қорытындылай келе, генетикалық инвазивті емес әдістер жүрек аллотрансплантатының қабылданбауын бағалауда және бақылауда шешуші рөл атқарады. Шолу мақаласы ДНҚ негізіндегі инвазивті емес құралдар инвазивті процедуралардың тәуекелдерін азайтатынын көрсетті. Бұл жүрек трансплантациясынан кейін жүрек жеткіліксіздігін диагностикалаудың қауіпсіз, ыңғайлы және дәл әдісі.

Түйінді сөздер: *жүрек трансплантациясы, трансплантаттың жедел қабылданбауы, генетикалық биомаркерлер, донордан алынған жасушасыз ДНҚ, экономикалық тиімділік*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Bayanova M., Askerbekova A., Nazarova L., Abdikadirova A., Sapargaliyeva M., Malik D., Myrzakhmetova G., Pya Yu., Bolatov A. Genetic biomarkers of acute graft rejection after heart transplantation // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 177-189. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.021*

Баянова М.Ф., Аскербекова А.Т., Назарова Л.К., Абдикадирова А.Б., Сапаргалиева М.Е., Малик Д.Б., Мырзахметова Г.Ш., Пя Ю.В., Болатов А.К. Генетические биомаркеры острого отторжения трансплантата после трансплантации сердца // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 177-189. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.021*

Баянова М.Ф., Әскербекова Ә.Т., Назарова Л.К., Әбдикадирова А.Б., Сапаргалиева М.Е., Малик Д.Б., Мырзахметова Г.Ш., Пя Ю.В., Болатов А.К. Жүрек трансплантациясынан кейін пайда болатын трансплантаттың жедел қабылданбауының генетикалық биомаркерлері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 177-189. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.021*

Introduction

Heart transplantation has profoundly impacted the management of end-stage heart disease, offering renewed life to patients with otherwise limited treatment options. The journey began with the world's first successful human heart transplant by Dr. Christiaan Barnard in 1967, a monumental event that paved the way for the procedure's future developments [4,8,34]. In Kazakhstan, for the first time, a heart transplant was performed on August 8, 2012 [26]. Heart transplantation (HT) has become an established therapy for patients with heart failure (HF), representing the gold-standard treatment for end-stage HF [30]. Thus, in Kazakhstan, the prevalence of HF dramatically increased from 4393 to 22,088 people per million population during the 2014-2021 years [65]. It is worth noting that age-standardized CVD mortality rates among countries in Central Asia ranged from 331.8 to 542.3 per 100,000 in 2022. Of the 21 regions, Central Asia ranked 4th in 1990 and 2nd in 2022 for age-standardized CVD mortality, and 1st in CVD age-standardized prevalence in 2022. Moreover, epidemiologically, it addresses the high burden of cardiomyopathies and ischemic heart disease prevalent in the region [40,64].

Due to limited donor supply, a decline in the number of HTs was observed between the 1990s and early 2000s; however, in recent years, the number of HT patients has increased, and about 5500 HTs have been performed annually worldwide in recent years [39]. Since then, advancements in surgical techniques and immunosuppressive therapy have significantly improved patient outcomes. The introduction of drugs like cyclosporine has been pivotal in reducing graft rejection and enhancing survival rates. The median lifespan following adult heart transplants conducted from 2002 to 2009 is approximately 12.5 years, with an extension to about 14.8 years among those who survive the first year after transplantation [30]. Advances in immunosuppression and patient management have led to significant improvements in survival, with one-year post-transplant survival rates now exceeding 80%, and substantial increases in longer-term survival [37,51]. Survival rates within the first year after a heart transplant and overall longevity differ based on the initial diagnosis. For example, individuals receiving transplants due to nonischemic and ischemic cardiomyopathies exhibit the highest survival rates after one year, whereas those undergoing retransplantation show the lowest. As expected, older recipients tend to have shorter long-term survival rates, and older donor ages correlate with increased mortality rates shortly after transplantation. Moreover, female recipients have consistently demonstrated longer median survival compared to male recipients, with women averaging 12.2 years and men 11.4 years [30]. Currently, the one-year survival rate approximates 90%, the five-year survival reaches around 70%, yet the 20-year survival drops to about 20% [2].

HT has significantly advanced, yet it is associated with various complications that can affect the outcomes and quality of life post-surgery. HT patients are at risk of developing various complications during their follow-up. Common complications include early allograft failure, acute graft rejection (AGR), CAV, renal failure, infections, and cancer [2]. The most immediate surgical issues post-transplant can include primary graft failure and complications from the surgical procedure itself. Acute kidney injury is a notable complication, particularly affecting those undergoing more extensive surgeries such as valve replacements or aortic surgeries. This can significantly impact in-hospital mortality and long-term outcomes [21]. Graft rejection remains a primary concern, with both acute and chronic forms. Acute cellular rejection, which is more

common in the first six months post-transplant, involves T cell-mediated attacks against the donor heart. Chronic rejection, often manifested as cardiac allograft vasculopathy, involves the slow narrowing of the heart's arteries, which can lead to heart failure or arrhythmias [9]. CAV is a leading cause of long-term graft dysfunction and graft loss after heart transplantation. While CAV pathogenesis is complex, and involves both alloimmune and nonimmune processes, it is apparent that both donor and recipient risk factors predispose to CAV development [31].

Recent advancements in the field of HT include the development of new immunosuppressive agents that show promise in reducing the incidence of acute rejection and improving overall graft survival. Additionally, techniques in donor heart preservation and novel monitoring methods for rejection [9]. Therefore, it is crucial to establish an effective follow-up protocol for HT patients' right from the early post-transplant stages [45].

Aim of the review: To study international experience in conducting new genetic non-invasive diagnostic markers of acute graft rejection after heart transplantation and determine the most effective ones**.**

Search Strategy.

To ensure a comprehensive review of the literature on non-invasive genetic diagnostic markers of acute graft rejection after heart transplantation, we conducted systematic searches in the following databases: PubMed, Google Scholar, Web of Science, and Scopus. The search was performed from the inception of each database up to June 2024. This extensive search ensured the inclusion of the most recent studies relevant to our topic. We utilized a combination of keywords and Medical Subject Headings (MeSH) terms to maximize the search sensitivity. The primary search terms included: "Heart transplantation", "Acute graft rejection", "Non-invasive diagnostics", "Genetic markers", "Cell-free DNA", "microRNA", "Donor-derived cell-free DNA", "Biomarkers". These terms were used in various combinations to capture a wide range of relevant studies.

Inclusion Criteria

Studies were selected based on the following criteria:

1.Population: Patients who underwent heart transplantation.

2.Intervention: Use of non-invasive genetic markers for diagnosing acute graft rejection.

3.Outcome: Sensitivity, specificity, and overall diagnostic accuracy of the genetic markers.

4.Study Design: Randomized controlled trials, cohort studies, case-control studies, and cross-sectional studies.

Exclusion Criteria

The exclusion criteria were as follows:

1.Non-English Articles: Studies not published in English were excluded.

2.Non-Original Research: Reviews, meta-analyses, editorials, and case reports were excluded.

3.Non-Heart Transplantation Studies: Studies focusing on transplantation of organs other than the heart.

4.Non-Genetic Markers: Studies that did not investigate genetic markers for diagnosing acute graft rejection.

Selection Algorithm

An initial search using the specified terms was conducted in each database. Titles and abstracts were screened for relevance based on the inclusion and exclusion criteria. Full texts of potentially relevant articles were retrieved and reviewed in detail. Data from the selected studies were extracted and summarized, focusing on the study design, population, intervention, outcomes, and key findings. The quality of the included studies was assessed using standardized tools appropriate for the study design.

Diagnosis of Graft Rejection in Heart Transplantation

Early and accurate diagnosis of graft rejection following HT is crucial to extend the survival and improve the outcomes of transplant recipients. Current strategies emphasize both invasive and noninvasive methods to detect and manage rejection episodes promptly. The goal is to preserve graft function, extend patient survival, and avoid cardiac allograft vasculopathy (CAV), a leading cause of long-term allograft failure and mortality [1]. Causes for secondary graft dysfunction need to be considered beyond the first week [24].

The cornerstone of rejection diagnosis often involves endomyocardial biopsy (EMB), which remains the gold standard for detecting acute cellular rejection (ACR) and antibody-mediated rejection (AMR). This method allows for direct tissue assessment, providing crucial information before clinical symptoms manifest, thereby enabling early intervention. Histological grading of AR on endomyocardial biopsy plus histopathology (EMBx) is the standard method for diagnosing AR, assessing its severity, and the response to therapy [1]. Most heart transplant programs implement routine surveillance through endomyocardial biopsies beginning the first week after surgery. The typical schedule involves weekly biopsies for the initial six weeks, biweekly up to three months, monthly until six months, and then every two to three months for the first year. These biopsies are crucial for detecting any significant acute cellular rejection (ACR) or antibody-mediated rejection (AMR) and aid in the careful tapering of the intense immunosuppressive treatment initiated at transplantation. Additionally, functional cardiac assessment typically starts with echocardiography during the first week, followed by assessments at one, three, and six months, and then annually. Annual checks for vasculopathy are commonly conducted with angiography starting one year post-transplant and every five years thereafter, often using computed tomography coronary angiography. In the years between, functional testing may involve stress echocardiography or nuclear medicine scintigraphy to reduce the risk of nephrotoxicity from contrast agents used in imaging [24].

Advances in noninvasive techniques have added significant value to the monitoring protocols. Imaging techniques like echocardiograms and electrocardiograms are routinely used to assess heart function and detect early signs of graft dysfunction. More sophisticated methods such as coronary angiography, intravascular ultrasound, and cardiac stress testing are employed to investigate chronic rejection scenarios.

Recent developments have introduced molecular approaches such as gene expression profiling (GEP) and the measurement of donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA) levels, which provide a more dynamic and less

invasive way to monitor transplant recipients. These methods can detect rejection episodes earlier than traditional methods and are particularly useful in continuous monitoring setups

Non-genetic methods for monitoring and assessing cardiac allograft rejection

Echocardiography

Echocardiography has emerged as a crucial non-invasive modality for monitoring and assessing cardiac allograft rejection in heart transplant recipients. Echocardiography's versatility allows for regular assessments of graft function. It is especially effective in detecting changes associated with both acute and chronic allograft rejection. Speckle-tracking echocardiography (STE), for instance, uses myocardial strain measurements to detect subtle changes in myocardial function that might indicate acute cellular rejection, even in patients with preserved left ventricular ejection fraction. This method has shown promise in predicting severe rejection, helping guide timely therapeutic interventions [13, 60]. Despite its advantages, the diagnostic accuracy of echocardiography in detecting acute cardiac allograft rejection when compared to the gold standard of endomyocardial biopsy (EMB) shows some limitations due to variability in sensitivity and specificity. A meta-analysis indicates that while echocardiography is a useful tool, there is heterogeneity in its clinical application, emphasizing the need for combining it with other diagnostic methods or using it in specific clinical contexts [36]. According to The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Guidelines for Heart Transplant Recipients echocardiography is not recommended as a primary method for rejection monitoring due to certain limitations specific to HT patients [62].

Endomyocardial biopsy

Endomyocardial biopsy (EMB) is considered the gold standard for monitoring cardiac allograft rejection following heart transplantation. EMBs were introduced in the cardiac transplant field about 40 years ago in many centers, first in the US and then worldwide. Its primary role is to detect cellular or antibody-mediated rejection and guide the management of immunosuppressive therapy [19]. Monitoring EMBs for heart transplants is particularly important for post-transplanted patients, who are subjected to about 14 EMBs during the first year post-transplant. Despite its widespread use and critical role, EMB has notable limitations and risks associated with its invasive nature:

1) this is invasive procedure associated with some minor unavoidable clinical complications;

2) the close correlation between the clinical and histological resolution of rejection is debarred by interobserver variability and sampling errors;

3) EMBs, systemically used for surveillance during the first year after heart transplantation, represent an expensive medical procedure [20,47]. However, EMB is highly effective in diagnosing acute and chronic rejection. Its effectiveness is underpinned by the ability to provide histopathological diagnosis, which remains unmatched by non-invasive methods. However, the procedure's diagnostic yield is highly dependent on the sampling technique and the experience of the clinical team [19].

Cardiac MRI

Cardiac MRI (CMR) is increasingly recognized as a valuable non-invasive tool for monitoring and assessing cardiac allograft rejection in heart transplant recipients. Its usage leverages advanced imaging techniques to evaluate myocardial tissue characteristics without the need for invasive biopsy procedures. CMR is considered as the gold-standard imaging modality for assessing cardiac morphology, ventricular volumes, systolic function, and myocardial mass in HT patients. CMR is particularly useful for its ability to perform detailed tissue characterization using T1 and T2 mapping, LGE and parametric mapping, as well as the measurement of extracellular volume fraction (ECV). These quantitative markers are effective in detecting changes in myocardial tissue that are indicative of allograft rejection. Studies have demonstrated that T2 mapping has high diagnostic accuracy, showing elevated T2 values in patients with acute cardiac allograft rejection. Similarly, ECV measurements are also elevated in rejection cases, providing critical diagnostic information. These techniques can help detect inflammation, myocardial edema, fibrosis, and irreversible injury, providing valuable insights into graft health and the presence of complications. Therefore, a multisequential CMR examination could operate as a non-invasive tool for excluding subclinical ACR in heart transplant patients [14, 20, 23, 45, 63]. While CMR offers significant advantages, it also has limitations. The technique's sensitivity and specificity can vary, and it may not detect all cases of rejection, particularly those that are less severe or localized. Additionally, the availability of high-quality CMR can be limited by the need for specialized equipment and expertise. Interpretation of CMR results requires experienced radiologists or cardiologists trained in advanced cardiac imaging techniques. There is also the challenge of integrating CMR findings with clinical management, as CMR is a complement to, but not a replacement for, traditional methods like endomyocardial biopsy in many clinical settings [23].

Troponin

Cardiac troponins T and I are exclusively present in cardiomyocytes and are highly sensitive and specific non-invasive markers of myocardial injury [47]. Cardiac troponin has been studied for its potential to detect acute cellular rejection in heart transplant recipients. While it's a non-invasive option, its diagnostic accuracy varies. A systematic review revealed a pooled sensitivity of around 48% and specificity of approximately 70% for detecting acute cellular rejection, suggesting moderate effectiveness. However, significant heterogeneity exists across studies, which could be due to variations in troponin assay sensitivity, rejection criteria, and study designs. Elevated troponin levels do not consistently correlate with rejection, limiting its standalone diagnostic use in this context [35]. It is not used extensively in transplant rejection assessment due to low sensitivity in the setting of anything less than severe rejection. While the positive predictive value of high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) is low, the negative predictive value is acceptable, suggesting there may be a role as a “rule out” test for severe rejection. The low sensitivity of convention troponin makes its use questionable. The value of a negative hs-cTn in avoiding endomyocardial biopsy remains to be proven in a prospective trial [24].

Genetic biomarkers of cardiac allograft rejection

During the last two decades, important resources have been allocated to the search for an accurate non-invasive biomarker of allograft rejection. These biomarkers can be

classified into two categories: those reflecting allograft injury and those reflecting the inflammatory and allo-immune processes underlying allograft rejection [11]. Genetic biomarkers have shown great potential in monitoring and assessing cardiac allograft rejection, offering a less invasive alternative to traditional endomyocardial biopsies. Here are several types of genetic biomarkers that are under investigation:

- Gene Expression Profiling (GEP): This technique assesses the expression levels of multiple genes simultaneously to predict and identify acute cellular rejection (ACR). GEP can provide valuable insights into the immune processes involved in rejection and has been shown to predict rejection events before they occur [6].
- MicroRNAs (miRNAs): These small, non-coding RNA molecules regulate gene expression and have been identified as potential biomarkers for allograft rejection. MiRNAs are stable in the bloodstream, making them excellent candidates for non-invasive monitoring of transplant rejection [20].
- Donor-Derived Cell-Free DNA (dd-cfDNA): The levels of dd-cfDNA in the blood of transplant recipients can indicate allograft injury. This biomarker is gaining attention because it can reflect the overall amount of injury to the donor organ and is useful for both diagnosing active rejection and potentially guiding immunosuppression therapy [38].

Since the introduction of gene-expression profiling (GEP) as a rule out test for ACR, alternative methods are being developed with potentially better diagnostic, monitoring, and prognostic performance in heart transplantation. These methods include donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA), cfDNA methylation, microRNAs (miRs), protein biomarkers, extracellular vesicles (EVs) and donor specific antibodies (DSA) [47]. We focus our review on DNA-based non-invasive biomarkers such as donor derived cell free DNA, DNA-methylation, RNAs Gene expression profiling (messenger RNA) and micro-RNA.

Donor derived cell free DNA

Donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA) is a rapidly emerging biomarker for monitoring and assessing cardiac allograft rejection in transplant medicine. This method offers a non-invasive alternative to traditional endomyocardial biopsies, potentially reducing the need for these invasive procedures while providing timely insights into graft health. Dd-cfDNA are small fragments of DNA released into the bloodstream by the death of donor cells in a transplanted organ. When the transplanted heart is under stress or undergoing rejection, injured or dying cells release more DNA fragments into the circulation. By measuring the levels of dd-cfDNA, clinicians can gauge the extent of graft injury, providing a functional insight into the state of the transplant. The detection of dd-cfDNA involves collecting a blood sample from the transplant recipient and analyzing it using highly sensitive molecular techniques such as PCR or next-generation sequencing (NGS). These techniques quantify the amount of dd-cfDNA that is specific to the donor, distinguished by single nucleotide polymorphisms (SNPs) that differ from the recipient's DNA [27,47,50].

Dd-cfDNA can be found in both the urine and serum of transplant recipients. Post-transplant, the proportion of dd-cfDNA typically diminishes rapidly but will increase during episodes of acute rejection or cardiac injury. To avoid early post-operative changes that could affect the results, studies often do not analyze serum from the first month after the transplant. Additionally, a noticeable decrease in dd-cfDNA levels has been linked to the effective treatment of acute cellular rejection, as confirmed by EMB [24,56]. Böhmer et al. demonstrated that the proportion of donor-derived DNA increased significantly during episodes of rejection [7].

Furthermore, nongraft-related effects on total cf-DNA levels due to other biological variables (e.g., inflammation, infection and exercise) should be considered when interpreting results. Combining dd-cfDNA with other informative biomarkers and infectious disease detection will improve diagnostic potential [16]. Noninvasive approach was associated with the ability to lower immunosuppression, increase satisfaction, and reduce anxiety in HT recipients [3]. Comparative data on genetic biomarkers of cardiac allograft rejection presented in Table 1. This table showcases that dd-cfDNA is emerging as a reliable non-invasive biomarker for detecting heart transplant rejection. The highlighted studies utilized different genetic methods like SNP-based differentiation and quantitative PCR, which provide high sensitivity and specificity in detecting rejection episodes. These findings suggest a strong potential for dd-cfDNA to reduce the frequency of invasive biopsies and improve post-transplant care through early rejection detection.

Table 1.

Genetic biomarkers of cardiac allograft rejection.

№	References	Study design	Method	Main results
1	2	3	4	5
Donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA)				
1	Snyder T.M. et al., 2011 [54]	Cohort of 112 consecutive patients	Microfluidic digital PCR and NGS	At a threshold of 1.70% donor DNA captured an 83% true positive rate with a 16% false positive rate. Cell-free DNA can reveal a unique signature specific to an organ that is associated with rejection, and this detection is feasible with any combination of donor and recipient DNA.
2	Hidestrand M. et al., 2014 [25]	Not specified	Quantitative PCR based analysis of 94 SNPs	of dd-cfDNA levels less than 1% were shown to be negative for rejection. Targeted quantitative genotyping of dd-cfDNA offers a sensitive, quick, and cost-efficient non-invasive method that could serve as an alternative to EMB for monitoring rejection

Continuation of Table 1.

1	2	3	4	5
3	Beck J. et al., 2015 [5]	Mixed method study, 34 patients	Droplet digital PCR (ddPCR), SNP-based differentiation	Rejection episodes are marked by a substantial rise in dd-cfDNA (>5-fold) compared to patients without any complications. This elevation in DNA levels typically precedes any clinical symptoms or biochemical indicators of rejection.
4	Ragalie W.S. et al., 2018 [48]	Prospective study, 88 patients	Genotyping of 94 SNPs, qPCR	Targeted assay for the quantification of donor fraction had exquisite sensitivity in ruling out the presence of acute cellular rejection.
5	Richmond M.E. et al., 2020 [49]	Prospective multicenter study, 241 heart transplant recipients	qPCR-based commercially available cfDNA assay (myTAI$_{HEART}$, TAI Diagnostics Inc.).	ROC analysis using a cutoff value of 0.3, revealed an AUC of 0.814 with a sensitivity of 0.65, specificity of 0.93, and an NPV of 81.8% for the absence of any allograft rejection.
6	North P.E. et al., 2020 [41]	Longitudinal study, 76 patients	qPCR-based commercially available cfDNA assay (myTAI$_{HEART}$, TAI Diagnostics Inc.).	Donor fraction cutoff (0.32%) produced 100% NPV for ≥2R ACR. myTAI$_{HEART}$ is clinically validated for heart transplant recipients ≥2 months old and ≥8 days post-transplant
7	Agbor-Enoh S. et al., 2021 [1]	Multicenter, prospective cohort study, 171 patients	Shotgun sequencing	%ddcfDNA ≥ 0.25% detected AR with an AUC of 0.92, a sensitivity of 81%, a specificity of 85%, a PPV of 19.6%, and a NPV of 99.2%.
8	Knuttgen F. et al., 2021 [33]	Cohort Study, 87 patients	40 SNPs-based ddPCR	Using a cutoff of 0.35%, sensitivity and specificity of dd-cfDNA for cardiac rejection were 0.76 and 0.83 (AUC: 0.81)
9	Sorbini M. et al., 2021 [55]	Pilot, 19 patients	Targeting polymorphic HLA-DRB1	%ddcfDNA ≥ 0.11% detected AR with an AUC of 0.72.
10	Gondi K.T. et al., 2021 [22]	Single-center experience of combined GEP and dd-cfDNA, 153 patients	Not specified	Routine dd-cfDNA testing alongside GEP testing yielded a significant reduction in EMB volume by re-classifying GEP (+) patients into a lower risk group, without reduction in AR detection. The addition of dd-cfDNA identified patients at higher risk for AR.
12	Kim P.J. et al., 2022 [32]	Observational study, 223 patients	SNP-based massively multiplexed-PCR	dd-cfDNA fraction ≥0.15% as AR yielded 78.5% sensitivity and 76.9% specificity.
13	Feingold B. et al., 2022 [18]	Prospective study, 64 patients	qPCR-based commercially available cfDNA assay (myTAI$_{HEART}$, TAI Diagnostics Inc.), AlloSure (CareDx)	dd-cfDNA assessment and per-protocol EMB decreased surveillance EMB by 81% in cohort with no short-term adverse outcomes.
14	Böhmer J. et al., 2023 [7]	Prospective study, 52 patients	dPCR	Using a cut-off of 7.5 copies/mL, the sensitivity/specificity were 92%/43% for donor fraction (AUC ROC-curve: 0.75).
DNA-Methylation				
15	Sun K. et al., 2015 [58]	Not specified	NGS-based	The graft-derived contributions to the plasma in the transplant recipients correlated with those determined using donor-specific genetic markers.
MicroRNAs				
16	Duong Van Huyen J.P. et al., 2014 [15]	Cohort, 113 patients	qPCR	miRNAs strongly discriminated patients with allograft rejection from patients without rejection: miR-10a (AUC = 0.975), miR-31 (AUC = 0.932), miR-92a (AUC = 0.989), and miR-155 (AUC = 0.998)
18	Constanso-Conde I. et al., 2020 [10]	Cohort, 121 patients	RT-PCR, miR-181a-5p	AUC=0.80, NPV=98%
19	Kennel P.J. et al., 2021 [29]	Case-control, 43 patients	miRNA sequencing	Authors identified miRNAs that may serve as potential predictors for the subsequent development of ACR: hsa-miR-29c-3p (ACR) and hsa-miR-486-5p (AMR). AUC=0.63-0.96

Continuation of Table 1.

1	2	3	4	5
RNAs Gene expression profiling				
20	Bodez D. et al., 2016 [6]	Case-control study nested within a retrospective heart transplant patients cohort included 126 patients	Microarray	Myocardial GEP is a helpful method to accurately diagnose ACR, and predicts rejection one month before its histological occurrence.
21	Shannon C.P. et al., 2019 [53]	Prospective observational study, 160 patients	Transcriptomic profiling, HEARTBiT	HEARTBiT achieved 47% specificity given ≥ 90% sensitivity, with an AUC 0.69.
22	Tarazon E. et al., 2021 [59]	Cohort of 40 patients	RNA-sequencing	MCU (AUC = 0.944, p < .0001), MCU/MCUR1 ratio (AUC = 0.972, p < .0001), MCU/MCUB ratio (AUC = 0.970, p < .0001), and MCU/MICU1 ratio (AUC = 0.970, p < .0001)

DNA-Methylation

Advancements in cfDNA methylation analysis now permit simultaneous tracking of cfDNA from various tissue sources, offering potential methods to distinguish between antibody-mediated rejection (AMR) and acute cellular rejection (ACR) [47]. The determining of methylation signatures may provide further insights into the origin of dd-cfDNA elaboration and help differentiate unique phenotypes of rejection [50]. The latest study organized by Cox et al. pointed out major practical advantages of combination of two analysis – dd-cfDNA methylation and dd-cfDNA monitoring [12].

RNAs Gene expression profiling (messenger RNA)

RNA gene expression profiling (GEP) is becoming an increasingly valuable tool for monitoring and assessing cardiac allograft rejection, providing a non-invasive alternative to traditional endomyocardial biopsies (EMBs), with AlloMap being one of the most clinically integrated tests. AlloMap, developed by CareDx, analyzes the expression of 20 genes (11 informative and 9 housekeeping) from peripheral blood mononuclear cells, boasting a high negative predictive value (NPV) of 99% for acute cellular rejection (ACR). However, its positive predictive value (PPV) is relatively low at about 10%, and it does not detect antibody-mediated rejection (AMR) [44,47].

In recent advancements, the HEARTBiT study by Shannon et al. evaluated a 9-gene panel for early detection of ACR post-transplant. The study involved 160 patients and over 1600 samples, utilizing the NanoString nCounter technology, and found an AUC of 0.69, indicating moderate accuracy in detecting ACR at a median of 42 days post-transplant [53].

Additionally, research by *Tarazon E. et al.* explored the potential of mitochondrial gene expression as biomarkers for ACR in a cohort of 40 heart transplant patients. This study involved RNA sequencing of 112 mitochondrial genes and found several that were differentially expressed during episodes of ACR. These genes not only served as markers but also appeared to play a role in stimulating the immune response, suggesting their dual functionality as mediators of rejection. This approach showed a promising AUC of 0.90 for detecting ACR [59].

MicroRNAs

MicroRNAs (miRNAs) have emerged as promising non-invasive biomarkers for monitoring and assessing cardiac allograft rejection. These small, non-coding RNA molecules can regulate gene expression and have significant potential in the context of heart transplantation. Several studies have demonstrated the utility of miRNAs as biomarkers for detecting ACR. For example, a study identified miR-142-3p, miR-92a-3p, miR-339-3p, and miR-21-5p as significantly enriched in exosomes from serum samples of patients undergoing acute cardiac allograft rejection. These miRNAs have shown potential in reflecting the immunological status of the allograft, providing a basis for non-invasive monitoring of rejection [11, 57]. The use of miRNAs in clinical settings has been tested in various studies, where specific miRNAs profiles from blood samples correlated well with biopsy-proven allograft rejection. This correlation helps in reducing the dependency on invasive biopsy procedures, which are the current gold standard but come with risks and limitations such as sample bias and inter-observer variability [15, 61]. Further validation of miRNA profiles is ongoing, with studies such as those involving large cohorts of heart transplant recipients, where specific miRNAs have been linked to different stages and types of cardiac allograft rejection. These studies enhance the understanding of the role miRNAs can play in the early detection of rejection and the potential adjustment of immunosuppressive therapy [11, 57]. The integration of miRNA profiling into clinical practice for heart transplantation could significantly advance the management of transplant recipients, providing a more detailed, real-time assessment of graft health and reducing the need for invasive procedures [52]. This research area continues to evolve, with ongoing studies aimed at confirming these findings and developing standardized protocols for wider clinical application.

Comparative data summarizing various methods used for monitoring and assessing cardiac allograft rejection, each with their own advantages and disadvantages, presented in Table 2.

Cost-effectiveness of genetic biomarkers

The evidence currently available confirms that dd-cfDNA is a safe, convenient, and reliable method for transplant monitoring [28]. Acute rejection is associated with a significant increase in treatment costs, and ACR and AMR have contributed to graft loss in more than 60% of graft failures. Compared to these costs, dd-cfDNA testing with ddPCR is reasonable: on average US$401 per test, based on the German Health Charges Code (GOÄ). Potential cost savings would result from fewer biopsies as a result of the tests' high negative predictive value, fewer re-transplantations, and less organ failure [42].

Table 2.

Methods for monitoring and assessing cardiac allograft rejection.

Method	Advantages	Disadvantages
Endomyocardial Biopsy (EMB)	Gold standard, provides direct tissue assessment	Invasive, associated risks, potential sampling errors, inter-observer variability
Echocardiography	Non-invasive, widely available, provides real-time functional information	Indirect measure of rejection, may miss subclinical changes
Cardiac MRI	Non-invasive, detailed tissue characterization, can detect inflammation and fibrosis	Expensive, limited availability, may require gadolinium contrast which has associated risks
Troponin	Non-invasive, widely available, indicator of myocardial injury	Non-specific, elevated levels can result from other cardiac or systemic issues
Gene Expression Profiling	Non-invasive, can detect molecular changes specific to rejection types	Requires sophisticated laboratory setup and data interpretation, may not reflect local changes
Donor-Derived Cell-Free DNA	Non-invasive, can indicate overall graft injury, promising for detecting acute rejection	Expensive, requires baseline levels for comparison, still being validated
MicroRNAs	Non-invasive, potential for specific and sensitive detection of rejection types	Still under research for standardization and validation in clinical settings
DNA-Methylation	Non-invasive, can provide insights into cellular changes specific to rejection	Early in research, requires further validation and standardization

Hospital management, insurance companies/public payers, and policy makers benefit from cost savings due to a decreased burden for care-givers [43]. According to the HT, dd-cfDNA-led surveillance showed less invasive and cost saving alternative to endomyocardial biopsy-led surveillance among pediatric and young adult heart transplantation recipients. Thus, over 20 years from HT, dd-cfDNA-led surveillance is projected to cost $8545 less than endomyocardial biopsy-led surveillance [17]. Among patients who had a heart transplant more than 6 months ago and who had a low risk of rejection, a rejection monitoring strategy involving gene expression profiling (AlloMap test, CareDx, Brisbane, CA), compared with conventional biopsies, was not associated with an increased risk of serious adverse outcomes and resulted in significantly fewer biopsies [46].

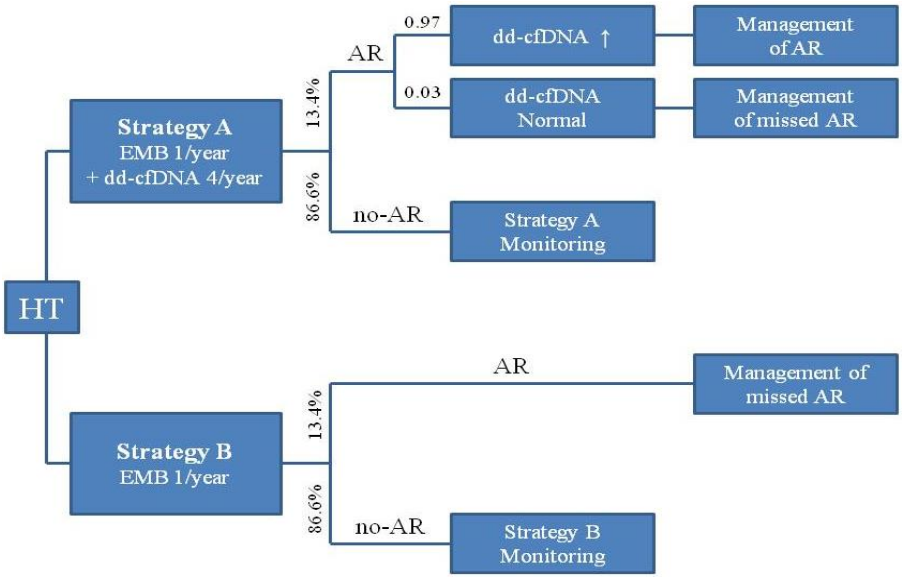


Figure 1. Diagram of the "decision tree" method for monitoring after the HT.

To assess the economic effectiveness of the use of dd-cfDNA-based genetic monitoring to assess the risk of acute rejection (AR) after HT in Kazakhstan, a diagram using the "decision tree" method was constructed, shown in Figure 1. The main clinical and economic parameters for calculating economic efficiency are presented in Table 3.

Strategy A provided for endomyocardial biopsy (EMB) once a year and assessment of the level of dd-cfDNA 4 times a year. Whereas Strategy B only provided for EMB once a year.

Table 3.

Model parameters and data sources.

Variable	Data	Reference
Costs		
Endomyocardial biopsy (EMB)	482 294.17 KZT	estimated
dd-cfDNA test	240148 KZT	
Treatment of acute rejection (AR)	3 000 000 KZT	
Treatment of fatal/non-fatal “missed ” acute rejection (AR)	3 242 232,15 KZT	
Probabilities		
Probabilities of AR	1st year after HT – 13.4% 2nd year after HT – 4% 3rd year and beyond after HT 1.7%	[46]
NPV of dd-cfDNA test	97%	

Based on these calculations, Strategy A was more expensive in comparison with strategy B, namely: in the 1st year after HT - by an average of 230 749.4 KZT per on patient, in the 2nd year - 236 153.6 KZT, and in the third year and more after HT - by 236 153.6 KZT per patient. It is worth noting that in comparison with early studies [17,46], where the cost of treating a patient with "missed" AR exceeded twice the amount for treatment of “non-missed” AR, in Kazakhstan the “missed” case exceeds the “non-missed” case by only 8%. Moreover, this calculation did not take into account such parameters as: the risk and rate of terminal condition of the transplanted heart after a “missed” case of acute rejection, quality of life and survival rate after "missed" and "timely detected" AR. However, further replacement of invasive EMB with a non-invasive dd-cfDNA test will save monitoring costs by an average of 246,140 KZT per patient-year.

Thus, further clinical and economic studies are needed to evaluate the effectiveness of non-invasive monitoring methods for assessing the risk of acute rejection after heart transplantation, including in Kazakhstan.

Conclusion

Complications after heart transplantation have serious consequences, such as a sharp deterioration in quality of life, shortened survival after transplantation, and many others. To date, many methods have been developed for diagnosing early transplant rejection. Invasive diagnostic methods, clinical laboratory data and imaging methods, which were aimed at further monitoring of the patient after transplantation, cannot timely detect acute cellular damage and/or antibody-mediated rejection. Hence, before the development of secondary graft dysfunctions, it is necessary to monitor using non-invasive genetic diagnostic methods. The latest studies established that DNA-based non-invasive tools minimize the risks of invasive procedures. It is safe, convenient and accurate method for diagnosing heart failure after cardiac transplantation.

Declarations

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

Funding. *This research has been funded by the Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant title: Non-invasive methods for diagnosis of transplant rejection as a predictor of long-term graft survival, Grant No. BR21882206).*

Author contributions. *All authors have equal contribution.*

References*:*

1. *Agbor-Enoh S., Shah P., Tunc I., Hsu S., Russell S., Feller E., Shah K., Rodrigo M.E., et al.* GRAfT Investigators. Cell-Free DNA to Detect Heart Allograft Acute Rejection. Circulation, 2021. 143(12), 1184–1197. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049098

2. *Alraies M.C., Eckman P.* Adult heart transplant: indications and outcomes. Journal of thoracic disease, 2014. *6*(8), 1120–1128. https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.06.44

3. *Amadio J.M., Rodenas-Alesina E., Superina S., Kozuszko S., Tsang K., Simard A., Aleksova N., Kobulnik J.* et al. Sparing the Prod: Providing an Alternative to Endomyocardial Biopsies With Noninvasive Surveillance After Heart Transplantation During COVID-19. *CJC open*, 2022. *4*(5), 479–487. https://doi.org/10.1016/j.cjco.2022.02.002

4. *Barnard C. N.* The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde, 1967. 41(48), 1271–1274.

5. *Beck J., Oellerich M., Schulz U., Schauerte V., Reinhard L., Fuchs U., Knabbe C., Zittermann A.,* Olbricht C. et al. Donor-Derived Cell-Free DNA Is a Novel Universal Biomarker for Allograft Rejection in Solid Organ Transplantation. Transplantation proceedings, 2015. 47(8), 2400–2403. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.08.035

6. *Bodez D., Hocini H., Tchitchek N., Tisserand P., Benhaiem N., Barau C., Kharoubi M., Guellich A., Guendouz S., Radu C.* Myocardial Gene Expression Profiling to Predict and Identify Cardiac Allograft Acute Cellular Rejection: The GET-Study. PloS one, 2016. 11(11), e0167213. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167213

7. *Böhmer J., Wasslavik C., Andersson D., Ståhlberg A., Jonsson M., Wåhlander H., Karason K., Sunnegårdh J., Nilsson S.* et al. Absolute Quantification of Donor-Derived Cell-Free DNA in Pediatric and Adult Patients After Heart Transplantation: A Prospective Study. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*, 2023.*36*, 11260. https://doi.org/10.3389/ti.2023.11260

8. *Brink J.G., Hassoulas J.* The first human heart transplant and further advances in cardiac transplantation at Groote Schuur Hospital and the University of Cape Town - with reference to: the operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. 2009. Cardiovascular journal of Africa, 20(1), 31–35.

9. *Chrysakis N., Magouliotis D.E., Spiliopoulos K., Athanasiou T., Briasoulis A., Triposkiadis F., Skoularigis J., Xanthopoulos A. et al.* Heart Transplantation. Journal of clinical medicine, 2024. 13(2), 558. https://doi.org/10.3390/jcm13020558

10. *Constanso-Conde I., Hermida-Prieto M., Barge-Caballero E., Núñez L., Pombo-Otero J., Suárez-Fuentetaja N., Paniagua-Martín M.J., Barge-Caballero G., Couto-Mallón D. et al.* Circulating miR-181a-5p as a new biomarker for acute cellular rejection in heart transplantation. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2020. 39(10), 1100–1108. https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.05.018

11. *Coutance G., Desiré E., Duong Van Huyen J.P.* A Review of Biomarkers of Cardiac Allograft Rejection: Toward an Integrated Diagnosis of Rejection. *Biomolecules*, 2022. 12(8), 1135. https://doi.org/10.3390/biom12081135

12. *Cox D.R.A., McClure T., Zhang F., Wong B.K.L., Testro A., Goh S.K., Muralidharan V., Dobrovic A.* Graft-Derived Cell-Free DNA Quantification following Liver Transplantation Using Tissue-Specific DNA Methylation and Donor-Specific Genotyping Techniques: An Orthogonal Comparison Study. Epigenomes, 2023. 7(2), 11. https://doi.org/10.3390/epigenomes7020011

13. *Cruz C.B.B.V., Hajjar L.A., Bacal F.,Lofrano-Alves, M.S., Lima M.S.M., Abduch M.C., Vieira M.L.C., Chiang H.P. et al.* Usefulness of speckle tracking echocardiography and biomarkers for detecting acute cellular rejection after heart transplantation. Cardiovascular ultrasound, 2021. 19(1), 6. https://doi.org/10.1186/s12947-020-00235-w

14. *Dolan R.S., Rahsepar A.A., Blaisdell J., Suwa K., Ghafourian K. et al. Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Imaging Can Detect Acute* Cardiac Allograft Rejection After Heart Transplantation. JACC. Cardiovascular imaging, 2019. 12(8 Pt 2), 1632–1641. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.01.026

15. *Duong Van Huyen J.P., Tible M., Gay A., Guillemain R., Aubert O., Varnous S., et al.* MicroRNAs as non-invasive biomarkers of heart transplant rejection. European heart journal, 2014. 35(45), 3194–3202. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu346

16. *Edwards R.L., Menteer J., Lestz R.M., Baxter-Lowe, L.A.* Cell-free DNA as a solid-organ transplant biomarker: technologies and approaches. Biomarkers in medicine, 2022. 16(5), 401–415. https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0968

17. *Feingold B., Rose-Felker K., West S.C., Miller S.A., Zinn M.D.* Short-term clinical outcomes and predicted cost savings of dd-cfDNA-led surveillance after pediatric heart transplantation. Clinical transplantation, 2023. 37(5), e14933. https://doi.org/10.1111/ctr.14933

18. *Feingold B., Rose-Felker K., West S.C., Zinn M.D., Berman P., Moninger A., Huston A., Stinner B., Xu Q., Zeevi A., Miller S.A.* et al. Early findings after integration of donor-derived cell-free DNA into clinical care following pediatric heart transplantation. Pediatric transplantation, 2022. 26(1), e14124. https://doi.org/10.1111/petr.14124

19. *Galeone A., Bernabei A., Pesarini G., Raimondi Lucchetti M., Onorati F., Luciani G.B. et al.* Ten-Year Experience with Endomyocardial Biopsy after Orthotopic Heart Transplantation: Comparison between Trans-Jugular and Trans-Femoral Approach. Journal of cardiovascular development and disease, 2024. 11(4), 115. https://doi.org/10.3390/jcdd11040115

20. *Giarraputo A., Barison I., Fedrigo M., Burrello J., Castellani C., Tona F., Bottio T., Gerosa G., Barile L., Angelini A.* A Changing Paradigm in Heart Transplantation: An Integrative Approach for Invasive and Non-Invasive Allograft Rejection Monitoring. Biomolecules, 2021. 11(2), 201. https://doi.org/10.3390/biom11020201

21. *Gökler J., Aliabadi-Zuckermann A.Z., Kaider A., Ambardekar A.V. et al.* Indications, Complications, and Outcomes of Cardiac Surgery After Heart Transplantation: Results From the Cash Study. Frontiers in cardiovascular medicine, 2022. 10, 879612. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.879612

22. *Gondi K.T., Kao A., Linard J., Austin B.A., Everley M.P., Fendler T.J., et al.* Single-center utilization of donor-derived cell-free DNA testing in the management of heart transplant patients. Clinical transplantation, 2021. 35(5), e14258. https://doi.org/10.1111/ctr.14258

23. *Han D., Miller R.J.H., Otaki Y., Gransar H., Kransdorf E., Hamilton M. et al.* Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance for Cardiac Transplant Rejection: A Meta-Analysis. JACC. Cardiovascular imaging, 2021. 14(12), 2337–2349. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.05.008

24. *Hayward C.* Cardiac Allograft Injuries: A Review of Approaches to a Common Dilemma, With Emphasis on Emerging Techniques. International journal of heart failure, 2022. *4*(3), 123–135. https://doi.org/10.36628/ijhf.2021.0042

25. *Hidestrand M., Tomita-Mitchell A., Hidestrand P.M., Oliphant A., Goetsch M., Stamm K., Liang H.L., Castleberry C., Benson D.W., et al.* Highly sensitive noninvasive cardiac transplant rejection monitoring using targeted quantification of donor-specific cell-free deoxyribonucleic acid. Journal of the American College of Cardiology, 2014. 63(12), 1224–1226. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.029

26. *Kaliyev R., Lesbekov T., Bekbossynov S., Nurmykhametova Z., Bekbossynova M., Novikova S., Medressova A., Smagulov N. et al.* Heart transplantation of patients with ventricular assist devices: impact of normothermic ex-vivo preservation using organ care system compared with cold storage. Journal of cardiothoracic surgery, 2020. 15(1), 323. https://doi.org/10.1186/s13019-020-01367-w

27. *Kant S., Brennan D.C.* Donor-Derived Cell-Free DNA in Kidney Transplantation: Origins, Present and a Look to the Future. Medicina (Kaunas, Lithuania), 2021. *57*(5), 482. https://doi.org/10.3390/medicina57050482

28. *Keller M., Agbor-Enoh S.* Donor-Derived Cell-Free DNA for Acute Rejection Monitoring in Heart and Lung Transplantation. Current transplantation reports, 2021. 8(4), 351–358. https://doi.org/10.1007/s40472-021-00349-8

29. *Kennel P.J., Yahi A., Naka Y., Mancini D.M., Marboe C.C., Max K., Akat K., Tuschl T., Vasilescu E.M., et al.* Longitudinal profiling of circulating miRNA during cardiac allograft rejection: a proof-of-concept study. ESC heart failure, 2021. 8(3), 1840–1849. https://doi.org/10.1002/ehf2.13238

30. *Khush K.K., Cherikh W.S., Chambers D.C., Harhay M.O., Hayes D.Jr., Hsich E., Meiser B., Potena L., Robinson A. et al.* International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2019. 38(10), 1056–1066. https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004

31. *Khush K.K., Hsich E., Potena L., Cherikh W.S., Chambers D.C., Harhay M.O., Hayes D.Jr., Perch M., Sadavarte A. et al.* International Society for Heart and Lung Transplantation. 2021. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 40(10), 1035–1049. https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.07.015

32. *Kim P.J., Olymbios M., Siu A., Wever Pinzon O., Adler E., Liang N., Swenerton R., Sternberg J., Kaur N., et al.* A novel donor-derived cell-free DNA assay for the detection of acute rejection in heart transplantation. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2022. 41(7), 919–927. https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.04.002

33. *Knüttgen F., Beck J., Dittrich M., Oellerich M., Zittermann A., Schulz U., Fuchs U., Knabbe C., Schütz E., Gummert J., Birschmann I.* Graft-derived Cell-free DNA as a Noninvasive Biomarker of Cardiac Allograft Rejection: A Cohort Study on Clinical Validity and Confounding Factors. Transplantation, 2022. 106(3), 615–622. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003725

34. Lansman S.L., Ergin M.A., Griepp R.B. The history of heart and heart-lung transplantation. Cardiovascular clinics, 1990. *20*(2), 3–19.

35. *Liu Z., Perry L.A., Penny-Dimri J.C., Handscombe M., Overmars I., Plummer M., Segal R., Smith J.A.* Elevated Cardiac Troponin to Detect Acute Cellular Rejection After Cardiac Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation, 2022. 35, 10362. https://doi.org/10.3389/ti.2022.10362

36. *Lu W., Zheng J., Pan X., Sun L.* Diagnostic performance of echocardiography for the detection of acute cardiac allograft rejection: a systematic review and meta-analysis. PloS one, 2015. 10(3), e0121228. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121228

37. *Lund L.H., Edwards L.B., Dipchand A.I., Goldfarb S., Kucheryavaya A.Y., Levvey B.J., Stehlik J.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report—2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. Journal of Heart and Lung Transplantation, 2016. 35(10), 1158–1169. https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.08.017

38. *Manzi J., Hoff C.O., Ferreira R., Glehn-Ponsirenas R., Selvaggi G., et al.* Cell-Free DNA as a Surveillance Tool for Hepatocellular Carcinoma Patients after Liver Transplant. Cancers, 2023. 15(12), 3165. https://doi.org/10.3390/cancers15123165

39. *Masarone D., Kittleson M.M., Falco L., Martucci M. L., Catapano D., Brescia B., Petraio A., De Feo M., Pacileo, G.* The ABC of Heart Transplantation-Part 1: Indication, Eligibility, Donor Selection, and Surgical Technique. Journal of clinical medicine, 2023. 12(16), 5217. https://doi.org/10.3390/jcm12165217

40. *Mensah G, Fuster V, Murray C. et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. J Am Coll Cardiol. 2023 Dec, 82 (25) 2350–2473. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.007

41. *North P. E., Ziegler E., Mahnke D.K., Stamm K.D., Thomm A., Daft P., Goetsch M., Liang H.L., Baker M.A., Vepraskas A. et al.* Cell-free DNA donor fraction analysis in pediatric and adult heart transplant patients by multiplexed allele-specific quantitative PCR: Validation of a rapid and highly sensitive clinical test for stratification of rejection probability. PloS one, 2020. 15(1), e0227385. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227385

42. *Oellerich M., Budde K., Osmanodja B., Bornemann-Kolatzki K., Beck J., Schütz E., Walson P.D.* Donor-derived cell-free DNA as a diagnostic tool in transplantation. Frontiers in genetics, 2022. 13, 1031894. https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1031894

43. *Oellerich M., Christenson R.H., Beck J., Schütz E., Sherwood K., Price C.P., Keown P.A., Walson P.D.* Donor-Derived Cell-Free DNA Testing in Solid Organ Transplantation: A Value Proposition. The journal of applied laboratory medicine, 2020. 5(5), 993–1004. https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa062

44. *Park S., Guo K., Heilman R.L., Poggio E.D., Taber D.J., Marsh C.L., Kurian S.M., Kleiboeker S., Weems J., Holman J., et al.* Combining Blood Gene Expression and Cellfree DNA to Diagnose Subclinical Rejection in Kidney Transplant Recipients. Clinical journal of the American Society of Nephrology*: CJASN*, 2021. 16(10), 1539–1551. https://doi.org/10.2215/CJN.05530421

45. *Pergola V., Mattesi G., Cozza E., Pradegan N., Tessari C., Dellino C.M., Savo M.T., Amato F., Cecere A., et al.* New Non-Invasive Imaging Technologies in Cardiac Transplant Follow-Up: Acquired Evidence and Future Options. Diagnostics (Basel, Switzerland), 2023. 13(17), 2818. https://doi.org/10.3390/diagnostics13172818

46. *Pham M.X., Teuteberg J.J., Kfoury A.G., Starling R.C., Deng M.C., Cappola T.P. et al.* IMAGE Study Group. Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. The New England journal of medicine, 2010. 362(20), 1890–1900. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912965

47. *Qian X., Shah P., Agbor-Enoh S.* Noninvasive biomarkers in heart transplant: 2020-2021 year in review. Current opinion in organ transplantation. 2022, 27(1), 7–14. https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000945

48. *Ragalie W.S., Stamm K., Mahnke D., Liang H.L., Simpson P., Katz R., et al.* Noninvasive Assay for Donor Fraction of Cell-Free DNA in Pediatric Heart Transplant Recipients. Journal of the American College of Cardiology, 2018. 71(25), 2982–2983. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.026

49. *Richmond M.E., Zangwill S.D., Kindel S.J., Deshpande S.R. et al.* Donor fraction cell-free DNA and rejection in adult and pediatric heart transplantation. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2020. 39(5), 454–463. https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.11.015

50. *Rosenheck J.P., Keller B.C., Fehringer G., Demko Z.P., Bohrade S.M., Ross D.J.* Why Cell-Free DNA Can Be a "Game Changer" for Lung Allograft Monitoring for Rejection and Infection. Current pulmonology reports, 2022. 11(3), 75–85. https://doi.org/10.1007/s13665-022-00292-8

51. *Sanchez-Lazaro C., Jordán-de Luna L., Almenar-Bonet L., Martinez-Dolz J., Poveda-Andres A., Salvador-Sanz.* Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs, Associated With the Efficacy and Security of Immunosuppressive Treatment in Heart Transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2014. 33*(4), 146.* https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.01.392

52. *Shah P., Bristow M.R., Port J.D.* MicroRNAs in Heart Failure, Cardiac Transplantation, and Myocardial Recovery: Biomarkers with Therapeutic Potential. Current heart failure reports, 2017. 14(6), 454–464. https://doi.org/10.1007/s11897-017-0362-8

53. *Shannon C.P., Hollander Z., Dai D.L. Y., Chen V., Assadian S., Lam K.K., McManus J.E., Zarzycki M., Kim Y., Kim J.V. et al.* HEARTBiT: A Transcriptomic Signature for Excluding Acute Cellular Rejection in Adult Heart Allograft Patients. The Canadian journal of cardiology, 2020. 36(8), 1217–1227. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.11.017

54. *Snyder T.M., Khush K.K., Valantine H.A., Quake S.R.* Universal noninvasive detection of solid organ transplant rejection. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011.108(15), 6229–6234. https://doi.org/10.1073/pnas.1013924108

55. *Sorbini M., Togliatto G.M., Simonato E., Boffini M., Cappuccio M. et al.* HLA-DRB1 mismatch-based identification of donor-derived cell free DNA (dd-cfDNA) as

a marker of rejection in heart transplant recipients: A single-institution pilot study. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2021. 40(8), 794–804. https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.05.001

56. *Sorbini M., Togliatto G., Mioli F., Simonato E., Marro M., Cappuccio M., Arruga F., Caorsi C. et al.* Validation of a Simple, Rapid, and Cost-Effective Method for Acute Rejection Monitoring in Lung Transplant Recipients. Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation, 2022. 35, 10546. https://doi.org/10.3389/ti.2022.10546

57. *Sukma Dewi I., Celik S., Karlsson A., Hollander Z., Lam K. et al.* Exosomal miR-142-3p is increased during cardiac allograft rejection and augments vascular permeability through down-regulation of endothelial RAB11FIP2 expression. Cardiovascular research, 2017. 113(5), 440–452. https://doi.org/10.1093/cvr/cvw244

58. *Sun K., Jiang P., Chan K.C., Wong J., Cheng Y.K., Liang R.H., Chan W.K.* Plasma DNA tissue mapping by genome-wide methylation sequencing for noninvasive prenatal, cancer, and transplantation assessments. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015. 112(40), E5503–E5512. https://doi.org/10.1073/pnas.1508736112

59. *Tarazón E., Pérez-Carrillo L., García-Bolufer P., Triviño J.C., Feijóo-Bandín S. et al.* Circulating mitochondrial genes detect acute cardiac allograft rejection: Role of the mitochondrial calcium uniporter complex. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2021. 21(6), 2056–2066. https://doi.org/10.1111/ajt.16387

60. *Tseng A.S., Gorsi U.S., Barros-Gomes S., Miller F. A., et al.* Use of speckle-tracking echocardiography-derived strain and systolic strain rate measurements to predict rejection in transplant hearts with preserved ejection fraction. BMC cardiovascular disorders, 2018. 18(1), 241. https://doi.org/10.1186/s12872-018-0980-4

61. *Van Aelst L.N., Papageorgiou A., Li S., Gupta S.K., Carai P., Van Cleemput J., Heymans S.* MicroRNA-155 promotes acute cardiac allograft rejection in human and mice. European Heart Journal, 2013. 34(suppl 1), 1601–1601. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht308.1601

62. *Velleca A., Shullo M.A., Dhital K., Azeka E., Colvin M., DePasquale E., Farrero M., García-Guereta L., Jamero G.* et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2023. 42(5), e1–e141. https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.10.015

63. *Vermes E., Pantaléon C., Auvet A., Cazeneuve N., Machet M.C., Delhommais A., Bourguignon T., Aupart M., Brunereau L.* Cardiovascular magnetic resonance in heart transplant patients: diagnostic value of quantitative tissue markers: T2 mapping and extracellular volume fraction, for acute rejection diagnosis. Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, 2018. 20(1), 59. https://doi.org/10.1186/s12968-018-0480-9

64. *Yusuf S., Reddy S., Ounpuu S., Anand S.* Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. Circulation, 2001. 104(23), 2855-2864/

65. *Zhakhina G., Gusmanov A., Sakko Y., Yerdessov S., Mussina K., Gaipov A.* Burden of heart failure in Kazakhstan: data from the unified national healthcare system 2014-2021. The European Journal of Public Health, 2023. 33 (Suppl 2), ckad160.1274. https://doi.org/10.1093/eurpub/ckad160.1274

Information about the authors:

Mirgul Bayanova – Head of the Department of Clinical and Genetic Diagnostics, CAD of Laboratory Medicine, Pathology and Genetics, “University Medical Center” CF, Astana, Kazakhstan. E-mail: Mirgul.Bayanova@umc.org.kz

Aliya Askerbekova – resident, “Medical genetics” residency program, Department of Clinical and Genetic Diagnostics, CAD of Laboratory Medicine, Pathology and Genetics, “University Medical Center” CF, Astana, Kazakhstan. E-mail: askerbekova98@gmail.com

Lyazzat Nazarova – cytogeneticist, Department of Clinical and Genetic Diagnostics, CAD of Laboratory Medicine, Pathology and Genetics, “University Medical Center” CF, Astana, Kazakhstan. E-mail: Layzzat.Nazarova@umc.org

Aizhan Abdikadirova – biologist, Department of Clinical and Genetic Diagnostics, CAD of Laboratory Medicine, Pathology and Genetics, “University Medical Center” CF, Astana, Kazakhstan. E-mail: Abd.Aizhan@gmail.com

Malika Sapargalieyva – biologist, Department of Clinical and Genetic Diagnostics, CAD of Laboratory Medicine, Pathology and Genetics, “University Medical Center” CF, Astana, Kazakhstan. E-mail: malika9510@gmail.com

Dias Malik – bioinformatician, Department of Clinical and Genetic Diagnostics, CAD of Laboratory Medicine, Pathology and Genetics, “University Medical Center” CF, Astana, Kazakhstan. E-mail: malik.dias.b@gmail.com

Gulzhan Myrzakhmetova – Head of the 2nd Cardiology department, “University Medical Center” CF, Astana, Kazakhstan. E-mail: mirzakhmetovaguljan@gmail.com

Yuriy Pya – Chairman of the board “University Medical Center” CF, Astana, Kazakhstan.

Aidos Bolatov – PhD doctoral student, Shenzhen University Medical School, Shenzhen University, Shenzhen, China. E-mail: bolatovaidos@gmail.com

* **Corresponding author:**

Aliya T. Askerbekova – resident, “Medical genetics” residency program, Department of Clinical and Genetic Diagnostics, CAD of Laboratory Medicine, Pathology and Genetics, “University Medical Center” CF, Astana, Kazakhstan.

Postal address: 5/1 Kerey, Zhanibek Khandar Street, Astana city, 010000, Republic of Kazakhstan.

E-mail: askerbekova98@gmail.com1

Phone: 87779824633

Получена: 11 Мая 2024 / Принята: 15 Августа 2024 / Опубликована online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.022

УДК 616-006.488-089

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАРОТИДНОЙ ХЕМОДЕКТОМЫ: АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Абай К. Тулемисов[1], https://orcid.org/0000-0001-7253-0033
Токан А. Султаналиев[2], https://orcid.org/0000-0003-1732-9489
Александр Б. Фурсов[3], https://orcid.org/0009-0002-0607-9621
Ирлан Н. Сагандыков[2], https://orcid.org/0000-0002-9597-198X
Виктор В. Землянский[1], https://orcid.org/0000-0002-2458-8086
Ирина Э. Тен[1], https://orcid.org/0000-0001-6419-4674
Ербол К. Догалбаев[1], https://orcid.org/0000-0001-8239-563X
Руслан Я. Тукинов[1], https://orcid.org/0009-0007-5927-3686
Роман А. Фурсов[3], https://orcid.org/0000-0003-1617-5991
Ирина С. Волчкова[3], https://orcid.org/0000-0001-5722-4150

[1] Отдел интервенционной радиологии, Корпоративный Фонд University Medical Center, г. Астана, Республика Казахстан;
[2] Центр Сосудистой Хирургии, ТОО «Национальный Научный Онкологический Центр», г. Астана, Республика Казахстан;
[3] Кафедра хирургических болезней, бариатрической хирургии и нейрохирургии, НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Каротидная хемодектома (КХ) – редкая доброкачественная опухоль, возникающая из парагангиолионарных клеток каротидного гломуса, сдавливающая жизненно важные органы в области шеи. Диагностика и лечение КХ остаются сложными задачами, несмотря на широкое историческое изучение.

Цель исследования. Выявление наиболее эффективных методов среди современных подходов в диагностике и лечении КХ и определение перспективных направлений для исследования.

Методы. Проанализировано 64 публикации на тему КХ, включая обсервационные ретроспективные исследования, системные обзоры и мета-анализы с применением баз данных PubMed/Medline, Web of Science и e-Library.ru. Изучены актуальные представления об этиологии, классификация, клинические и инструментальных методы диагностики, и рассмотрены современные лечебные подходы.

Результаты. В диагностике каротидной хемодектомы ключевую роль играет КТ-ангиография, которая позволяет детализировать структуру и положение опухоли. Этот метод дополняется классификацией PUMCH и методикой измерения дистального сегмента ВСА, что помогает врачам более точно планировать операционное вмешательство. Особое внимание уделяется предоперационному планированию, так как оно позволяет минимизировать риски и улучшить результаты лечения. Для снижения интраоперационной кровопотери используется предоперационная эмболизация питающих артерий, которая также облегчает хирургическое удаление опухоли. Некоторые организационные мероприятия оптимизируют лечебные исходы и минимизируют периоперационные риски, увеличивая безопасность и предсказуемость процесса лечения.

Выводы. Несмотря на сложности в диагностике и высокие периоперационные риски, развитие новых методов и мультидисциплинарный подход обещают улучшение результатов лечения КХ. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации диагностических и лечебных стратегий.

Ключевые слова: *каротидная хемодектома, опухоль каротидного тельца, каротидный гломус, параганглиома шеи.*

Abstract

DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF CAROTID BODY TUMORS: AN ANALYSIS OF THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Abay K. Tulemissov[1], https://orcid.org/0000-0001-7253-0033
Tokan A. Sultanaliyev[2], https://orcid.org/0000-0003-1732-9489
Alexandr B. Fursov[3], https://orcid.org/0009-0002-0607-9621
Irlan N. Sagandykov[2], https://orcid.org/0000-0002-9597-198X
Viktor V. Zemlyanskiy[1], https://orcid.org/0000-0002-2458-8086

Irina E. Ten[1], https://orcid.org/0000-0001-6419-4674
Erbol K. Dogalbayev[1], https://orcid.org/0000-0001-8239-563X
Ruslan Ya. Tukinov[1], https://orcid.org/0009-0007-5927-3686
Roman A. Fursov[3], https://orcid.org/0000-0003-1617-5991
Irina S. Volchkova[3], https://orcid.org/0000-0001-5722-4150

[1] **Interventional Radiology Department, University Medical Center Corporate Fund, Astana, Republic of Kazakhstan;**
[2] **Vascular Surgery Center, National Research Oncology Center LLP, Astana, Republic of Kazakhstan;**
[3] **Department of Surgical Diseases, Bariatric Surgery and Neurosurgery, "Astana Medical University" NPJSC, Astana, Republic of Kazakhstan.**

Introduction: Carotid body tumor (CBT) is a rare, non-cancerous tumor that arises from the paraganglionic cells of the carotid glomus. It can cause compression of vital organs in the neck, making diagnosis and treatment a challenge.

Aim: The purpose of this study is to identify effective methods for diagnosing and treating CBT, as well as to detect promising areas for future research.

Search strategy: We analyzed 64 publications on CBT, including observational retrospective studies, systematic reviews, and meta-analyses, using databases such as PubMed/Medline, Web of Science, and e-Library.ru. We studied the current concepts of etiology, classification, clinical and instrumental diagnostic methods, and modern therapeutic approaches.

Results: Modern methods for diagnosing CBT include CT-angiography, complemented by the PUMCH classification and the method of ICA distal segment measuring. These methods provide accurate preoperative planning. In treatment, early radical removal of the tumor is preferred, while preoperative embolization of the feeding arteries reduces the risks of blood loss and simplifies surgical intervention. Some organizational measures also optimize therapeutic outcomes and minimize perioperative risks, increasing the safety and predictability of the treatment process.

Conclusions: Although diagnosing CBT can be challenging and risky, the development of new methods and a multidisciplinary approach show promise for improving treatment outcomes. Further research is needed to optimize diagnostic and treatment strategies.

Keywords: *carotid chemodectoma, carotid body tumor, carotid glomus, paraganglioma of the neck.*

Түйіндеме

КАРОТИДТІ ХЕМОДЭКТОМАНЫ ДИАГНОСТИКАЛАУ ЖӘНЕ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕУ: ҚАЗІРГІ КЕЗЕҢДЕГІ МӘСЕЛЕНІ ТАЛДАУ

Абай К. Тулемисов[1], https://orcid.org/0000-0001-7253-0033
Токан А. Султаналиев[2], https://orcid.org/0000-0003-1732-9489
Александр Б. Фурсов[3], https://orcid.org/0009-0002-0607-9621
Ирлан Н. Сагандыков[2], https://orcid.org/0000-0002-9597-198X
Виктор В. Землянский[1], https://orcid.org/0000-0002-2458-8086
Ирина Э. Тен[1], https://orcid.org/0000-0001-6419-4674
Ербол К. Догалбаев[1], https://orcid.org/0000-0001-8239-563X
Руслан Я. Тукинов[1], https://orcid.org/0009-0007-5927-3686
Роман А. Фурсов[3], https://orcid.org/0000-0003-1617-5991
Ирина С. Волчкова[3], https://orcid.org/0000-0001-5722-4150

[1] **Интервенциялық Радиология бөлімшесі, University Medical Center корпоративтік қоры, Астана қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **Тамырлы хирургия орталығы, "Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық" ЖШС, Астана қ., Қазақстан Республикасы;**
[3] **Хирургиялық аурулар, бариатриялық хирургия және Нейрохирургия кафедрасы, "Астана медицина университеті" КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Каротидті хемодектома (КХ) - сирек кездесетін қатерсіз ісік, каротидті гломустың параганглионды жасушаларынан пайда болып, мойын аймағындағы өмірлік маңызды мүшелерді қысады. КХ диагностикасы және емі кең тарихи зерттеулерге қарамастан күрделі мәселелер болып қала береді.

Зерттеудің мақсаты. КХ диагностика мен емі заманауи тәсілдер арасында ең тиімді әдістерді анықтау және зерттеудің перспективалық бағыттарын анықтау.

Іздеу стратегиясы. PubMed/Medline, Web of Science және e-Library.ru мәліметтер базасын қолдана отырып, ретроспективті бақылау зерттеулерін, жүйелік шолуларды және мета-талдауларды қоса алғанда, КХ тақырыбындағы 64 басылым талданды. Этиология, жіктеу, диагностиканың клиникалық және аспаптық әдістері туралы өзекті идеялар зерттеліп, заманауи емдеу тәсілдері қарастырылды.

Нәтижелер. КХ диагностикалаудың заманауи әдістемесі КТ-ангиографиясын қамтиды, ол PUMCH классификациясымен және ішкі каротид артериясының дистальды сегментін өлшеу әдістемесімен тиімді толықтырыла отырып, операция алдындағы нақты жоспарлауға көмектеседі. Емдеуде ісікті ерте радикалды алып тастауға басымдық беріледі, операция алдындағы қоректендіру артерияларының эмболизациясы қан жоғалту қаупін азайтады және отасын жеңілдетеді. Кейбір ұйымдастырушылық шаралар емдеу нәтижелерін оңтайландырады және емдеу процесінің қауіпсіздігі мен болжамдылығын арттыра отырып, периоперативті қауіп-қатерін азайтады.

Қорытындылар. Диагностикадағы қиындықтарға және жоғары периоперациялық қауіп-қатерге қарамастан, жаңа әдістердің дамуы және көпсалалы тәсіл КХ емдеу нәтижелерін жақсартуға себептеседі. Диагностикалық және емдеу стратегияларын оңтайландыру үшін қосымша зерттеулер қажет.

Түйін сөздер: *каротид хемодектомасы, каротид деңенің ісігі, каротид гломусы, мойын параганглиомасы.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Тулемисов А.К., Султаналиев Т.А., Фурсов А.Б., Сагандыков И.Н., Землянский В.В., Тен И.Э., Догалбаев Е.К., Тукинов Р.Я., Фурсов Р.А., Волчкова И.С. Диагностика и хирургическое лечение каротидной хемодектомы: анализ проблемы на современном этапе // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 190-201. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.22*

Tulemissov A.K., Sultanaliyev T.A., Fursov A.B., Sagandykov I.N., Zemlyanskiy V.V., Ten I.E., Dogalbayev E.K., Tukinov R.Ya., Fursov R.A., Volchkova I.S. Diagnosis and surgical treatment of carotid body tumors: an analysis of the current state of the problem // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 190-201. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.022*

Тулемисов А.К., Султаналиев Т.А., Фурсов А.Б., Сагандыков И.Н., Землянский В.В., Тен И.Э., Догалбаев Е.К., Тукинов Р.Я., Фурсов Р.А., Волчкова И.С. Каротидті хемодэктоманы диагностикалау және хирургиялық емдеу: қазіргі кезеңдегі мәселені талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 190-201. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.022*

Введение

Каротидная хемодектома (КХ) представляет собой редкую доброкачественную опухоль, которая происходит из параганглионарных (нехромаффинных) клеток каротидного гломуса [6]. Несмотря на то, что первые упоминания об этом заболевании появились несколько столетий назад, до сих пор остаются нерешёнными многие вопросы, касающиеся диагностики и лечения КХ.

Рост КХ прогрессивно медленный и экспансивный, что приводит к сдавливанию жизненно важных структур шеи, таких как сонные артерии, черепно-мозговые нервы, кости, гортань, трахея и пищевод. Это может значительно ухудшить качество жизни пациентов и даже представлять угрозу для их жизни [30]. В связи с этим и риском малигнизации, во всех случаях доброкачественной КХ рекомендована радикальная каротидная хемодектомэктомия (КХЭ) [59].

Одной из ключевых проблем при лечении КХ является сложность хирургического вмешательства. Первая успешная резекция опухоли была выполнена в 1951 году Conley, который провёл операцию с использованием протезирования внутренней сонной артерии (ВСА). Тем не менее во время КХЭ существует высокий риск повреждения стенки сосудов с развитием клинически значимого кровотечения и геморрагического шока [23] из-за гиперваскулярной структуры опухоли, плотной адгезии к окружающим тканям и гипотрофии мышечного слоя сонной артерии в месте прилегания к КХ [37]. Кроме того, в послеоперационном периоде достаточно часто проявляется такое осложнение, как парез черепно-мозговых нервов (ЧМН) в 19-49 % случаев [21, 37, 51].

Согласно данным исследований, КХ встречается крайне редко, с частотой 1:30,000–100,000 человек. Злокачественные формы опухоли обнаруживаются в 6% случаев [16, 18, 36, 53, 54].

В международной базе данных Web of Science в течение последних 10 лет по теме каротидных образований и параганглиом различной локализации было опубликовано не более 35 работ, а в базе PubMed по критериям «рандомизированные научные исследования» и «клинические исследования» в этот период размещено всего 7 публикаций. По теме данной патологии в отечественных журналах опубликованы лишь 2 статьи с дизайном исследования «серия случаев» [40, 58].

Учитывая недостаточное количество научной информации о КХ, редкость указанной патологии, техническую сложностью оперативного вмешательства, высокие периоперационные риски, связанные с хирургическим лечением, необходимо изучить и систематизировать лучшие тактические решения по диагностике и лечению больных с КХ на основании анализа современной литературы.

Цель исследования. Анализ современных эффективных тенденций в диагностике и лечении КХ, и определение актуальных направлений в данной теме.

Стратегия поиска

В результате проведённого поиска литературы было отобрано 64 публикации, отвечающие критериям включения. Широкий временной диапазон поиска (с 2000 по 2023 год) был выбран с учётом редкости заболевания и ограниченного числа публикаций, посвящённых КХ. Ввиду того, что частота появления научных работ по данной теме крайне низка, было решено включить все доступные исследования, способные предоставить релевантные данные. Это особенно касается редких фундаментальных

исследований начала 2000-х годов, которые внесли значительный вклад в формирование современного понимания КХ и по-прежнему используются в качестве основных источников.

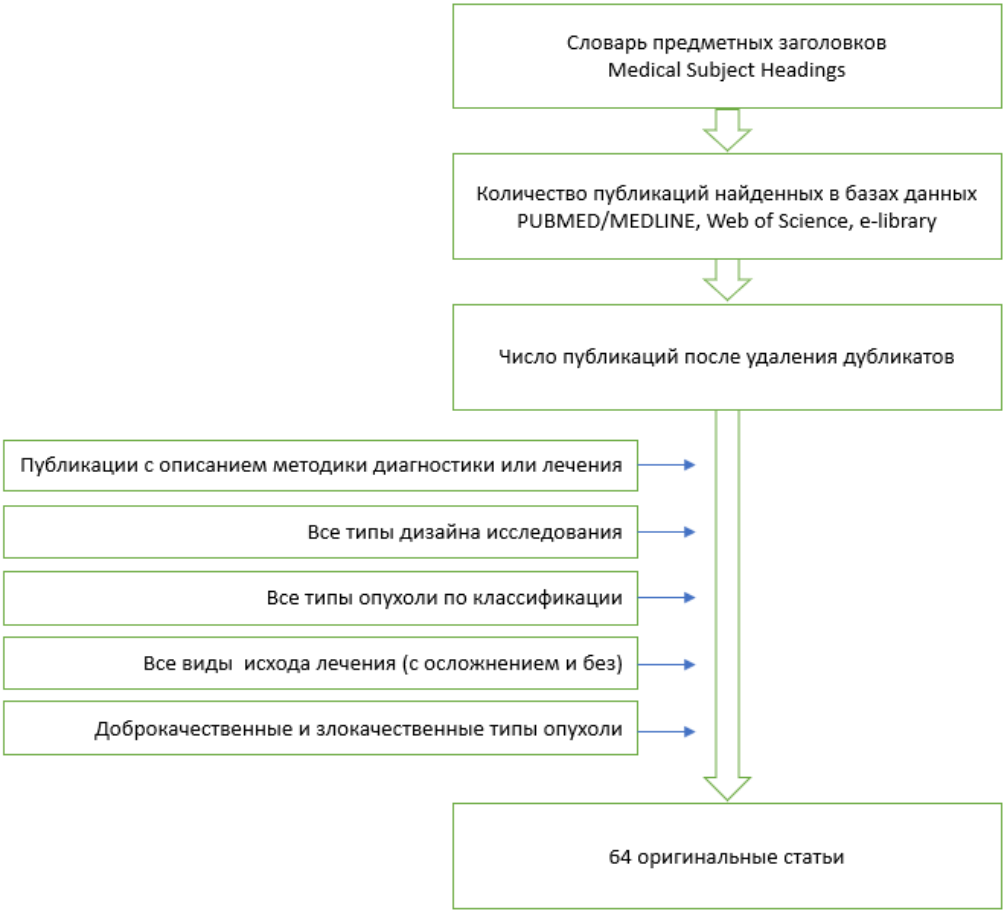
Рассматривались все виды лечения доброкачественных КХ, включая традиционные хирургические методы и менее распространённые экспериментальные подходы. Для злокачественных форм КХ рассмотрена существующая схема химиотерапии. В обзор включены исследования, описывающие различные исходы лечения пациентов, с учётом различных типов дизайнов исследований — от описания клинических случаев до систематических обзоров с мета-анализом.

Источники исследования: в качестве основных источников информации были использованы базы данных PubMed/Medline, Web of Science и e-Library.ru. Поиск публикаций также осуществлялся с помощью поисковой системы Google Scholar. Анализировались исключительно опубликованные данные, дополнительный контакт с авторами работ для получения неопубликованных данных не осуществлялся.

Методика отбора данных: для поиска в базе данных PubMed/Medline применялись термины из словаря Medical Subject Headings (MeSH), в результате чего были выделены следующие ключевые слова: *carotid body tumor, carotid body, chemodectoma, neck paraganglioma*. Из каждой отобранной публикации проводилась экстракция данных, способствующих оптимизации тактики диагностики и хирургического лечения КХ. Все данные были распределены по категориям на основе их актуальности и уровня достоверности.

Рисунок 1. Алгоритм поиска и отбора статей.

Figure 1. The algorithm for searching and selecting articles.



Результаты исследования

Широко встречаются публикации с обсервационным, ретроспективным дизайном исследования. По мнению *Cohnert T. et al.* (2020), учитывая редкость патологии, рандомизированные клинические исследования трудно выполнить [15]. В отобранных систематических обзорах с проведенным мета-анализом этот факт указан в качестве главного ограничения [5, 29, 52, 55, 56]. Согласно систематическому обзору [52], методологическое качество встречаемых работ чаще всего низкое: средний балл по Newcastle-Ottawa scale – 3,8, ни одно исследование не получило более 5 баллов из 9 возможных. *Jackson R.S. et al.* (2015) рекомендуют сосредоточить будущие исследования на стандартизации изучаемых данных, а также на выполнении проспективных исследований с группами сравнения [29].

Такого рода стандартизация являлась одной из задач исследования *Kotenko P.K. et al.* [34]. Авторы извлекли и стандартизировали данные о больных с КХ из исследований, приведенных в открытом доступе в базах данных PubMed/Medline, Web of Science и e-Library.ru, при помощи таких инструментов, как Python-библиотеки, для того чтобы создать программное обеспечение, которое диагностирует КХ на ранней

стадии ее формирования. Таким образом, база знаний о заболевании будет расширяться.

История изучения каротидной хемодектомы

Впервые каротидное тельце было описано швейцарским врачом Haller в 1743 году, хотя, по некоторым данным, это открытие произошло на год раньше, в 1742 году [20, 50]. Позднее Kohn впервые применил термин «параганглия», однако синонимы, такие как *«опухоль каротидного тельца», «гломусная опухоль», «хемодектома»* и *«нехромаффинная опухоль»*, в настоящее время недостаточно точны, устарели и требуют пересмотра [45]. В 1743 году состоялось первое публичное описание образования учеником Haller – Taube, который назвал эту структуру *«ganglion minutum»* [64]. Taube описывал его «лежащим в бифуркации сонной артерии, соединенной с верхним шейным ганглием симпатической нервной системы». Сам же Haller затем в своей публикации 1762 года называл эту структуру *«ganglion exiguum»*. *Andersch K.S.* тоже изучал каротидное тельце и назвал его *«gangliolum intercaroticum»*. Он отметил, что снабжающие его волокна исходят от глоточной ветви блуждающего нерва [9]. Его оригинальная работа, появившаяся между 1751 и 1755 годами, долго считалась пропавшей, но потом была переиздана в 1797 году. Однако в этот период Neubauer (1772) «заново открыл» каротидное тельце, назвав его *«ganglion parvum»*, а также описал ответвления к нему от верхнего гортанного нерва [64]. Несмотря на множество названий, которые предлагались различными авторами для обозначения опухоли каротидного тельца, термин *«хемодектома»* употребляется в современной литературе ещё довольно часто.

Эпидемиология

По результатам мультицентрового исследования *Sajid M.S. et al.* (2007) пришли к выводу, что КХ является редкой опухолью [53]. Многие авторы подтверждают этот вывод собственными наблюдениями, например *Degollado-García J. et al.* (2022) указывают на распространенность патологии 1:30000–100000 человек [18]. По данным специалистов КХ составляет 0,01–0,6% всех опухолей головы и шеи [18, 36]. Однако среди всех параганглиом головы и шеи (ПГШ) это самое распространенное новообразование [30, 53], которое встречается в 60–70% [16]. В 6% случаев можно обнаружить злокачественную форму КХ [54]. В национальных реестрах заболеваний Республики Казахстан не представлены эпидемиологические данные о распространенности и заболеваемости КХ.

Этиология

Этиологические факторы КХ остаются недостаточно изученными. Тем не менее, исследование *Wang S.J. et al.* (2000) указывает, что семейная форма заболевания наследуется по аутосомно-доминантному типу [60], что позволяет выявить предрасположенность у членов семьи пациентов. В частности, примерно 90% всех наследственных ПГШ связаны с синдромом семейной параганглиомы типа 1, 3 и 4, согласно *Peterson L.A. et al.* (2014). Интересно отметить, что около 8% явно спорадических параганглиом обусловлены передающимися мутациями клеток зародышевой линии. По словам автора это подчеркивает важность генетического тестирования для пациентов с подозрением на КХ, и в случае обнаружения мутации, необходимо выявить носителей мутации гена в семье для оказания своевременной медицинской помощи и предотвращения развития заболевания [49]. Дополнительно, молекулярные исследования выявили точечные мутации SDHB и SDHD в семействе генов сукцинатдегидрогеназы (SDH) у пациентов с КХ. Учитывая, что такие мутации связаны с синдромом наследственной феохромоцитомы/параганглиомы, рекомендуется проводить дополнительные диагностические исследования на предмет феохромоцитомы [20, 27].

Также следует отметить, что имеются данные о повышенной заболеваемости КХ у населения, проживающего на больших высотах или страдающего хронической обструктивной болезнью легких, согласно исследованиям *Huang P.* et al. (2022), *Wang S.J. et al.* (2000) и *Moscona-Nissan A. et al.* (2022) [26, 60, 43].

Таким образом, на современном этапе ведущие роли в развитии КХ предполагаются у хронической гипоксии и точечных SDH мутаций.

Классификация

Первой детально проработанной классификацией КХ является система, предложенная *Shamblin W.R. et al.* в 1971 году [54]. Она основана на анатомических характеристиках опухоли и её взаимоотношении с сонными артериями, а также на размере новообразования. Однако система остаётся субъективной, так как не предусматривает точных критериев для определения размеров опухоли в каждом из трёх типов.

В отличие от данной работы в 2006 году *Luna-Ortiz K. et al.* предложили разделение опухоли по размерам на группы «менее 4 см» и «более 4 см». Классификация *Shamblin W.R.,* в модификации *Luna-Ortiz K.* учитывает вовлеченность ЧМН и их ветвей в ткань опухоли, делит третий тип на подтип «a», соответствующий прежнему типу 3, и «b» – любой тип с инвазией опухоли в просвет сонной артерии [36, 54].

Согласно наблюдению *Sajid M.S. et al.* КХ по этиопатогенезу можно разделить на следующие формы:

a) гиперпластическая – встречается у пациентов, которые страдают хронической гипоксией организма;

b) семейная - характерна для пациентов молодого возраста, злокачественная форма встречается чаще в данной группе;

c) спорадическая форма [53].

КХ – это эллипсоидный объект, и необходимо учитывать у него три измерения.

Объем опухоли рассчитывается по формуле объема эллипсоидного тела:

$\frac{\pi}{6}ABC$, где A – кранио-каудальный размер,
B – поперечный,
C – сагиттальный [31].

Эта идея находит применение в классификации, предложенной *Gu G. et al.* (2021) и названной в честь университета PUMCH (Peking Union Medical College Hospital), в котором была разработана [23]. Преимущество данной классификации перед модифицированной классификацией Shamblin-Luna-Ortiz в том, что она учитывает не только

горизонтальное, но и вертикальное распространение опухоли и разделяет образование на 5 типов с учетом анатомических ориентиров: горизонтальные проекционные линии, проведенные через угол нижней челюсти и сосцевидный отросток височной кости. Это позволяет применять классификацию у разных людей, несмотря на индивидуальную анатомию шеи и сонных артерий.

Таким образом, учитывая вертикальный рост опухоли, классификация PUMCH позволяет прогнозировать в предоперационном периоде риск повреждения магистральных артерий и ЧМН во время КХЭ.

Диагностика

Клиническая картина

Для КХ характерен медленный, вялотекущий рост, поэтому заболевание протекает бессимптомно. *Chen et al.* провели исследование клинических проявлений у 1810 пациентов, выделив наиболее часто встречающиеся симптомы. В подавляющем большинстве случаев (1400 случая) основным симптомом была безболезненная опухолевая масса в области шеи. Другие симптомы встречались значительно реже: ощущение инородного тела в шее наблюдалось в 25 случаях, осиплость голоса и кашель – в 70 случаях, головокружение – в 33 случаях, транзитор-ная ишемическая атака – в 44 случаях, дисфагия – в 43 случаях. Реже встречающиеся симптомы включали одышку (7 случаев), артериальную гипертензию (4 случая), шум в ушах (11 случаев), головную боль (16 случаев), синдром Горнера (9 случаев), паралич лицевого нерва (6 случаев), девиация языка (7 случаев) и зрительные расстройства (3 случая) [14].

Пациенты в большинстве случаев обращаются за медицинской помощью, когда опухоль в области шеи становится заметной визуально или ощутимой при пальпации, либо КХ обнаруживается как случайная находка. При латеральном расположении объемного образования шеи врачу следует заподозрить КХ [32]. Пациент должен быть направлен врачом первой линии на дополнительное обследование в стационар, который знаком с диагностикой и тактикой ведения пациентов с КХ [49]. Также считается возможным установить диагноз КХ предварительно на основании данных анамнеза и физикального исследования [8, 4]. *Westerband et al., Tinkham M.R. et al. u Munakomi S. et al.* в своих работах описывают хорошо известную патогномичную пробу хирурга Fontaine, которая заключается в том, что при попытке смещения опухоли, она мобильна в горизонтальном направлении, при вертикальном смещении – крепко фиксирована и неподвижна [44, 57, 62]. Кроме того, важно обращать внимание на такой признак, как пульсация самого образования, которое обусловлено артериальным притоком крови к КХ [29].

Важно проводить дифференциальную диагностику КХ с другими образованиями в области шеи, такими как аневризмы или псевдоаневризмы сонной артерии, гематомы, гломусные опухоли блуждающего нерва и вагальные шванномы [25, 57]. Аневризмы сонной артерии подтверждаются с помощью КТ или МРТ, псевдоаневризмы, связанные с повреждением стенки сосуда, определяются с помощью ультразвука и ангиографии. Шванномы на МРТ обычно показывают зоны кистозной дегенерации и специфическое смещение сонных артерий кпереди [25].

Злокачественный потенциал КХ трудно предсказать, однако *Nishijima H. et al.* (2011) уверены, что с размером опухоли связи нет [48]. В исследовании *Chen Y. et al.* в 32 случаях (1,79%) было описано метастазирование. Согласно данным авторов, большинство метастазов было найдено в локальных лимфатических узлах, в то время как органные метастазы преимущественно встречаются в легких, костях, печени, головном мозге и поджелудочной железе [14].

Инструментальные исследования

Современные методы визуализации значительно улучшили предоперационную оценку рисков при КХЭ. Например, дуплексное сканирование позволяет выявить опухоль на ранних стадиях, что способствует безопасному проведению хирургического вмешательства. [62]. *Munakomi S. et al.* указывают, что при проведении ультразвукового исследования необходимо учитывать вероятность билатеральнного наличия опухоли и проверять контрлатеральный сонный треугольник на предмет КХ, особенно у возрастных пациентов [44]. *Sajid M.S. et al.* (2007), *A. Mkrtchyan* (2015) и *Degollado-García et al.* (2022) считают, что дуплексное сканирование показывает себя эффективно при постановке диагноза, но такие методы, как ангиография, компьютерная томография или МРТ полезны при планировании операционной тактики [53, 42, 18], а *Wen D. et al.* (2023) в своём исследовании продемонстрировали, что анализ изображений КТ-ангиографии эффективен для предоперационной оценки риска необратимого повреждения ЧМН [61]. На МРТ опухоль каротидного тельца изображается с характерным симптомом «соли и перца» [30]. *Ma D. et al.* (2010) считают «золотым стандартом» диагностики КХ цифровую субтракционную ангиографию [39].

Несмотря на поиск, *Arya S. et al.* (2008) не обнаружили среди данных литературы объективных критериев для прогнозирования типа опухоли по классификации Шамблин перед операцией. Авторы предложили при предоперационной МРТ-визуализации в аксиальной проекции измерять процент прилегания опухоли к окружности поперечного сечения ВСА, вне зависимости от размера новообразования. Степень прилегания опухоли к поперечному сечению ВСА: ≤ 180° - Shamblin 1 type; 180°-270° - Shamblin 2 type; ≥ 270° - Shamblin 3. В своей работе авторы обнаружили высокую корреляцию между радиологическим прогнозом и исходом операции, а также отметили важность измерения свободного дистального сегмента ВСА для планирования возможности сосудистой реконструкции при необходимости [10].

Биопсия опухоли категорически не рекомендуется ввиду ее гиперваскулярности поэтому радиологическая визуализация – максимально допустимый диагностический метод до оперативного лечения [8].

В своем исследовании *Kim G.Y. et al.* (2017) предложили использовать показатель "расстояние от опухоли до основания черепа" на основе данных КТ-ангиографии. Авторы выявили, что чем меньше расстояние, тем выше риск повреждения ЧМН во время операции [33], что также подтверждено работой *Ivanjko F. et al.* (2023) [28]. Этот метод помогает разработать тактику хирургического вмешательства, но требует

более точного описания методики измерения, особенно указания конечной позиции на основании черепа.

Метод измерения свободного дистального сегмента ВСА, предложенный *Wen D. et al.* (2023) [61], также оценивает риск повреждения ЧМН, в связи с их скученным анатомическим расположением в зоне измерения. 3D-реконструкция КТ-ангиографии позволяет измерить свободный дистальный сегмент ВСА, указав начальной точкой выход из опухолевой массы и заканчивая вхождением в сонное отверстие височной кости. Таким образом измерение оказывается более точным. Кроме того, этот метод позволяет оценить техническую сложность возможной реконструкции сосудов.

Результаты одномерного анализа показали, что увеличение свободного дистального сегмента ВСА на 1 мм снижает встречаемость повреждения нервов на 9%. Логистический регрессионный анализ установил пороговое значение статистического воздействия длины свободного дистального сегмента ВСА на повреждение ЧМН, равное 28,7 мм. Если "дистальный сегмент ВСА" короче 28,7 мм, хирург должен предупредить пациента о высоком риске повреждения ЧМН перед операцией и сотрудничать с другими специалистами, такими как нейрохирург и отоларинголог, для предотвращения осложнений [61].

Лечение

В отдельных публикациях, например у *Shamblin W.R.* et al. (1971), со ссылкой на Frey (1966), утверждается, что первую резекцию опухоли сонной артерии в 1880 году выполнил Riegner, однако пациент скончался. В 1886 Maydl провел резекцию опухоли – пациент выжил, однако у него развилась гемиплегия и афазия [54]. Albert в 1889 году стал первым, кто иссек подобную опухоль без повреждения ЧМН и сонных артерий [44]. В то же время имеются подтверждения, что Conley в 1951 г. провел первую удачную резекцию вовлеченного в опухолевый процесс фрагмента общей сонной артерии с протезированием ВСА по поводу КХ. Для восстановления кровотока он произвел вшивание протеза из большой подкожной вены с наложением 2 анастомозов «конец-в-конец» [2]. Подобные публикации о лечении образований каротидной зоны в течение многих лет всегда были единичными, а также противоречивыми. Ситуация мало изменилась и в настоящее время, так как немногие сосудистые хирурги сталкиваются с данной патологией в своей работе.

Из-за потенциального риска малигнизации и прогрессирующего роста КХ консервативная тактика лечения не считается приемлемой [8, 62]. Рекомендуется раннее радикальное удаление опухоли, и КХЭ является предпочтительным методом лечения [3, 8, 16, 18, 38, 42, 59, 60]. Со времен первой попытки удаления опухоли КХЭ считается вмешательством, сопряженным с высоким риском для пациента. Основные причины трудности операции – большое количество питающих артерий и плотная адгезия опухоли к стенке сонной артерии [55].

Актуальным остается поиск практических решений, которые позволят минимизировать риск от операции. В приведенной литературе описаны исследования, содержащие те или иные предложения по снижению периоперационных осложнений КХЭ.

Предоперационная эмболизация.

Для снижения риска кровотечения одним из часто применяемых методов является предоперационная эмболизация (ПЭ) артерий, питающих опухоль. Хотя ПЭ широко используется, её эффективность остаётся предметом обсуждения в литературе, и мнения специалистов по этому вопросу расходятся [5].

Ряд авторов, согласно данным А. Мкртчяна, считают, что после ПЭ происходит асептическое воспаление адвентиции артерий, поэтому во время операции технически сложно субадвентициально выделить опухоль и сохранить целостность артерии. При больших опухолях ПЭ сопряжена с высоким риском возникновения эмболических осложнений [42]. *Bercin S. et al.* (2015) утверждает, что преимущества ПЭ перед КХЭ спорны и не проявляются в уменьшении интраоперационной кровопотери, облегчении диссекции и сокращении длительности КХЭ. Кроме того, риск повреждения сосудов во время выделения увеличивается [13].

Однако на основании результатов нескольких систематических обзоров и мета- анализов сделано заключение, что ПЭ статистически значимо уменьшает интраоперационную кровопотерю во время КХЭ в основной группе, по сравнению с контрольной группой, которая подверглась только резекции КХ [29, 55, 56].

В нескольких работах отведена большая роль интервалу между проведением этапов оперативного лечения. Так, проведение ПЭ непосредственно перед операцией уменьшает кровопотерю и облегчает удаление опухоли [7, 11, 15, 27, 29, 31, 52, 55, 56, 60]. *Wang S.J. et al.* (2000) указывает оптимальным интервалом между процедурами менее 48 часов до операции [60]. *Katagiri K. et al.* (2019) назвал безопасной и наилучшей тактикой выполнение ПЭ и КХЭ в тот же день [31]. *Texakalidis P. et al.* (2019) предлагал в будущих исследованиях изучить оптимальный временной интервал между ПЭ и резекцией опухоли с учетом размера опухоли и типа опухоли по классификации *Shamblin W.R. et al.* [56, 54].

О размере КХ, при котором наиболее целесообразно применение ПЭ высказались несколько авторов. Согласно исследованию *Amato et al.* (2020) при больших размерах опухоли применение ПЭ представляется наиболее обоснованным и эффективным дополнением к хирургическому удалению опухоли [7], особенно при опухолях II и III типа по классификации Shamblin (≥ 6670 мм3) [46]. В работе *Napoli G. et al.* (2023) отмечается, что ПЭ связана со значительным уменьшением кровопотери ($p < 0,01$) [47].

В исследовании этой же группы авторов применение ПЭ не повлияло на длительность операции ($p = 1,0$) [47]. Однако в систематических обзорах и мета-анализах *Jackson R.S. et al.* (2015), *Texakalidis P. et al.* (2019), *Shiga et al. (*2022) подчеркивают статистически значимое сокращение времени проведения хирургического удаления опухоли при использовании ПЭ [29, 56, 55].

Важно понимать какая артерия питает КХ, чтобы провести суперселективную ПЭ. Восходящая глоточная артерия наиболее часто питает опухоль [27].

В мировой практике для проведения ПЭ применяются три основных эмболизирующих материала: микросферы, поливиниловый спирт и спирали. Однако сравнительная эффективность этих методов до настоящего времени не была предметом достаточного исследования. Необходимы дальнейшие клинические исследования для определения оптимального подхода и выявления преимуществ того или иного материала в зависимости от конкретных клинических ситуаций.

Так, для проведения ПЭ *Guzhin V.E. et al.,* а также ряд большинства авторов используют неадгезивную композицию Onyx, в то время как *Bellamkonda K.S. et al.* (2021) рекомендует применять платиновые спирали, вместо традиционных методов эмболизации для исключения риска локального воспаления и устойчивой деваскуляризации опухоли [24, 11]. Спорность оценки эффективности ПЭ сохраняется по сей день, однако объясняется разнообразием факторов при выполнении КХЭ в различных медицинских учреждениях по всему миру [55].

Так или иначе, высокие по уровню достоверности систематические обзоры с мета-анализом приходят к заключению, что проведение ПЭ целесообразно. Важно разработать четкие критерии отбора пациентов для проведения ПЭ и соблюдать вышеприведенные условия для оптимизации хирургического ведения пациентов [15].

Каротидная хемодектомэктомия.

Плотная адгезия опухоли к сонной артерии или ее инвазивный рост в просвет сосуда часто приводят к травме стенки ВСА и вызывают техническую трудность при ее удалении. В таких случаях *Антонив Т.В. и др.* предложили накладывать шов вдоль оси сонной артерии с прошиванием двух сосудистых стенок. Таким образом опухоль изолируется от основного просвета сонной артерии и ее можно удалять безопасно [1].

В аспекте хирургической техники в 1940 году *Gordon-Taylor G.* описал безопасный метод удаления опухоли с субадвентициальной диссекцией по так называемой «белой линии» [22]. В 1998 году *Lafrati M.D.* в качестве вспомогательных мер применил ПЭ, подвывих челюсти для улучшения доступа, эндотрахеальный наркоз, аутопротезирование сонной артерии участком большой подкожной вены [35]. *Degollado-García J. et al.* (2022) применял систематическую ПЭ, микрохирургическую периадвентициальную диссекцию сонных артерий, биполярную электрокоагуляцию вместо монополярной и бинокулярную оптику. Это позволило выполнить полную резекцию КХ без необходимости перевязки или реконструкции сонной артерии и снизило риск повреждения соседних нервных структур [18].

По мнению *А.А. Фокина и других авторов* для реконструкции ВСА, подходят как синтетический протез, так и фрагмент аутовены [4]. *А. Маткеримов* (2021) предлагает проводить дуплексное сканирование большой подкожной вены на предмет пригодности к возможному аутопротезированию участка сонной артерии. При необходимости резекции сонной артерии или при наличии предпосылок к удлинению времени операции рекомендуется установить внутрисосудистый шунт. Для пациентов, которым проводилось КХЭ с протезированием, рекомендуется проводить УЗИ в течение первых 48 часов, а также контролировать неврологический статус больного после пробуждения. [40]

Важные предложения касаются организационных мероприятий для снижения риска при КХЭ. Так, *Gad Ф. et al.* (2014) отмечают, что попытки по удалению КХ в неспециализированных стационарах и на первичном уровне увеличились. Поэтому для снижения операционных рисков главным требованием следует считать наличие квалифицированных хирургов или соответствующей хирургической команды с опытом выполнения КХЭ [21]. Наилучшие результаты достигаются мультидисциплинарной хирургической командой, которая состоит из ангиохирурга, оториноларинголога и нейрохирурга [18, 24, 35, 53]. Некоторые авторы подчеркивают, что резекцию опухоли должен проводить только сосудистый хирург, который владеет техникой реконструкции сосудов на высоком уровне [3, 4, 21]. *Belotserkovskyi V. et al.* выделили три критерия которые необходимо учитывать, чтобы избежать тяжелых интра – и постоперационных осложнений: грамотное использование возможностей современных методов лучевой диагностики, предоперационное планирование объема вмешательства, контролируемый гемостаз во время операции [12].

Перед проведением КХЭ следует объявить трансфузионную готовность, подготовить дозу крови для переливания [40]. Следует измерять артериальное давление до, во время и после операционного лечения, так как во многих исследованиях было обнаружено статистически значимое снижение АД после КХЭ у всех пациентов [17].

Texakalidis P. et al. (2019) утверждает, что частота паралича ЧМН была одинаковой у пациентов с ПЭ и без нее [56]. *Маткеримов А.* (2021) рекомендует давать пациенту пить воду после пробуждения небольшими глотками строго в присутствии врача с целью определения возможного повреждения ЧМН [40]. С целью исключения рецидива опухоли, отдаленных метастазов и возможной малигнизации за пациентами необходимо длительное наблюдение [4, 40, 48, 63].

В аспекте лечения злокачественной формы КХ с метастатическим распространением показала свою эффективность химиотерапия по схеме «циклофосфамид + сунитиниб» [63].

Перспективные направления в лечении

В свете обширных исследований, посвященных традиционным методам хирургического лечения КХ, важно обратить внимание на экспериментальные подходы, рассмотренные в мировой литературе. Несмотря на их ограниченное применение в клинической практике, эти методы представляют собой значимый объект исследований, вносящий ценный вклад в понимание возможностей и перспектив хирургического вмешательства при КХ.

Так, следуя принципу деваскуляризации опухоли перед ее удалением, *Moscona-Nissan A. et al.* (2022) предложил метод имплантации ПТФЕ стент-графта в ОСА и ВСА для перекрытия кровотока в наружной сонной артерии [43]. Таким образом обеспечена защита

мозгового кровотока, во время операции снижен риск кровопотери из ОСА и ВСА. С той же целью *Elhammady M.S. et al.* (2009) описал метод применения прямой перкутанной внутриопухолевой эмболизации КХ раствором этилен-винилового спирта. Авторы объяснили, что это обеспечивает легкий и кратчайший доступ к сосудистой сети опухоли, исключает технические трудности суперселективной катетеризации питающих артерий при традиционной ПЭ. Длительность операции значимо сократилась в сравнении с трансартериальной эмболизацией [19]. *Luna-Ortiz K. et al.* (2010) в другом своем исследовании применили во время операционных вмешательств систему электро-лигирования сосудов, это помогло уменьшить объем кровопотери и длительность КХЭ [37].

С учетом представленных выше результатов научного обзора современной литературы, которая отражает проблемы КХ можно сделать следующее **заключение**:

- В представленном обзоре литературы рассмотрены основные ключевые аспекты КХ, имеющиеся в открытой печати, включая её этиологию, классификацию, методы диагностики и лечения;
- Нами выявлено, что, несмотря на редкость, опухоль (КХ) вызывает значительный интерес у хирургов из-за технической сложности операции и высокого периоперационного риска;
- Основываясь на анализе современных исследований, мы выявили, что диагностика и лечение КХ является сложной задачей, требует мультидисциплинарного подхода. Тщательная предоперационная диагностика помогает минимизировать риски, связанные с операцией, и обязательно должна включать ультразвуковое дуплексное сканирование и КТ-ангиографию.
- Обзор литературы показал, что особое внимание должно быть уделено значению новой классификации PUMCH и методам измерения факторов риска до операции, таким как измерение дистального сегмента ВСА. Эти инновации в диагностической практике значительно улучшают планирование хирургических вмешательств и минимизируют риски, связанные с повреждением важных анатомических структур.
- Исследование показало, что хирургическое вмешательство остается наиболее эффективным методом лечения КХ, несмотря на определенные риски и сложности. Но при этом следует особое внимание уделить техникам, направленным на минимизацию кровопотери и сохранение нервных структур, включая ПЭ с применением перспективных экспериментальных методов лечения КХ. Дальнейшие исследования этих методов могут предоставить дополнительные возможности для снижения периоперационных рисков и улучшения исходов лечения.

Выводы

Анализ литературы посвященной КХ показывает настоятельную необходимость продолжения дальнейших исследований в данной области медицины. Это диктуются недостаточными знаниями и редкостью КХ среди населения, противоречивостью клинических наблюдений. Будущие исследования должны быть сосредоточены:

а) на улучшении методов диагностики,

б) разработке стандартизированных протоколов лечения,

в) на тщательном и скрупулёзном анализе долгосрочных послеоперационных результатов,

г) а также на оценке потенциала и безопасности внедрения в клинику экспериментальных методов лечения.

В итоге представленный в обзоре материал подчеркивает важность комплексного подхода к лечению КХ, разработки новейших диагностических алгоритмов, направленных на оптимизацию плана лечения, что в свою очередь требует более тесного взаимодействия специалистов в различных областях медицины.

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов.*

Вклад авторов: *Авторы имели равноценный вклад при написании данной статьи.*

Финансирование не заявлено. *Авторы подтверждают, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании.*

Литература:

1. *Антонив Т.В., Попадюк В.И.* Хирургическое лечение при хемодектоме каротидного гломуса I–II типа. Вестник ЮУрГУ, 2013. 14(1), 124–127.

2. *Крылов, В.В., Дашьян В.Г., Леменев В.Л., Лукьянчиков В.А.* Операции реваскуляризации головного мозга в сосудистой нейрохирургии (В. В. Крылов, Ed.). Издательский дом “БИНОМ.” 2014. 11 стр.

3. *Покровский А.В., Дан В.Н., Головюк А.Л., Яшина Н.И., Тимина И.Е.* Хемодектомы шеи опыт хирургического лечения 105 пациентов. Высокотехнологическая Медицина, 2015. 4, 32–38.

4. *Фокин А.А., Терешин О.С., Владимирский В.В., Машковцев П.С.* Реконструктивные операции на сонных артериях при каротидных хемодектомах. Ангиология и Сосудистая Хирургия, 2007, 4, 51–54.

5. *Abu-Ghanem S., Yehuda M., Carmel N.N., Abergel A., Fliss D.M.* Impact of preoperative embolization on the outcomes of carotid body tumor surgery: A meta-analysis and review of the literature. Head and Neck, 2016. 38, E2386–E2394. https://doi.org/10.1002/hed.24381.

6. *Alferova J.S., Surina V.D., Karpov N.V.* Current conception of carotid chemodectoma and efficiency of its treatment methods. Kazan Medical Journal, 98(5), 792–796. https://doi.org/10.17750/kmj2017-792.

7. Amato B., Compagna R., Florio A., Calemma F., Rocca A., Salzano F., Brongo S., Gasbarro V., Aprea, G. (2020). Surgical versus sequential hybrid treatment of carotid body tumors. Open Medicine (Poland), 2017. 14(1), 968–976. https://doi.org/10.1515/med-2019-0115.

8. *Anand J., Singh J.P.* Bilateral sporadic carotid body tumors - A rare case report. Radiology Case Reports, 2018. 13(5), 988–992. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.07.001.

9. *Andersch K.S., Andersch E.P.* Tractatio anatomico-physiologica de nervis humani corporis aliquibus (E.P. Andersch, Ed.; 1st ed., Vol. 1). Fasch, 1797.

10. *Arya S., Rao V., Juvekar S., Dcruz A.K.* Carotid body tumors: Objective criteria to predict the Shamblin group on MR imaging. American Journal of Neuroradiology, 2008. 29(7), 1349–1354. https://doi.org/10.3174/ajnr.A1092.

11. *Bellamkonda K.S., Chen J.F., Tonnessen B., Rahmati R., Nassiri N.* Superselective carotid body tumor embolization with platinum-based coils. Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative Techniques, 2021. 7(1), 1–5. https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2020.10.007.

12. *Belotserkovskyi V., Bondar A.V., Yanieva D.G.* Diagnosis and treatment of the neck paragangliomas. Klinicheskaia Khirurgiia, 2020. 87(9–10), 89–96. https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.9-10.89

13. *Bercin S., Muderris T., Sevil E., Gul F., Kilicarslan A., Kiris M.* Efficiency of preoperative embolization of carotid body tumor. Auris Nasus Larynx, 2015. 42(3), 226–230. https://doi.org/10.1016/j.anl.2014.10.013.

14. *Chen Y., Li Y., Liu J., Yang L.* The clinical characteristics and outcomes of carotid body tumors in Chinese patients: A STROBE-compliant observational study. Medicine (United States), 2020. 99(3). https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018824.

15. *Cohnert T., Muhlsteiner J., Siegl G., Deutschmann, H.* Preoperative Embolization in Carotid Body Tumor Surgery—Benefit or Risk? Journal of Vascular Surgery, 2020. 72(1), e65. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.120.

16. *Darouassi Y., Alaoui M., Mliha Touati M., AL Maghraoui O., En-nouali A., Bouaity B., Ammar H.* Carotid Body Tumors: A Case Series and Review of the Literature. Annals of Vascular Surgery, 2017. 43, 265–271. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.03.167.

17. *de Franciscis S., Grande R., Butrico L., Buffone G., Gallelli L., Scarcello E., Caliò F.G., De Vito D., Compagna R., Amato M., Fugetto F., Gasbarro V., Amato B., Serra R.* Resection of carotid body tumors reduces arterial blood pressure. An underestimated neuroendocrine syndrome. International Journal of Surgery, 2014. 12, S63–S67. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.05.052.

18. *Degollado-García J., Medina-Pizarro M., Cano-Velazquez G., Balcázar-Padrón J. C., Gutierrez-Avila O., Nathal E.* Microsurgical treatment of carotid body tumors using periadventitial dissection: Analysis of outcomes and prognostic factors in a neurological referral center. Surgical Neurology International, 2022. 13. https://doi.org/10.25259/SNI_572_2022.

19. *Elhammady M.S.A., Farhat H., Ziayee H., Aziz-Sultan M.A.* Direct percutaneous embolization of a carotid body tumor with Onyx: Case report. Journal of Neurosurgery, 2009. 110(1), 124–127. https://doi.org/10.3171/2008.4.17513

20. *Else T.* Pheochromocytoma, paraganglioma and genetic syndromes: A historical perspective. In Endocrine-Related Cancer 2015. Vol. 22, Issue 4, pp. T147–T159. BioScientifica Ltd. https://doi.org/10.1530/ERC-15-0221.

21. *Gad A., Sayed A., Elwan H., Fouad F.M.S., Kamal Eldin H., Khairy H., Elhindawy K., Taha A., Hefnawy E.* Carotid Body Tumors: A Review of 25 Years' Experience in Diagnosis and Management of 56 Tumors. Annals of Vascular Diseases, 2014. 7(3), 292–299. https://doi.org/10.3400/avd.oa.13-00116.

22. *Gordon-Taylor G.* On carotid tumours. British Journal of Surgery, 2005. 28(110), 163–172. https://doi.org/10.1002/bjs.18002811003.

23. *Gu G., Wu X., Ji L., Liu Z., Li F., Liu B., Liu C., Ye W., Chen Y.* Proposed modification to the Shamblin's classification of carotid body tumors: A single-center retrospective experience of 116 tumors. European Journal of Surgical Oncology, 2021. 47(8), 1953–1960. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.05.013

24. *Guzhin V. E., Cherepanov A. V., Dzhafarov V. M.* Surgical treatment of cervical paragangliomas //Khirurgiia. – 2018. – №. 3. – С. 70-75. https://doi.org/10.17116/hirurgia2018370-75.

25. *Hoang V.T., Trinh C.T., Lai T.A.K., Doan D.T., Tran, T.T.* Carotid body tumor: A case report and literature review. Journal of Radiology Case Reports, 2019. 13(8), 19–30. https://doi.org/10.3941/jrcr.v13i8.3681.

26. *Huang P., Bao H., Zhang L., Liu R.* Surgical treatments and diagnosis of carotid body tumor. Asian Journal of Surgery. 2023. 46 (2), 941-942 https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2022.07.068.

27. *Ikeda A., Shiga K., Katagiri K., Saito D., Miyaguchi J., Oikawa S.I., Tsuchida K., et al.* Multi-institutional survey of carotid body tumors in Japan. Oncology Letters, 2018. 15(4), 5318–5324. https://doi.org/10.3892/ol.2018.7925.

28. *Ivanjko F., Konstantiniuk P., Muehlsteiner J., Cohnert T.* Effect of distance to the base of skull and tumor size characteristics on cranial nerve injuries in carotid body tumor resections. Journal of Vascular Surgery, 2023. 77(2), 523–528. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2022.09.001.

29. *Jackson R.S., Myhill J.A., Padhya T.A., McCaffrey, J.C., McCaffrey T.V., Mhaskar R.S.* The effects of preoperative embolization on carotid body paraganglioma surgery: A systematic review and meta-analysis. Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States), 2015. 153(6), 943–950. https://doi.org/10.1177/0194599815605323.

30. *Kashtanova N.Yu., Pyatkova I.I.* Paragangliomas of the Head and Neck: Epidemiology, Radiologic Diagnosis, Treatment. Medical Visualization, 2017. 2, 16–27. https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-2-16-27.

31. *Katagiri K., Shiga K., Ikeda A., Saito D., Oikawa S., Tshuchida K., Miyaguchi J., Tamura A., Nakasato T., Ehara S., Ishida K.* Effective, same-day preoperative embolization and surgical resection of carotid body tumors. Head and Neck, 2019. 41(9), 3159–3167. https://doi.org/10.1002/hed.25805.

32. *Kaygusuz I., Karlidag T., Keles E., Yalcin S., Yuksel K.* Carotid body tumor: Clinical features. Journal of Craniofacial Surgery, 2015. 26(7), e586–e588. https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002003

33. *Kim G.Y. et al.* New predictors of complications in carotid body tumor resection Mosby Inc., 2017.C. 1673–1679.

34. *Kotenko P.K., Zhabrovets E.A.* Planning of a Project to Develop a Medical Decision Support System for Diagnosing Carotid Body Tumors. Economics. Law. Innovaion, 2022. 63–71. https://doi.org/10.17586/2713-1874-2022-2-63-71

35. *Lafrati M.D., Jrt D.* Adjuvant techniques for the management of large carotid body tumors. A case report and reviewt. In SCIENCEs Cardiovascular Surgery 1998. Vol. 7, Issue I. ELSEVIER. doi.org/10.1016/S0967-2109(98)00066-0.

36. *Luna-Ortiz K., Rascon-Ortiz M., et al.* Does Shamblin's classification predict postoperative morbidity in carotid body tumors? A proposal to modify Shamblin's classification. European Archives of Oto-Rhino-

Laryngology, 2006. 263(2), 171–175. https://doi.org/10.1007/s00405-005-0968-4

37. *Luna-Ortiz K., Villavicencio-Valencia V., Carmona-Luna T., Cano-Valdez A.M., Gómeza A.H.* Carotid body tumour resection with LigaSure® device. Acta Otorrinolaringologica (English Edition), 2010. 61(1), 6–11. https://doi.org/10.1016/s2173-5735(10)70002-8

38. Luther, A., & Mahajan, A. (2014). Carotid Body Tumor-A Rare Case Report. Journal of International Medical Science Academy, 27(4), 205–205.

39. *Ma D., Liu M., Yang H., Ma X., Zhang C.* Diagnosis and surgical treatment of carotid body tumor: A report of 18 cases. Journal of Cardiovascular Disease Research, 2010. 1(3), 122–124. https://doi.org/10.4103/0975-3583.70905

40. *Matkerimov A., Saduakas A.* Carotid body tumors: surgical treatment and perioperative risk factors of adverse events. Вестник Хирургии Казахстана, 2021. 2, 30–36.

41. *Miselli A. et al.* Carotid glomus tumors. Study of 2 cases using color Doppler ultrasonography. La Radiologia medica. 1994. № 6 (88). С. 877—880.

42. *Mkrtchyan A.N., Aramyan A.P., Miridzhanyan M.M.* Surgical treatment of carotid chemodectomas. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya, 2015. 8(1), 92–96. https://doi.org/10.17116/kardio20158192-96

43. *Moscona-Nissan A., Saldívar-Rodea C.A., Enríquez-García R., Rincón-Ángel L.I., Calzada A.N., Seidman-Sorsby A., Cruz-Zermeño M.* Bilateral carotid body tumor case: A novel preoperative management. Radiology Case Reports, 2022. 17(3), 1021–1029. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.11.009

44. *Munakomi S., Chaudhary S., Cherian I.* Case Report: Managing a giant, high-grade carotid body tumor in a resource-limited setting. F1000Research, 2017. 6, 1801. https://doi.org/10.12688/f1000research.12726.1

45. *Naik S.M., Shenoy A.M., Nanjundappa H.R., Chavan P., Sidappa K., Amritham U., Gupta S.* Paragangliomas of the Carotid Body: Current Management Protocols and Review of Literature. Indian Journal of Surgical Oncology, 2013. 4(3), 305–312. https://doi.org/10.1007/s13193-013-0249-4

46. *Nan L., Ruimeng Y., Guangqi C., Yonghui H.* Preoperative embolization is necessary for large-volume carotid body tumor (≥ 6670 mm 3) resection. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2023. 280, 4177–4183. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00405-023-07990-2

47. *Napoli G., Tritto R., Moscarelli M. et al.* Role of pre-operative embolization in carotid body tumor surgery according to Shamblin classification: A systematic review and meta-analysis. Head & Neck, 2023. 45(5), 1141–1148. https://doi.org/doi.org/10.1002/hed.27318

48. *Nishijima, H., Asakage, T., Sugasawa, M.* Malignant Carotid Body Tumor With Systemic Metastases. Rhinology & Laryngology, 2011. 120(6), 381–385. https://doi.org/https://doi.org/10.1177/000348941112000606

49. *Peterson L.A., Litzendorf M., Ringel M.D., Vaccaro P.S.* SDHB gene mutation in a carotid body paraganglioma: Case report and review of the paraganglioma syndromes. Annals of Vascular Surgery, 2014. 28(5), 1321.e9-1321.e12. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.12.012

50. *Pick J.* The Discovery of the Carotid Body. Journal of the History of Medicine and Allied Sciences, 1959. 14(1), 61–73. http://jhmas.oxfordjournals.org/

51. *Power A.H., Bower T.C., Kasperbauer J., Link M.J., Oderich G., Cloft H., Young W.F., Gloviczki P.* Impact of preoperative embolization on outcomes of carotid body tumor resections. Journal of Vascular Surgery, 2012. 56(4), 979–989. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.03.037

52. *Robertson V., Poli F., Hobson B., Saratzis A., Ross Naylor A.* A Systematic Review and Meta-Analysis of the Presentation and Surgical Management of Patients with Carotid Body Tumours. In European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2019. Vol. 57, Issue 4, pp. 477–486. W.B. Saunders Ltd. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.10.038

53. *Sajid M.S., Hamilton G., Baker D.M., on behalf of Joint Vascular Research Group.* A Multicenter Review of Carotid Body Tumour Management. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2007. 34(2), 127–130. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2007.01.015.

54. *Shamblin W.R., Remine W.H., Sheps S.G., Harrison E.G.* Carotid Body Tumor (Chemodectoma) Clinicopathologic Analysis of Ninety Cases. The American Journal of Surgery, 1971. 122(6), 732–739.

55. *Shiga K., Katagiri K., Ikeda A., Saito D., Oikawa S. I., Tsuchida K., Miyaguchi J., Kusaka T., Tamura A.* Challenges of Surgical Resection of Carotid Body Tumors - Multiple Feeding Arteries and Preoperative Embolization. Anticancer Research, 2022. 42(2), 645–652. https://doi.org/10.21873/anticanres.15522.

56. *Texakalidis P., Charisis N., Giannopoulos S., Xenos D., Rangel-Castilla L., Tassiopoulos A.K., Jabbour P., Grossberg J.A., Machinis T.* Role of Preoperative Embolization in Carotid Body Tumor Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. In World Neurosurgery 2019. Vol. 129, pp. 503-513.e2. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.05.209.

57. *Tinkham M.R.* Care of the Patient Undergoing Surgical Excision of a Carotid Body Chemodectoma. 2.9. AORN Journal, 2010. 91(1), 117–131. https://doi.org/10.1016/j.aorn.2009.09.021.

58. *Tulemissov A.* An analysis of an integrated approach to carotid body tumor surgical treatment at the National Research Oncology Center (Nur-Sultan, Kazakhstan). Oncologia i Radiologia Kazakhstana, 2022. 64(2), 28–32. https://doi.org/10.52532/2521-6414-2022-2-64-28-32.

59. *Valero C., Ganly I., Shah J.P.* Head and neck paragangliomas: 30-year experience. Head and Neck, 2020. 42(9), 2486–2495. https://doi.org/10.1002/hed.26277.

60. *Wang S.J., Wang M.B., Barauskas T.M., Calcaterra, T.C.* Surgical management of carotid body tumors. Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 2000. 123(3), 202–206. https://doi.org/10.1067/mhn.2000.106709.

61. *Wen D., Zhou J., Li Y., Zhu J., Wang S., Song C., Yin W., Jia Z., Zhu X., Wei,X., Zhao, Z., Sun Y.* A new potential risk factor for permanent cranial nerve injury following carotid body tumor resection. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, 2023. 13(1), 384–393. https://doi.org/10.21037/qims-22-464.

62. *Westerband A., Hunter G.C., Cintora I., Coulthard, S.W., Hinni M.L., Gentile A.T., Devine J., Mills J.L.* Current trends in the detection and management of carotid body tumors. Journal of Vascular Surgery, 1998. 28(1), 84–93. https://doi.org/10.1016/S0741-5214(98)70203-4.

63. *Xing J., Cheng Y., Ying H., Guan M., Jia N., Bai C.* Systemic treatment of a metastatic carotid body tumor: A case report and literature review. Medicine, 2020. 99(47), e22811. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000022811

64. *Zak F.G., Lawson W.* The Paraganglionic Chemoreceptor System. In The Paraganglionic Chemoreceptor System. Springer US. 1982. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-5668-7.

References:

1. Antoniv T.V., Popadyuk V.I. Khirurgicheskoe lechenie pri khemodektome karotidnogo glomusa I–II tipa [Carotid body tumor type I–II surgical treatment]. *Vestnik YuUrGU* [Bulletin of SUSU]. 2013. 14(1), pp.124–127. [in Russian]

2. Krylov, V.V., Dash'yan V.G., Lemenev V.L., Luk'yanchikov V.A. *Operatsii revaskulyarizatsii golovnogo mozga v sosudistoi neirokhirurgii* [Brain revascularization operations in vascular neurosurgery]. Izdatel'skii dom «BINOM» [«BINOM» Publishing House]. 2014. 11 [in Russian]

3. Pokrovskii A.V., Dan V.N., Golovyuk A.L., Yashina N.I., Timina I.E. Khemodektomy shei opyt khirurgicheskogo lecheniya 105 patsientov [Neck carotid body tumor: 105 patients surgical treatment experience]. *Vysokotekhnologicheskaya Meditsina* [High-Tech Medicine]. 2015. 4, 32–38. [in Russian]

4. Fokin A.A., Tereshin O.S., Vladimirskii V.V., Mashkovtsev P.S. Rekonstruktivnye operatsii na sonnykh arteriyakh pri karotidnykh khemodektomakh [Reconstructive operations on carotid arteries in carotid body tumors]. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery]. 2007, 4, pp. 51–54. [in Russian]

Контактная информация:

Тулемисов Абай Канатович – докторант PHD, врач-ангиохирург отдела интервенционной радиологии Корпоративного Фонда University Medical Center, 010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр. Туран 32; E-mail: a.tulemissov@umc.org.kz; Телефон: +7 777 545 70 00;

Султаналиев Токан Анарбекович – д.м.н., профессор, главный консультант по хирургии ТОО «Национальный Научный Онкологический Центр», 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Керей и Жанибек ханов 3; E-mail: tokan49@mail.ru; Телефон: +7 701 711 72 64;

Фурсов Александр Борисович - д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней, бариатрической хирургии и нейрохирургии НАО «Медицинский Университет Астана», 010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр. Абая 47/А; E-mail: abfcom@yandex.ru; Телефон: +7 701 317 75 47;

Сагандыков Ирлан Нигметжанович – к.м.н., заведующий Центра Сосудистой Хирургии ТОО «Национальный Научный Онкологический Центр», 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Керей и Жанибек ханов 3; E-mail: irlan_sag@mail.ru; Телефон: +7 701 908 59 87;

Землянский Виктор Викторович – PhD, заведующий отделом интервенционной радиологии Корпоративного Фонда University Medical Center, 010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр. Туран 32; E-mail: zemlyanskiy.viktor@umc.org.kz; Телефон: +7 705 500 02 66;

Тен Ирина Эдуардовна – врач интервенционный радиолог отдела интервенционной радиологии Корпоративного Фонда University Medical Center, 010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр. Туран 32; E-mail: ten.irina@umc.org.kz; Телефон: +7 771 050 93 03;

Догалбаев Ербол Кайратбекович – докторант PHD, врач-ангиохирург отдела интервенционной радиологии Корпоративного Фонда University Medical Center, 010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр. Туран 32; E-mail: yerbol.do@umc.org.kz; Телефон: +7 747 508 09 89;

Тукинов Руслан Ялкынович – врач интервенционный радиолог отдела интервенционной радиологии Корпоративного Фонда University Medical Center, 010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр. Туран 32; E-mail: ruslan.tukinov@umc.org.kz; Телефон: +7 705 238 95 55;

Фурсов Роман Александрович – д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней, бариатрической хирургии и нейрохирургии НАО «Медицинский Университет Астана», 010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр. Абая 47/А; E-mail: fursrom@mail.ru; Телефон: +7 705 101 50 11;

Волчкова Ирина Сергеевна – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней, бариатрической хирургии и нейрохирургии НАО «Медицинский Университет Астана», 010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр. Абая 47/А. E-mail: volchkovais@mail.ru; Телефон: +7 701 720 04 70;

Автор-корреспондент:

Тулемисов Абай Канатович – докторант PHD, врач-ангиохирург, Отдел интервенционной радиологии, Корпоративный Фонд University Medical Center, г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Туран 32, блок 1 D.

E-mail: abaytulemissov@gmail.com

Телефон: +7 777 545 70 00

Получена: 13 Марта 2024 / Принята: 11 Августа 2024 / Опубликована online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.023

УДК 616.13.002.2-004.6-092.18:612.119

ВЛИЯНИЕ КЛОНАЛЬНОГО ГЕМАТОПОЭЗА С НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ (CHIP) НА РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Махаббат С. Бекбосынова[1], https://orcid.org/0000-0003-28-34-617X

Салтанат А. Андосова[1], https://orcid.org/0000-0001-7259-183X

Айсулу С. Рысбекова[1], https://orcid.org/0009-0002-5612-200X

Гульнур Д. Даниярова[1], https://orcid.org/0000-0001-5876-7528

[1] **КФ "University Medical Center", г. Астана, Республика Казахстан.**

Резюме

Введение: Недавние исследования в области секвенирования РНК единичных клеток улучшили понимание структуры субпопуляции иммунных клеток при атеросклерозе. С помощью новых технологий выявлены новые субпопуляции иммунных клеток, участвующих в атеросклерозе. Кроме того, появился относительно распространенный и сильный фактор сердечно-сосудистого риска: клональный гематопоэз с неопределенным потенциалом, это процесс, который возникает вследствие увеличения концентрации соматических мутаций в течение жизни и образованием мутантных клонов циркулирующих лейкоцитов. Лица, имеющие CHIP, являются обладателями развития высокого риска кардиоваскулярных заболеваний, таких как инфаркт миокарда и инсульт, вне зависимости от традиционных факторов риска.

Цель исследования: анализ информации о новом факторе риска ССЗ клональном гемопоэзе неопределенного потенциала (CHIP), а также изучение взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Стратегия поиска. поиск публикаций осуществляли в таких базах данных как PubMed и Elsevier за последние 10 лет с упором на исследования, изучающие связь между CHIP и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Основу обзора составили статьи, представляющие доказательную экспериментальную и клиническую базу, с акцентом на современные аспекты проблем, связанных с атеросклерозом. В данном обзоре освещаются последние данные в области исследования клеточной гетерогенности клеток иммунной системы при атеросклерозе, а также роль клонального гемопоэза в его развитии.

Результаты: Исследования показывают, что CHIP может быть связан с повышенным риском развития атеросклероза, вероятно, через механизмы воспаления и эндотелиальной дисфункции. Это открывает перспективы для новых терапевтических подходов к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы: Клональный гематопоэз неопределенного потенциала имеет общую составляющую в патогенезе атеросклеротической болезни сердца и онкологических заболеваний. CHIP имеет большую роль так как мутации в генах происходят под влиянием CHIP, что приводит к появлению новых мутаций, которые, непосредственно влияют на вышепречисленные нозологии. В настоящее время не только оценка клонального гемопоэза, но и выявление мутации в генах, а также изучение их динамики прироста имеет значительную роль в развитии кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: *атеросклероз, клональный гемопоэз, клональный гемопоэз неопределенного потенциала.*

Abstract

INFLUENCE OF CLONAL HAEMATOPOIESIS OF INDETERMINATE POTENTIAL (CHIP) ON THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS

Makhabat S. Bekbosynova[1], https://orcid.org/0000-0003-2834-617X

Saltanat A. Andosova[1], https://orcid.org/0000-0001-7259-183X

Aisulu S. Rysbekova[1], https://orcid.org/0009-0002-5612-200X

Gulnur D. Daniyarova[1], https://orcid.org/0000-0001-5876-7528

[1] **«University Medical Center» Corporate Fund, Astana, Republic of Kazakhstan.**

Introduction: Recent studies in single-cell RNA sequencing have improved the understanding of the structure of immune cell subpopulations in atherosclerosis. With the help of new technologies, new subpopulations of immune cells involved in atherosclerosis have been identified. Additionally, a relatively common and strong cardiovascular risk factor has emerged: clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP). This process occurs due to an increase in the concentration of somatic mutations over a lifetime and the formation of mutant clones of circulating leukocytes. Individuals with CHIP have a high risk of developing cardiovascular diseases, such as myocardial infarction and stroke, regardless of traditional risk factors.

Aim: Analysis of information on the new cardiovascular risk factor, clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP), as well as the study of its relationship with cardiovascular diseases (CVD).

Search strategy: The search for publications was conducted in databases such as PubMed and Elsevier over the past 10 years, focusing on studies examining the relationship between CHIP and cardiovascular diseases. The review is based on articles presenting an evidence-based experimental and clinical foundation, with an emphasis on contemporary aspects of issues related to atherosclerosis. This review highlights the latest data in the field of research on the cellular heterogeneity of immune system cells in atherosclerosis, as well as the role of clonal hematopoiesis in its development.

Results: Studies suggest that CHIP may be associated with an increased risk of atherosclerosis, likely through mechanisms of inflammation and endothelial dysfunction. In the pathogenesis of cardiovascular and oncological diseases, clonal hematopoiesis acts as a common component. Mutations in genes occurring under the influence of clonal hematopoiesis are the key to the emergence of new mutations, which, in turn, form and accelerate nosologies.

Conclusions: Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) shares a common component in the pathogenesis of atherosclerotic heart disease and cancer. CHIP plays a significant role as mutations in genes occur under its influence, leading to the emergence of new mutations that directly affect the aforementioned conditions. Currently, not only the assessment of clonal hematopoiesis but also the detection of gene mutations and the study of their growth dynamics play a significant role in the development of cardiovascular diseases.

Key words: *atherosclerosis, clonal haematopoiesis of uncertain potential and genetic heterogeneity.*

Түйіндеме

ПОТЕНЦИАЛЫ БЕЛГІСІЗ КЛОНДЫҚ ГЕМАТОПОЭЗДІҢ (CHIP) АТЕРОСКЛЕРОЗДЫҢ ДАМУЫНА ӘСЕРІ

Махаббат С. Бекбосынова[1], https://orcid.org/0000-0003-28-34-617X

Салтанат А. Андосова[1], https://orcid.org/0000-0001-7259-183X

Айсулу С. Рысбекова[1], https://orcid.org/0009-0002-5612-200X

Гульнур Д. Даниярова[1], https://orcid.org/0000-0001-5876-7528

[1] **КФ "University Medical Center", Астана қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе: Бір жасушалы РНҚ секвенциясы саласындағы соңғы зерттеулер атеросклероздағы иммундық жасушалардың субпопуляция құрылымын түсінуді жақсартты. Жаңа технологиялардың көмегімен атеросклерозға қатысатын иммундық жасушалардың жаңа субпопуляциялары анықталды. Сонымен қатар, жүрек-қан тамырлары қаупінің салыстырмалы түрде кең таралған және күшті факторы пайда болды: белгісіз потенциалы бар клондық гематопоэз, бұл процесс өмір бойы соматикалық мутация концентрациясының жоғарылауына және айналымдағы лейкоциттердің мутантты клондарының түзілуіне байланысты пайда болады. CHIP бар адамдар дәстүрлі қауіп факторларына қарамастан миокард инфарктісі және инсульт сияқты кардиоваскулярлық аурулардың жоғары қаупін дамытады.

Зерттеу мақсаты: анықталмаған потенциалды клондық гемопоэздің (CHIP) жүрек-қан тамырлары ауруларына жаңа қауіп факторы туралы ақпаратты талдау, сондай-ақ жүрек-қан тамырлары ауруларымен байланысты зерттеу

Іздеу стратегиясы: соңғы 10 жыл ішінде PubMed және Elsevier дерекқорларында CHIP және жүрек-қан тамырлары аурулары арасындағы байланысты зерттейтін зерттеулерге баса назар аудара отырып, басылымдарды іздеу жүргізілді. Шолудың негізі атеросклерозға қатысты мәселелердің заманауи аспектілеріне назар аудара отырып, дәлелді эксперименттік және клиникалық базаны ұсынатын мақалалар болды. Бұл шолу атеросклероздағы иммундық жүйе жасушаларының жасушалық гетерогенділігін зерттеу саласындағы соңғы деректерді, сондай-ақ оның дамуындағы клондық гемопоэздің рөлін көрсетеді.

Нәтижелер: зерттеулер CHIP қабыну және эндотелий дисфункциясы механизмдері арқылы атеросклероздың даму қаупінің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін екенін көрсетеді. Бұл жүрек-қан тамырлары ауруларының алдын алу мен емдеудің жаңа терапиялық тәсілдеріне мүмкіндіктер ашады.

Қорытындылар: жүрек-қан тамырлары және онкологиялық аурулардың патогенезінде клондық гемопоэз (КГ) жалпы компонент ретінде әрекет етеді. Клондық гемопоэздің әсерінен болатын гендердегі мутациялар жаңа мутациялардың пайда болуының кілті болып табылады, олар өз кезегінде нозологияларды қалыптастырады және жеделдетеді. Клондық гемопоэзді бағалаудың рөлі гендердегі мутацияны анықтауда ғана емес, сонымен қатар олардың өсу динамикасында да маңызды рөл атқарады.

Түйінді сөздер: *атеросклероз, клональный гемопоэз, клональный гемопоэз неопределенного потенциала.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Бекбосынова М.С., Андосова С.А., Рысбекова А.С., Даниярова Г.Д. Влияние клонального гематопоэза с неопределенным потенциалом (CHIP) на развитие атеросклероза // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 202-210. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.023*

Bekbosynova M.S., Andosova S.A., Rysbekova A.S., Daniyarova G.D. Influence of clonal haematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) on the development of atherosclerosis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 202-210. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.023*

Бекбосынова М.С., Андосова С.А., Рысбекова А.С., Даниярова Г.Д. Потенциалы белгісіз клондық гематопоэздің (CHIP) атеросклероздың дамуына әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 202-210. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.023*

Введение

Наиболее распространенной причиной смерти во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), на их долю приходится 31% всех смертей в мире. По статистическим данным в 2016 году 17,9 миллиона человек умерли по сердечно-сосудистым причинам, из них 85% были связаны либо с ишемической болезнью сердца, либо с цереброваскулярными событиями [5]. Сердечно-сосудистые заболевания создают огромное финансовое бремя и составляют значительную долю расходов на здравоохранение [4]. ССЗ заболевания становятся гораздо более распространенными с возрастом, ожидается что к 2035 году 25% населения планеты будет старше 65 лет [51,52]. Традиционные факторы риска не позволяют полностью прогнозировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смерти людей старше 65 лет [52]. Ряд популяционных исследований указывает, что старение человека связано с увеличением частоты соматических мутаций в системе кроветворения, когда гемопоэтические стволовые клетки костного мозга поддерживают некоторые генетические изменения в определенных генах и эти клетки могут давать клоны мутировавших лейкоцитов, которые появляются в периферической крови [39]. У большинства людей, которые имеют циркулирующие клоны мутировавших лейкоцитов, никогда не разовьется лейкемия, отсюда и термин «неопределенный потенциал» клонального гематопоэза (CHIP). Для развития онкологии обычно требуется мутация в двух или трех генах-драйверах лейкоза в одном и том же лейкоцитарном клоне, что является относительно редким явлением, которое возникает только у 0,5–1% в год у носителей данной мутации. Серия больших популяционных исследований [31, 32], проанализированных с помощью полноэкзомного секвенирования, показала, что носители CHIP имеют высокую распространенность сердечно-сосудистых событий и смертей из-за острого инфаркта миокарда (ОИМ) и инсульта. Более того, недавние данные показывают, что у выживших после инфаркта миокарда с CHIP наблюдается повышенная смертность и ухудшение исходов сердечной недостаточности. Таким образом, CHIP увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 40% независимо от традиционных факторов риска [12].

В попытке лучше понять этиологию сердечно–сосудистых заболеваний, исследования последних двух десятилетий сосредоточены на выявлении распространенных мутаций зародышевой линии, которые вносят вклад в патогенез заболевания [30,23]. Это мутации, которые наследуются от родителей и присутствуют во всех тканях организма. Однако мутации также могут возникать спонтанно в течение жизни человека. Эти мутации называются соматическими или постзиготными мутациями, и в большинстве случаев они не приводят к каким-либо фенотипическим последствиям для индивидуума [55]. Однако в некоторых случаях размножение мутантного клона прогрессирует, посредством соматической мутации [37]. В результате формируется соматический мозаицизм [55,15]. Подобно мутациям зародышевой линии, соматические мутации могут приводить к заболеваниям, и хорошо известным примером является рак [15, 54]. Соматические мутации также связаны с развитием многих других заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания [54,43.62]. Учитывая бремя, которое несут сердечно-сосудистые заболевания во всем мире, необходимо лучше понять роль, соматической мутации в патогенезе ССЗ. С возрастом происходит накопление мутации в соматических клетках, и поэтому неудивительно, что соматический мозаицизм является признаком старения многих тканей [32]. Соматический мозаицизм чаще обнаруживается в тканях с высокой степенью пролиферации, таких как кроветворная система, которая отвечает за выработку более 100 миллиардов клеток крови в день. Было подсчитано, что гемопоэтические стволовые клетки (HSP), предшественники всех зрелых клеток крови, развивают 0,13 ± 0,02 экзонических мутаций за год жизни, и, таким образом, можно оценить, что к 50 годам у человека накопится в среднем 5 мутаций кодирующего гена внутри каждого HSPC [25]. Если случайно одна из этих мутаций дает конкурентное преимущество HSP — например, способствуя его пролиферации, самообновлению, выживанию или некоторой их комбинации, - это может привести к распространению мутантного клона с непропорционально высокой скоростью по сравнению с другими HSP [8]. В результате мутация, полученная из HSP, будет распространяться через кроветворную систему и в ее непосредственное клеточное потомство, давая начало генетически отличной популяции зрелых клеток крови.

Доказательством того, что клональные процессы происходят в стареющей системе кроветворения, были получены в результате исследований, изучавших характер инактивации Х-хромосомы от матери к отцу в белых кровяных клетках здоровых женщин [9]. Используемый метод первоначально был разработан для изучения клонального происхождения рака, поскольку на ранних стадиях эмбрионального развития у женщины каждая клетка подвергается случайной инактивации одной из своих Х-хромосом, поэтому отклонение от прогнозируемого соотношения 1:1 материнской и отцовской модели инактивации Х-хромосом может свидетельствовать о клональной экспансии. В этих исследованиях было замечено, что здоровые женщины старше 60 лет с большей вероятностью демонстрировали значительное искажение одной из своих неактивных Х-хромосом по сравнению с более молодыми женщинами [9]. Последующее исследование выявило, что женщины, у которых в крови наблюдался неактивный перекос Х-хромосомы, с большей вероятностью также обладали мутацией в эпигенетическом регуляторе и гене-возбудителе рака крови ten eleven транслокации 2 (TET2) [10]. Недавние исследования по секвенированию экзомов обнаружили наличие часто встречающихся аберрантных клональных расширений в гемопоэтических клетках у пожилых людей [35,54,5,24,57]. В частности, два исследования, опубликованные в 2012 году, выявили наличие мозаичных хромосомных изменений в крови здоровых людей, и частота этих изменений резко увеличивалась с

возрастом [24,61]. В 2014 году в трех независимых исследованиях проводилось секвенирование экзома для изучения частоты мутаций в конкретных генах, периодически мутирующих при гематологических злокачественных новообразованиях [35,27,57]. Было установлено, что у большинства из них никогда не разовьется злокачественное новообразование, поскольку эти состояния относительно редки и, как правило, требуют приобретения множественных онкогенных мутаций в соответствии с теорией многоступенчатого лейкемогенеза [35, 27, 58]. Таким образом, основываясь на этих наблюдениях, это состояние было названо клональным кроветворением с неопределенным потенциалом, или CHIP [53].

Клональный гематопоэз может возникать и у полностью здоровых людей, у которых клональная популяция может составлять менее 2% в крови, но возрастает с возрастом. Недавние исследования показали, что 10-20% населения старше 70 лет имеют CHIP [27] Клональный гематопоэз характеризуется латентным течением и к моменту достижения возраста 70 лет процент мутантных клонов может превышать 2% от общего числа циркулирующих ядерсодержащих клеток крови. Возраст является доминирующим фактором риска, но механистические основы того, почему возраст предрасполагает к ССЗ, не полностью поняты. Хотя возраст связан с приобретением и кумулятивным воздействием традиционных факторов риска, но все же не полностью объясняют связь между возрастом и ССЗ [54, 53]. Ранее описанные механизмы, сопровождающие старение, включают в себя эпигенетические изменения эндотелиальных клеток, снижение регенеративных возможностей клеток-предшественников сосудистых клеток, изменение функции гладких мышц сосудов, и пролиферация в результате нестабильности бляшек из-за стареющих клеток макрофагов с дополнительным вкладом от окислительного стресса. Ключевые проблемы заключаются в том, что являются ли предлагаемые факторы причинными для атеросклероза или коррелируют с возрастом [25].

Клональный гематопоэз может проявляться как потенциальное предраковое состояние, так и как потенциальный фактор риска для развития атеросклероза. Исследования, проводимые в настоящее время показывают, что мутации в ключевых генах клонального гематопоэза увеличивают вероятность возникновения острых состояний, таких как острый миелоидный лейкоз и острый инфаркт миокарда, которые ранее считались независимыми друг от друга. В клиническом исследовании [32], где были достигнуты низкие показатели общего холестерина и ЛПНП, 10% имели рецидивирующие события ССЗ в течение последующих 2 лет [25]. Смертность от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний высока, и между ними существует тесная связь с CHIP, что делает последнее состояние объектом пристального изучения.

Цель исследования: анализ информации о новом факторе риска ССЗ клональном гематопоэзе неопределенного потенциала (CHIP), а также изучение взаимосвязи с сердечно-сосудистми заболеваниями (ССЗ).

Стратегия поиска. Проведен поиск публикаций, соответствующих тематике исследования в базах данных Кокрановской библиотеки, PubMed, Web of Science и Elsiever в периоде 2010 г по март 2024г., представляющих сведения о влиянии клонального гематопоэза с неопределенным потенциалом (CHIP) на развитие атеросклероза.

Критерии включения: статьи, содержащие доказательную экспериментальную и клиническую базу по наиболее современным вопросам, касающимся связи клонального гемапоэзиса с атеросклерозом. При осуществлении поиска использовались следующие ключевые слова: «атеросклероз», «клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом», «генетическая гетерогенность», секвенирование геномной ДНК, CHIP. статистика: Подходящими для включения считались все рецензируемые опубликованные статьи с участием более 100 человек в исследовании с соответствующими материалами о распространенности и этнической принадлежности. Отбор публикаций был произведен согласно алгоритму отбора статей (Рисунок 1).

Критерии исключения: письма, рефераты и статьи в которых не сообщались статистические результаты по оценке эффекта 95% доверительного интервала. Исключались исследования с неясной методологией также статьи имеющие низкую доказательную базу.

Результаты

Распространенность CHIP

В 2014 году в двух исследованиях оценивалась распространенность людей с CHIP [17,25]. При анализе образцов крови CHIP встречается редко в возрасте до 40 лет, затем его распространенность коррелирует с возрастом и увеличивается, около 5% и встречается в возрасте 60 лет, и удваивается на 10–20% в возрасте, старше 65 - 70 лет. *Busque L. и др.* проанализировали популяцию старше 75 лет, было обнаружено что 23% группы имели CHIP. [8,10]. Некоторые авторы сообщают о более высокой распространенности CHIP у здоровых лиц (40% после 50 лет) при выявлении мутаций в костном мозге с порогом чувствительности 1% [25]. В качестве эталонного метода анализа ДНК является секвенирование геномной ДНК. Клональный гематопоэз включает нормальный состав периферической крови и популяцию мутантных клеток, составляющую не менее 2% лейкоцитов периферической крови (вариантная аллельная фракция или VAF > 2%). На данный момент порог в 2% имеет условное значение, если вариантная аллельная фракция меньше 2% это отражает ошибку секвенирования [47, 48]. Улучшение технологий секвенирования может значительно упростить диагностику определение риска развития кардиоваскулярных заболеваний, даже учитывая мутаций имеющие низкую вариантную аллельную фракцию менее 2%. На данный момент VAF более 2 % является стандартизированным показателем, что значительно облегчает диагностику и анализ исследований о распространенности клональной гемопоэтической изменчивости (CHIP) [49, 50, 51].

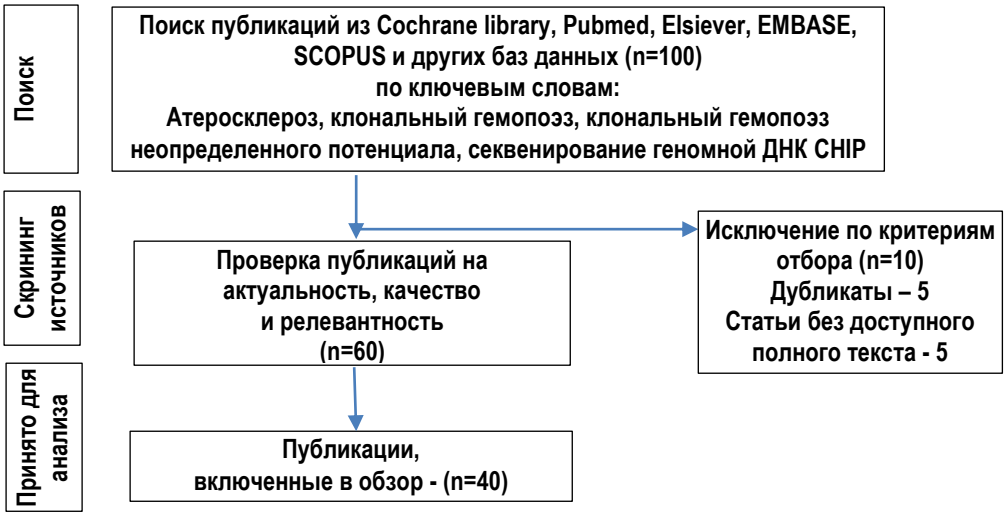


Рисунок 1. Алгоритм отбора публикаций для литературного обзора.
(Figure 1. Algorithm for selecting publications for a literary review.)

Мутации «DTA»

Было обнаружено, что многие гены участвуют в клональном гематопоэзе, однако в большинстве случаев у пациентов с CHIP имеется только одна мутация. TET2, DNMT3A и ASXL1 являются наиболее распространенными мутациями при CHIP. Эти три мутации, называемые в литературе по миелоидному лейкозу “мутациями DTA”, составляют ~80% всех случаев CHIP. Мутации в DNMT3A, TET2 или ASXL1 приводят к расширению клонов в костном мозге, что приводит к увеличению количества клеток с эпигенетическими изменениями в периферической крови. Эти изменения приводят к усилению экспрессии генов, связанных с воспалительными путями, что, в свою очередь влияет на прогрессирование атеросклероза [20]. Согласно результатам исследования было выяснено, что степень риска развития ССЗ коррелирует с частотой встречаемости соматических мутаций среди больных CHIP. Например, мутация в гене DNMT3A увеличивает риск развития острых сердечно-сосудистых событий в 1,7 раз и встречается в 50% случаев CHIP, мутация в гене TET2 приводит к увеличению сердечно-сосудистых заболеваний в 1,9 раз и встречается в 20% среди пациентов с CHIP. Дополнительно, риск развития ССЗ увеличивается в 2 раза больше в мутациях гена ASXL1 с частотой встречаемости 5-10%. Редкие мутации в «драйверных» генах CHIP увеличивают риск сердечно сосудистых событий в 2,2 раза. Миелопролиферативные заболевания имеют сильную корреляцию с редко встречающейся мутацией p.V617F в гене JAK2. Согласно результатам исследования мутация в гене JAK2 в 2,09 раза увеличивает риск развития тромбозов и острого ИМ, и причина истинной полицитемии в 95% случаев связана с данной мутацией в гене JAK2 [34, 35, 36].

Клональный гематопоэз взаимосвязан с риском развития сердечно сосудистых заболеваний, в особенности дислипидемии [16]. Частота возникновения ишемической болезни сердца увеличивается в 4 раза, в сравнении с лицами не имеющих мутации в генах CHIP [27]. Необходимо подчеркнуть, что мутации генов DNMt3A, JAK2, ASXL1 и tEt2 вызывали не только гемобластозы но и приводили к развитию ССЗ. Наблюдалось, что у носителей вышеперечисленных мутаций сосудистая стенка была более кальцинирована. Воспалительные процессы и образования атеросклеротических бляшек часто встречаются у пациентов, имеющих изменения в гене tEt2. Мутация в гене tEt приводит к повышенной продукции цитокинов, в частности интерлейкина 1β что в свою очередь ведет к атерослерозу. В исследованиях на мышиных моделях показано, что при пересадке клеток костного мозга, имеющие мутации в гене tEt2, размер атеросклеротических бляшек значительно увеличивался [16]. Также имеются данные, что ген PPM1D принимает участие не только в развитии онкологических заболеваний, но и участвует в патогенезе атерослероза, посредством образования «пенистых» клеток (foam cells) [31].

Таблица 1.

Наиболее часто встречающиеся мутации при CHIP.
(Table 1. The most common mutations in CHIP).

Мутирующий ген	Частота %
DNMT3A	49,1
TET2	18,9
ASXL1	7,1
PPM1D	2,7
SF3B1	2,7
TP53	2,5
SRSF2	2
CBL	0,6
GNB1	0,5

Роль DNMT3A в развитии ССЗ.

ДНК-метилтрансфераза 3а (DNMT3A) является часто мутирующим геном при CHIP. DNMT3A кодирует метилтрансферазу, ферермент метилтрансфераза катализирует метилирование ДНК, что ведет к дефициту ДНК-метилтрансфераза 3а который в свою очередь, приводит к провоспалительной активации тучных клеток и увеличению производства IFNγ Т-клетками. Патогенные мутации DNMT3A усиливают самообновление гемопоэтических стволовых клеток и способствуют

экспрессии генов мультипотентности, подавляя дифференцировку [25]. Это позволяет мутации DNMT3A влиять на все гемопоэтические линии, которые индуцируют и запускают провоспалительную активизацию Т-клеток, а также инфламмасомный комплекс [11].

Используя технологию редактирования гена CRISPR на мышах, было выявлено, что мутация DNMT3A вызывает воспаление. Макрофаги с этой мутацией проявляют повышенный воспалительный ответ. Исследования также показывают, что воспалительная среда может способствовать распространению клеток с мутацией DNMT3A. При хронической инфекции такие мутантные клетки преодолевают обычные и приводят к образованию клонов с мутацией DNMT3A в крови. Воздействие воспалительного интерферона-гамма может стимулировать этот процесс. Эта среда также влияет на сердце, вызывая увеличение его размера, снижение функции и усиление фиброза.

Исследования на пациентах с сердечной недостаточностью и мутацией DNMT3 показали высокий уровень воспалительных маркеров и изменения в клетках крови, например, увеличение Th17/Treg. Эти результаты подчеркивают важность воздействия на воспаление при наличии мутации DNMT3A и связанные с этим проблемы с сердцем [43, 27].

Роль TET2 в развитии ССЗ.

Вторым наиболее часто мутируемым геном является TET2, который окисляет метильную группу на участках CpG, приводящее к экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1β), IL-6, хемокинов и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α).

В 2017 году *Fuster J.J. и др.* оценили роль мутаций TET2 в развитии атеросклероза у мышей [16]. В данном исследовании около 10% гемопоэтических стволовых клеток были инактивированы по TET2 что привело к увеличению атеросклероза на 60% в корне аорты по сравнению с контрольной группой. Этот вывод согласуется с результатами исследования, проведенного Jaiswal et al. в том же году, в котором сообщалось, что у мышей, несущих гомозиготную мутацию TET2, наблюдалось увеличение атеросклеротических поражений аорты: от 1,4-кратного в корне аорты до 2,7-кратного в нисходящей аорте по сравнению с контрольными мышами [25 - 28].

Роль мутации CHIP при стенозе аортального клапана.

В 2020г. опубликованы результаты исследования, посвященные клональному гемопоэзису у пациентов с дегенеративным стенозом аортального клапана, перенесших чрескатетерную имплантацию аортального клапана. Изучалось распространенность и прогноз пациентов с CHIP среди населения со средним возрастом 83 года, перенесших транскатетерную замену аортального клапана (TAVI) для лечения дегенеративного стеноза аортального клапана. Было обнаружено более высокая распространенность CHIP в исследуемой популяции, чем в здоровой контрольной группе: примерно 33% группы TAVI имеют мутацию в *DNMT3A* или *TET2* (единственные два изученных гена) при VAF ≥ 2%. Как и в общей популяции, распространенность, по-видимому, увеличивалась с возрастом: 25% у пациентов в возрасте от 55 до 69 лет и более чем 52% у пациентов в возрасте > 90 лет. Средний возраст пациентов составлял 83 (79,3–86,1) года. При VAF более ≥ 2%, 33,3% пациентов что составило 93 из 279 были носителями соматических мутации CHIP-драйвера DNMT3A (*n* = 53) или TET2 (*n* =40), мутации в генах DNMT3A и TET2 были у 10 пациентов. Распространенность мутации в генах DNMT3A и TET2 у пациентов с критическим стенозом аортального клапана имело тенденцию к увеличению с возрастом пациентов 25% (2 из 8 пациентов) в возрастной группе 55–69 лет, до 25,4% (17 из 67) в возрасте 70–79 лет, до 34,7% (65 из 187) в возрасте 80–89 лет и, наконец, до 52,9% (9 из 17) в возрасте 90–99 лет. Также в течение первых 30 дней после TAVI 6 из 186 носителей мутации DNMT3A/TET2 (3,2%) и 2 (1 DNMT3A и 1 TET2) из 93 носителей мутации DNMT3A/TET2 (2,1%) умерли из-за осложнений, связанных с процедурой [38].

Jaiswal S. et al. изучив прогноз носителей CHIP в 2014 году, они обнаружили, что помимо повышенного риска гематологических злокачественных новообразований у них повышен риск общей смертности [25,26]. Этот рост смертности был вызван в первую очередь увеличением смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В этом исследовании риск сердечно-сосудистых ишемических событий был увеличен в 2 раза, а риск ишемического инсульта - в 2,6 раза. Авторы обнаружили, что соматические мутации чаще всего возникали в генах DNMT3A, TET2 и ASXL1. Средний возраст участников исследования BioImage на момент сбора образцов ДНК составлял 70 лет, а медиана времени наблюдения — 2,6 года. Было обнаружено, что 19 из 113 участников с ишемической болезнью сердца (17%) были носителями CHIP по сравнению с 25 из 257 участников контрольной группы (10%) (отношение рисков 1,8; 95% доверительный интервал [ДИ] от 1,1 до 2,9; P = 0,03). Средний возраст участников Malmö Diet and Cancer (MDC) на момент сбора образцов ДНК составлял 60 лет, а средний период наблюдения — 17,7 лет. CHIP был выявлен у 21 из 320 участников с ишемической болезнью сердца (7%) по сравнению с 12 из 320 участников контрольной группы (4%) (отношение рисков 2,0; 95% ДИ от 1,2 до 3,1; P=0,003). Комбинированный анализ двух когорт в метаанализе с фиксированными эффектами показал, что у носителей CHIP риск возникновения ишемической болезни сердца был в 1,9 раза выше, чем у не носителей (95% ДИ от 1,4 до 2,7; P <0,001). Дополнительно, у носителей CHIP наблюдалось значительное увеличение показателей кальция в коронарных артериях, что наблюдалось посредством компьютерной томографии, сравнительно у лиц не являющимися носителями CHIP имели увеличение в три раза повышенного риск CaScore > 615 единиц Агатстона. Среди людей без ишемической болезни сердца, но с наличием CHIP средний уровень кальцификации коронарных артерий превышает уровень мутаций в 3,3 раза (306 против 92 единиц Агатстона). Данный показатель в 1,8 раза выше среди лиц с коронарной болезнью сердца и CHIP по сравнению с теми, у кого нет мутаций в этих генах (650 по сравнению с 355 единицами Агатстона) [26].

Роль мутации CHIP при ХСН.

Клональный гематопоэз с неопределенным потенциалом появился в контексте сердечно-сосудистых заболеваний посредством изучения атеросклеротических

сердечно-сосудистых заболеваний. *Dorsheimer L., Assmus B., Rasper T.* изучили распространенность и прогноз CHIP в популяции из 200 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, средний возраст 65 лет. Исследование продемонстрировало тесную связь между носителями CHIP и частотой, и прогнозом сердечной недостаточности. В метаанализе пяти проспективных популяционных исследований с участием 56 597 участников, у носителей CHIP наблюдался повышенный на 25% вне зависимости от наличия факторов риска ССЗ [14]. Эта ассоциация не имела связь от этиологии развития сердечной недостаточности. Кроме того, было выявлено, что мутации в генах *TET2*, *ASXL1* и *JAK2* имели непосредственную связь с повышенным риском развития сердечной недостаточности, а мутация в гене *DNMT3A* — не выявили связи с сердечной недостаточностью [63]. Носительство CHIP имело не только связь с развитием СН, но и влияло на прогноз сердечной недостаточности. Мутации в генах DNMT3A или TET2 вне зависимости от этиологии сердечной недостаточности, имели худший долгосрочный клинический исход (т.е. смерть или повторную госпитализацию), чем лица, не являющиеся носителями [14,51]. Повышенная экспрессия провоспалительных генов в моноцитах и признаки активации Т-клеток наблюдалась у пациентов с сердечной недостаточностью, несущих мутацию DNMT3A посредством анализа секвенирования одноклеточной РНК [2]. На прогноз сердечной недостаточности могут повлиять более мелкие клоны (VAF <2%). Согласно *Assmus B. и др.* [3] порог VAF для прогностической значимости CHIP при сердечной недостаточности были носителями мутации *DNMT3A* и/или *TET2* с VAF > 0,5%, а оптимальные пороговые значения VAF для прогнозирования смерти от всех причин составили 1,15 и 0,73%. Данное исследование показало, что 227 из 404 пациентов (56,2%) с сердечной недостаточностью мутация *DNMT3A* или *TET2* с VAF выше пороговых значений была связана с 1,8-кратным увеличением смертности у пациентов с сердечной недостаточностью [3]. Тем не менее, необходимы исследования для определения влияния небольших клонов на другие болезни с поражением сердечно-сосудистой системы.

Jaiswal S и Libby P. обнаружили, что носительство CHIP, возможно является одним из мощных факторов риска, связанных с развитием сердечно-сосудистых заболевании, и носительство CHIP имеет более высокие риски, чем традиционные факторы риска, однако остаются некоторые вопросы, является ли CHIP независимым фактором риска или его носительство усиливает уже существующие сердечно-сосудистые заболевания у людей, имеющих традиционные факторы риска [25,32].

Заключение: В заключение, клонированная гематопоэз представляет собой перспективное направление для будущего контроля сердечно-сосудистых рисков, а также гематоонкологических заболеваний. Однако для этого необходимо дополнительно изучить взаимосвязи, помимо воспалительного окружения, такие как метаболическое и мезенхимальное взаимодействие, что, вероятно, позволит выявить новые цели для потенциальных превентивных лечебных опций.

Таким образом, вышеперечисленные данные подтверждают гипотезу о том, что соматические мутации в кроветворных клетках способствуют развитию атеросклероза у человека. Мы предполагаем, что клональное кроветворение может быть модифицируемым фактором риска, возможно, за счет применения препаратов, снижающих уровень холестерина, или воздействия на специфические воспалительные процессы.

Что касается сердечной недостаточности, то важным вопросом является то, как клонированный гематопоэз, воспаление и атеросклероз переплетаются в эволюции заболевания и влияют на прогноз. Для достижения этой цели данный обзор стремится повысить осведомленность о сердечной недостаточности и указать на наиболее значимые направления для будущих исследований. Более глубокое понимание этих различных взаимодействий и механизмов может открыть новые возможности для перевода этих знаний в клиническую практику, не только для лечения, но и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов *- не заявлен.*

Благодарности: *нет.*

Финансирование: *Настоящее исследование профинансировано Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ПЦФ № BR21881970). Спонсоры не играли никакой роли в разработке исследования, сборе и анализе данных, принятии решения о публикации или подготовке рукописи.*

Литература:

1. *Abplanalp W.T., Cremer S., John D. et al.* Clonal hematopoiesis-driver DNMT3A mutations alter immune cells in heart failure. Circ Res. 2021.128:216–28.
2. *Abelson S., Collord G., Ng S.W.K. et al.* Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. Nature. 2018. 559:400-4. doi:10.1038/s41586-018-0317-6.
3. *Assmus B., Cremer S., Kirschbaum K., et al.* Clonal haematopoiesis in chronic ischaemic heart failure: prognostic role of clone size for DNMT3A- and TET2-driver gene mutations. Eur Heart J. 2021. 42:257–65.
4. *Bloom D.E., Cafiero E.T., Jané-Llopis E., Abrahams-Gessel S., Bloom L.R. et al.* 2011. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum. http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf
5. *Bonnefond A., Skrobek B., Lobbens S., Eury E., Thuillier D. et al.* Association between large detectable clonal mosaicism and type 2 diabetes with vascular complications. Nat. Genet. 2013. 45:1040–43
6. *Bowman R.L., Busque L., Levine R.L.* Clonal hematopoiesis and evolution to hematopoietic malignancies. Cell Stem Cell 2018. 22:157–70
7. *Buscarlet M., et al.* Lineage restriction analyses in CHIP indicate myeloid bias for TET2 and multipotent stem cell origin for DNMT3A. Blood. 2018. 132(3): p. 277–280.
8. *Busque L., Sun M., Buscarlet M., Ayachi S., Feroz Zada Y., et al.* High-sensitivity C-reactive protein is associated with clonal hematopoiesis of indeterminate potential. Blood Adv. 2020. 4(11):2430-2438. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000770.

9. *Busque L., Mio R., Mattioli J., Brais E., Blais N. et al.* 1996. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: Lyonization ratios vary with age. Blood. 88:59–65

10. *Busque L., Patel J.P., Figueroa M.E., Vasanthakumar A., Provost S., et al.* Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. Nat. Genet. 2012. 44:1179–81

11. *Challen G.A. et al.* Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation. Nat Genet. 2011. 44(1): p. 23–31.

12. *Demidov O.N., Kek C., Shreeram S., timofeev O., Fornace A.J. et al.* The role of the MKK6/p38 MAPK pathway in Wip1-dependent regulation of Erbb2- driven mammary gland tumorigenesis. Oncogene. 2007. 26(17): 2502-2506. DOI:10.1038/sj.onc.1210032.

13. *Demidov O.N., timofeev O., Lwin H.N., Kek C., Appella E. et al.* Wip1 phosphatase regulates p53-dependent apoptosis of stem cells and tumorigenesis in the mouse intestine. Cell Stem Cell. 2007; 1(2): 180-190. DOI:10.1016/j.stem.2007.05.020.

14. *Dorsheimer L., Assmus B., Rasper T. et al.* Association of mutations contributing to clonal hematopoiesis with prognosis in chronic ischemic heart failure. JAMA Cardiol. 2019. 4:25–33.

15. *Forsberg LA, Gisselsson D, Dumanski JP.* Mosaicism in health and disease—clones picking up speed // Nat. Rev. Genet. 2017. 18:128–42

16. *Fuster J.J., MacLauchlan S., Zuriaga M.A., Polackal M.N., Ostriker A.C., Chakraborty R., et al.* Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. Science. 2017. 24;355(6327):842-847. doi: 10.1126/science.aag1381.

17. *Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E., Lindberg J., Rose S.A., Bakhoum S.F., Chambert K., Mick E., Neale B.M., Fromer M., et al.* Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. N Engl J Med. 2014. 371(26):2477-87. doi: 10.1056/NEJMoa1409405.

18. *Goloudina A.R., Kochetkova E.Y., Pospelova T.V., Demidov O.N.* Wip1 phosphatase: between p53 and MAPK kinases pathways. Oncotarget. 2016. 7(21): 31563-31571. DOI:10.18632/oncotarget.7325.

19. *Gollob M.H., Jones D.L., Krahn A.D., Danis L., Gong X.Q., Shao Q., Liu X., Veinot J.P.* Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2006. 354(25):2677-88. doi: 10.1056/NEJMoa052800. PMID: 16790700

20. *Grigorash B.B., Uyanik B., et al.* Wip1 inhibition leads to severe pro-inflammatory phenotype in skin in response to chemical irritation. J Dermatol Sci. 2017. 87(1): 85-88. DOI:10.1016/j.jdermsci.2017.03.021.\

21. *Guermouche H., Ravalet N., Gallay N. et al.* High prevalence of clonal hematopoiesis in the blood and bone marrow of healthy volunteers Blood Adv // 2020. 4: 3550-3557

22. *Heyde A., Rohde D., McAlpine C.S. et al.* Increased stem cell proliferation in atherosclerosis accelerates clonal hematopoiesis. Cell. 2021. 184:1348-61.e22. doi:10.1016/j.cell.2021.01.049.

23. *Hsu J.I., Dayaram t., Tovy A., De Braekeleer E., Jeong M. et al.* PPM1D Mutations Drive Clonal Hematopoiesis in Response to Cytotoxic Chemotherapy. Cell Stem Cell. 2018. 23(5): 700-713. DOI:10.1016/j.stem.2018.10.004.

24. *Jacobs K.B., Yeager M., Zhou W., Wacholder S., Wang Z. et al.* Detectable clonal mosaicism and its relationship to aging and cancer. *Nat. Genet*. 2012. 44:651–58.

25. *Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J. et al.* Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017. 377. 111 – 121

26. *Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J. et al.* Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. New England Journal of Medicine. 2014. 371:2488-98. doi:10.1056/nejmoa1408617.

27. *Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., Manning A., Grauman P.V. et al.* Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N. Engl. J. Med. 2014. 371. 2488–98

28. *Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J., Gibson C.J., Bick A.G., Shvartz E., McConkey M., et al.* Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017. 377(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1701719.

29. *Jeong M. et al.* Loss of Dnmt3a Immortalizes Hematopoietic Stem Cells In Vivo. *Cell Rep.* 2018. 23(1): p. 1–10

30. *Khera A.V., Kathiresan S.* Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat. Rev. Genet.* 2017. 18(6):331-344. doi: 10.1038/nrg.2016.160. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28286336; PMCID: PMC5935119.

31. *Le Guezennec X., brichkina A., Huang Y.F., Kostromina E., Han W., bulavin D.V.* Wip1-dependent regulation of autophagy, obesity, and atherosclerosis. Cell Metab. 2012. 16(1): 68-80. DOI:10.1016/j.cmet.2012.06.003.

32. *Libby P., Jaiswal S., Lin A.E., Ebert B.L.* CHIPping Away at the Pathogenesis of Heart Failure. JAMA Cardiol. 2019. 4(1):5-6. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4039. PMID: 30566187.

33. *Libby P., Sidlow R., Lin A.E., Gupta D., Jones L.W., Moslehi J., Zeiher A., Jaiswal S., Schulz C., Blankstein R., Bolton K.L., Steensma D., Levine R.L., Ebert B.L.* Clonal Hematopoiesis: Crossroads of Aging, Cardiovascular Disease, and Cancer: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2019. 74(4):567-577. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.007.

34. *Loewe L., Hill W.G.* The population genetics of mutations: good, bad and indifferent. Philos. Trans. R. Soc. B. 2010. 365:1153–67

35. *Loh P.R., Genovese G., Handsaker R.E., Finucane H.K., Reshef Y.A. et al.* Insights into clonal haematopoiesis from 8,342 mosaic chromosomal alterations. Nature. 2018. 559:350–55

36. *Luzzatto L.* Somatic mutations in cancer development. Environ. Health. 2011. 10(Suppl. 1):S12.

37. *Martincorena I., Campbell P.J.* Somatic mutation in cancer and normal cells. Science. 2015. 349:1483–89

38. *Mas-Peiro S., Hoffmann J., Fichtlscherer S., Dorsheimer L., Rieger M.A., Dimmeler S., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M.* Clonal haematopoiesis in patients with degenerative aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. Eur Heart J. 2020. 41(8):933-939. doi: 10.1093/eurheartj/ehz591.

39. *Evans M.A., Sano S., Walsh K.* Cardiovascular Disease, Aging, and Clonal Hematopoiesis. Annu Rev Pathol. 2020. 15:419-438. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032544.

40. *Mistriotis P., Andreadis S.T.* Vascular aging: Molecular mechanisms and potential treatments for vascular rejuvenation. Ageing Res Rev. 2017. 37:94-116. doi: 10.1016/j.arr.2017.05.006.

41. *Natarajan P., Jaiswal S., Kathiresan S.* Clonal Hematopoiesis: Somatic Mutations in Blood Cells and Atherosclerosis. Circ Genom Precis Med. 2018. 11(7):e001926. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.001926.

42. *O'Donnell C.J., Nabel E.G.* Genomics of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2011. 365:2098–109

43. *Pascual-Figal D.A., Bayes-Genis A., Díez-Díez M., et al.* Clonal hematopoiesis and risk of progression of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2021. 77:1747–59

44. *Razavi P., Li B.T., Brown D.N. et al.* High-intensity sequencing reveals the sources of plasma circulating cell-free DNA variants. Nat Med. 2019. 25:1928-37. doi:10.1038/s41591- 019-0652-7.

45. *Ruark E., Snape K., Humburg P., Loveday C., bajrami I. et al.* Mosaic PPM1D mutations are associated with predisposition to breast and ovarian cancer. Nature. 2013. 493(7432): 406-410. DOI:10.1038/nature11725.

46. *Sabatine M.S. et al.* Evolocumab in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017. 377:787–788. doi: 10.1056/NEJMc1708587 https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCGEN.118.001926

47. *Sano S. et al.* CRISPR-Mediated Gene Editing to Assess the Roles of Tet2 and Dnmt3a in Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2018. 123(3): p. 335–341.

48. *Sano S., et al.* CRISPR-Mediated Gene Editing to Assess the Roles of Tet2 and Dnmt3a in Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2018.123(3): p. 335–341.

49. *Shlush L.I.* Age-related clonal hematopoiesis. Blood. 2018. 131:496–504

50. *Silver A.J., Jaiswal S.* Clonal hematopoiesis: pre-cancer PLUS. Adv. Cancer Res. 2019. 141:85–128

51. *Sniderman A.D., Furberg C.D.* Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. Lancet. 2008. 371:1547–49.

52. *Steenman M., Lande G.* Cardiac aging and heart disease in humans. Biophys. Rev. 2017. 9:131–37.

53. *Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S., et al.* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. Blood. 2015. 126:9-16. doi:10.1182/ blood-2015-03-631747

54. *Steensma D.P., Ebert B.L.* Clonal hematopoiesis as a model for premalignant changes during aging. Exp Hematol. 2020. 83:48-56. doi: 10.1016/j.exphem.2019.12.001.

55. Tefferi A., Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. JAMA Oncology. 2015. 1:97-105. doi:10.1001/jamaoncol.2015.89.

56. *Uyanik B., Grigorash B.B., Goloudina A.R., Demidov O.N.* DNA damage-induced phosphatase Wip1 in regulation of hematopoiesis, immune system and inflammation. Cell Death Discov. 2017. 3: 17018-17022. DOI:10.1038/cddiscovery.2017.18.

57. *Vijg J.* Somatic mutations, genome mosaicism, cancer and aging. Curr. Opin. Genet. Dev. 2014. 26:141–49

58. *Vineis P., Schatzkin A..* Models of carcinogenesis: an overview. Carcinogenesis. 2010. 31:1703–9.

59. *Welch J.S., Ley T.J., Link D.C., Miller C.A., Larson D.E. et al.* The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. Cell. 2012. 150:264–78.

60. WHO (World Health Organ.). *Cardiovascular diseases (CVDs). 2017. WHO* https://www.who.int/news-room/fact sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)

61. *Xie M., Lu C., Wang J., McLellan M.D., Johnson K.J. et al.* Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. Nat. Med. 2014. 20:1472–78.

62. *Young A.L., Challen G.A., Birmann B.M. et al.* Clonal haematopoiesis harbouring AMLassociated mutations is ubiquitous in healthy adults. Nat Commun. 2016.7:12484. doi:10.1038/ncomms12484

63. *Yu B., Roberts M.B., Raffield L.M. et al.* Supplemental association of clonal hematopoiesis with incident heart failure. J Am Coll Cardiol. 2021. 78:42–52.

64. *Zink F., Stacey S.N., Norddahl G.L., Frigge M.L., Magnusson O.T. et al.* Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. Blood. 2017. 130: 742–52.

Сведения об авторах:

Бекбосынова Махаббат Сансызбаевна – ассоциированный профессор, PhD, заместитель Председателя Правления Корпоративного фонда "University Medical Center", пр. Туран 38, 010000 г. Астана, Республика Казахстан, E-mail: m.bekbosynova@umc.org.kz, Телефон: +77172703753, 8 (7172) 70 31 00

Андосова Салтанат Абдижанаповна - к.м.н., заведующая Отделения кардиология №1, Корпоративного фонда "University Medical Center", пр. Туран 38, 010000 г. Астана, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, д.103. E-mail: cardiacsurgeryres@gmail.com, Телефон: +77172703094

Рысбекова Айсулу Султангалиевна. – врач кардиолог Цетр Сердца Корпоративного фонда "University Medical Center", пр. Туран 38, 010000 г. Астана, Республика Казахстан. E-mail: aikon9_94@mail.ru, Телефон: +7 707 163 1750

Даниярова Гулнур Даниярқызы – магистр общественного здравоохранения, ученый секретарь Корпоративного фонда "University Medical Center", пр. Туран 38, 010000 г. Астана, Республика Казахстан. E-mail: daniyarova.g@umc.org.kz, Телефон: +77055965060

Автор корреспондент:

Андосова Салтанат Абдижанаповна - к.м.н., заведующая Отделения кардиология №1, Корпоративного фонда "University Medical Center", пр. Туран 38, 010000 г. Астана, Республика Казахстан.

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

E-mail: cardiacsurgeryres@gmail.com,

Телефон: +7 717 270 30 94.

Получена: 02 Октября 2023 / Принята: 03 Августа 2024 / Опубликована online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.024

УДК 616.12-008.46-002.73

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Есен Қонысбек[1], https://orcid.org/0009-0000-4509-626X

Аяжан Тұрар[2], https://orcid.org/0009-0003-1293-7394

Вилен Б. Молотов-Лучанский[1], https://orcid.org/0000-0001-8473-4375

Ольга А. Понамарева[1], https://orcid.org/0000-0002-0222-5794

[1] **НАО «Карагандинский медицинский университет", г. Караганда, Республика Казахстан;**
[2] **ТОО «ОТАУ МЕД», г. Шымкент, Республика Казахстан.**

Резюме

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из ведущих факторов снижения качества жизни и повышения смертности среди населения, особенно в пожилом возрасте. Анемия хронических заболеваний (АХЗ), которая часто развивается на фоне ХСН, значительно усугубляет прогноз и течение основного заболевания

Цель данной работы – анализ патогенетических механизмов анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Стратегия поиска: Проведен всесторонний обзор литературы по нескольким базам данных, включая Elibrary, Google Scholar, PubMed и Web of Science. Поиск охватывал публикации с 2018 по 2024 год как на английском, так и на русском языках, уделяя особое внимание ключевым словам, имеющим отношение к патогенезу анемии при ХСН. Было выявлено в общей сложности 347 источников, из которых 82 были отобраны за их актуальность и вклад в понимание клинико-патогенетических характеристик анемии в контексте ХСН.

Результаты и выводы. Анемия, особенно анемия хронических заболеваний (АХЗ), часто наблюдается у пациентов с ХСН и значительно ухудшает их прогноз, ухудшая работу сердца и увеличивая показатели госпитализации и смертности. Патогенез АХЗ при ХСН сложен и включает нарушение обмена железа, нарушение выработки и функции эритропоэтина, а также усиление воспалительных реакций. В совокупности эти факторы способствуют снижению выработки красных кровяных телец и ускорению их разрушения. В обзоре подчеркивается, что наличие анемии у пациентов с ХСН связано с ухудшением качества жизни и увеличением бремени заболеваний, что подчеркивает важность ранней диагностики и целенаправленных подходов к лечению. Ранняя диагностика и целенаправленные подходы к лечению, учитывающие патогенетические особенности анемии при ХСН, могут заметно улучшить качество жизни пациентов и их прогноз.

Ключевые слова: *Хроническая сердечная недостаточность, анемия хронических заболеваний, патогенез анемии, нарушение функции эритропоэтина, клинические и патогенетические характеристики, воспалительные реакции, терапевтические стратегии.*

Abstract

PATHOGENETIC MECHANISMS OF ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Yessen Konysbek[1], https://orcid.org/0009-0000-4509-626X

Ayazhan Turar[2], https://orcid.org/0009-0003-1293-7394

Vilen B. Molotov-Luchansky[1], https://orcid.org/0000-0001-8473-4375

Olga A. Ponamareva[1], https://orcid.org/0000-0002-0222-5794

[1] **NCJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan;**
[2] **«OTAU MED» LLP, Shymkent, Republic of Kazakhstan.**

Introduction. Chronic heart failure (CHF) is one of the leading factors in reducing the quality of life and increasing mortality among the population, especially in old age. Anemia of chronic diseases (ACD), which often develops against the background of CHF, significantly worsens the prognosis and course of the underlying disease.

Aim: analysis of the pathogenetic mechanisms of anemia in patients with chronic heart failure (CHF).

Search strategy conducted a comprehensive literature review in several databases, including Elibrary, Google Scholar, PubMed and Web of Science. The search covered publications from 2018 to 2024 in English and Russian, with an emphasis on keywords related to the pathogenesis of anemia in CHF. A total of 347 sources were identified, of which 82 were selected for their relevance and contribution to understanding the clinical and pathogenetic characteristics of anemia in the context of CHF.

Results and conclusions. Anemia, especially anemia ACD, is often observed in patients with CHF and significantly worsens their prognosis, exacerbating cardiac function and increasing the frequency of hospitalizations and mortality. The pathogenesis of ACD in CHF is complex and includes a violation of iron metabolism, a decrease in erythropoietin production and function, as well as an increase in inflammatory reactions, which leads to a decrease in production and an increase in the destruction of red blood cells. The review shows that the presence of anemia in patients with CHF is associated with a deterioration in the quality of life and an increase in the severity of the disease, emphasizing the importance of early diagnosis and targeted treatment approaches. The review focuses on the need for personalized treatment strategies that correspond to the pathogenetic features of anemia in CHF, in accordance with global recommendations for the integrated management of CHF with concomitant anemia

Keywords: *Chronic heart failure, anemia of chronic diseases, pathogenesis of anemia, erythropoietin dysfunction, clinical and pathogenetic characteristics, inflammatory reactions, therapeutic strategies.*

Түйіндеме

СОЗЫЛМАЛЫ ЖҮРЕК ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ АНЕМИЯНЫҢ ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІ

Есен Қонысбек[1], https://orcid.org/0009-0000-4509-626X

Аяжан Тұрар[2], https://orcid.org/0009-0003-1293-7394

Вилен Б. Молотов-Лучанский[1], https://orcid.org/0000-0001-8473-4375

Ольга А. Понамарева[1], https://orcid.org/0000-0002-0222-5794

[1] **«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **«ОТАУ МЕД» ЖШС, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.**

Введение. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (СЖЖ) өмір сүру сапасының төмендеуінің және халық арасында, әсіресе қартайған кезде өлім-жітімнің жоғарылауының жетекші факторларының бірі болып табылады. Созылмалы аурулардың анемиясы (САА), көбінесе СЖЖ фонында дамиды, негізгі аурудың болжамы мен ағымын едәуір нашарлатады

Бұл жұмыстың мақсаты – созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар науқастардағы анемияның патогенетикалық механизмдерін талдау.

Іздеу стратегиясы: Elibrary, Google Scholar, PubMed және Web of Science сияқты бірнеше дерекқорлар бойынша әдебиеттерге жан-жақты шолу жасалды. Іздеу 2018 жылдан 2024 жылға дейін ағылшын және орыс тілдеріндегі басылымдарды қамтыды, CHF анемиясының патогенезіне қатысты кілт сөздерге ерекше назар аударды. Барлығы 347 дереккөз анықталды, олардың 82-сі өзектілігі және анемияның клиникалық-патогенетикалық сипаттамаларын түсінуге қосқан үлесі үшін таңдалды.

Нәтижелері мен талқылаулары. Анемия, әсіресе созылмалы аурулардың анемиясы (САА), СЖЖ бар науқастарда жиі кездеседі және олардың болжамын айтарлықтай нашарлатады, жүрек жұмысын нашарлатады және ауруханаға жатқызу мен өлім-жітім көрсеткіштерін арттырады. СЖЖ-дағы САА патогенезі күрделі және темір алмасуының бұзылуын, эритропоэтин өндірісі мен функциясының бұзылуын, сондай-ақ қабыну реакцияларының жоғарылауын қамтиды. Бұл факторлар эритроциттердің өндірісін азайтуға және олардың жойылуын тездетуге ықпал етеді. Шолу СЖЖ науқастарында анемияның болуы өмір сапасының төмендеуімен және аурулардың ауыртпалығының жоғарылауымен байланысты екенін атап көрсетеді, бұл ерте диагностика мен емдеудің мақсатты тәсілдерінің маңыздылығын көрсетеді. СЖЖ науқастарында анемияның клиникалық және патогенетикалық ерекшеліктерін түсіну болжамды жақсартуға ғана емес, сонымен қатар тиімді емдеу әдістерін дамытуға ықпал етеді. Осы аспектілерді стандартты медициналық көмек хаттамаларына қосу өмір сапасы мен нәтижесін айтарлықтай жақсарта алады

Түйінді сөздер: *Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, созылмалы аурулардағы анемия, анемия патогенезі, эритропоэтин қызметінің бұзылуы, клиникалық-патогенетикалық сипаттамалары.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Қонысбек Е., Тұрар А., Молотов-Лучанский В.Б., Понамарева О.А. Патогенетические механизмы анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 211-223. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.024*

Konysbek Ye., Turar A., Molotov-Luchansky V.B., Ponamareva O.A. Pathogenetic mechanisms of anemia in patients with chronic heart failure // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 211-223. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.024*

Қонысбек Е., Тұрар А., Молотов-Лучанский В.Б., Понамарева О.А. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар науқастардағы анемияның патогенетикалық механизмдері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 211-223. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.024*

Актуальность исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из ведущих факторов снижения качества жизни и повышения смертности среди населения, особенно в пожилом возрасте. Анемия хронических заболеваний, которая часто развивается на фоне ХСН, значительно усугубляет прогноз и течение основного заболевания. Именно поэтому вопросы изучения клинико-патогенетических особенностей АХЗ при ХСН обретают особую актуальность. Согласно Европейской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности 2021 г, все пациенты с ХСН должны регулярно обследоваться на наличие анемии и дефицита железа, что важно для своевременной диагностики и лечения. Рекомендации акцентируют внимание на необходимости интегрированных подходов к управлению ХСН с анемией, включая междисциплинарные исследовательские проекты и обмен лучшими практиками и технологиями между странами для совершенствования клинических протоколов [8].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ХСН затрагивает примерно 26 миллионов человек по всему миру, а её распространенность продолжает расти в связи с увеличением числа кардиоваскулярных заболеваний и улучшением выживаемости после кардиологических событий [2].

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью распространенность анемии колеблется от 4 до 30–70% в зависимости от диагностических критериев и степени сердечной недостаточности. В исследовании, проведенном на базе Национального исследования здоровья и питания (NHANES) в Соединенных Штатах, среди пациентов с ХСН была зарегистрирована анемия на 21,34% по первому порогу (13 г/дл для мужчин и 12 г/дл для женщин) и 9,03% по второму порогу (12 г/дл для мужчин и 11 г/дл для женщин). Процент анемии среди госпитализированных пациентов с острым сердечным недостаточностью (ОСН) составил 45,4%, что связано с более высоким уровнем смертности и частотой событий за год. В исследовании из Китая, включавшем 89 207 пациентов с ишемической болезнью сердца, было установлено, что анемия связана с повышенным риском всех типов ХСН, особенно с ХСН с сохранённой фракцией выброса (HFpEF).

За последние десятилетие в Казахстане наблюдается резкий рост числа случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Для эффективного контроля и снижения заболеваемости ССЗ в Казахстане требуется проведение дополнительных исследований для более глубокого понимания причин роста заболеваемости и разработки целенаправленных стратегий профилактики и лечения [17].

Исследования показывают, что у пациентов с ХСН анемия связана с большим риском госпитализации и смертностью. Примером может служить многоцентровое исследование, проведенное в США, которое показало, что анемия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью увеличивает риск госпитализации и смертности на 30%. При этом у пациентов с ХСН анемия часто не оценивается и не лечится. Согласно данным медицинских регистров, примерно у 37% пациентов с хронической сердечной недостаточностью диагностируется анемия, и только меньшая часть из них получает адекватную терапию, направленную на улучшение уровня гемоглобина [5].

Также следует учитывать, что АХЗ имеет особенности патогенеза. Они включают в себя - изменения в метаболизме железа, нарушения выработки и действия эритропоэтина, усиление воспалительного ответа. Все это способствует снижению продукции и повышению разрушения эритроцитов [10].

На глобальном уровне регуляторные органы и кардиологические ассоциации начинают признавать необходимость к управлению ХСН с анемией. Подчеркивается важность регулярного обследования на анемию и дефицит железа, ранней диагностики и лечения. Эти меры направлены на улучшение прогноза и качества жизни пациентов [15].

В странах Европейского союза для управления анемией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью реализуются междисциплинарные исследовательские проекты, финансируемые Европейским союзом. Целью этих проектов является разработка интегрированных подходов и медикаментозных средств, а также совершенствование клинических протоколов посредством обмена передовым опытом и технологиями между странами [59].

В Японии, где высока доля пожилого населения страдающего ХСН, Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения уделяет особое внимание программам раннего выявления и профилактики анемии. Кроме того, японские научные институты активно занимаются исследованиями молекулярных и клеточных механизмов анемии, что помогает в разработке новых таргетных программ терапии [58].

По данным ВОЗ, критериями диагностики анемии являются уровень гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и гематокрит ниже 39%, а у женщин — уровень гемоглобина ниже 120 г/л и гематокрит ниже 36%. Заболеваемость анемией в Казахстане в 2020 году составила 1209,2 случая на 100 000 человек. В случаях хронической сердечной недостаточности (ХСН) анемия встречается от 9 до 69,6%. В ходе анализа данных 150 000 больных с сердечной недостаточностью было обнаружено, что анемия встречается в 37,2% случаев, а среди пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности частота анемии достигает 49% [7, 12].

АХЗ часто сопутствуют хроническим инфекционным и неинфекционным заболеваниям, ревматическим болезням, хронической почечной недостаточности и другим состояниям [18]. Многие исследователи считают, что по распространенности АХЗ стоит на втором месте после железодефицитной анемии [9].

Понимание механизмов развития анемии при хронической сердечной недостаточности (ХСН) имеет решающее значение для выбора подхода к лечению. В обзоре рассматриваются патогенетические механизмы развития анемического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Рассматривается лечение с точки зрения патогенеза.

Цель. Анализ патогенетических механизмов анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Стратегия поиска

В обзор литературы включены публикации на казахском, русском и английском языках, поиск которых проводился в базах данных электронной библиотеки, а также в ресурсах Elibrary, Google Scholar, Pubmed и Web of Science. В ходе поиска литературы на русском и английском языках глубиной 6 лет (2018-2024 гг.) по ключевым словам: найдено 347 источников научных статей, из которых было отобрано 76. В ряде случаев даны ссылки на более ранние публикации, имеющие концептуальную значимость в изучаемом вопросе.

Алгоритм отбора источников указан на рисунке 1.

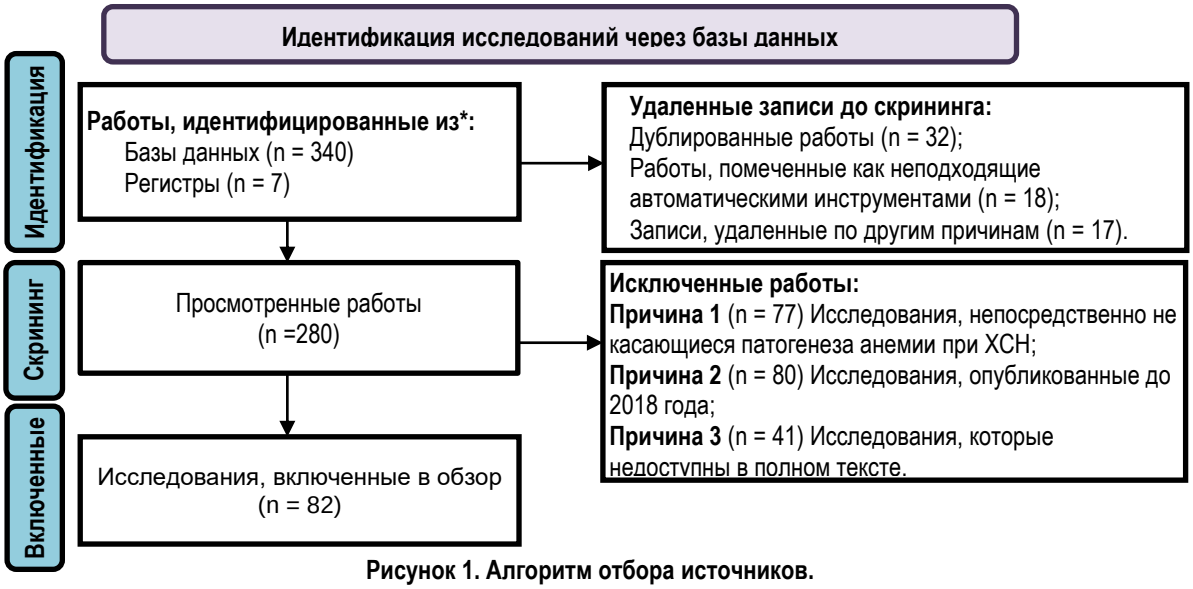


Рисунок 1. Алгоритм отбора источников.
(Figure 1. Source selection algorithm).

Критерии включения:

- Статьи, опубликованные в период с 2018 по 2024 год;
- Статьи по исследованим, посвященным патогенезу анемии при хронической сердечной недостаточности;
- Включены оригинальные исследования, обзоры и мета-анализы;
- Базы данных: Elibrary, Google Scholar, PubMed и Web of Science Core Collection.

Критерии исключения:

- Статьи, опубликованные до 2018 года.
- Исследования, непосредственно не касающиеся патогенеза анемии при ХСН.
- Не рассматривали отчеты о случаях.
- Исследования, недоступные в полном тексте.
- Повтор результатов исследований.

Результаты поиска и обсуждение

Многопараметрические регрессионные исследования показали, что пациенты с нормальным уровнем гемоглобина, но сниженным содержанием железа в сыворотке крови, имели более низкое качество жизни по шкале здоровье-связанного качества жизни (HRQoL). Эта шкала была выше, чем у сопоставимой группы пациентов без железодефицита. При отсутствии анемии снижение содержания железа в сыворотке крови является одним из независимых факторов, влияющих на уровень субмаксимальной нагрузки у пациентов с гипертиреозом [13]. Дополнительно было выявлено, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) снижение содержания железа также существенно коррелирует с ухудшением показателей HRQoL.

Этиологические и патогенетические механизмы анемии при ХСН

Согласно *Anand I.* (2020), среди этиологических факторов развития анемии при хронической сердечной недостаточности (ХСН) значительное место занимают нейрогормональные факторы и провоспалительные цитокины, которые способствуют развитию анемии хронических заболеваний через дефицит железа, снижение продукции эритропоэтина и подавление функции костного мозга. Важную роль в патогенезе анемии также играет дисфункция почек. Исследования показали, что среди пациентов с анемией 21% имеют дефицит железа, 8% - дефицит других гемопоэтических факторов (таких как витамин B12 и фолиевая кислота), 13% - другие уточненные причины анемии (включая хроническую почечную недостаточность), а у 58% пациентов специфическая причина анемии не была выявлена, и их состояние классифицируется как АХЗ [23].

Также можно выделить работу *Ракишевой А.Г.* (2018), посвященную патогенетическим механизмам анемии у пациентов. Автор отмечает, что сердечная недостаточность может вести к хронической почечной недостаточности вследствие снижения сердечного выброса. В результате снижается почечная перфузия, что приводит к редукции эндогенного эритропоэтина и, как следствие, вызывает анемию [14].

Наиболее важные исследования о ключевых патогенетических факторах развития анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью указаны в таблице 1.

Клинические исходы и влияние анемии на прогноз

В исследовании *Ахмедовой Н.Ш.* (2021) анемия усугубляет гемодинамические нарушения и ухудшает прогноз, связана с повышенным риском смерти и увеличением класса сердечной недостаточности. Важно понимать механизмы развития анемии для выбора тактики лечения [16].

Таблица 1.

Ключевые патогенетические факторы развития анемии у пациентов с ХСН.
(Table 1. Key pathogenetic factors of anemia in patients with CHF).

Исследования	Основные патогенетические факторы	Ключевые выводы
Khanyukov O., Pesotskaya L., Sapozhnychenko L. [46]	Дефицит железа, воспаление, уровень эритропоэтина, лекарственные препараты, гемодилюция, дисфункция костного мозга.	Анемия и дефицит железа присутствуют у 30-70% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
Akhmedova N.Sh. [22]	Гемодилюция, активация воспалительных цитокинов, нарушение функции почек, дефицит эритропоэтина.	Анемия ухудшает прогноз у пациентов с ХСН.
Tkachenko E., Borovkova N. [18]	Воспаление, повышенный уровень цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α), дефицит железа.	Воспаление играет значительную роль в патогенезе анемии у пациентов с ХСН.
Tymińska A. [67]	Дефицит железа, воспаление, нарушение функции почек.	Анемия является предвестником сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшает прогноз.
Beladan C., Botezatu S. [24]	Многофакторная этиология, включающая гемодилюцию и воспаление.	Анемия ухудшает функциональное состояние, частоту госпитализаций и выживаемость пациентов с ХСН.
Ismaiel A., Srouji N. [41]	Снижение выживаемости эритроцитов, реакция костного мозга на эритропоэтин, нарушение мобилизации железа.	Воспалительными цитокинами являются ключевыми в патогенезе анемии при хронических заболеваниях.
Ye S., Wang S., Wang G., Li L. [79]	Хроническая почечная дисфункция, дефицит питательных веществ, возраст.	Анемия связана с более высокой смертностью и частотой повторных госпитализаций у пациентов с острой сердечной недостаточностью.
Buliga-Finis O., Ouatu A., Tănase D. [20]	Снижение уровня эритропоэтина, гипоксия тканей, воспаление.	Анемия в сочетании с сердечной и почечной недостаточностью ухудшает качество жизни и увеличивает смертность.
Watanabe I., Tatebe J. [73]	Уремические токсины (индоксилсульфат), угнетение кроветворения.	Индоксилсульфат влияет на развитие анемии и прогноз при декомпенсированной сердечной недостаточности

Tymińska A. (2023) подчеркивает важность мониторинга уровней гемоглобина у пациентов с сердечной недостаточностью [61].

Nakagawa N. (2021) утверждает, что фракция выброса ЛЖ и причина ХСН определяют прогноз анемии. Это особенно верно для пациентов с гипертонией и сохраненной функцией ЛЖ [50]. В исследовании *Yamauchi T.* (2023) отмечается, что анемия связана с более высокой смертностью вне зависимости от возраста, пола, функции почек, а также отличается в зависимости от уровня фракции выброса левого желудочка и этиологии ХСН [78]. *Ramkumar V.* (2024) отметил, что базовая анемия и раннее послеоперационное снижение уровней гемоглобина связаны с худшим прогнозом на 2 года у пациентов, получающих терапию кардиоресинхронизирующим устройством, несмотря на сходные изменения в размерах левого желудочка и фракции выброса по сравнению с неанемичными пациентами [71].

Вазенмиллер Д.В. (2020) отмечает, что развитие анемии во время беременности, сопровождающейся длительными воспалительными процессами, приводит к значительным нарушениям метаболизма эритроцитов. Согласно их исследованиям, уровень активных карбонильных производных белка в эритроцитах беременных женщин резко снижается во время перипартальной КМП [3].

Соломахина Н.И. (2018) отметила, что у больных ХСН с АХЗ при сравнении с больными ХСН без АХЗ выявлены значимо более высокие средние уровни гепсидина, С-реактивного белка (СРБ), СОЭ и незначимо-высокие уровни ферритина [15].

Терапевтические подходы и новые перспективы

Согласно мнению *Валитовой А.Д.* (2023), железодефицитная анемия является наиболее распространенной формой анемии, диагностируемой при сердечной недостаточности. Тяжелая сердечная недостаточность также может приводить к развитию АХЗ. Изменения метаболизма железа являются первым компонентом патогенеза АХЗ. Мы знаем, что железо-регуляторный элемент (IRE) и железо-регуляторный белок (IRP) отвечают за поддержание гомеостаза железа на уровне посттранскрипции. При железодефиците в клетках взаимодействие IRE с IRP усиливается, что блокирует образование ферритина. Взаимодействие IRE с IRP уменьшается при избытке метаболически активного железа в клетках [64].

В работе *Соломахиной Н.И.* (2018) «Анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия: сравнительная характеристика показателей феррокинетики и их связь с воспалением у больных ХСН в пожилом и старческом возрасте» отмечаются заметные различия в лабораторных показателях между пациентами с сердечной недостаточностью, страдающими анемией хронических заболеваний, и пациентами с железодефицитной анемией [63].

Акимова А.В. (2018) подчеркивает, что анемия, вызванная хроническими заболеваниями, является второй по распространенности после анемии, вызванной ЖДА. Она обычно поражает людей, у

которых иммунная система постоянно работает из-за инфекционных, воспалительных или аутоиммунных заболеваний, а также тех, у кого есть рак. Существует четкая связь между интенсивностью АХЗ и тяжести основного заболевания. Пациенты с АХЗ часто страдают от многочисленных проблем со здоровьем, в том числе возможные дисфункции жизненно важных органов, как почки, сердце и печень [1].

Томина Е.А. (2018) считает, что основная причина АХЗ связана с нарушением обмена железа. В отличие от традиционной железодефицитной анемии, дефицит железа при АХЗ является функциональным, а не абсолютным. Отличительным аспектом метаболизма железа при АХЗ является то, что железо накапливается в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы, что делает его недоступным для производства красных кровяных телец. В результате, даже если уровень железа в сыворотке крови нормальный или повышенный, его недостаточно для правильного синтеза гемоглобина и других железозависимых молекул, таких как цитохромы дыхательной цепи и миоглобин [19].

Куркина Н.В. (2021) отметила, что основной процесс, приводящий к анемии при хронических заболеваниях связан с иммунно-воспалительными реакциями. Центральное место в патогенезе АХЗ занимает повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов [8].

Ricardo de Las Cuevas Allende (2021) подчеркнул, что анемия обычно бывает нормоцитарной и нормохромной, которая является наиболее распространенной после железодефицитной анемии и наиболее часто встречается у пожилых людей и госпитализированных пациентов. Если анемия тяжелая, качество жизни пациента ухудшается, и это может негативно сказаться на выживаемости. Лечение направлено на контроль основного заболевания и коррекцию анемии [31].

Poggiali E. (2018) считает, что трудно определить уровень распространенности АХЗ, поскольку его часто путают с ЖДА и обычно это диагноз исключения. Известно, что заболеваемость АХЗ увеличивается с возрастом, поражая 77% пожилых людей, у которых не было выявлено четкой причины анемии, что указывает на многофакторную этиологию [57].

По мнению *Weiss G.* (2018) АХЗ является частым клиническим заболеванием у пациентов с воспалительными заболеваниями, но лечащие врачи часто игнорируют его как явление, негативно влияющее на заболеваемость пациентов; поэтому ему часто уделяется недостаточно внимания. Особая проблема заключается в оценке потребностей таких пациентов в железе, поскольку в настоящее время не существует стандартных диагностических тестов. В связи с этим нам по-прежнему не хватает информации о том, как наилучшим образом лечить пациентов с АХЗ [74].

Как отметил *Županić-Krmek D.* при более тяжелых (затяжных) анемиях, которые приводят к снижению качества жизни и оказывают влияние на смертность и выживаемость, применяют препараты, стимулирующие эритропоэз [82].

В работе *Chen L.* (2019) хроническое воспаление при ХСН способствует развитию анемии через высвобождение воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α). Повышенные уровни гепсидина уменьшают всасывание железа в кишечнике и его высвобождение из макрофагов, что ведет к дефициту железа и анемии [28].

Garfinkle A. (2022) и соавторами был проведен систематический обзор. В этом обзоре рассматривается проблема дефицита железа у пациентов, страдающих ХСН. Завершая обзор, было показано, что дефицит железа является распространенным состоянием среди пациентов с ХСН [34]. Это варьируется от тридцати до пятидесяти процентов в зависимости от критериев диагностики и популяции.

В работе *Gupta N.* (2022) исследовано влияние лекарственной терапии на развитие анемии у пациентов с ХСН. Обзор показал, что определенные лекарственные средства, часто используемые для лечения ХСН, могут способствовать развитию анемии [36].

В исследовании *Hernandez J.* (2019) отмечено, что у пациентов с ХСН часто наблюдаются дефициты ключевых питательных веществ, таких как витамины группы В (особенно В12 и фолиевая кислота), витамин D, железо, магний и цинк. Эти дефициты могут быть вызваны плохим аппетитом, сниженным всасыванием питательных веществ, хроническим воспалением и приемом лекарств [39].

Liu Y. (2020) отметил, что сопутствующие заболевания часто сопровождают хроническую сердечную недостаточность (СН), способствуя увеличению заболеваемости и смертности, а также ухудшению качества жизни. Потенциальными факторами являются воспаление, нейрогормональная активация и гемодинамические изменения [47].

Martinez A. (2021) считает, что дефицит железа и связанная с ним анемия являются как сопутствующим состоянием, так и показателем плохого прогноза при сердечной недостаточности. Клинические исследования показали значительные улучшения в качестве жизни и снижении частоты госпитализаций при внутривенном восполнении железа [49].

Lopez-Schenk R. (2023) изучает влияние гемодилюции на уровни гемоглобина у пациентов с сердечной недостаточностью. Авторы считают, что гемодилюция является распространенным симптомом у пациентов и может привести к снижению уровня гемоглобина. Результаты исследования, включавшего данные пациентов с сердечной недостаточностью, показали, что снижение уровня гемоглобина, независимо от дефицита железа, связано с более высокой гемодилюцией [48].

В исследовании *Wang X.* (2021) лечение эритропоэтином, который стимулирует производство эритроцитов, было протестировано на этих пациентах и дало положительные результаты. Результаты показали значительное улучшение уровней гемоглобина, физической выносливости и качества жизни у пациентов, получавших эритропоэтин [72].

По мнению *Гуркиной А.А.* рост Ht может быть вызван стандартным лечением ХСН, независимо от назначения препаратов железа. При использовании SI в качестве патогенетической терапии анемии с высокими показателями гепцидина в группе лечения наблюдался значительный рост эритроцитарных показателей и

ферритина сыворотки, несмотря на отсутствие признаков классической железодефицитной анемии. Эти результаты позволяют рекомендовать этот метод для использования у пациентов с анемией и ХСН при функциональном дефиците железа [6].

В работе *Макаровой Н.А.* медикаментозная коррекция анемического синдрома необходима для снижения риска смерти у больных ХСН. Это связано с тем, что летальность больных с ХСН и анемией увеличивается почти в 2 раза по сравнению с лицами без анемии. Исследование, проведенное американскими учеными, подтвердило это предположение. В частности, *D. Silverberg и соавторы* обнаружили снижение функционального класса ХСН, уменьшение сроков госпитализации, стабилизацию почечной функции, снижение потребности во внутривенном введении диуретиков и достоверное увеличение фракции выброса на фоне терапии препаратами эритропоэтина в сочетании с парентеральным введением железа [9].

Орлова Н.В. и соавт. отметили, что методы обследования пациентов с хронической недостаточностью сердца должны включать оценку параметров обмена железа, таких как сывороточное железо, ферритин, трансферрин и насыщение трансферрина железом; уровни витамина B12 и фолата в сыворотке крови [12].

Результаты измерений ЭПО и гепсидина должны быть учитаны при определении дозировки ферротерапии у пациентов с ХСН [13]. На их основе необходимо разработать долгосрочную программу медицинских и профилактических мероприятий, направленных на восполнение метаболических ресурсов, особенно кроветворных факторов, и увеличение всасывания железа из желудочно-кишечного тракта [20].

В качестве базовой терапии анемии у пациентов пожилого возраста использование мальтофера позволяет стабилизировать клинико-объективное состояние пациента, что снижает частоту осложнений и повторных госпитализаций в стационар из-за декомпенсации ХСН [16].

Zhang Q. (2020) отмечает связь между почечной перфузией и уровнями эритропоэтина у пациентов с сердечной недостаточностью. Авторы отмечают, что нарушение кровоснабжения почек (почечная перфузия) часто наблюдается у таких пациентов и приводит к снижению уровней эритропоэтина, что способствует развитию анемии [80].

Kim S. (2022) исследует влияние добавок цинка на процесс эритропоэза у пациентов с сердечной недостаточностью. Исследование показывает, что дефицит цинка может усугублять анемию у таких пациентов. В исследовании приняли участие пациенты с сердечной недостаточностью и подтвержденным дефицитом цинка, которым назначались добавки цинка. Результаты показали значительное улучшение показателей эритропоэза, включая увеличение количества ретикулоцитов и уровня гемоглобина, а также улучшение физической выносливости и снижение симптомов усталости [45].

Singh A. (2023) отмечает, что диабет, который часто сопровождает сердечную недостаточность, ухудшает анемию и ухудшает клинические симптомы пациентов. Согласно исследованию, уровни гемоглобина у людей с диабетом и сердечной недостаточностью ниже, более высокие уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), и ухудшенные клинические исходы, включая повышенный риск госпитализаций и снижение качества жизни. Авторы подчеркивают необходимость интегрированного подхода к лечению таких пациентов, включающего управление как сердечной недостаточностью, так и диабетом [60].

В исследовании *Green J.* (2022) пациенты с дефицитом железа и сердечной недостаточностью получали внутривенную терапию железом, и их клинические показатели оценивали как до, так и после лечения [35].

По результатам работы *Smith T.* (2021) предлагаются рекомендации по использованию эритропоэзстимулирующих агентов у пациентов с сердечной недостаточностью, подчеркивая необходимость регулярного мониторинга уровня гемоглобина и артериального давления, а также оценки риска тромбоэмболических осложнений [55].

Johnson P. (2023) утверждает, что лекарства для лечения ХСН также могут вызвать анемию. Известно, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента подавляют активность кроветворения, влияя на N-ацетилсериласпартиллизилпролин [42]. Это связано с тем, что они увеличивают вероятность развития анемии.

В исследовании *Brown J.* (2022) отмечается функции костного мозга и процесс эритропоэза. Авторы отмечают, что ХСН часто сопровождается нарушениями функции костного мозга, что может приводить к снижению производства эритроцитов (эритропоэза) и развитию анемии [25].

Garcia L. (2020) исследовал влияние добавок фолиевой кислоты и витамина B12 на анемию и сердечную недостаточность. Витамин B12 и фолиевая кислота могут помочь людям с анемией и сердечной недостаточностью. Увеличение уровня гемоглобина и улучшение общего клинического состояния наблюдается в результате этого лечения. В статье предлагается включить добавки фолиевой кислоты и витамина B12 в комплексное лечение анемии у пациентов с сердечной недостаточностью. Подчеркивается необходимость регулярного мониторинга уровней этих витаминов для своевременной коррекции дефицита и оптимизации лечения [33].

По оценкам *Johnson T.* (2024) ингибиторы пролилгидроксилазы, стимулирующие выработку эритропоэтина и улучшение эритропоэза, могут представлять собой новый подход к лечению анемии в этой популяции. Ингибиторы пролилгидроксилазы могут быть эффективным и безопасным методом лечения анемии у пациентов с сердечной недостаточностью. Они подчеркивают необходимость дальнейших исследований для оптимизации дозировки и оценки долгосрочной безопасности терапии [43].

Nakamura H. (2021) считает, что генетические полиморфизмы играют значительную роль в развитии анемии у пациентов с ХСН. Они подчеркивают важность генетического тестирования для индивидуализации лечения и улучшения прогнозов у таких пациентов [51].

В исследовании *Patel S.* (2023), опубликованной в журнале Journal of Cardiopulmonary Medicine, исследуется воздействие хронической гипоксии на развитие анемии у пациентов с сердечной недостаточностью. В результате исследования, доказано что хроническая гипоксия значительно способствует развитию анемии у пациентов. Авторы подчеркивают важность комплексного подхода к лечению [61].

Исследование *Smith T.* (2020) представляет собой критический обзор анемии у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса Анемия является распространенной коморбидностью у пациентов с HFpEF и может существенно ухудшать их клиническое состояние и качество жизни. Частота анемии у этих пациентов может достигать 30-50%, что делает ее значимой проблемой в клинической практике [62].

Целью исследования, проведенного *Zhang X.* (2023) было обнаружение новых биомаркеров для диагностики анемии у пациентов, страдающих ХСН. В этом исследовании были изучены различные биомаркеры, чтобы определить, связаны ли они с наличием анемии у пациентов с ХСН. Исследователи сравнили уровни нескольких биомаркеров в крови пациентов с ХСН с наличием или отсутствием анемии [81].

В исследовании *Xia H.* (2021) метаанализ выявил высокое отношение шансов (ОШ) общей смертности у пациентов с анемией (ОШ: 1,43, 95% ДИ: 1,29-1,84). Также сообщалось о высоком риске госпитализации в качестве исхода у пациентов с анемией (1,22, 1,0-1,58) [76].

По мнению *Pavliukovych N.* (2023) пациенты с хронической сердечной недостаточностью были разделены на три группы в зависимости от уровня эритропоэтина. Статистический анализ выявил взаимосвязь между анемией, структурно-функциональными изменениями в миокарде и производством эритропоэтина. Анемия оказалась дополнительным стимулом для биосинтеза эритропоэтина у этих пациентов [56]. В работе *Buliga-Finis O.* (2023) выработка провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 и интерлейкин-6, приводит к подавлению эритропоэза и нарушению метаболизма железа, способствуя развитию анемии при хронических заболеваниях [26]. *Kaesler N.* отмечает, что пациенты с хронической болезнью почек часто страдают от ремоделирования сердца, на которое влияют метаболические изменения и воспаление. Это ремоделирование может способствовать развитию сердечной недостаточности и анемии, при этом воспаление играет значительную роль в дисфункции эндотелия и гипертрофии кардиомиоцитов [44]. По мнению *Chennupati R.* (2023) хроническая анемия связана с дисфункцией эндотелия, которая характеризуется снижением реакций релаксации, опосредованных оксидом азота, из-за повышенного окислительного стресса в эндотелии [23]. *Ievlev E.* (2023) утверждает, что анемия и хронические заболевания почек усугубляют сердечные изменения и увеличивают риск развития сердечной недостаточности. В связи с высоким уровнем ферритина у пациентов с ХСН и хроническими заболеваниями почек наблюдается значительное ухудшение функции левого желудочка [40].

В исследовании *Gurkina A.* (2023) применение препаратов железа с гепсидиннезависимыми механизмами всасывания может улучшить уровень гемоглобина, гематокрит и средний объем эритроцитов у пациентов с ХСН [37]. В работе *Valitova A.* (2023) анемия при хронических заболеваниях, характеризующаяся нарушением гомеостаза железа и подавляющим воздействием провоспалительных цитокинов на эритропоэз, может служить защитным механизмом, снижая доступность железа для патогенов и, таким образом, помогая в борьбе с инфекцией [69]. *Haliga R.* (2023) отметила, что хроническая воспалительная активация нарушает метаболизм железа, что является важным фактором развития анемии у пациентов с ХСН. Маркеры воспаления играют решающую роль в этом процессе [38].

Nakao M. (2023) отметил, что повышенная способность ретикулоцитов продуцировать эритроциты, свидетельствующая о нарушении эритропоэза, связана с ухудшением клинических исходов у пациентов с ХСН, особенно у пациентов с анемией. Это подчеркивает важность оценки активности эритропоэза при ведении пациентов с ХСН [52]. В исследовании *Osman A.* корреляция между уровнем железа и тяжестью сердечной недостаточности подчеркивает важность мониторинга метаболизма железа у пациентов с ХСН. Уровень гепсидина может служить биомаркером тяжести ХСН и определять направление терапевтических вмешательств [54]. *Tov N.* (2023) считает, что правильная дифференциация между железодефицитной анемией и ХСН имеет решающее значение для предотвращения ошибочного диагноза и неправильного лечения. Необходимо комплексное обследование, включающее показатели эритроцитов, натрийуретических пептидов и фракции выброса левого желудочка [66]. *Suenaga T.* (2023) отметил, что уровень гемоглобина может предсказать раннюю повторную госпитализацию пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью, которым требуется трансплантация сердца. Более низкий уровень гемоглобина связан с более высоким риском повторной госпитализации, что подчеркивает важность лечения анемии у этих пациентов [65].

Ni T. (2023) в своей работе исследует взаимосвязь между состоянием анемии и рисками развития сердечной недостаточности. Подчеркивается повышенный риск разных типов сердечной недостаточности у пациентов с анемией [53].

В исследовании *Lopez-Schenk R.* (2023) изучается влияние метаболизма пуринов, в частности аденина и гуаниновых нуклеотидов, на работу сердца. В нем подчеркивается, что нарушение метаболизма в миокарде при сердечной недостаточности приводит к снижению общего уровня адениновых нуклеотидов (TAN) и увеличению побочных продуктов распада пуринов. Исследования показывают, что снижение активности АМФ-дезаминазы 3 (AMPD3) при сердечной недостаточности может сохранить уровень TAN и улучшить сердечную функцию [44]. В обзоре *Cicero A.* (2023) обсуждается важность таких пуринов, как аденин и гуанин, для клеточных функций, включая их роль в энергетическом обмене и передаче сигналов [30]. *Chennupati R.* (2023) связывает хроническую анемию с дисфункцией эндотелия

из-за повышенного окислительного стресса, выявляя потенциальные терапевтические возможности, такие как поглощение активных форм кислорода (АФК) [29]. В исследовании *Somtua P.* (2023) изучаются уровни пуриновых метаболитов в посмертных образцах крови пациентов с ишемической болезнью сердца, выявляются изменения, которые могут помочь диагностировать причину смерти, связанную с ИБС [64]. В исследовании *Tang H.* (2023) были изучены метаболические изменения в почках, вызванных сердечной недостаточностью, вызванной перегрузкой объемом. В нем обнаружены значительные изменения в метаболизме пуринов, указывающие на усиление окислительного стресса, вызванного ксантиноксидазой, и указывающие на потенциальные терапевтические мишени [68].

Wu Y. (2024) рассматривает важнейшую роль никотинамидадениндинуклеотида (NAD+) в энергетическом обмене миокарда. Снижение уровня NAD+ в клетках миокарда приводит к недостаточной выработке АТФ и повышенной предрасположенности к сердечной недостаточности. Исследователи изучают способы повышения уровня NAD+ для облегчения симптомов сердечной недостаточности, уделяя особое внимание таким мишеням, как сиртуин2, сиртуин3 и поли (АДФ-рибозная) полимераза (PARP) [75]. В исследовании *Feng R.* (2024) изучается роль SLC40A1 в метаболизме железа и его влияние на сердечную деятельность [32].

*Xu H. (*2024) изучает терапевтический потенциал формононетина (FMN) при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF). Было обнаружено, что FMN предотвращает дисфункцию миокарда, фиброз и апоптоз кардиомиоцитов путем активации пути PPARa/PGC-1, который регулирует энергетический обмен [77].

Внутривенное введение препаратов железа является одним из основных методов лечения дефицита железа у пациентов с ХСН. Исследования показали, что они улучшают функциональные возможности и снижают количество госпитализаций. Цель EFFECT-HF состоит в том, чтобы оценить влияние внутривенного введения карбоксимальтозы железа на физическую работоспособность пациентов, страдающих ХСН. Исследования, проведенные в этой области, указывают на повышение устойчивости к физической нагрузке, поскольку пиковое потребление кислорода (VO2) значительно увеличилось.

Цель CONFIRM-HF — оценить влияние внутривенного введения карбоксимальтозы железа на симптомы и функциональные возможности в течение длительного периода времени. Исследования по данной теме показали устойчивые улучшения результатов теста на 6-минутную ходьбу (6MWT), показателей качества жизни и однолетнего снижения количества госпитализаций с сердечной недостаточностью. Влияние внутривенного введения карбоксимальтозы железа на повторную госпитализацию и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний оценивается при AFFIRM-AHF.

Обсуждение.

Как показано в различных исследованиях, анемия значительно ухудшает прогноз и качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), повышая риски госпитализации и смертности.

Основным аспектом, обсуждаемым во всех исследованиях, является связь между низким уровнем гемоглобина и ухудшением сердечной функции. Анемия связана с недостаточной доставкой кислорода к тканям, что особенно критично для пациентов с ХСН, у которых уже нарушена сердечная функция.

Одним из важнейших аспектов в патогенезе анемии при ХСН является дисрегуляция железа и нарушение его метаболизма, что часто сопровождается уменьшением эффективности эритропоэза. Воспаление и нейрогормональные активации, также играющие роль в ХСН, могут способствовать снижению продукции и действия эритропоэтина, что усугубляет анемию.

Изучение клинико-патогенетических характеристик анемии у пациентов с ХСН не только помогает в понимании этой взаимосвязи, но и стимулирует разработку оптимальных терапевтических стратегий. Включение железосодержащих препаратов и стимуляторов эритропоэза в терапевтические схемы может значительно улучшить состояние пациентов. Однако в ряде случаев, когда речь идет об АХЗ, железосодержащие препараты могут усугубить течение основного заболевания и прогноз ХСН.

Результаты исследования подчеркивают сложную взаимосвязь между гепсидином, метаболизмом пуринов и эритропоэтином в развитии анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Организм контролирует обмен железа через гепсидин. При воспалении уровень гепсидина повышается, что ограничивает всасывание железа в кишечнике и высвобождение его из депо, что приводит к дефициту железа для функций. Это особенно важно для пациентов с ХСН, у которых воспаление часто продолжается. Снижение производства энергии миокардом связано с нарушением метаболизма пуриновых нуклеотидов, особенно аденина и гуанина. Поскольку энергетический дефицит влияет на функцию костного мозга и продукцию эритроцитов, это метаболическое нарушение усугубляет сердечную недостаточность и способствует развитию анемии.

Эритропоэтин необходим для стимуляции эритропоэза. У пациентов с ХСН часто наблюдается снижение его производства из-за сниженной перфузии почек и влияния воспалительных цитокинов (таких как IL-6 и TNF-α), которые подавляют выработку и действие ЭПО. Это ведет к снижению продукции эритроцитов и усугублению анемии.

Следовательно, комбинация нарушенного метаболизма железа (гепсидин), энергетического дефицита (метаболизм пуринов) и сниженной продукции эритроцитов (эритропоэтин) создает сложный патогенетический механизм, ведущий к развитию анемии у пациентов с ХСН. Эти взаимосвязи подчеркивают необходимость комплексного подхода к лечению анемии, учитывающего все эти факторы.

Нарушение регуляции метаболизма пуриновых нуклеотидов, особенно аденина и гуанина, приводит к нарушению выработки энергии миокардом. Эта метаболическая дисфункция способствует развитию сердечной недостаточности и может усугубить симптомы ХСН. Кроме того, повышенное количество продуктов распада пуринов связано с окислительным

стрессом и дальнейшим повреждением миокарда. Мероприятия, направленные на метаболизм пуринов, такие как снижение активности АМФ-дезаминазы 3 (AMPD3), обещают сохранить уровень адениновых нуклеотидов и улучшить работу сердца.

Эритропоэтин (ЭПО) необходим для эритропозза, и его выработка часто нарушается у пациентов с ХСН, особенно у пациентов с сопутствующей почечной недостаточностью. Снижение перфузии почек из-за ХСН может привести к снижению синтеза ЭПО, что способствует развитию анемии. Более того, воспалительные цитокины, такие как IL-6 и TNF-α, могут ингибировать выработку и действие ЭПО, усугубляя проблему. Доказано, что введение рекомбинантного ЭПО улучшает уровень гемоглобина, физическую работоспособность и качество жизни пациентов с ХСН и анемией, хотя во избежание побочных эффектов необходимо соблюдать осторожность при его применении.

Важно персонифицировать терапевтическую тактику в соотвествии с патогенетическими особенностями анемии при ХСН. Эти подходы акцентируются в современных рекомендациях кардиологических ассоциаций, подчеркивающих значимость комплексной программы управления ХСН с сопутствующей анемией.

Заключение

Понимание патогенетических механизмов анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеет решающее значение для улучшения результатов лечения. Сложная взаимосвязь между нарушением обмена железа, снижением выработки эритропоэтина и усилением воспалительных реакций в значительной степени способствует развитию анемии у пациентов с ХСН. Это состояние усугубляет сердечную дисфункцию, увеличивает частоту госпитализаций и повышает риск смертности.

Ранняя диагностика и целенаправленные подходы к лечению, учитывающие патогенетические особенности анемии при ХСН, могут заметно улучшить качество жизни пациентов и их прогноз. Интеграция этих знаний в рекомендации по клинической практике обеспечивает более эффективное ведение пациентов с ХСН, потенциально снижая бремя заболевания и улучшая результаты лечения.

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов.*

Вклад авторов: *Авторы имели равноценный вклад при написании данной статьи.*

Финансирование не заявлено. *Авторы подтверждают, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании.*

Литература:

1. *Акимова А.В.* Особенности анемии хронических заболеваний в терапевтическом стационаре. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2018. 15(1): 5-11.

2. *Бичурин Д.Р., Атмайкина О.В., Черепанова О.А.* Сердечно-сосудистые заболевания, региональный аспект. Международный научно-исследовательский журнал. 2023. 8 (134): 15-16.

3. *Вазенмиллер Д.В.* Характеристика метаболических изменений в крови беременных при анемии хронических заболеваний различной этиологии. Докт диссерт. 2020. 15-20.

4. *Ватутин Н.Т.* Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019. 59(4S): 4-20.

5. *Гиляревский С.Р.* Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы. Неотложная медицинская помощь. 2019. 8(1): 68-73.

6. *Гуркина А.А.* Новые возможности патогенетической коррекции анемии при хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина. 2023. 101(7): 387-394.

7. *Жунусова Д.К., Токбергенова Г.Т., Искакова Г.Т.* Руководство для медицинских сестер расширенной практики по ведению больных (ПМСП и стационар). Республиканский центр развития здравоохранения, 2019. 1: 71-72.

8. *Куркина Н.В.* Анемия хронических заболеваний. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2021. 14(3): 347-354.

9. *Макарова Н.А.* Проблемные аспекты компенсации дефицита железа при хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023. 28(2): 60-68.

10. *Макдонах Т.А.* Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023. 28(1): 117-224

11. *Миронова О.Ю., Панферов А.С.* Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы. Терапевтический архив. 2022. 94(12):1349–1354.

12. *Орлова Н.В., Карселадзе Н.Д.* Анемия хронических заболеваний. Медицинский алфавит. 2024. 13: 14-20.

13. *Песоцкая Л.А., Бучарская А.Ю., Бучарский А.В.* Анемия при сердечной недостаточности. Теоретические и научные основы развития научной мысли. 2021. 5: 330.

14. *Ракишева А.Г.* Прогностическое значение анемии при хронической сердечной недостаточности. Диссертация на соискание степени доктора философии. 2018. 1: 16-20.

15. *Соломахина Н.И.* Гепсидин и его связь с воспалением у больных с анемией хронических заболеваний на фоне ХСН в пожилом и старческом возрасте. Кардиология. 2018. 58(2S): 4-11.

16. *Сонина Е.В.* Возможность применения препарата железа у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2020. 137.

17. Статистический сборник "Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2022 году. https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/documents/details/583047?lang=ru&ysclid=lw95eckbga54388976 (дата обращения: 08.04.2024).

18. *Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В.* Анемия при хронической недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции. Доктор.Ру. 2019. 2: 31-36.

19. *Томина Е.А.* Анемии хронических заболеваний: новый взгляд на старую проблему. VI съезд терапевтов Забайкальского края. 2018. 2: 61.

20. *Ускач Т.М.* Значение дефицита железа при хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2022. 94(4): 572-578.

21. Authors/Task Force Members: et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European journal of heart failure. 2022. 24(1): 4-131.

22. *Akhmedova Sh. N., Abdullaeva U. K., Kushaeva N. B.* The Risk Of Developing Anemia In Patients With Chronic Heart Failure And Its Prognostic Value. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. 2021. 3(4): 127-133.

23. *Anand I., Gupta P.* How I treat anemia in heart failure. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2020. 136(7): 790-800.

24. *Beladan C.C., Botezatu S.B.* Anemia and management of heart failure patients. Heart Failure Clinics. 2021. T.17. №.2. C. 195-206.

25. *Brown J.* Bone marrow function and erythropoiesis in chronic heart failure patients. Hematology Journal. 2022. 20(2): 130-145.

26. *Buliga-Finis O., Ouatu A., Tănase D.* Managing Anemia: Point of Convergence for Heart Failure and Chronic Kidney Disease? Life, 13. 2023. 13(6): 1311.

27. *Chopra V.K., Anker S.D.* Anemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. ESC heart failure. 2020. 7(5): 2007-2011.

28. *Chen L.* Chronic inflammation and anemia in heart failure patients. Journal of Cardiology. 2019. 74(2): 120-126

29. *Chennupati R., Solga I., Wischmann P.D.* Chronic anemia is associated with systemic endothelial dysfunction. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2023. 10: 1099069.

30. *Cicero A., Fogacci F., Micoli V.* Purine Metabolism Dysfunctions: Experimental Methods of Detection and Diagnostic Potential. International Journal of Molecular Sciences. 2023. 8: 7027.

31. *de Las Cuevas Allende R., Díaz de Entresotos L., Conde Díez S.* Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment. Med Clin (Barc). 2021. 156(5): 235-242.

32. *Feng R., Wang D., Li T.* Elevated SLC40A1 impairs cardiac function and exacerbates mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in ischemic myocardia. International Journal of Biological Sciences. 2024. 2: 414.

33. *Garcia L.* Vitamin B12 and folic acid supplementation in heart failure patients with anemia. Nutritional Science Journal. 2022. 15(5): 300-310.

34. *Garfinkle A.* Iron deficiency in chronic heart failure: a systematic review. Cardiology Reviews. 2020. 30(1): 50-60.

35. *Green J.* Efficacy of intravenous iron therapy in heart failure patients. Clinical Cardiology. 2022. 37(4): 210-220.

36. *Gupta N.* Medication-induced anemia in chronic heart failure patients. Clinical Pharmacology. 2022. 18(3): 150-160.

37. *Gurkina A., Stuklov N., Kislyj N.* New possibilities of pathogenetic correction of anemia in chronic heart failure. Clinical Medicine (Russian Journal). 2023. 7(8): 387-394.

38. *Haliga R.* Severe iron-deficiency anaemia in a patient with heart failure: A case report and review of the literature. Open Journal of Clinical and Medical Case Reports. 2023. 1: 6-10.

39. *Hernandez J.* Nutrient deficiencies in chronic heart failure patients. Nutrition Journal. 2019 18(4): 200-210.

40. *Ievlev E., Kazakova I., Rudenko I.* Anemia and structural and functional heart conditions in patients undergoing renal replacement therapy. Ulyanovsk Medico-biological Journal. 2023. 1: 14-26.

41. *Ismaiel A., Srouji N.* Anemia of Chronic Disease: Epidemiology and Pathophysiological Mechanisms Literature Review. Glob. J. Med. Ther. 2020. 2: 8-16.

42. *Johnson P.* Long-term outcomes of anemia treatment in chronic heart failure. Heart Failure Research. 2023. 28(6): 500-510.

43. *Johnson T.* Potential of prolyl hydroxylase inhibitors in anemia treatment for heart failure patients. Cardiovascular Therapeutics. 2024. 12(1): 50-65.

44. *Kaesler N., Cheng M.* Mapping cardiac remodeling in chronic kidney disease. Science Advances. 2023. 9(47): eadj4846.

45. *Kim S.* Zinc supplementation and its effects on erythropoiesis in heart failure patients. Metabolism & Nutrition. 2022. 35(7): 450-460.

46. *Khanyukov O.O., Pesotskaya L.A., Sapozhnychenko L.V.* Prevalence and Pathogenesis of Anemia in Chronic Heart Failure. Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport. 2022. 7(5): 49-56.

47. *Liu Y.* Comorbid conditions and anemia in heart failure. Heart Failure Reviews. 2020. 25(5): 600-610.

48. *Lopez-Schenk R., Bergh F., Collins N., Michele D.* The role of purine nucleotide metabolism in cardiac failure. Physiology. 2023. 38: 5730362.

49. *Martinez A.* Intravenous iron therapy in heart failure patients with iron deficiency. Journal of Clinical Medicine. 2021. 10(7): 150-165.

50. *Nakagawa N.* Outcomes of Transplant-Eligible Patients with Myelodysplastic Syndrome-Refractory Anemia with Excess Blasts Registered in a Prospective Observational Study: The JALSG-CS11-MDS-SCT. Blood. 2021. 138: 2925.

51. *Nakamura H.* Genetic polymorphisms associated with anemia in chronic heart failure patients. Genetic Medicine. 2021. 19(9): 700-715.

52. *Nakao M., Nagai T., Tada A., Koya T.* Abstract 13078: Prognostic Significance of Reticulocyte Production Ability in Patients With Chronic Heart Failure. Circulation. 2023. A13078-A13078.

53. *Ni T., Liu Y., Huang M.* Association Between Anemia Status and the Risk of Different Types of Heart Failure: A RCSCD-TCM Study in China. Angiology. 2021. 75: 190 - 196.

54. *Osman A.* Correlation between Iron Status and Heart Failure Severity in Patients with Chronic Heart Failure. The Medical Journal of Cairo University. 2023. 91: 1043-1051.

55. *Patel S.* Chronic hypoxia and its impact on anemia in heart failure. Journal of Cardiopulmonary Medicine. 2023. 25(2): 200-215.

56. *Pavliukovych N., Husak V.* Erythropoietin synthesis in patients with chronic heart failure depending on comorbid pathology. Clinical and Preventive Medicine. 2023. 7: 39-43.

57. *Poggiali E., Migone De Amicis M., Motta I.* Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. Eur J Intern Med. 2018.25(1): 12-7.

58. *Sano M., Majima T.* Self-management of congestive heart failure among elderly men in Japan. International journal of nursing practice. 2018. 24: e12653.

59. *Siddiqui S.W.* Anemia and heart failure: A narrative review. Cureus. 2022. 14(7): 5-10.

60. *Singh A.* Diabetes and its role in anemia among heart failure patients. Endocrine Research. 2023. 29(3): 390-400.

61. *Smith T.* Risks and benefits of erythropoiesis-stimulating agents in heart failure. Journal of Clinical Pharmacology. 2021. 15(3): 180-190.

62. *Smith T.* Anemia in heart failure with preserved ejection fraction: a critical review. Journal of Heart Failure. 2020. 15(2): 85-95.

63. *Solomakhina N.I., Nakhodnova E.S., Belenkov Yu.N.* Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: Comparative characteristics of ferrokinetic parameters and their relationship with inflammation in late middle-aged and elderly patients with CHF. Kardiologiya. 2018. 58(8S): 58-64.

64. *Somtua P., Jaikang C., Konguthaithip G.* Postmortem Alteration of Purine Metabolism in Coronary Artery Disease. Metabolites. 2023. 13: 1135.

65. *Suenaga T., Fujino T., Ishikawa Y.* Abstract 13587: Hemoglobin Levels Can Predict Early Rehospitalization in Advanced Heart Failure Patients Listed for Heart Transplantation Without Inotropes or Mechanical Circulatory Support. Circulation. 2023. 148: A13587-A13587.

66. *Tov N., Kuznetsova K.* Iron deficiency anemia in a patient with coronary heart disease: is mimicry possible?. Medical alphabet. 2023; 173-182.

67. *Tymińska A.* Heart rate control and its predictors in patients with heart failure and sinus rhythm. Data from the European Society of Cardiology Long-Term Registry. Cardiology Journal. 2023. 30(6): 964-973.

68. *Tang H., Huang J., Tsau M.* Metabolomics Assessment of Volume Overload-Induced Heart Failure and Oxidative Stress in the Kidney. Metabolites. 2023. 11: 1165.

69. *Valitova A., Kadyrova Z., Oslopov V.* Anemia of chronic diseases: a verdict or a protective reaction of the body? Kazan medical journal. 2023. 1: 15-20. https://doi.org/10.17816/kmj114869.

70. *Valitova A.D., Kadyrova Z.M., Oslopov V.N., Oslopova Y.V., Khazova E.V.* Anemia of chronic diseases: a verdict or a protective reaction of the body? // Kazan medical journal. 2023; 104(3): 393-401.

71. *Ramkumar M.O., Aarthi V., Yuvaraj G.K.* Deep Convolutional Neural Network Model for Concurrent Prediction of Anemia and Blood Glucose Level from Conjunctiva Images. 2024 International Conference on Automation and Computation (AUTOCOM). 2024. 1: 434-438.

72. Wang X. The role of erythropoietin in chronic heart failure. American Journal of Cardiology. 2021. 134(1): 45-52.

73. *Watanabe I., Tatebe J., Fujii T.* Indoxyl sulfate is a key player in the cardiorenal anemia syndrome and predicts the clinical outcome after acute decompensated heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2020. 75(11): 706-706.

74. *Weiss G.* Anemia of Chronic Disorders: New Diagnostic Tools and New Treatment Strategies. Semin Hematol. 2018. 52(4): 313-20.

75. *Wu Y., Pei Z., Qu P.* NAD+-A Hub of Energy Metabolism in Heart Failure. International Journal of Medical Sciences. 2024. 21(2): 369.

76. *Xia H., Shen H., Cha W.* The Prognostic Significance of Anemia in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis of Studies From the Last Decade. Front. Cardiovasc. Med. 2021; 8: 632318.

77. *Xu H., Zhang X., Huang L.* Formononetin improves heart failure with preserved ejection fraction in mice by activating the PPARα/PGC-1 pathway. Traditional Medicine Research. 2024 4: 20.

78. *Yamauchi M.* Repeat aortic valve replacement (AVR) for pseudoaneurysm of mitral-aortic intervalvular fibrosa (P-MAIVF) repair due to hemolytic anemia 6 years after AVR: a case report. General Thoracic and Cardiovascular Surgery Cases. 2023 2(1): 16.

79. *Ye S., Wang S., Wang G.* Association between anemia and outcome in patients hospitalized for acute heart failure syndromes: findings from Beijing Acute Heart Failure Registry (Beijing AHF Registry). Internal and Emergency Medicine. 2020. 16: 183-192.

80. *Zhang Q.* Renal perfusion and erythropoietin levels in heart failure patients. Kidney International Reports. 2020 5(4): 250-260.

81. *Zhang X.* New biomarkers for anemia in chronic heart failure patients. Biomarkers in Medicine. 2023. 17(3): 320-335.

82. *Županić-Krmek D., Sučić M., Bekić D.* Anemia of chronic disease: illness or adaptive mechanism. Acta Clin Croat. 2014. 53(3):348-54.

References:

1. Akimova A.V. Osobennosti anemii khronicheskikh zabolevanii v terapevticheskom statsionare [Features of anemia of chronic diseases in a therapeutic hospital]. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki* [Bulletin of the Ural Medical Academic Science]. 2018. 15(1): 5-11. [in Russian]

2. Bichurin D.R., Atmaykina O.V., Cherepanova O.A. Serdechno-sosudistye zabolevaniya, regional'nyi aspekt [Cardiovascular diseases, regional aspect]. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal* [International Scientific Research Journal]. 2023. 8 (134): 15-16. [in Russian]

3. *Vazenmiller D.V.* Kharakteristika metabolicheskikh izmenenii v krovi beremennykh pri anemii khronicheskikh zabolevanii razlichnoi etiologii [Characteristics of metabolic changes in the blood of pregnant women with anemia of chronic diseases of various etiologies]. *Doktors. Dissertat.* [Doctor Dissert.]. 2020. 15-20. [in Russian]

4. Vatutin N.T. Anemiya i zhelezodefitsit u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu [Anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2019. 59(4S): 4-20. [in Russian]

5. Gilyarevskiy S.R. Anemiya u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu: sovremennoe sostoyanie problemy [Anemia in patients with chronic heart failure: the current state of the problem]. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'* [Emergency medical care]. 2019. 8(1): 68-73. [in Russian]

6. Gurkina A.A. Novye vozmozhnosti patogeneticheskoi korrektsii anemii pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [New possibilities of pathogenetic correction of anemia in chronic heart failure]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine]. 2023. 101(7): 387-394. [in Russian]

7. Zhunusova D.K., Tokbergenova G.T., Iskakova G.T. Rukovodstvo dlya meditsinskikh sester rasshirennoi praktiki po vedeniyu bol'nykh (PMSP i statsionar) [Guidelines for nurses of extended practice in the management of patients (PHC and hospital)]. *Respublikanskii tsentr razvitiya zdravookhraneniya* [Republican Center for Health Development]. 2019. 1: 71-72. [in Russian]

8. Kurkina N.V. Anemiya khronicheskikh zabolevanii. Klinicheskaya onkogematologiya [Anemia of chronic diseases. Clinical hematology]. *Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* [Basic research and clinical practice]. 2021. 14(3): 347-354. [in Russian]

9. Makarova N.A. Problemnye aspekty kompensatsii defitsita zheleza pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [Problematic aspects of iron deficiency compensation in chronic heart failure]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2023. 28(2): 60-68. [in Russian]

10. Makdonakh T.A. Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniyu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [ESC recommendations for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *Rossiyskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2023. 28(1): 117-224. [in Russian]

11. Mironova O.Yu., Panferov A.S. Anemiya khronicheskikh zabolevanii: sovremennoe sostoyanie problemy i perspektivy [Anemia of chronic diseases: current state of the problem and prospects]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic Archive]. 2022. 94(12):1349–1354. [in Russian]

12. Orlova N.V., Karseladze N.D. Anemiya khronicheskikh zabolevanii [Anemia of chronic diseases]. *Meditsinskii alfavit* [Medical alphabet]. 2024. 13: 14-20. [in Russian]

13. Pesotskaya L.A., Bucharskaya A.Yu., Bucharskiy A.V. Anemiya pri serdechnoy nedostatochnosti [Anemia in heart failure]. Teoreticheskie i nauchnye osnovy razvitiya nauchnoi mysli [Theoretical and scientific bases of development of scientific thought]. 2021. 5: 330. [in Russian]

14. Rakisheva A.G. Prognosticheskoe znachenie anemii pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti *Doktors. Dissertat.* [The prognostic value of anemia in chronic heart failure. Doctor Dissert.]. 2018. 1: 16-20. [in Russian]

15. Solomakhina N.I. Gepsidin i ego svyaz' s vospaleniem u bol'nykh s anemiei khronicheskikh zabolevanii na fone KhSN v pozhilom i starcheskom vozraste [Hepcidin and its relation to inflammation in patients with anemia of chronic diseases on the background of CHF in the elderly and senile age]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2018. 58(2S): 4-11. [in Russian]

16. Sonina E.V. Vozmozhnost' primeneniya preparata zheleza u bol'nykh pozhilogo vozrasta s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu [The possibility of using iron preparation in elderly patients with chronic heart failure]. *Problemy ekologicheskoi i meditsinskoy genetiki i klinicheskoi immunologii* [Problems of environmental and medical genetics and clinical immunology]. 2020: 137. [in Russian]

17. Statisticheskii sbornik "Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsiy zdravookhraneniya v 2022godu [Statistical collection "The health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2022]. URL:https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/documents/details/583047?lang=ru&ysclid=lw95eckbga54388976 (data obrashcheniya: 08.04.2024). [in Russian]

18. *Tkachenko E.I., Borovkova N.Yu., Buyanova M.V.* Anemiya pri khronicheskoi nedostatochnosti: vzglyad na patogenez i puti korrektsii [Anemia in chronic insufficiency: a look at the pathogenesis and ways of correction]. *Doktor.Ru*. 2019. 2: 31-36. [in Russian]

19. *Tomina E.A.* Anemii khronicheskikh zabolevanii: novyi vzglyad na staruyu problemu [Anemia of chronic diseases: a new look at an old problem]. *VI s"ezd terapevtov Zabaykal'skogo kraya* [VI Congress of therapists of the Trans-Baikal]. 2018. 2: 61. [in Russian]

20. *Uskach T.M.* Znachenie defitsita zheleza pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [The importance of iron deficiency in chronic heart failure]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic Archive]. 2022. 94(4): 572-578. [in Russian]

Сведения об авторах:

Есен Қонысбек – докторант PhD лечебного факультета НАО «Карагандинский медицинский университет», г. Караганда, Казахстан. E-mail: esen.konysbek@gmail.com

Аяжан Тұрар – врач общей практики, ТОО «OTAU MED», г. Шымкент, Казахстан. E-mail: ayazhan_turar@mail.ru

Вилен Борисович Молотов-Лучанский – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней НАО «Карагандинский медицинский университет», г. Караганда, Казахстан. E-mail: Molotov-luchanskiy@gmu.kz

Ольга Александровна Понамарева – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой биомедицины НАО «Карагандинский медицинский университет», г. Караганда, Казахстан. E-mail: ponamareva@gmu.kz

*** Автор-корреспондент:**

Есен Қонысбек – PhD докторант медицинского факультета НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 100012, ул. Гоголя, г. Караганда, 40.

E-mail: esen.konysbek@gmail.com

Телефон: 8 702 279 17 66

Получена: 15 Февраля 2024 / Принята: 02 Июня 2024 / Опубликована online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.025

УДК 617 089.5:616 036.882 (035)

ПРИНЦИПЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Ернар Д. Мамыров[1], https://orcid.org/0000-0003-4070-2165

Даурен М. Зиябеков[2],

Жайна К. Урумбаева[3], https://orcid.org/0009-0002-7685-1090

[1] **Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра неотложной медицины, акушерства и гинекологии, г. Павлодар, Республика Казахстан.**

[2] **АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», г. Алматы, Республика Казахстан.**

[3] **Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», интерн 6 курса общей врачебной практики, г. Павлодар, Республика Казахстан.**

Резюме

Введение. Современная медицина сталкивается с необходимостью решения проблем анестезиологического обеспечения при неакушерских хирургических вмешательствах в период беременности, которые, согласно статистике, происходят с частотой от 0,75% до 2% в год. Специфика таких вмешательств на нижнем этаже брюшной полости, включая аппендэктомии, холецистэктомии и лечение кишечной непроходимости, представляет особые вызовы для анестезиологов. Важность этой проблемы подчеркивается ростом случаев смертности среди беременных от экстрагенитальных заболеваний, требующих хирургического вмешательства. Отсутствие единых стандартов исследований в данной области, а также недостаток данных о безопасности анестезии в различные периоды беременности, подчеркивают актуальность дальнейших научных исследований для оптимизации медицинской практики и безопасности беременных пациентов.

Цель: Проведение всестороннего анализа и оценки безопасности анестезии при неакушерских хирургических вмешательствах во время беременности по данным современной литературы.

Стратегии поиска: В проведенном систематическом обзоре научной литературы по безопасности анестезии при беременности использовались медицинские базы данных, включая MEDLINE (PubMed), Scopus и Cyberleninka. *Критерии включения:* полнотекстовые документы с открытым доступом на английском и русском языках, глубина поиска составила 10 лет, с 2013 года. Несмотря на то, что 15 источников по дате опубликования не соответствовали критериям включения, они содержали важную информацию по заданной теме, поэтому были добавлены для анализа. Обзор включает статьи мета-анализов, когортных исследований, рандомизированных исследований, систематических обзоров и ретроспективных исследований, с упором на анестезиологическое обеспечение и технику в хирургических вмешательствах при беременности. Язык поиска включает русский и английский для учета разнообразия исследовательских материалов. *Критерии исключения:* повторяющиеся данные, резюме докладов, газетные публикации, личные сообщения.

Результаты и выводы: Женщины, подвергшиеся оперативным вмешательствам в период беременности, имеют повышенный риск преждевременных родов и низкого веса новорожденных. Однако общая анестезия может безопасно применяться в разные периоды беременности, и выбор типа анестезии не связан с увеличением частоты неблагоприятных результатов. Также не выявлено клинически значимых отклонений в нейроразвитии у детей, подвергшихся пренатальной анестезии в ходе неакушерских операций, что подчеркивает относительную безопасность таких процедур. Однако, несмотря на общие выводы, выражена необходимость проведения дополнительных исследований, особенно в более уязвимых группах детей или в конкретных когнитивных областях, с целью более глубокого понимания возможных воздействий анестезии на нейроразвитие.

Ключевые слова: *беременность и хирургические вмешательства, анестезия в период беременности, экстрагенитальная патология в беременности, тератогенность анестетиков, влияние анестезии на нейроразвитие плода, осложнения хирургических вмешательств в беременности*

Abstract

PRINCIPLES OF SAFETY IN ANESTHESIOLOGICAL SUPPORT FOR SURGICAL INTERVENTIONS DURING PREGNANCY. LITERATURE REVIEW.

Yernar D. Mamyrov[1], https://orcid.org/0000-0003-4070-2165

Dauren M. Ziyabekov[2],

Zhaina K. Urumbayeva[3], https://orcid.org/0009-0002-7685-1090

[1] NCJSC «Semey Medical University» Pavlodar Branch, Department of Emergency Medicine, Obstetrics and Gynecology, Pavlodar, Republic of Kazakhstan.
[2] JSC "Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology", Almaty, Republic of Kazakhstan.
[3] NCJSC «Semey Medical University» Pavlodar Branch, Intern of the 6th year of General Medical Practice, Pavlodar, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Modern medicine faces an urgent need to address the challenges of anesthetic support during non-obstetric surgical interventions in pregnancy, which, according to statistics, occur at a frequency of 0.75% to 2% per year. The specifics of such interventions in the lower abdominal area, including appendectomies, cholecystectomies, and treatment of intestinal obstruction, present unique challenges for anesthesiologists. The significance of this issue is underscored by the increasing cases of maternal mortality from extragenital diseases requiring surgical intervention. The lack of unified research standards in this area, as well as insufficient data on the safety of anesthesia in different stages of pregnancy, highlights the relevance of further scientific research to optimize medical practice and ensure the safety of pregnant patients.

Aim: Conducting a comprehensive analysis and assessment of the safety of anesthesia for non-obstetric surgical interventions during pregnancy based on contemporary literature.

Search Strategy: In the systematic review of scientific literature on the safety of anesthesia during pregnancy, medical databases such as MEDLINE (PubMed), Scopus, and Cyberleninka were utilized. *Inclusion criteria* consisted of full-text documents with open access in English and Russian, with a search depth of 10 years, starting from 2013. Despite 15 sources not meeting the inclusion criteria based on publication date, they contained important information on the topic and were therefore included in the analysis. The review encompasses articles from meta-analyses, cohort studies, randomized trials, systematic reviews, and retrospective studies, focusing on anesthetic management and techniques in surgical interventions during pregnancy. The search languages included both Russian and English to account for the diversity of research materials. *Exclusion criteria:* duplicate data, abstracts of reports, newspaper publications, personal communications.

Results and Conclusions: Women undergoing operative interventions during pregnancy have an increased risk of preterm births and low birth weight. However, general anesthesia can be safely applied at different stages of pregnancy, and the choice of anesthesia type is not associated with an increased frequency of adverse outcomes. There were also no clinically significant deviations in neurodevelopment observed in children exposed to prenatal anesthesia during non-obstetric surgeries, emphasizing the relative safety of such procedures. However, despite general conclusions, the need for additional research is expressed, especially in more vulnerable groups of children or specific cognitive areas, to gain a deeper understanding of the potential impact of anesthesia on neurodevelopment.

Keywords: *pregnancy and surgical interventions, anesthesia during pregnancy, extragenital pathology in pregnancy, teratogenicity of anesthetics, impact of anesthesia on fetal neurodevelopment, complications of surgical interventions in pregnancy.*

Түйіндеме

ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ ХИРУРГИЯЛЫҚ ОПЕРАЦИЯЛАРДАҒЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯЛЫҚ ҚАМТАМАСЫЗ ЕТУДЕГІ ҚАУІПСІЗДІК ПРИНЦИПТЕРІ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

Ернар Д. Мамыров[1], https://orcid.org/0000-0003-4070-2165
Даурен М. Зиябеков[2],
Жайна К. Урумбаева[3], https://orcid.org/0009-0002-7685-1090

[1] «Семей медицина университеті» КеАҚ Павлодар филиалы, Жедел медицина, акушерлік және гинекология кафедрасы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы.
[2] «Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.
[3] «Семей медицина университеті» КеАҚ Павлодар филиалы, жалпы дәрігерлік практиканың 6 курс интерні, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Қазіргі заманауи медицина жүктілік кезіндегі акушерлік емес хирургиялық ота кезінде анестезиологиялық қамтамасыз ету мәселелерін шешудің шұғыл қажеттілігіне тап болады, бұл статистикаға сәйкес жылына 0,75% - дан 2% - ға дейін жетеді. Іштің төменгі қабатындағы ерекшеліктері, соның ішінде аппендэктомия, холецистэктомия және ішек өтімсіздігін емдеу анестезиологтарға ерекше қиындықтар туғызады. Бұл мәселенің маңыздылығы хирургиялық операцияларды қажет ететін экстрагениталды аурулардан жүкті әйелдер арасындағы өлім-жітімнің артуымен ерекшеленеді. Осы саладағы бірыңғай зерттеу стандарттарының болмауы, сондай-ақ жүктіліктің әртүрлі кезеңдеріндегі анестезия қауіпсіздігі туралы деректердің болмауы жүкті пациенттердің медициналық тәжірибесі мен қауіпсіздігін оңтайландыру үшін одан әрі ғылыми зерттеулердің өзектілігін көрсетеді.

Мақсат: Қазіргі әдебиеттерге сәйкес жүктілік кезіндегі акушерлік емес хирургиялық араласулардағы анестезияның қауіпсіздігін жан-жақты талдау және бағалау.

Іздеу стратегиясы: Жүктілік кезіндегі анестезияның қауіпсіздігі туралы ғылыми әдебиеттерді жүйелі түрде қарау КЕЗІНДЕ MEDLINE (PubMed), Scopus және Cyberleninka сияқты медициналық мәліметтер базасы пайдаланылды. *Қосу критерийлері* 2013 жылдан бастап іздеу тереңдігі 10 жыл болатын ағылшын және орыс

тілдерінде ашық қол жетімді толық мәтінді құжаттан тұрды. Жарияланған күніне байланысты қосу критерийлеріне сәйкес келмейтін 15 дереккөзге қарамастан, олар тақырып бойынша маңызды ақпаратты қамтыды, сондықтан талдауға енгізілді. Шолуда мета-анализден, когорттық зерттеулерден, рандомизацияланған сынақтардан, жүйелі шолулардан және ретроспективті зерттеулерден алынған мақалалар қамтылған, олар анестезияны басқаруға және жүктілік кезіндегі хирургиялық араласу әдістеріне бағытталған. Іздеу тілдері зерттеу материалдарының алуан түрлілігін есепке алу үшін орыс және ағылшын тілдерін де қамтыды. *Ерекшелік критерийлері:* қайталанатын деректер, баяндамалардың қысқаша мазмұны, газет басылымдары, жеке хабарламалар.

Нәтижелер мен тұжырымдар: жүктілік кезінде хирургиялық отадан өткен әйелдерде мерзімінен бұрын босану және жаңа туған нәрестелердің салмағы төмен болу қаупі жоғары. Дегенмен, жалпы анестезияны жүктіліктің әртүрлі кезеңдерінде қауіпсіз қолдануға болады және анестезия түрін таңдау қолайсыз нәтижелер жиілігінің жоғарылауымен байланысты емес. Сондай-ақ, акушерлік емес операциялар кезінде пренатальды анестезияға ұшыраған балаларда нейро дамудың клиникалық маңызды ауытқулары анықталған жоқ, бұл процедуралардың салыстырмалы қауіпсіздігін көрсетеді. Алайда, жалпы тұжырымдарға қарамастан, анестезияның нейродамуға ықтимал әсерін тереңірек түсіну мақсатында, әсіресе балалардың осал топтарында немесе белгілі бір когнитивті салаларда қосымша зерттеулер жүргізу қажеттілігі айтылады.

Түйінді сөздер: *жүктілік және хирургиялық операциялар, жүктілік кезіндегі анестезия, жүктіліктегі экстрагенитальды патология, анестетиктердің тератогенділігі, анестезияның ұрықтың нейродамуына әсері, жүктіліктегі хирургиялық асқынулар.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Мамыров Е.Д., Зиябеков Д.М., Урумбаева Ж.К. Принципы безопасности при анестезиологическом обеспечении хирургических вмешательств при беременности. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 224-237. doi 10.34689/SH.2024.26.4.025

Mamyrov Ye.D., Ziyabekov D.M., Urumbayeva Zh.K. Principles of safety in anesthesiological support for surgical interventions during pregnancy. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 224-237. doi 10.34689/SH.2024.26.4.025

Мамыров Е.Д., Зиябеков Д.М., Урумбаева Ж.К. Жүктілік кезіндегі хирургиялық операциялардағы анестезиологиялық қамтамасыз етудегі қауіпсіздік принциптері. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 224-237. doi 10.34689/SH.2024.26.4.025

Введение Хирургические вмешательства, не связанные с родами, в беременности встречается с частотой от 0,75% до 2% в год и представляет особые аспекты для анестезиологов. Частота осложнений беременности, требующих неакушерских хирургических вмешательств на нижнем этаже брюшной полости колеблется от 0,75% до 2,0% [27]. Безопасность матери и плода наилучшим образом обеспечивается отсрочкой операций, которые можно выполнить после родов, хотя это не всегда возможно. Среди наиболее частых срочных операций в беременности выделяют аппендэктомии, холецистэктомии при холецистите разворот яичника, лечение кишечной непроходимости, операции по поводу травм. Важно согласованное ведение с акушерской, хирургической и неонатологической командами для обеспечения высокого уровня заботы о беременных [1].

Согласно статистическому сборнику "Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения", в 2022 году количество умерших беременных, рожениц и родильниц от экстрагенитальных заболеваний снизилось до 35 случаев (из них в г Шымкент – 4, в г. Алматы – 4), однако остается важным фактором, требующим внимательного изучения и принятия мер [1].

Анализ данных предыдущих лет подчеркивает нарастающую тенденцию увеличения случаев смертности в данной категории. В 2021 году было зарегистрировано 165 случаев (из них в г. Алматы- 23, в Алматинской области – 21) и в 2020 году – 119 (из них в г. Шымкент – 16, в Алматинской области – 12, в Актюбинской области - 10), что более чем в четыре раза превышает показатели 2019 года (36 случаев). Этот тревожный рост свидетельствует о необходимости принятия конкретных шагов для предотвращения смертности от экстрагенитальных патологий. Одним из основных факторов, которые могут способствовать снижению данного показателя является более детальное изучение и оптимизация анестезиологической техники и обеспечение безопасности при хирургических вмешательствах на нижнем этаже брюшной полости и в области нижних конечностей у беременных в любом триместре беременности. Это необходимо для разработки эффективной стратегии по снижению смертности и повышению качества медицинской помощи беременным и роженицам в Казахстане [1].

Среди хирургических вмешательств на нижнем этаже брюшной полости примерно 42% проводится в первом триместре, 35% - во втором, и 23% - в третьем. Плановые операции рекомендуется проводить во втором триместре, так как в это время снижается риск для плода, что положительно сказывается на исходах [46]. В зависимости от триместра и характера операции может применяться непрерывный мониторинг состояния плода.

Исследования указывают на неблагоприятные исходы родов при неакушерской хирургии в беременности. Хотя прямой связи между операцией, анестезией и врожденными аномалиями не

установлено, имеется существенная связь между хирургическим вмешательством и/или анестезией и смертью плода. Обычно избегают проведения плановых процедур в первом и третьем триместрах, считая, что неакушерские операции наиболее безопасны, если проводятся во втором триместре [31]. В первом триместре основное внимание уделяется органогенезу плода при использовании общих анестетиков. Операции, проведенные в третьем триместре, связаны с повышенным риском преждевременных родов [3].

Таким образом, на сегодняшний день нельзя однозначно сделать вывод относительно приоритета общей или региональной анестезии в контексте анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств при беременности. Отсутствуют убедительные данные, указывающие на превосходство конкретного типа анестезии, который может быть связан со снижением частоты неблагоприятных исходов. Также отмечается отсутствие данных о тератогенных эффектах используемых в настоящее время анестетиков у людей при стандартных дозах в любом триместре беременности [26]. Недостаточно исследований посвящено вопросам взаимосвязи между типом анестезии и развитием неблагоприятных исходов или осложнений хирургических вмешательств на разных сроках беременности [55]. В достаточной степени не освящена взаимосвязь отклонений в развитии нервной системы у детей, подвергшихся пренатальной анестезии во время неакушерских операций. Однако вопросы, связанные с возможностью развития неблагоприятных исходов и осложнений в хирургической практике на разных этапах беременности, требуют дополнительных исследований для более полного понимания взаимосвязей. Этот анализ подчеркивает важность исследований в области обеспечения безопасности анестезии во время хирургических вмешательств в период беременности, как для матери, так и для здоровья будущего ребенка, объединяя медицинские, технологические и практические аспекты. Таким образом, представляет собой важный вклад, предоставляя ценные практические и научные данные для оптимизации процесса анестезиологического обеспечения в этой чувствительной группе пациентов.

Цель: Обосновать эффективность анестезиологического обеспечения при неакушерских хирургических вмешательствах у беременных, посредством обзора современных доклинических и клинических исследований. В обзоре рассматриваются статистические данные, методики диагностики и лечения, а также современные тенденции и стандарты в этой области.

Стратегии поиска: В проведенном систематическом обзоре научной литературы по безопасности анестезии при беременности использовались медицинские базы данных, включая MEDLINE (PubMed), Scopus и Cyberleninka. Критерии включения: полнотекстовые документы с открытым доступом на английском и русском языках, глубина поиска составила 10 лет, с 2013 по 2023 год. Вместе с тем, были изучены единичные источники с 1980 года для исторического экскурса по теме обзора. Несмотря на то, что 15 источников по дате опубликования не соответствовали критериям включения, они содержали важную информацию по заданной теме, поэтому были добавлены для анализа.

Обзор включает статьи мета-анализов, когортных исследований, рандомизированных исследований, систематических обзоров и ретроспективных исследований, с упором на анестезиологическое обеспечение и технику, направленную на обеспечение безопасности беременных женщин в ходе хирургических вмешательств, особенно при экстрагенитальной патологии на нижнем этаже брюшной полости и в области нижних конечностей. Также рассматривается влияние препаратов, используемых при общей анестезии (ОА), на плод, включая их воздействие на нейроразвитие и потенциальную тератогенность. Язык поиска включает русский и английский для учета разнообразия исследовательских материалов.

Критерии исключения: повторяющиеся данные, резюме докладов, газетные публикации, личные сообщения.

Результаты поиска и обсуждение

Физиология беременности

В период беременности происходят значительные изменения в физиологии материнского организма, в основном под воздействием гестационных гормонов [24]. Эти изменения необходимы для обеспечения достаточного поступления крови и питательных веществ к развивающемуся плоду. Понимание этих изменений крайне важно при проведении анестезии у беременных женщин, особенно в случае хирургических вмешательств [44].

Сердечно-сосудистая система: В период беременности наблюдается увеличение сердечного выброса, достигающее максимума примерно к 20-й неделе гестации. Это увеличение обусловлено увеличением частоты сердечных сокращений и увеличением конечного диастолического объема. Максимальная частота сердечных сокращений может быть выше нормы на 10-30 ударов в минуту [14]. Сердце также улучшает свою способность к повышению сердечного выброса в ответ на физическую активность. В покое нормальная частота сердечных сокращений увеличивается в течение беременности. Уровни артериального давления в основном остаются стабильными или могут немного снижаться в первой половине беременности, с последующим восстановлением к нормальным значениям [2]. Систолическое артериальное давление обычно снижается в первом триместре и достигает минимума примерно к 24-28 неделям. После 28 недель беременности обычно наблюдается восстановление артериального давления к нормальным показателям, характерным для данного периода беременности. Следует отметить, что изменения в уровнях артериального давления индивидуальны и могут различаться в зависимости от особенностей каждой беременности [52].

Дыхательная система: В период беременности дыхательная система также подвергается изменениям. Уровни прогестерона и эстрогена увеличиваются, что усиливает чувствительность дыхательного центра к уровню углекислого газа в крови [33]. Это приводит к повышенной реакции на углекислоту и увеличению

частоты дыхания. Объем вдоха увеличивается из-за задержки углекислоты, но объем резервного вдоха уменьшается, в то время как жизненная емкость легких и резервный объем выдоха увеличиваются [32]. Концентрация кислорода в артериальной крови повышается [22].

Кроме того, увеличение размеров матки влияет на дыхательную механику, вызывая подъем диафрагмы. Это может вызвать ощущение одышки у некоторых беременных женщин, особенно когда они находятся в положении лежа [52].

Объём циркулирующей крови: Объем циркулирующей крови увеличивается приблизительно на 40-50% в течение беременности, начиная с самого начала и достигая пика к 24-32 неделям, после чего остается на этом уровне до завершения беременности. Увеличение объема крови обусловлено увеличением объема как плазмы, так и эритроцитов, при этом уровень гематокрита может снижаться [61]. Этот рост объема циркулирующей крови приводит к увеличению ударного объема и сердечного выброса, что компенсируется повышением частоты сердечных сокращений. Все эти адаптации направлены на обеспечение необходимого кровеносного потока к плоду и другим органам материнского организма [52].

В отношении гематологии, изменения включают уменьшение уровня гемоглобина из-за увеличения объема плазмы, что приводит к "разбавлению" красных кровяных телец и называется анемией беременных женщин [7]. Уровень железа также может снижаться из-за увеличенной потребности в этом микроэлементе для образования дополнительного объема крови и плода. С уменьшением уровня гемоглобина многие беременные женщины становятся менее устойчивыми к потере крови.

Центральная нервная система: Беременные пациентки демонстрируют снижение минимальных альвеолярных концентраций ингаляционных анестезирующих сред на 30%. Вместе с увеличением альвеолярной минутной вентиляции это приводит к быстрому введению в наркоз при использовании ингаляционных анестетиков для индукции. Также нейронные ткани проявляют увеличенную чувствительность к воздействию лекарственных сред местного действия. Как терапевтические, так и токсические уровни плазмы снижаются примерно на 30% при беременности [44]. Объем эпидурального и субарахноидального пространства снижается при беременности из-за компрессии нижней полой вены, вызывая застой крови в эпидуральном венозном сплетении. Это приводит к более обширному распространению лекарственных сред местного действия, введенных при центральном нейроаксиальном блоке. Ответ автономной нервной системы на гемодинамические изменения бифазен [49]. В первом триместре происходит сдвиг в сторону увеличения вагального тона и уменьшения симпатической активности в связи с увеличением объема крови. Постепенный переход во втором триместре приводит к увеличению симпатической активности к третьему триместру, что помогает преодолеть механические эффекты аортокавальной компрессии и циркуляции через плаценту с низким сопротивлением [36].

Желудочно-кишечный тракт: В начале беременности воздействие циркулирующего прогестерона проявляется снижением тонуса нижнего пищевода и умеренным увеличением кислотности желудка. Эти изменения вызывают дисритмии в гладких мышцах желудочно-кишечного тракта, что может сопровождаться тошнотой и рвотой. Поднимаясь вверх из тазовой полости в брюшную полость, увеличенная матка оказывает механическое воздействие на анатомическое распределение внутрибрюшинных органов, что может ухудшить их функцию [32]. Угол анатомического пищеводно-желудочного сфинктера становится менее остроугольным, что снижает его компетентность, также нарушает его функцию. Это повышает риск развития аспирации у беременных после 16 недель беременности [39].

Интраабдоминальные патологии представляют собой наиболее частые хирургические чрезвычайные ситуации во время беременности, и точный диагноз затруднен из-за ряда факторов. Симптомы, такие как тошнота, запоры, рвота, вздутие живота и боль, часто встречаются при беременности, и их значение может не быть сразу понятым, что может привести к задержке в диагностике [36]. Положение аппендикса изменяется в течение беременности, что может усложнить определение его точного местоположения. Классические признаки перитонита могут быть не так выражены, и уровень стероидов в крови, увеличиваясь, ограничивает воспалительный ответ, что повышает риск висцеральных перфораций и общего перитонита [60].

Распространенность экстрагенитальной патологии при беременности, требующих оперативного вмешательства на нижнем этаже брюшной полости и нижних конечностейВ работе 2019 года *S. Devroe, T. Bleeser с соавт.* провели ретроспективное исследование, включающее в себя анализ случаев и соответствующих контрольных групп, с целью изучения частоты, показаний, методов наркоза и результатов беременностей, осложненных хирургическим вмешательством с 2001 по 2016 год. В ходе исследования была проанализирована статистическая информация, представленная в отчетах за указанный период [22]. Частота осложнений беременности, требующих неакушерских хирургических вмешательств на нижнем этаже брюшной полости колеблется от 0,75% до 2,0%. Среди этих вмешательств примерно 42% проводится в первом триместре, 35% - во втором, и 23% - в третьем [44]. В первом триместре частота неакушерских хирургических вмешательств на нижнем этаже брюшной полости может быть выше из-за недооценки беременности на момент операции [13]. Спектр и частота неакушерских хирургических состояний, встречающихся у беременных женщин, аналогичны тем, что встречаются в общей популяции.

Аппендэктомия является наиболее часто выполняемой хирургической операцией при беременности, проводимой с частотой от 1 случая на 1500-2000 беременностей [10]. Холецистэктомия занимает второе место, с частотой проведения от 1 до 8 на 10 000 беременностей. Беременность сама по себе

может способствовать образованию желчных камней из-за изменений в составе желчи и снижения подвижности желчного пузыря под воздействием высоких уровней эстрогенов [64]. Однако, несмотря на то, что у 3% беременных женщин развивается желчекаменная болезнь, лишь ограниченное число случаев требует хирургического вмешательства [44].

В январе 2020 года этими же авторами были собраны данные по 8 934 684 беременным женщинам с проведением 15 084 общих неакушерских брюшных операций в 13 ретроспективных исследованиях (распространенность 0,28%; диапазон 0,19%-1,3%). Самые распространенные процедуры включали аппендэктомии, лапаротомии, холецистэктомии и операции в области ануса и перианальной зоны [50]. При описании данных (n = 285) 80% процедур были экстренными, и лапароскопическая техника использовалась в 66% процедур. На основе данных для 7020 женщин 37% процедур проводились в первом триместре, 40% - во втором и 23% - в третьем триместре (p < 0,001) [27].

Аппендэктомия Доступны данные о 22 987 беременных женщинах, которым выполняли аппендэктомию во время беременности [8]. Средняя распространенность аппендэктомий составляла 0,10%, но существовала разница более чем в 10 раз, от 0,03% до 0,42%, между исследованиями (n = 15 430 217). На основе данных о 5754 женщинах выяснилось, что 40% аппендэктомий выполняли в первом триместре, 42% - во втором и 18% - в третьем триместре (p < 0,001, тест хи-квадрат) [34]. Когда был описан хирургический подход (n = 14 373), лапароскопическая техника использовалась в 39% случаев. Лапароскопия чаще применялась в первом (64% случаев) и втором триместре (47% случаев), но реже в третьем триместре (16% случаев) (p < 0,001). Коэффициент конверсии в лапароскопических процедурах (n = 332) составил 6% [27].

Холецистэктомия Холецистэктомия является распространенной хирургической процедурой в области желудочно-кишечного тракта во время беременности. Результаты беременности были оценены в четырех ретроспективных исследования и в трех исследованиях по изучению возможности лапароскопии [1]. Средняя распространенность холецистэктомии у 1891 женщины составила 0,02% (диапазон от 0,01% до 0,03%, (n = 8 988 320). Был выявлен один выброс; в исследовании Бьюзера,56 распространенность холецистэктомии во время беременности была в 50 раз выше и составила 0,97%. На основе данных о 255 женщинах выяснилось, что 41% холецистэктомий проводили в первом триместре, 49% - во втором и 10% - в третьем триместре (p = 0,005). Когда был описан хирургический подход (n = 83), лапароскопическая техника использовалась в 89% процедур. Лапароскопия использовалась в большинстве случаев (86%-87%) в первом и втором триместрах, и в 60% случаев в третьем триместре (p = 0,142) [34]. Коэффициент конверсии в лапароскопических процедурах (n = 59) был относительно высоким и составил 14%.

Травматологическая и ортопедическая хирургия Десять исследований предоставили данные по травматологической и ортопедической хирургии [12]. На основе данных о 7 792 335 беременных женщинах распространенность травматологической хирургии составила 0,07% [43]. Следует отметить, что доля плановых процедур была высокой; в исследовании *Haataja A. и др.,* 11,47% процедур были плановыми [31]. В отличие от других видов операций, которые часто выполняются под общим наркозом, в случаях травматологической и ортопедической хирургии часто используется региональная анестезия. Например, в исследовании *Devroe S., с соавт.* две трети процедур проводились под региональной анестезией [22,23].

Описание метода анестезии

Процесс подготовки и проведения анестезии у беременных женщин требует особого внимания и осторожности, так как он направлен на обеспечение безопасности как матери, так и плода [9]. Основными ее этапами можно выделить следующие:

1. **Предоперационная подготовка:**

- **Премедикация:** Для снятия беспокойства у пациентки перед операцией применяются препараты, которые включают в себя анксиолитики (препараты для снятия тревожности).
- **Использование антагонистов рецепторов H_2 и нечастицеобразующих антацидов:** Эти препараты помогают предотвратить рефлюкс желудочного содержимого в дыхательные пути во время наркоза.

2. **Положение на операционном столе:**

- **Наклон влево на 15-8 градусов (поза Лево Утерин Дисплазии, LUD):** Помогает предотвратить аортокавальную компрессию и улучшить венозный возврат.
- **Поза Тренделенбурга или обратного Тренделенбурга:** Могут использоваться для оптимизации гемодинамических параметров, но с осторожностью.

3. **Индукция в наркоз:**

- **Медленная денитрогенация:** Снижение концентрации азота в организме перед введением общего наркоза.
- **Эффективное крикоидное давление:** Предотвращение аспирации желудочного содержимого.

4. **Вентиляция и газы:**

- **Интубация трахеи:** Обеспечивает дыхание и поддержание анестезии.
- **Использование ингаляционных анестетиков:** В смеси с воздухом/кислородом или N_2O.
- **Контроль уровня CO_2:** Важно для избегания гиперкапнии, которая может ограничивать газообмен у плода.

5. **Мониторинг:**

- **Мониторинг плода:** Важен для выявления брадикардии, что может быть признаком компрессии аорты и полой вены.

6. **Постнаркозный период:**

- **Пробуждение в позе на боку:** Снижение риска аспирации до полного восстановления защитных рефлексов.
- **Использование 15° левого смещения матки (LUD):** Мероприятие для предотвращения компрессии аорты и полой вены.

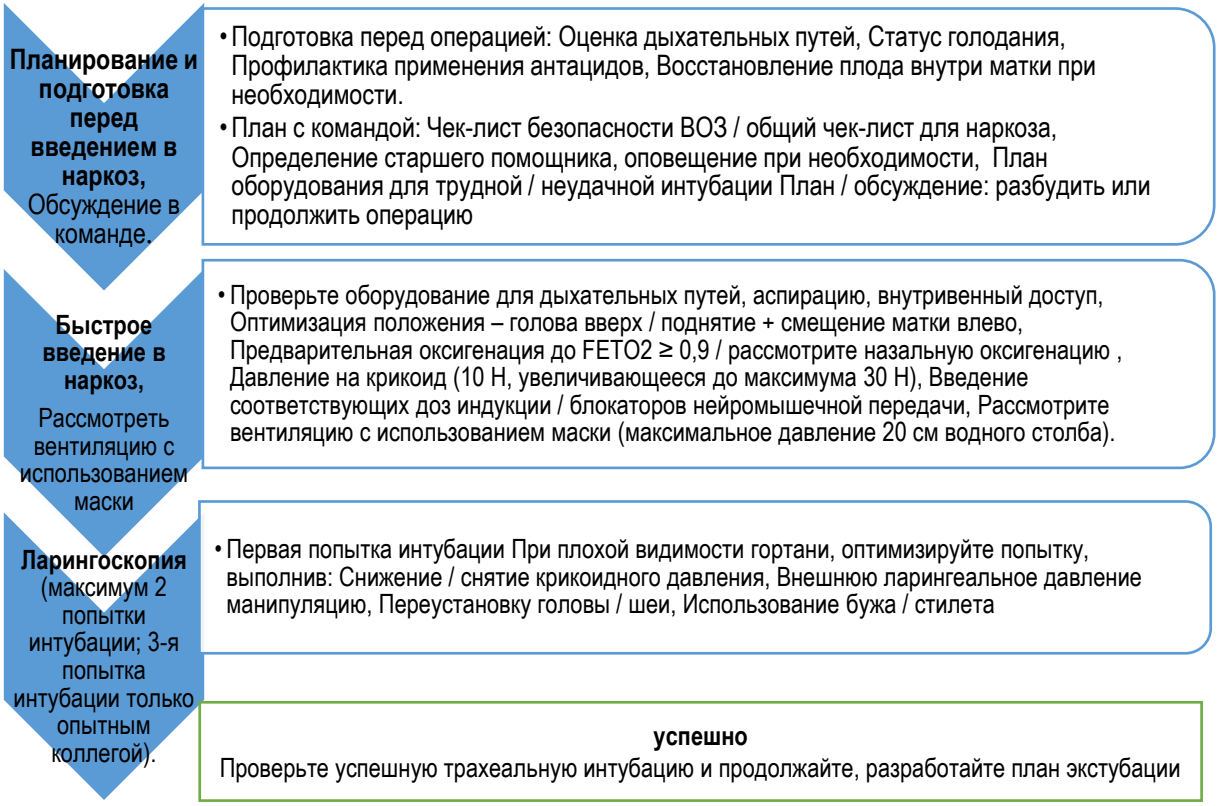
Важно подчеркнуть, что течение каждой анестезии у беременной пациентки индивидуально, и решения

принимаются с учетом общего состояния пациентки, фазы беременности, типа операции и многих других факторов. Всегда проводится тщательный мониторинг и обеспечивается безопасность как для матери, так и для плода [52].

В 2015 году был опубликован алгоритм управления сложными дыхательными путями, созданный Ассоциацией акушерских анестезиологов и Обществом США. В этом документе рекомендуется наличие интубационной трубки меньшего размера и видеоларингоскопа в случае возникновения сложностей с дыхательными путями у беременных женщин [70].

Мастер-алгоритм: общий наркоз в акушерстве и осложнения с трахеальной интубацией *[70]*

(Master Algorithm: General Anesthesia in Obstetrics and Complications with Tracheal Intubation [70]).



Влияние препаратов применяемых при регионарной и общей анестезии на плод.

Основные принципы безопасной анестезии, где предотвращение гипоксии, гипотермии, гиповолемии и гипотонии играет ключевую роль в обеспечении безопасности беременной во время хирургического вмешательства [44].

Первый триместр (1-12 недель): Начало органогенеза подчеркивает важность правильного подбора анестетиков. На данный момент нет достаточных доказательств связи между анестетиками и врожденными аномалиями [23]. Однако, предоперационные препараты, такие как бензодиазепины или опиоиды, могут быть безопасно использованы [3].

Второй триместр (13-26 недель): Этот период считается наиболее предпочтительным для плановых операций, поскольку риск преждевременных родов снижается. Анестезиологический подход должен учитывать развитие плода и обеспечивать оптимальное состояние для матери и ребенка.

Третий триместр (27-40 недель): В данном периоде, решение о назначении кортикостероидов для ускорения созревания легких плода стоит обсудить с консультирующим акушером перед операцией. Важно избегать НПВП после 32 недель беременности из-за риска преждевременного закрытия открытого артериального протока.

В 2020 году *Sooyoung Cho, Rack Kyung Chung и So Hee Jin* представили данные ретроспективного исследования, в ходе которого были проанализированы клинические данные беременных женщин, подвергшихся неакушерской хирургической операции в университетском больничном центре. Согласно рекомендациям, необходимые операции предпочтительно проводить во втором триместре, если это возможно. Это связано с тем, чтобы избежать критического периода органогенеза в начале беременности и увеличенной матки в конце беременности [15]. Такие условия могут вызвать технические трудности во время операции и затрудненное дыхание у матери. Тем не менее, в рекомендациях всегда подчеркивается, что экстренные операции следует проводить независимо от триместра, и отказывать или задерживать ее не рекомендуется [15]. В данном исследовании не было обнаружено различий в общем неблагоприятном исходе в зависимости от триместра. Однако анализ логистической регрессии показал увеличенный риск у пациентов во второй половине беременности (Срок беременности при операции был значительно позднее

(P=0.012), средний вес при рождении был меньше (P=0.044), у детей была более высокая вероятность госпитализации в отделение неонатальной интенсивной терапии (НИТ) (P=0.036) [15].

Из обзорной статьи докторов *Madhusudan Upadya, PJ Saneesh*, опубликованной в 2016 году, следует, что региональная анестезия эффективно снижает риск воздействия потенциально вредных веществ на развивающийся плод, избегает возможных осложнений, таких как неудачная интубация и аспирация, и обеспечивает эффективное послеоперационное облегчение боли. При выполнении неакушерских операций у беременных пациенток управление нейроаксиальной анестезией аналогично применению при кесаревом сечении [58].

Однако при проведении нейроаксиальной анестезии, такой как спинальная или эпидуральная анестезия, одним из основных осложнений является материнская гипотензия [35]. Это снижение артериального давления матери может привести к ухудшению перфузии плаценты и, следовательно, к снижению поступления кислорода и питательных веществ к плоду [22]. Это может оказать влияние на общий фетальный статус. Несмотря на это, на данный момент нет окончательных доказательств в пользу того, что региональная анестезия более безопасна, и в некоторых случаях может потребоваться применение общей анестезии [58].

Одним из аспектов ранее упомянутой работы 2019 года группы исследователей, включая *S. Devroe, Bleeser T. с соавт.,* провели подробное ретроспективное исследование, основной целью которого было изучение частоты, показаний, применяемых методов анестезии и последствий беременностей, осложненных хирургическим вмешательством в период с 2001 по 2016 год. В итоге исследования выявлено, что женщины, подвергшиеся инвазивным процедурам в период беременности, рожают на более ранних сроках и чаще сталкиваются с преждевременными родами. Несмотря на то, что в среднем вес новорожденных был ниже в группе, подвергнутой вмешательствам, частота случаев новорожденных с низким весом не увеличивалась после необстетрических хирургических процедур в течение беременности [22]. Также было обнаружено, что внутрибрюшинные хирургические вмешательства (в 79% случаев с применением лапароскопических техник) имели схожие результаты с внебрюшинными хирургическими процедурами. Необходимо отметить, что применение общего наркоза было связано с увеличением частоты новорожденных с низким весом [10]. Также выявлено, что вмешательства в третьем триместре сопровождались наивысшим риском преждевременных родов в течение двух недель после проведенной операции [18].

Аспекты безопасности нейроаксиальных методов анестезии.

В прошлом, многие давние источники поддерживали мнение о том, что общая анестезия может оказывать негативное воздействие на развивающийся плод. Вот несколько примеров исследований и мнений, которые поддерживали эту точку зрения: Более 35 лет продолжаются исследования, направленные на анализ воздействия различных методов обезболивания на состояние новорожденных во время абдоминальных операций, и эта проблема остается актуальной [16]. В обзоре литературы, выполненном *Рязановой О.В. и соавт.*, была процитирована работа группы ученых под руководством *Datta S.,* проведенная в 1980-х годах. В данном исследовании изучались новорожденные, роды которых проходили с применением общей или спинальной анестезии. Результаты показали, что применение общей анестезии ассоциируется с повышенным уровнем ацидоза (pH пупочной артерии 7,18) и более низкими показателями по шкале Апгар у новорожденных [3].

В своей работе *Исаева Э.В.* приводит данные, полученные исследователями под руководством *Kolatat T. и соавторов,* которые выявили, что новорождённые, матери которых подвергались регионарной анестезии (спинальной и эпидуральной), демонстрировали более высокие показатели по шкале Апгар по сравнению с новорождёнными, матери которых проходили общую анестезию. В то же время, по шкале NACS не было обнаружено статистически значимых различий. [2].

Исследование, проведенное *О.В. Рязановой и ее коллегами*, выявило, что применение общей внутривенной анестезии в ходе операции кесарева сечения вызывает стрессовую реакцию у матери, проявляющуюся повышенными уровнями кортизола в крови, артериальной гипертензией и увеличением частоты сердечных сокращений. В сравнении с этим, использование спинальной анестезии при абдоминальном родоразрешении не вызывает такого выраженного стресса. Особо отмечено, что применение спинальной анестезии не оказывает отрицательного влияния на новорожденного, что подтверждается более высокими показателями по шкале NACS [3].

Также в статье Рязановой О.В. с соавт. упоминались результаты исследования, проведенного Л.И. Ипполитовой и соавт., которые свидетельствовали о минимальных эндокринных нарушениях у новорожденных после кесарева сечения, осуществленного без родового стресса при использовании спинальной анестезии [3]. Замечено, что более эффективная адаптация наблюдается у грудных младенцев, матери которых проходили кесарево сечение во время родовой деятельности с использованием спинальной анестезии, в сопоставлении с группой, где использовалась общая анестезия [2].

Аспекты безопасности общей анестезии у беременных.

При изучении последних исследований в области безопасности применения общей анестезии у беременных в контексте хирургических вмешательств, приведены следующие примеры:

Комитет по акушерской практике Американского колледжа акушеров и гинекологов признает, что вопрос неакушерской хирургии во время беременности представляет собой актуальность для медицинских специалистов, работающих с женщинами [65], основными положениями комитета являлись:

1. Отсутствие данных о тератогенных эффектах используемых в настоящее время анестетиков у людей при стандартных дозах в любом триместре беременности.

2. Неопределенность относительно воздействия анестетиков или седативных препаратов на развитие

мозга плода, и отсутствие данных о негативных эффектах при кратковременном воздействии менее 3 часов.

3. Утверждение о том, что мониторинг сердечного ритма плода может быть полезным при укладке родильницы на операционном столе и проведении ИВЛ.

Из результатов ретроспективного исследования, проведенного *Sooyoung Cho, Rack Kyung Chung и So Hee Jin*, на тему влияния неакушерских хирургических операций на беременных женщин, нельзя однозначно сделать вывод относительно предпочтительности общей или региональной анестезии [15]. В статье отразили выводы *Mazze RI и коллег*, отметив, что конкретный тип анестезии не связан с увеличением частоты неблагоприятных исходов [41]. Однако, исследование *Hong J.Y.* выявило, что беременные, подвергшиеся хирургическому вмешательству через лапаротомию с использованием регионарной анестезии, имели повышенный риск преждевременных родов по сравнению с теми, кто проходил операции под общей анестезией [32]. В рамках вышеупомянутого исследования между двумя типами анестезии значимых различий не выявлено (нескорректированное отношение шансов (OR) с доверительным интервалом (95% CI) =1.011, p = 0,989, Скорректированное отношение шансов (OR) с доверительным интервалом (95% CI) = 1.430, p = 0,710) [15].

В National Library of Medicine (NLM) в которую входят базы данных LactMed и TOXNET, имеется информация о воздействии лекарств и химических веществ на кормящих матерей и их младенцев, с основным акцентом на период грудного вскармливания, а также предоставляются данные о токсикологии, включая воздействие химических веществ на развивающийся плод. В соответствии с информацией, представленной в базе данных TOXNET, современные анестетики, применяемые в умеренных дозах в период беременности, не проявляют тератогенной активности в отношении организма беременной. На данный момент отсутствует убедительное научное доказательство отрицательного воздействия анестетиков или седативных препаратов на формирующийся мозг плода. [72].

В результате исследования, начатого в 2020 году *T. Bleeser с соавт.* обнаружены потенциальные негативные эффекты общей анестезии на развитие мозга плода. Эти эффекты, выявленные на лабораторных животных, включают повреждение нейронов и снижение функции обучения и памяти, особенно при использовании анестетика изофлурана [10]. Однако стоит отметить, что результаты становятся менее выраженными в моделях, которые точнее имитируют типичные клинические сценарии и используют стандарты рутинного мониторинга, применяемые в клинической практике [52]. Это подчеркивает важность учета клинических условий при интерпретации результатов [6]. Касательно внутривенных и ингаляционных анестетиков, исследование указывает на различия в их воздействии. Внутривенные анестетики, используемые в меньших дозах, могут вызывать проблемы с нервной системой, в то время как у ингаляционных анестетиков эффекты наблюдаются при более длительной экспозиции [62]. Это связано с возможным механизмом "авторегуляции" у ингаляционных анестетиков, ограничивающим глубину анестезии, в отличие от внутривенных анестетиков [21]. Таким образом, можно заключить, что при выполнении обычных операций во время беременности с использованием стандартных доз анестезии и обязательного мониторинга, риск негативных последствий для мозга плода вероятно невелик. Однако, в случаях длительных и сложных операций или продолжительной седации в условиях реанимации, особенно при наличии особых медицинских состояний, данные на животных требуют дополнительного внимания и осторожности [6].

В ходе изучения ингаляционных анестетиков выявлено, что лишь неоднократные случаи ингаляционной анестезии, применение дозы свыше 1 минимальной альвеолярной концентрации (МАК) или продолжительность более 3 часов могут вызывать неврологические аномалии. Этот факт подтверждает предупреждение Агентства по продуктам и лекарствам (FDA) относительно повторного и длительного применения (определенного как более 3 часов) анестезии у младенцев и в период беременности [57]. Важным выводом работы является необходимость дальнейших исследований, особенно клинических, проводимых прямо на беременных женщинах, чтобы более точно определить влияние различных типов анестезии и методов проведения операции на развитие мозга плода и его клиническое состояние [17].

В 2022 году группой исследователей во главе с *T. Bleeser с соавт.* было проведено исследование, направленное на изучение воздействия пренатальной анестезии, применяемой при хирургических вмешательствах у беременных женщин, на нейроразвитие их детей. Проведено двунаправленное когортное исследование, включившее детей, родившихся с 2001 по 2018 год, с целью сравнительного анализа нейроразвития тех, кто подвергся анестезии до рождения, и тех, кто не подвергался таковому. Основным показателем был общий композитный балл, определенный с использованием бихевиорального инвентаря, измеряющего исполнительные функции [9]. Дополнительные параметры включали общие проблемы, внутренние и внешние проблемы по шкале детского поведения, психиатрические диагнозы и обучающие расстройства. В 90% случаев дети подверглись единичному воздействию анестезии до рождения, при этом средняя длительность составила 91 (94) минуты. 86% матерей проходили общую анестезию, а 14% - региональную анестезию. Практически все матери, подвергшиеся анестезии, перенесли применение пропофола и/или севофлурана, с соблюдением стандартного мониторинга ASA [58]. Широкий спектр хирургических вмешательств был проведен у матерей, при этом наиболее частыми были операции на брюшной полости (41,9%), наиболее распространенной хирургической операцией - аппендэктомия (22,5%). Ни одну из хирургических процедур, проведенных у матерей в экспериментальной группе, нельзя было отложить до родов. В исследовании не было выявлено клинически значимых

отклонений в нейроразвитии у детей, подвергшихся пренатальной анестезии, во время неакушерских операций. Размер эффекта был невелик, и результаты не подтверждают опасения относительно воздействия общей анестезии на нейроразвитие в общей популяции. Тем не менее, наблюдения в некоторых подгруппах и дополнительные исследования могут потребоваться для более детального понимания возможных воздействий на более уязвимые группы детей или в конкретных когнитивных областях [9].

В 2019 году *Mary Ellen McCann и ее коллеги* провели рандомизированное клиническое исследование, вовлекая более 700 младенцев, рожденных после 26 недель беременности. Выявлялись нейрокогнитивные и поведенческие нарушения у детей в возрасте 5 лет после проведения герниорафии, хирургических вмешательств, и других рисков неврологических осложнений. Участников случайным образом разделили на две группы, проводя операции с использованием региональной или общей анестезии на основе севофлурана [42]. Оценка нейроразвития включала различные тесты, такие как полноценный интеллектуальный квотиент (ПИК) по шкале WPPSI-III, а также оценку внимания, исполнительных функций, уровня обучаемости, памяти, поведенческого и адаптивного поведения с родительским опросом [53]. Результаты исследования, учитывая ограничения в виде пропущенных данных и потери пациентов, подтверждают, что общая анестезия в раннем детстве не оказывает существенного влияния на нейроразвитие детей [9,24]. Эти выводы имеют важное значение в свете распространенности процедур общей анестезии у детей в раннем возрасте.

Рабочая группа, созданная Ассоциацией анестезиологов Великобритании и Ирландии в 2020 году, изучала влияние анестетических препаратов на организм матери и ребенка во время беременности и после родов [45].

У большинства внутривенных анестетических препаратов короткие периоды полувыведения и низкая биодоступность, поэтому их можно использовать у кормящих женщин во время операции. Небольшие количества остаются в жировых запасах организма в течение 24–48 часов, но это не препятствует кормление грудью [25, 4].

Пропофол: в грудное молоко поступает самое малое количество пропофола, или 0,025%. Даже при использовании пропофола в виде инфузии для поддержания анестезии, это не представляет опасности для здоровья ребенка. После окончания общей анестезии женщина может снова начинать кормить грудью [46].

Тиопентал: поскольку в грудном молоке присутствует незначительное количество этого вещества, нет необходимости приостанавливать грудное вскармливание перед возобновлением [47].

Этомидат быстро перераспределяется из центральной нервной системы. Количество этомидата в молоке очень мало и быстро уменьшается. Нет необходимости в перерыве перед возобновлением грудного вскармливания [46].

Кетамин: данных о том, может ли кетамин попасть в грудное молоко, нет, но вероятность того, что попадает, очень низкая. Женщине следует следить за своим ребенком на предмет признаков плохого питания и сонливости и обращаться к врачу, если они проявляются. Неблагоприятные последствия для ребенка маловероятны при быстром перераспределении из плазмы [63].

Таблица 1.

Оценка перехода лекарственных препаратов в грудное молоко и их безопасность при грудном вскармливании.
(Table 1. Assessment of the Transfer of Medications into Breast Milk and Their Safety During Breastfeeding).

	Процентное соотношение препарата, связанного с белками плазмы к его общему количеству в крови.	Концентрация препарата в грудном молоке к его концентрации в плазме крови у кормящей женщины. (цель < 1)	Период полувыведения	Оценки безопасности применения лекарственных препаратов у кормящих матерей. (цель < 10%)
Внутривенные анестетики				
Пропофол	99%		1–3 дней	4.4
Тиопентал	60-96%	0,3-.0,4	3-8 ч	1,77-5,94
Этомидат	76%		75 мин	
Кетамин	47%		2,5 ч	
Бензодиазепины				
Диазепам	99%	0,2-2,7	43 ч	0,88-7,14%
Анальгетики				
Парацетамол	10-25%	0,91-1,42	2 ч	6,41-24,43%
Ибупрофен	>99%	0,84-1,59	1,85-2 ч	0,1-0,7 %
Морфин	35%	0.84–1.59	1.5–2 ч	9.09–35%
Трамадол	20%	2.4	7 ч	2,86
Кодеин	7%	1,35–2,5	2,9 ч	0.6–8.1%
Противорвотные препараты				
Метоклопрамид	30%	0,5–4,06	5-6 ч	4,7–14,3%
Домперидон	93%	0,25	7–14 ч	0,01–0,35%

В 2019 году Американская ассоциация анестезиологов (ASA) выпустила рекомендации, одобренные правлением Ассоциации. В данной работе содержатся следующие ключевые рекомендации [45]:

1. Анестетические и неопиоидные анальгетические препараты присутствуют в грудном молоке в крайне малых концентрациях. Почти для всех препаратов, используемых в периоперационном периоде, нет доказательств воздействия на кормящего грудью младенца [45].
2. Препараты, такие как опиоиды и бензодиазепины, следует использовать осторожно, особенно после многократного применения, и у детей до 6 недель (с учетом коррекции по гестационному возрасту). В этой ситуации необходимо внимательно наблюдать за признаками аномальной сонливости и депрессии дыхания у младенца, особенно если женщина также проявляет признаки седации [45].
3. Кодеин не следует применять у кормящих женщин из-за опасений по поводу чрезмерной седации у некоторых младенцев, связанных с различиями в метаболизме [45].
4. Предпочтительны техники, минимизирующие применение опиоидов у кормящих женщин. Общая и региональная анестезия имеют преимущества в этом отношении и наименьшее влияние на способность женщины заботиться о своем младенце [45].

Американский колледж акушеров и гинекологов рекомендует проведение мониторинга частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода как до, так и после операций вне зависимости от стадии беременности. Решение о необходимости мониторинга принимается с учетом индивидуальных факторов и рекомендаций медицинского учреждения. Учитывается, что некоторые анестетики могут оказывать влияние на частоту сердечных сокращений плода. Осуществление мониторинга позволяет выявить потребность в коррекции положения матери, улучшении оксигенации или контроле артериального давления [69].

Мониторинг состояния плода в ходе хирургических вмешательств и применения анестезии представляет собой важный аспект заботы о обеспечения безопасности беременных. Следует отметить, что проведение мониторинга сердечного ритма плода (СРП) становится практически возможным с 18 по 22 недели, а с 25 недели возможно легкое наблюдение за изменчивостью частоты сердечных сокращений (ИЧСС) [51].

Важным моментом является понимание того, что анестезиологические препараты оказывают влияние как на базовую частоту сердечных сокращений плода, так и на их изменчивость. Поэтому интерпретация результатов мониторинга должна учитывать выбранные анестетики. Оценка СРП в процессе операции приобретает ценность, поскольку позволяет выявлять ранние нарушения, открывая возможность для оптимизации гемодинамики матери. Это может включать в себя применение соответствующих методов инфузионной терапии, вазопрессоров, трансфузии крови, гипервентиляции или изменения положения пациентки [40].

В позднем периоде беременности тиопентал не оказывает существенного воздействия на внутриутробное давление, тогда как кетамин, несмотря на свои анальгетические свойства, в начале беременности может вызывать сокращение матки, а в позднем периоде не оказывает влияния на этот процесс. Это делает кетамин перспективным вариантом для обеспечения обезболивания в поздних стадиях беременности [44].

Ингаляционные анестетики, такие как галотан, севофлуран, десфлюран и изофлюран, демонстрируют способность подавлять сократимость матки, что может быть полезным для предотвращения преждевременных схваток [54]. Во время анестезии и операции стабильное состояние плода достигается путем внимательного поддержания стабильных гемодинамических параметров у матери и обеспечения достаточной оксигенации [25]. Важно также тщательно мониторировать реакции плода на признаки дистресса, чтобы своевременно реагировать на любые негативные изменения [46].

Выводы: На основании проведенного анализа литературы, можно сделать вывод что женщины, подвергшиеся оперативным вмешательствам имеют повышенный риск преждевременных родов и низкого веса новорожденных. Эти выводы подчеркивают необходимость бережного медицинского вмешательства и последующего мониторинга в данной группе пациенток. Общая анестезия может быть безопасно применена в хирургических вмешательствах в разные периоды беременности. Это особенно актуально при необходимости проведения разнообразных хирургических вмешательств процедур. Также, во многих публикациях отмечается, что выбор конкретного типа анестезии не связан с повышением частоты неблагоприятных результатов. Отмечается важность учета изменений в фармакокинетике и фармакодинамике при беременности. Требуется тщательное регулирование доз анестетиков для обеспечения оптимальных уровней анестезии у матери при соблюдении безопасности для развивающегося плода. Также важность взаимодействия медицинских специалистов – анестезиологов, хирургов, акушеров – для разработки индивидуализированных планов обеспечения анестезии и хирургического вмешательства.

Изучая вопросы тератогенности и влияния анестетиков на развитие плода. Выделены периоды беременности, когда следует избегать высоких доз, подчеркивается важность индивидуального подхода к каждому случаю. Практически все матери, подвергшиеся анестезии, использовали пропофол и/или севофлуран, при соблюдении стандартного мониторинга ASA. Результаты исследования не выявили клинически значимых отклонений в нейроразвитии у детей, подвергшихся пренатальной анестезии во время неакушерских операций. Обсуждение статей подчеркивает ограничения лабораторных исследований и необходимость проведения клинических и обсервационных исследований на беременных женщинах. Выводы говорят в пользу того, что при обычных операциях с использованием стандартных доз и мониторинга риск негативных последствий для мозга плода невелик. Но, в случаях длительных и сложных операций, особенно при наличии специфических медицинских состояний, требуется внимательность и предусмотрительность. В целом, результаты исследования не подтверждают опасений относительно воздействия анестезии на нейроразвитие в общей популяции. Однако, в свете наблюдений в некоторых подгруппах, а также с учетом ограниченной выраженности

эффекта, актуальным является проведение дополнительных исследований для более детального понимания возможных воздействий в более уязвимых группах детей или в конкретных когнитивных областях.

Таким образом, эта работа подчеркивает важность дальнейших исследований и разработки протоколов для обеспечения безопасности беременных и новорожденных при использовании анестезиологических методов в различных клинических сценариях.

Вклад авторов: *Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.*

Конфликтов интересов: *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.*

Сведения о публикации: *Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.*

Литература:

1. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организации здравоохранения. Стат. сборн. – Астана, 2023. С 282. https://nrchd.kz/index.php/ru/?option=com_content&view=article&id=973 (дата обращения: 08.02.2024).

2. *Исаева Э.В.* Влияние метода анестезии, используемого при оперативном родоразрешении, на состояние матери и новорожденного при преэклампсии тяжёлой степени (обзор литературы) // Наука, техника и образование, 2016, №3. С 1-7.

3. *Рязанова О.В., Алксандрович Ю.С., Пшениснов К.В.* Влияние анестезии при оперативном родоразрешении на неврологический статус новорожденного // Регионарная анестезия и лечение острой боли, 2012, том 4, №3 С 38-43 .

4. *Шифман Е.М., Роненсон А.М., Иоскович А.М., Куликов А.В.* Грудное вскармливание после анестезии // Вестник акушерской анестезиологии. 2020., №8. С 651 – 659.

5. *Aylin P., Bennett P., Bottle A.* Estimating the risk of adverse birth outcomes in pregnant women undergoing non-obstetric surgery using routinely collected NHS data: an observational study. Health Services and Delivery Research. 2016. № 29 (4). С. 1–76.

6. *Balinskaite V., Bottle A., Sodhi V.* The Risk of Adverse Pregnancy Outcomes Following Nonobstetric Surgery During Pregnancy: Estimates From a Retrospective Cohort Study of 6.5 Million Pregnancies. Annals of Surgery. 2017. № 2 (266). С. 260.

7. *Bauer A.Z., Kriebel D., Herbert M.R.* Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. Hormones and Behavior. 2018. (101). С. 125–147.

8. *Begley D.J., Firth J.A., Hoult J.R.S.* Maternal and Fetal Physiology, London: Macmillan Education UK, 1980. 150–171 с.

9. *Bleeser T., Devroe S., Lucas N.* Neurodevelopmental outcomes after prenatal exposure to anaesthesia for maternal surgery: a propensity-score weighted bidirectional cohort study. Anaesthesia. 2023. № 2 (78). С. 159–169.

10. *Bleeser T., Veeken L.V.D., Fieuws S.* Effects of general anaesthesia during pregnancy on neurocognitive development of the fetus: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Anaesthesia. 2021. № 6 (126). С. 1128–1140.

11. *Brodsky J.B., Cohen E.N., Brown B.W.* Surgery during pregnancy and fetal outcome. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1980. № 8 (138). С. 1165–1167.

12. *Buitrago G., Arevalo K., Moyano J.S.* Appendectomy in Third Trimester of Pregnancy and Birth Outcomes: A Propensity Score Analysis of a 6-Year Cohort Study Using Administrative Claims Data. World Journal of Surgery. 2020. № 1 (44). С. 1.

13. *Celik F., Oguz A., Baysal Yıldırım Z.* Anesthetic management of pregnant patients with Appendectomy. Journal of International Dental and Medical Research. 2013. (6). С. 92–95.

14. *Chevrot A., Kayem G., Coupaye M.* Impact of bariatric surgery on fetal growth restriction: experience of a perinatal and bariatric surgery center. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2016. № 5 (214). С. 655.e1-655.e7.

15. *Cho S., Chung R.K., Jin S.H.* Factors Affecting Maternal and Fetal Outcomes of Non-Obstetric Surgery and Anesthesia during Pregnancy: a Retrospective Review of Data at a Single Tertiary University Hospital. Journal of Korean Medical Science. 2020. № 16 (35).

16. *Choi H.N., Ng B.R.J., Arafat Y.* Evaluation of safety and foeto-maternal outcome following non-obstetric surgery in pregnancy: a retrospective single-site Australian study. ANZ Journal of Surgery. 2021. № 4 (91). С. 627–632.

17. *Cohen-Kerem R., Railton C., Oren D.* Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. The American Journal of Surgery. 2005. № 3 (190). С. 467–473.

18. *Crowhurst J.A., Plaat F.* Why Mothers Die — Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1994–96. Anaesthesia. 1999. № 3 (54). С. 207–209.

19. *Davidson A.J., Disma N., Graaff J.C. de.* Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. The Lancet. 2016. № 10015 (387). С. 239–250.

20. *Davidson A.J., Sun L.S.* Clinical Evidence for Any Effect of Anesthesia on the Developing Brain. Anesthesiology. 2018. № 4 (128). С. 840–853.

21. *Devoto J.C., Alcalde J.L., Otayza F.* Anesthesia for myelomeningocele surgery in fetus. Child's Nervous System. 2017. № 7 (33). С. 1169–1175.

22. *Devroe S., Bleeser T., Velde M.V. de.* Anesthesia for non-obstetric surgery during pregnancy in a tertiary referral center: a 16-year retrospective, matched case-control, cohort study. International Journal of Obstetric Anesthesia. 2019. (39). С. 74–81.

23. *Devroe S., Lemiere J., Van Hese L.* The effect of xenon-augmented sevoflurane anesthesia on intraoperative hemodynamics and early postoperative neurocognitive function in children undergoing cardiac catheterization: A randomized controlled pilot trial. Pediatric Anesthesia. 2018. № 8 (28). С. 726–738.

24. *Dewhurst C., Beddy P., Pedrosa I.* MRI evaluation of acute appendicitis in pregnancy. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2013. № 3 (37). С. 566–575.

25. *Floyd T.F., Khmara K., Lamm R.* Hypoxia, hypercarbia, and mortality reporting in studies of anaesthesia-related neonatal neurodevelopmental delay in rodent models: A systematic review. European Journal of Anaesthesiology | EJA. 2020. № 2 (37). С. 70.

26. *Fudge J.M., Page B., Mackrell A.* Blood loss and coagulation profile in pregnant and non-pregnant queens undergoing elective ovariohysterectomy. Journal of Feline Medicine and Surgery. 2021. № 6 (23). С. 487–497.

27. *Garcia P.J., Olutoye O.O., Ivey R.T.*.Case Scenario: Anesthesia for Maternal-Fetal Surgery: The Ex UteroIntrapartum Therapy (EXIT) Procedure. Anesthesiology. 2011. № 6 (114). С. 1446–1452.

28. *Gerstenfeld T.S., Chang D.T., Pliego A.R.* Nonobstetrical abdominal surgery during pregnancy in women's hospital. The Journal of Maternal-Fetal Medicine. 2000. № 3 (9). С. 170–172.

29. *Gin T., Chan M.T.V.* Decreased Minimum Alveolar Concentration of Isoflurane in Pregnant Humans. Anesthesiology. 1994. № 4 (81). С. 829–832.

30. *Gök A.F.K.* Laparoscopic versus open appendectomy in pregnancy: A single center experience. Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery. 2018. № 6 (24). C 552 - 556

31. *Haataja A., Kokki H., Uimari O.* Non-obstetric surgery during pregnancy and the effects on maternal and fetal outcomes: A systematic review. Scandinavian Journal of Surgery. 2023. № 3 (112). С. 187–205.

32. *Hong J.Y.* Adnexal mass surgery and anesthesia during pregnancy: a 10-year retrospective review. International Journal of Obstetric Anesthesia. 2006. № 3 (15). С. 212–216.

33. *Ibiebele I., Schnitzler M., Nippita T.*, Appendicectomy during pregnancy and the risk of preterm birth: A population data linkage study. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2019. № 1 (59). С. 45–53.

34. *Jenkins T.M., Mackey S.F., Benzoni E.M.*, Non-obstetric surgery during gestation: risk factors for lower birthweight. The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2003. № 1 (43). С. 27–31.

35. *Karaman E., Aras A., Çim N.,* Maternal and fetal outcomes after laparoscopic vs. open appendectomy in pregnant women: data from two tertiary referral centers. Ginekologia Polska. 2016. № 2 (87). С. 98–103.

36. *Kuczkowski K.M., Reisner L.S., Benumof J.L.* Airway problems and new solutions for the obstetric patient. Journal of Clinical Anesthesia. 2003. № 7 (15). С. 552–563.

37. *Mahli A., Izdes S., Coskun D.* Cardiac operations during pregnancy: review of factors influencing fetal outcome. The Annals of Thoracic Surgery. 2000. № 5 (69). С. 1622–1626.

38. *Martin R.L., Sottile M.L., Redondo A.L.*, Circulating heat shock protein 27 (HSPB1) levels in prediction of pre-eclampsia: A pilot study. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2022. № 1 (158). С. 93–100.

39. *Marulasiddappa V., Raghavendra B.S., Nethra H.N.* Anaesthetic management of a pregnant patient with intracranial space occupying lesion for craniotomy. Indian Journal of Anaesthesia. 2014. № 6 (58). С. 739.

40. *Mathevet P., Nessah K., Dargent D.*, Laparoscopic management of adnexal masses in pregnancy: a case series. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2003. № 2 (108). С. 217–222.

41. *Mazze R.I., Kallén B.* Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: A Registry study of 5405 cases. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1989. № 5 (161). С. 1178–1185.

42. *McCann M.E., Graaff J.C. de, Dorris L.*, Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. The Lancet. 2019. № 10172 (393). С. 664–677.

43. *McIntyre J.W.R.* Evolution of 20th century attitudes to prophylaxis of pulmonary aspiration during anaesthesia. Canadian Journal of Anaesthesia. 1998. № 10 (45). С. 1024–1030.

44. *Mhuireachtaigh R., O'Gorman D.* Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. Journal of clinical anesthesia. 2006. (18). С. 60–6.

45. *Mitchell J., Jones W., Winkley E.*, Guideline on anaesthesia and sedation in breastfeeding women 2020. Anaesthesia. 2020. № 11 (75). С. 1482–1493.

46. *Mitchell J., Jones W., Winkley E.,* Dexmedetomidine in breast milk: a reply. Anaesthesia. 2021. № 2 (76). С. 289–289.

47. *Moffatt S., Laing G., Kong V.,* Trauma in pregnancy at a major trauma centre in South Africa. South African Medical Journal. 2020. (110). С. 667–670.

48. *Ní Mhuireachtaigh R., O'Gorman D.A.* Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. Journal of Clinical Anesthesia. 2006. № 1 (18). С. 60–66.

49. *Okeagu C.N., Anandi P., Gennuso S.,*.Clinical management of the pregnant patient undergoing non-obstetric surgery: Review of guidelines. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2020. № 2 (34). С. 269–281.

50. *Rasmussen A.S., Christiansen C.F., Ulrichsen S.P.,* Non-obstetric abdominal surgery during pregnancy and birth outcomes: A Danish registry-based cohort study. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2020. № 4 (99). С. 469–476.

51. *Richardson M.G., Raymond B.L.* Sugammadex Administration in Pregnant Women and in Women of Reproductive Potential: A Narrative Review. Obstetric Anesthesia Digest. 2020. № 4 (40). С. 182.

52. *Rosen M.A., Weiskopf R.B.* Management of Anesthesia for the Pregnant Surgical Patient. Anesthesiology. 1999. № 4 (91). С. 1159.

53. *Sanson B.-J., Lensing A., Prins M.,* Safety of Low-Molecular-Weight Heparin in Pregnancy: A Systematic Review. Thrombosis and haemostasis. 1999. (81). С. 668–72.

54. *Shay D.C., Bhavani-Shankar K., Datta S.* Laparoscopic Surgery During Pregnancy. Anesthesiology Clinics of North America. 2001. № 1 (19). С. 57–67.

55. *Shnider S.M., Webster G.M.* Maternal and fetal hazards of surgery during pregnancy. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1965. № 7 (92). С. 891–900.

56. *Stratmann G., May L.D.V., Sall J.W.,* Effect of hypercarbia and isoflurane on brain cell death and neurocognitive dysfunction in 7-day-old rats. Anesthesiology. 2009. № 4 (110). С. 849–861.

57. *Sun L.S., Li G., Miller T.L.K.,* Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. JAMA. 2016. № 21 (315). С. 2312–2320.

58. *Upadya M., Saneesh P.J.* Anaesthesia for non-obstetric surgery during pregnancy. Indian Journal of Anaesthesia. 2016. № 4 (60). С. 234.

59. *Usui R., Minakami H., Kosuge S.,* A Retrospective Survey of Clinical, Pathologic, and Prognostic Features of Adnexal Masses Operated on during Pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2000. № 2 (26). С. 89–93.

60. *Veeken L.V. der, Merwe J.V. der, Devroe S.,* Maternal surgery during pregnancy has a transient adverse effect on the developing fetal rabbit brain. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2019. № 4 (221). С. 355.e1-355.e19.

61. *Velde M. van de, De Buck F.* Fetal and Maternal Analgesia/Anesthesia for Fetal Procedures. Fetal Diagnosis and Therapy. 2012. № 4 (31). С. 201–209.

62. *Walkden G.J., Pickering A.E., Gill H.* Assessing Long-term Neurodevelopmental Outcome Following General Anesthesia in Early Childhood: Challenges and Opportunities. Anesthesia & Analgesia. 2019. № 4 (128). С. 681.

63. *Warner D.O., Zaccariello M.J., Katusic S.K.,* Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. Anesthesiology. 2018. № 1 (129). С. 89–105.

64. *Whitehead E.M., Smith M., Dean Y.*, An evaluation of gastric emptying times in pregnancy and the puerperium. Anaesthesia. 1993. № 1 (48). С. 53–57.

65. *Winter N.N., Guest G.D., Bozin M.,* Laparoscopic or open appendicectomy for suspected appendicitis in pregnancy and evaluation of foetal outcome in Australia. ANZ Journal of Surgery. 2017. № 5 (87). С. 334–338.

66. *Wu B., Yu Z., You S.,* Physiological Disturbance May Contribute to Neurodegeneration Induced by Isoflurane or Sevoflurane in 14 Day Old Rats. PLOS ONE. 2014. № 1 (9). С. e84622.

67. *Yoshimura M.* Dexmedetomidine in breast milk. Anaesthesia. 2021. № 2 (76). С. 289–289.

68. *Yu C.-H., Weng S.-F., Ho C.-H.,* Pregnancy outcomes following nonobstetric surgery during gestation: a nationwide population-based case-control study in Taiwan. BMC Pregnancy and Childbirth. 2018. № 1 (18). С. 460.

69. ACOG Committee Opinion No. 775: Nonobstetric Surgery During Pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2019. № 4 (133). С. e285.

70. 01-15 DAS-algorithms-web-PRINT20092015 https://das.uk.com/files/01-15%20DAS-algorithms-web-PRINT20092015.pdf (дата обращения: 28.01.2024).

71. Obstetric Anaesthetists' Association and Difficult Airway Society guidelines for the management of difficult and failed tracheal intubation in obstetrics - Mushambi - 2015 - Anaesthesia - Wiley Online Library https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/anae.13260 (дата обращения: 17.02.2024).

72. TOXNET HAS MOVED. https://www.nlm.nih.gov/toxnet/index.html (дата обращения: 02.02.2024).

References:

1. Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya. Stat. sborn. [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations: Stat. collection]. Astana, 2023. S. 282. https://nrchd.kz/index.php/ru/?option=com_content&view=article&id=973 (data obrashcheniya: 08.02.2024) [in Russian]

2. Isaeva E.V Vliyanie metoda anestezii, ispol'zuemogo pri operativnom rodorazreshenii, na sostoyanie materi i novorozhdennogo pri preeklampsii tyazholoi stepeni (obzor literatury) [Influence of the Anesthesia Method Used in Operative Delivery on the Condition of the Mother and Newborn with Severe Preeclampsia (Literature Review)]. Nauka, tekhnika i obrazovanie, 2016, №3. S. 1-7 [Science, Technology and Education] [in Russian]

3. Ryazanova O.V., Aleksandrovich Yu.S., Pshenichnov K.V. Vliyanie anestezii pri operativnom rodorazreshenii na nevrologicheskiy status novorozhdennogo [Influence of Anesthesia in Operative Delivery on the Neurological Status of the Newborn]. Regional'naya anesteziya i lechenie ostroy boli, 2012, tom 4, №3 S. 38-43 [Regional Anesthesia and Acute Pain Management] [in Russian]

4. Shifman E.M., Ronenson A.M., Ioskovich A.M., Kulikov A.V. Grudnoye vskarmlivaniye posle anestezii [Breastfeeding After Anesthesia]. Vestnik akusherskoy anesteziologii, 2020, №8. S. 651-659 [Bulletin of Obstetric Anesthesiology] [in Russian]

Сведения об авторах:

1. **Мамыров Ернар Даулетович -** PhD, MD, завуч кафедры неотложной медицины, акушерства и гинекологии Павлодарского филиала НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан;
2. **Зиябеков Даурен Махсатович –** MD, врач анестезиолог – реаниматолог АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», г. Алматы, Республика Казахстан;

Автор-корреспондент:

Урумбаева Жайна Кумарбековна – Интерн 6 курса Общей врачебной практики, ПФ НАО «Медицинский университет Семей» г. Павлодар, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 140000, г. Павлодар, ул. Естая, дом 91.

e-mail: zhaina279@gmail.com

Телефон: +7 705 642 33 39

Получена: 11 Марта 2024 / Принята: 03 Августа 2024 / Опубликована online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.026

УДК 614.2:616-052

ИНСТРУМЕНТЫ И КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ КУЛЬТУРЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТОВ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Куролай Ж. Аймолдина[1,2], https://orcid.org/0009-0003-4617-2799
Насихат К. Нургалиева[1], https://orcid.org/0000-0003-2244-1053
Гульмира А. Дербисалина[1], https://orcid.org/0000-0003-3704-5061

[1] **НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;**
[2] **Корпоративный фонд «University Medical Center», г. Астана, Республика Казахстан.**

Резюме

Актуальность: Повышение качества медицинской помощи и предотвращение практических ошибок связаны с культурой безопасности пациентов в медицинской организации. Оценка культуры безопасности пациентов помогает выявить проблемные области и создает основу для улучшения безопасности, что приводит к повышению качества ухода, лечения и доверия к медицинским организациям. Изучение инструментов оценки культуры безопасности способствует разработке методов, которые учитывают уникальные потребности каждой медицинской организации, дает возможность более точной и релевантной оценки текущей культуры безопасности.

Цель: Целью данного обзора был анализ инструментов, используемых для оценки культуры безопасности пациентов, а также факторов, оказывающих влияние на культуру безопасности пациентов.

Стратегия поиска: В настоящей работе представлен литературный обзор из источников CINAHL, Google Scholar и PubMed за последние 10 лет с января 2013 г по декабрь 2023 годы. Статьи, включенные в обзор, были опубликованы на английском языке.

Результаты: По итогам поиска отобрано 59 статей, которые соответствовали всем критериям отбора. В изученных нами исследованиях проводилась оценка культуры безопасности пациентов с использованием следующих 6 инструментов: опросник о культуре безопасности в больницах (HSPSC), опросник отношения к безопасности (SAQ), климат безопасности пациентов в организациях здравоохранения (PSCHO), модифицированный инструмент Стэнфорда (MSI-2006), шотландский опросник по безопасности в больницах (SHSQ) и австрийский опросник климата безопасности пациентов (A-PaSKI). Важные элементы, формирующие культуру безопасности пациентов, включают в себя работу в команде, обучение по организационным и поведенческим навыкам. Ключевыми факторами также являются сообщения об ошибках, уровень осведомленности о безопасности, пол, опыт работы и численность персонала.

Выводы: Командная работа, организационное и поведенческое обучение являются одними из факторов, оказывающих значительное влияние на культуру безопасности пациентов. Сообщения об ошибках и осведомленность о стандартах безопасности, гендерные и демографические данные, опыт работы и штат сотрудников являются дополнительными критическими факторами, которые необходимо учитывать для улучшения восприятия культуры безопасности пациентов. Полученные данные демонстрируют растущий интерес представителей отрасли здравоохранения к оценке общей культуры безопасности пациентов в медицинских организациях.

Ключевые слова: *культура безопасности пациентов; климат безопасности, оценка безопасности, инструменты оценки, здравоохранение.*

Abstract

TOOLS AND KEY ASPECTS OF ASSESSING PATIENT SAFETY CULTURE IN MEDICAL ORGANIZATIONS

Kurolay Zh. Aimoldina[1,2], https://orcid.org/0009-0003-4617-2799
Nassikhat K. Nurgaliyeva[1], https://orcid.org/0000-0003-2244-1053
Gulmira A. Derbissalina[1], https://orcid.org/0000-0003-3704-5061

[1] **NCJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan;**
[2] **«University Medical Center» Corporate Fund, Astana, Republic of Kazakhstan.**

Relevance: Improving the quality of medical care and preventing practical errors depends on the patient safety culture of the medical organization. The assessment of the patient safety culture helps to identify problem areas and creates a basis for improving safety, which leads to improved quality of care and trust in medical organizations. The study of safety culture

assessment tools contributes to the development of methods that take into account the unique needs of each medical organization, provides an opportunity for a more accurate and relevant assessment of the current safety culture.

Objective: The purpose of this review was to analyze the tools used to assess patient safety culture, as well as the factors influencing patient safety culture.

Search strategy: This paper presents a literary review from CINAHL, Google Scholar and PubMed sources for the last 10 years from January 2013 to December 2023. The articles included in the review were published in English.

Results: Based on the results of the search, 59 articles were selected that met all the selection criteria. The research assessed patient safety culture using six tools: the Hospital Safety Culture Questionnaire (HSPSC), the Safety Attitude Questionnaire (SAQ), the Patient Safety Climate in healthcare organizations (PSCHO), the modified Stanford Tool (MSI-2006), the Scottish Hospital Safety Questionnaire (SHSQ) and the Austrian questionnaire the Patient Safety Climate (A-PaSKI). Important elements that shape a patient safety culture include teamwork, organizational and behavioral skills training. Error messages, security awareness, gender, work experience, and staff numbers are also key factors.

Conclusions: Teamwork, organizational and behavioral training are among the factors that have a significant impact on patient safety culture. Error reporting and awareness of safety standards, gender and demographic data, work experience and staff are additional critical factors that need to be considered to improve the perception of a patient safety culture. The data obtained demonstrate the growing interest of representatives of the healthcare industry in assessing the general culture of patient safety in hospitals.

Keywords: *patient safety culture; safety climate, safety assessment, assessment tools, healthcare.*

Түйіндеме

МЕДИЦИНАЛЫҚ ҰЙЫМДАРДАҒЫ ПАЦИЕНТТЕРДІҢ ҚАУІПСІЗДІК МӘДЕНИЕТІН БАҒАЛАУДЫҢ ҚҰРАЛДАРЫ МЕН НЕГІЗГІ АСПЕКТІЛЕРІ

Куролай Ж. Аймолдина[1,2], https://orcid.org/0009-0003-4617-2799
Насихат К. Нургалиева[1], https://orcid.org/0000-0003-2244-1053
Гульмира А. Дербисалина[1], https://orcid.org/0000-0003-3704-5061

[1] **«Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **«University Medical Center» корпоративтік қоры, г. Астана, Республика Казахстан.**

Өзектілігі: Медициналық көмектің сапасын арттыру және практикалық қателіктердің алдын алу медициналық ұйымның пациенттердің қауіпсіздік мәдениетіне байланысты. Пациенттердің қауіпсіздік мәдениетін бағалау проблемалық аймақтарды анықтауға көмектеседі және қауіпсіздікті жақсартуға негіз жасайды, бұл күтім сапасы мен медициналық ұйымдарға деген сенімділіктің артуына әкеледі. Қауіпсіздік мәдениетін бағалау құралдарын зерттеу әрбір медициналық ұйымның бірегей қажеттіліктерін ескеретін әдістерді әзірлеуге ықпал етеді, Қазіргі қауіпсіздік мәдениетін дәлірек және сәйкес бағалауға мүмкіндік береді.

Мақсаты: Бұл шолудың мақсаты пациенттердің қауіпсіздік мәдениетін, сондай-ақ пациенттердің қауіпсіздік мәдениетіне әсер ететін факторларды бағалау үшін қолданылатын құралдарды талдау болды.

Іздеу стратегиясы: Бұл жұмыс соңғы 10 жылда (2013 жылдың қаңтарынан 2023 жылдың желтоқсанына дейін) шыққан CINAHL, Google Scholar және PubMed дереккөздерінен әдеби шолуды ұсынады. Шолуға енгізілген мақалалар ағылшын тілінде жарияланды.

Нәтижелер: Іздеу нәтижелері бойынша барлық іріктеу критерийлеріне сәйкес келетін 59 мақала таңдалды. Зерттеулер алты құрал бойынша пациенттердің қауіпсіздік мәдениетін бағалауды жүргізді: ауруханалардағы қауіпсіздік мәдениеті сауалнамасы (HSPSC), қауіпсіздікке қатысты сауалнама (SAQ), Денсаулық сақтау ұйымдарындағы пациенттердің қауіпсіздік климаты (PSCHO), Стэнфордтың өзгертілген құралы (MSI-2006), шотландиялық ауруханалардағы қауіпсіздік сауалнамасы (SHSQ) және австриялық сауалнама пациенттердің қауіпсіздік климаты (A-PaSKI). Пациенттердің қауіпсіздік мәдениетін қалыптастыратын маңызды элементтерге топтық жұмыс, ұйымдастырушылық және мінез-құлық дағдылары бойынша оқыту кіреді. Негізгі факторлар қателер туралы хабарламалар, қауіпсіздік туралы хабардарлық деңгейі, жынысы, жұмыс тәжірибесі және қызметкерлер саны болып табылады.

Қорытындылар: Топтық жұмыс, ұйымдастырушылық және мінез-құлық жаттығулары пациенттердің қауіпсіздік мәдениетіне айтарлықтай әсер ететін факторлардың бірі болып табылады. Қателер туралы хабарламалар және қауіпсіздік стандарттары туралы хабардар болу, гендерлік және демографиялық деректер, жұмыс тәжірибесі және қызметкерлер құрамы пациенттердің қауіпсіздік мәдениетін қабылдауды жақсарту үшін ескеру қажет қосымша маңызды факторлар болып табылады. Нәтижелер Денсаулық сақтау саласы өкілдерінің ауруханалардағы пациенттердің жалпы қауіпсіздік мәдениетін бағалауға қызығушылығының артып келе жатқанын көрсетеді.

Түйінді сөздер: *пациенттердің қауіпсіздік мәдениеті; қауіпсіздік климаты, қауіпсіздікті бағалау, бағалау құралдары, Денсаулық сақтау;*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Аймолдина К.Ж., Нургалиева Н.К., Дербисалина Г.А. Инструменты и ключевые аспекты оценки культуры безопасности пациентов в медицинских организациях // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 238-249. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.026*

Aimoldina K.Zh., Nurgaliyeva N.K., Derbissalina G.A. Tools and key aspects of assessing patient safety culture in medical organizations // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 238-249. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.026*

Аймолдина К.Ж., Нургалиева Н.К., Дербисалина Г.А. Медициналық ұйымдардағы пациенттердің қауіпсіздік мәдениетін бағалаудың құралдары мен негізгі аспектілері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 238-249. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.026*

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, обеспечение безопасности пациентов состоит в том, чтобы избежать медицинских ошибок и минимизировать их неблагоприятное воздействие на пациентов во время предоставления медицинских услуг [8, 67]. Эти ошибки могут нанести значительный вред здоровью пациентов, не исключая летальный исход [35]. Примерно 1 из каждых 10 пациентов получает вред в сфере здравоохранения, и более 3 миллионов смертей ежегодно происходят из-за небезопасного ухода. В странах с низким и средним уровнем дохода от небезопасного ухода умирают 4 из 100 человек [60]. Более 50% негативных последствий в сфере здравоохранения можно предотвратить, при этом каждый двадцатый пациент сталкивается с этими явлениями, половина этого вреда связана с лекарствами [35, 53]. Каждый год нанесение вреда пациентам может замедлять рост мировой экономики на 0,7%. Непрямые затраты, связанные с этим, ежегодно составляют триллионы долларов США [60]. Появление подобных инцидентов подчеркнуло потребность в усилении культуры безопасности пациентов (КБП) в мировой медицинской отрасли. Это особенно важно в условиях, когда медицинские ошибки могут привести к серьёзным последствиям, включая угрозу жизни пациентов, снижению доверия к медицинским организациям и увеличению финансовых затрат на лечение осложнений. В дополнение к этому, безопасность пациентов играет важную роль в стратегическом управлении в сфере здравоохранения [16]. Интеграция мер безопасности в долгосрочное планирование позволяет организациям здравоохранения минимизировать риски и улучшить результаты лечения. Изучение КБП во многих исследованиях является необходимым, когда это касается ухода за пациентами, где от уровня КБП зависят конечные результаты лечения и качество жизни пациентов. Также *Kohn L.T. и др.* [44] показали, что КБП не может зависеть от одного специалиста. Ошибки, которые возникают в процессе оказания ухода за пациентами, появляются от многих причин, включая человеческий фактор. *Kohn L.T. и др.* в своем докладе предлагают использовать системный подход для предотвращения ошибок и снижения их влияния [44]. Поэтому, атмосфера, которая существует в каждой медицинской организации, должна способствовать открытому обсуждению ошибок, поддержке сотрудников и активному вовлечению каждого члена команды в процесс повышения безопасности, чтобы достичь высокого уровня культуры безопасности в здравоохранении. Нужно учитывать убеждения, установки, нормы и ценности, связанные с безопасностью пациентов, где персонал будет проявлять инициативу для улучшения процессов, выявляя потенциальные риски [32]. Оценка КБП в целом способствует не только выявлению проблемных аспектов, но и формированию базы для создания стратегий по улучшению безопасности, что в итоге приводит к повышению качества предоставляемой медицинской помощи и усилению доверия к организациям здравоохранения.

Цель обзора - анализ инструментов, с помощью которых проводилась оценка культуры безопасности пациентов, а также факторов, влияющих на её формирование в организациях здравоохранения.

Исследовательские вопросы, рассмотренные в данном обзоре:

1. Какие инструменты могут оценить культуру безопасности пациентов в медицинских организациях?
2. Какие основные аспекты оценки культуры безопасности пациентов?

Стратегия поиска

Поиск статей проводился в базах данных CINAHL, Google Scholar и PubMed. Статьи, отобранные для этого обзора, соответствовали конкретным *критериям включения:* они были написаны на английском языке; описывали культуру безопасности пациентов; использовался инструмент опроса для измерения показателей КБП; исследование проводилось в условиях медицинских организаций. В данный обзор включены исследования опубликованые в период с 2013 по 2023 годы.

Критерии исключения: статьи, которые после проверки были признаны не относящимися к вопросам исследования; исследования с небольшими размерами выборки; исследования, которые были сосредоточены только на одном конкретном больничном подразделении или секторе, абстракты, дубликаты, публикации ранее 2013 года.

Результаты

По итогам поиска отобрано в общей сложности 59 статей, которые соответствовали всем критериям отбора и были опубликованы в период с 2013 по 2023 годы. В проанализированных исследованиях по оценке КБП участвовали медсестры, врачи, администраторы и технический персонал. Двадцать одна статья была посвящена медсестрам. Большинство исследований включали клинический и неклинический персонал. Частота ответов респондентов на опросник колебалась

от 17% [66] до 100% [21], это означает, что в некоторых исследованиях только 17% участников откликнулись, в то время как в других научных работах откликнулись все участники. Однако в некоторых исследованиях не сообщалось о частоте ответов на анкетирование [13, 14, 19, 42].

В рассмотренных нами статьях были выявлены несколько ограничений, касающихся методики и результатов:

Во-первых, акцент был сделан на количественные методы измерения КБП, которые не всегда подходят для адекватного отражения сложных и динамичных характеристик, таких как культура;

Во-вторых, многие из исследований использовали перекрестные модели, что подразумевает сбор данных в определенные моменты времени, что делает невозможным установление причинно-следственных связей между КБП и объясняющими переменными (например: факторы, влияющие на безопасность пациентов, методы обучения медперсонала, организационная культура, доступ к ресурсам и т. д.);

В-третьих, для сбора информации применялись анкеты самооценки, что могло внести предвзятость из-за желания респондентов соответствовать ожиданиям общества. Это может привести к искажению результатов и их несоответствию, реальным обстоятельствам из-за старания участников представить себя в более благоприятном свете;

В-четвертых, в нескольких статьях не было предоставлено информации о количестве ответов участников. В выводах большинства статей указано, что их результаты нельзя обобщать, так как исследования отражают уникальные культурные особенности, различия в использованных методах исследования, объемах выборки, типах медицинских организаций и разнообразии участников исследования.

В каждом исследовании, посвящённом изучению влияния культуры безопасности на медицинские организации и их персонал, основное внимание уделяется выбору различных инструментов для оценки, их разнообразию и назначению для конкретных целевых групп. Это позволяет более точно проанализировать состояние КБП в больницах.

Инструменты, применяемые для анализа уровня КБП в медицинских организациях.

Среди научных работ, посвящённых оценке КБП в больницах, использовалось несколько определяющих инструментов. Наименее распространённым оказался «Шотландский опросник по безопасности больниц» (SHSQ), который упоминается только в одном исследовании. Ещё два инструмента - «Модифицированный Стэнфордский инструмент-2006» (MSI-2006) и «Австрийский опросник климата безопасности пациентов» (A-PaSKI) - также применялись в единичных исследованиях. КБП в трёх исследованиях оценивалась посредством климата безопасности пациентов в медицинских организациях (PSCHO, Patient Safety Climate in Health Care Organizations). Далее, опросник для «оценки отношения к безопасности» (SAQ) использовался в четырёх работах, что делает его более популярным. Наконец, самым часто применяемым инструментом оказался «Опросник культуры безопасности пациентов в больницах» (HSOPSC), упоминаемый в 49 исследованиях, что свидетельствует о его значимости и распространённости в научном сообществе.

1. Опросник культуры безопасности пациентов в больницах (Hospital Survey on Patient Safety Culture, HSOPSC).

HSOPSC быстро получил широкое распространение в научных исследованиях, направленных на оценку КБП в различных медицинских организациях. Этот инструмент предоставляет возможность оценить восприятие персонала больниц на различные аспекты, влияющие на формирование безопасности пациентов, в частности, на поддержку руководства, открытость общения, на медицинские ошибки и отчеты об инцидентах и др. [9]. Агентство по исследованиям и качеству здравоохранения в 2004 году при Министерстве здравоохранения и социальных служб США (USA) разработало данный опросник. Со временем опросник был адаптирован для использования в амбулаторных медицинских учреждениях, домах престарелых и государственных аптеках. Это увеличило область его применения и в других типах медицинских организаций [9]. Среди доступных версий опросника можно найти переводы на французский, арабский, голландский и испанский языки, что расширяет его применение для оценки КБП в большем количестве стран. [52, 62, 69]. Это подтверждает его популярность при изучении КБП среди больниц.

Опросник для больниц включает 42 вопроса, сгруппированных по 12 ключевым аспектам, которые оцениваются как подшкалы. Эти аспекты охватывают такие важные области, как «обратная связь об ошибках», «открытость коммуникации», «укомплектованность персоналом» и «поддержка управления для обеспечения безопасности пациентов». При проведении анкетирования также можем проанализировать «организационное обучение», «ожидания руководителей», «командная работа» между сотрудниками внутри отделений. Узнать «частоту сообщений об инцидентах», поданных работниками больниц и их «общее восприятие безопасности» своего рабочего места [61]. Помимо 42 основных вопросов, респондентам также предлагалось оценить уровень безопасности пациентов в их отделении или на рабочем месте в целом. Дополнительно участники должны были указать минимальные демографические данные о себе, что помогает более точно интерпретировать результаты. В опросе используется 5-балльная шкала Лайкерта (от 1 до 5, где 1 означает «категорически не согласен» и 5 означает «полностью согласен»). Результаты по каждому из аспектов используются для определения сильных и слабых сторон больницы. Для каждого показателя рассчитывались частота и процент положительных ответов, которые определялись как отношение общего числа положительных ответов к общему количеству ответов (общее количество положительных ответов/общее количество респондентов по каждому пункту) × 100%). Сочетание ответов («полностью согласен», или «согласен», или «всегда и большую часть времени») с результатом

около 75% и выше указывает на позитивные области, которые считаются сильными. Однако области, набравшие 50% или менее, были отмечены как нуждающиеся в улучшении [61]. Таким образом, опросник позволяет всесторонне оценить текущий уровень КБП в различных организациях здравоохранения.

2. Опросник отношения к безопасности (Safety Attitudes Questionnaire, SAQ).

В Техасском университете (США) группа исследователей во главе *Sexton J.B.,* для оценки различных аспектов КБП в больницах разработали в 2006 году "опросник отношения к безопасности" (SAQ) [16]. Преимуществом SAQ является его универсальность, позволяющая использовать его в различных медицинских учреждениях, при этом полная версия включает 60 вопросов, из которых 30 вопросов стандартны для всех областей. Опрос использует пятибалльную шкалу Лайкерта, от «полностью согласен» до «категорически не согласен», и включает в себя 30 стандартных пунктов, с возможностью добавления 6 дополнительных вопросов, из которых 3 касаются демографических данных. Многие страны, в которых говорят на английском, немецком, шведском, голландском, норвежском, арабском и китайском языках, могут использовать сокращённую версию опросника для изучения климата безопасности [16].

3. Климат безопасности пациентов в организациях здравоохранения (Patient Safety Climate in Healthcare Organizations, PSCHO)

На основе Стэнфордского инструмента безопасности в 2007 году был создан PSCHO, как указывают *Singer S. и его коллеги* [59]. Это первый инструмент, позволяющий изучить компоненты безопасности в корпорациях за пределами больничных организаций. Всего опросник содержит 38 пунктов [59]. Оценка ответов по шкале Лайкерта, позволяет количественно измерить мнения, установки или восприятия респондентов с помощью упорядоченных градаций согласия или несогласия с утверждениями. Результаты этого опросника, в частности касающиеся руководства и клинического персонала, могут быть применены ко многим организациям здравоохранения. Для сравнения эффективности работы различных типов больничных отделений может быть использован PSCHO, который успешно прошел психометрические испытания [18]. Для использования на нескольких языках была адаптирована [74] и изменена по объему более ранняя версия этого инструмента [43].

4. Шотландский опросник по безопасности в больницах (Scottish Hospital Safety Questionnaire, SHSQ) [4]

SHSQ был разработан для клинического персонала Национальной службы здравоохранения Шотландии и направлен на оценку безопасности и климата как для пациентов, так и для работников [4]. Анкета состоит из 44 пунктов, оценивающих состояние больниц, 10 аспектов, касающихся поведения работников в области безопасности, и 2 вопросов о сообщённых травмах. Кроме того, в «Шотландский опросник по безопасности в больницах» включены 7 пунктов для сбора демографических данных участников исследования [4].

5. Модифицированный Стэнфордский инструмент -2006 (Modified Stanford Instrument – 2006, MSI-2006).

Канадский опросник MSI-2006 «Культура безопасности пациентов в организациях здравоохранения» [71] был создан для оценки восприятия сотрудниками КБП в Йоркском университете. Опросник MSI-2006, состоящий из 27 пунктов, предназначен для измерения четырех важных аспектов КБП. К ним относятся поддержка безопасности со стороны высшего руководства, степень вовлеченности руководящего состава в обеспечение безопасности, субъективное восприятие уровня безопасности сотрудниками, а также влияние «чувства стыда» и последствия, связанные с отчетностью об инцидентах. Адаптированный инструмент MSI-2006, представил возможность более глубже оценить восприятие безопасности среди различных категорий больничного персонала, включая врачей, технических специалистов, медсестер, управленцев, а также работников, взаимодействующих с пациентами и не оказывающих уход за ними [71]. Для широкого круга больничных учреждений с помощью опросника MSI-2006 можно не только получить актуальные и точные данные, но и отслеживать их в долгосрочной перспективе. Улучшения безопасности пациентов и управление качеством медицинской помощи возможно путем наблюдения за изменениями и выявления важных тенденций, полученных данным опросником [71].

6. Австрийский опросник климата безопасности пациентов (Austrian Patient Safety Climate Inventory, A-PaSKI).

Австрийский опросник климата безопасности пациентов (A-PaSKI) представляет собой адаптированную и расширенную немецкую версию HSOPSC, прошедшую психометрическую проверку в Швейцарии [26]. Опросник охватывает все основные факторы HSOPSC и включает два дополнительных компонента с девятью новыми пунктами. На уровне подразделений оценивались такие аспекты, как действия непосредственного руководителя, обеспечивающие безопасность, командная работа, открытость в общения, информирование об ошибках, поддержка руководства и передача обязанностей при переводе пациентов между отделениями. В самой организации анализировали поддержку безопасности пациентов со стороны руководства и взаимодействие между подразделениями. Также учитывали частоту сообщений об инцидентах как показатель эффективности. Все вопросы оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта или по частоте происшествий. В исследовании были учтены демографические данные, из которых восемь параметров использовались для анализа, а также три переменные результата, количество отчетов об инцидентах, состояние безопасности пациентов и их воздействие на общую безопасность [26].

Измерения культуры безопасности пациентов

Шесть специализированных опросников было использовано в рассмотренных научных работах. В результате проведенного анализа исследований было установлено, что ключевыми факторами, существенно

влияющими на безопасность пациентов, являются знания о безопасности, командная работа, организационное и поведенческое обучение персонала, а также сообщения об ошибках. Восприятие безопасности пациентов во многом зависит от индивидуальных переменных, таких как возраст и стаж работы медицинского персонала, что в свою очередь влияло на обеспечение безопасности пациентов при уходе за ними. Поддержка руководства и условия труда, также были выявлены аспектами для улучшения в развитии культуры безопасности среди персонала больниц. Была выявлена корреляция между гендером и составом сотрудников и их восприятием КБП, что указывает на влияние данных факторов на отношение к соблюдению норм и стандартов в организации. Анализируемые исследования выделяются тем, что они фокусируются на соответствующих переменных культуры безопасности в различных больницах, расположенных в разных географических регионах. Тем не менее, были выявлены многочисленные стандартные элементы, характеризующие показатели КБП, а также определены ключевые факторы риска. [33, 48].

1. Командная работа

Высокий балл положительной командной работы в подразделениях указывает на наличие здоровых трудовых отношений и уважения между членами структурных подразделений [19]. Более того, вертикальная иерархия, горизонтальная иерархия и годы работы в отделениях влияли на уровень командной работы внутри подразделений. Уровень квалификации также влиял на командную работу внутри подразделений [22]. Однако сообщалось, что командная работа в разных подразделениях имела низкие положительные оценки [10]. Кроме того, отношение к коллегам из разных подразделений, а также действия менеджеров или супервайзеров и ожидания в отношении безопасности пациентов влияли на эффективность командной работы в разных структурных подразделениях [48, 50]. Медсестры, медицинские техники, а также административный персонал оценили работу своих непосредственных руководителей по обеспечению безопасности пациентов и командную работу внутри подразделений значительно выше, чем врачи. Врачи, в свою очередь, проявили более критический подход к руководителям по сравнению с представителями других профессиональных категорий. Поддержка со стороны руководства подразделения в вопросах обеспечения безопасности пациентов была оценена значительно лучше руководителями и административными работниками, чем медсестрами [25]. Согласно *Hamdan M., Saleem A.* (2013) [34], навыки и организационное обучение тесно связаны с командной работой в отделах. Однако поддержка со стороны руководства или супервайзеров существенно улучшает эту динамику. Коллеги, сотрудничающие и поддерживающие друг друга в выполнении обязанностей, проявляют взаимное уважение [34]. Таким образом, хотя командная работа влияет на безопасность пациентов как важный фактор, всегда есть возможность для ее улучшения [5].

Опросники HSOPSC и SAQ являются единственными, которые сосредоточены на аспекте командной работы. Среди исследований, в которых использовался SAQ, незначительные различия в восприятии КБП была замечена между больницами [21]. В то же время, сотрудники больниц продемонстрировали между собой существенную разницу в степени восприятия этой культуры [45]. По-разному оценивали безопасность руководители отделений и те, кто непосредственно занимался уходом за пациентами. Кроме того, отмечались различия в отношении руководства, командной работе и распознаванию стресса [21]. Командная работа, как в пределах отделений, так и между ними, связана с различными аспектами безопасности пациентов и является ключевым звеном в формировании КБП. Среди исследований, в которых использовался HSOPSC, были получены высокие баллы за командную работу внутри подразделений, особенно в развивающихся странах [13, 15, 19, 24, 48, 49]. Анализ результатов подтверждает, что в здравоохранении широко используются междисциплинарные команды, члены которых обладают специфическими навыками для выполнения различных задач. Эти команды совместно работают для достижения общих целей, связанных с безопасностью пациентов [23]. Используя общие ресурсы и активно взаимодействуя друг с другом, команды адаптируются к постоянно меняющимся условиям работы в здравоохранении. Обсервационные исследования показали, что клиническая эффективность команд зависит от их коммуникации, координации действий и способности проявлять эффективное лидерство [23]. Используя эту информацию, больницы могут разработать меры по улучшению командной работы на ранних этапах разработки программы КБП. Такие меры будут способствовать повышению группового среднего значения в отношении к безопасности. Также могут быть инициированы программы, ориентированные на конкретные группы сотрудников, для решения тех аспектов КБП, которые нуждаются в улучшении [38].

2. Организационное и поведенческое обучение

Организационное обучение также является критическим фактором, влияющим на безопасность пациентов. В большинстве проанализированных исследований были получены положительные результаты в отношении организационного обучения и непрерывного совершенствования [6, 9, 17, 30, 42, 54, 63, 67]. Устойчивое улучшение может быть обеспечено посредством внедрения ежедневных рабочих процедур и систематического учета инцидентов. Повышение безопасности пациентов также может быть достигнуто за счет совершенствования компетенций и знаний персонала на основе анализа случаев происшествий. Кроме того, младший персонал может получать ценный опыт в процессе совместной работы с более опытными коллегами [16]. Несмотря на положительное влияние организационного и поведенческого обучения, данные по частоте зарегистрированных инцидентов не показали положительных изменений во всех исследованиях, включенных в данный обзор. Следовательно, для предотвращения причинения вреда пациентам, процесс

обучения культуре безопасности следует усовершенствовать, заменив неформальные практики на формализованные методы [12]. Институт медицины (IOM) опубликовал важный отчет под названием «Ошибаться свойственно человеку» в 1999 году, в котором подчеркивается тревожный уровень медицинских ошибок и их влияние на безопасность пациентов в Соединенных Штатах [44]. В ответ на этот отчет Конгресс США в 2005 году принял Закон о безопасности и повышении качества лечения пациентов. Данный закон направлен на повышение безопасности пациентов и улучшение качества медицинской помощи посредством стимулирования добровольного сообщения и анализа медицинских ошибок, промахов и небезопасных условий, без риска возникновения юридической ответственности. В рамках данного закона были инициированы создание учреждений, ответственных за безопасность пациентов в медицинских организациях. Кроме того, для повышения уровня медицинского обслуживания и предотвращения нежелательных явлений медицинским работникам была предоставлена возможность сообщать об ошибках через конфиденциальную платформу. Разбор этих инцидентов позволил специалистам извлекать уроки и не повторять подобных ошибок в будущем.[16].

В исследовании *Moosavi S. и др.* (2023) [47] отмечают, что менеджеры здравоохранения должны обеспечить основу для улучшения КБП и снижения нежелательных явлений с помощью таких методов, как поощрение за добровольное сообщение о нежелательных явлениях, а также проведение курсов подготовки медсестер [47].

Больше половины участников (52%) в двадцати трех исследованиях, рассмотренных в этом обзоре, отметили, что данные факторы являются значимыми компонентами процессов организационного обучения и непрерывного совершенствования в этих больницах. Поддержания безопасности пациентов в данных организациях осуществляется путем обмена информацией, где эти процессы проводятся. Формальное и неформальное обучения в системах здравоохранения осуществляют сложную и взаимозависимую деятельность, что следует учитывать для повышения эффективности КБП [16].

3. Отчеты об инцидентах и осведомленность о безопасности пациентов

Двумя параметрами, получившими низкие положительные оценки, были некарательные реакции на ошибки и частота сообщений об инцидентах [27, 55]. Это связано с тем, что значительная часть респондентов указала на отсутствие сообщений об инцидентах своим руководителям или менеджерам. Среди возможных причин такого поведения можно выделить страх сотрудников перед дисциплинарными мерами за допущенные ошибки, а также опасение показаться некомпетентными в глазах руководства [20]. Такая культура может привести к тому, что персонал будет скрывать проблемы, которые впоследствии могут повлиять на эффективность безопасности пациентов. В исследовании *Abdelaliem S. и др.* (2022) [1] показали, что уровень восприятия КБП среди медицинского персонала был высоким, со средним значением (159,9 ± 7,86). Однако в течение года наибольший процент участников (74,66%) не сообщал о случаях нарушений безопасности пациентов. Целенаправленное формирование культуры безопасности осуществляется посредством повышения и длительного поддержания высокого уровня профессиональных навыков, глубоких знаний и ответственного отношения медицинских сестер к вопросам безопасности пациентов. Эта культура должна быть тщательно адаптирована к особенностям конкретного отделения, учитывать специфику рабочих процессов и соответствовать профессиональным компетенциям медицинских сестер [1, 16].

Исследование, проведенное в Саудовской Аравии, выявило, что одним из положительно оцениваемых аспектов является наличие обратной связи и информирование об ошибках [11]. В то же время факторами, требующими улучшений, были указаны некарательные меры реагирования на сообщения об ошибках и достаточная укомплектованность персонала. Согласно опросу, общее восприятие безопасности пациентов составило 59,9%, а частота сообщений об инцидентах достигла 68,8% [11]. В другом исследовании, проведенном в Шотландии *Agnew C. и соавторами* (2013) [4], показывают возможную взаимосвязь между уровнем восприятия безопасности и готовностью персонала сообщать о медицинских ошибках. В Иордании [41], касательно старших медсестер, была установлена положительная корреляция между некарательными реакциями на медицинские ошибки и увеличением частоты сообщений об инцидентах. Это привело к снижению числа нежелательных явлений, связанных с безопасностью пациентов, и уменьшению риска жалоб со стороны пациентов. Восприятие безопасности старшими медсестрами возросло с 51,5% до 60,6% после завершения обучения, а частота сообщений об инцидентах увеличилась на 10% после прохождения образовательного тренинга [3, 41].

Среди менеджеров в США и медицинского персонала в Китае было отмечено положительное восприятие безопасности пациентов. По сравнению с другими сотрудниками больниц, эти категории продемонстрировали более высокий уровень восприятия безопасности пациентов в обеих странах. Однако, как показывают исследования, сотрудники Китая были более подвержены, испытывать чувство страха, по сравнению с медицинскими работниками в США [73, 74].

Сокращение частоты инцидентов, потенциально или реально негативно действующие на здоровье пациентов, становится целью создания КБП в медицинских организациях [17, 27, 40, 42]. Для выявления причин сбоев в работе медицинских организациях крайне важна эффективная отчетность о происшествиях, связанных с безопасностью. Анализ показывает необходимость внедрения более действенных систем отчетности об инцидентах. Отчетность предоставляет соответствующую информацию о частоте инцидентов. Эти нежелательные явления могут существенно негативно

повлиять на общую безопасность пациентов. Мероприятия, проведенные после таких инцидентов, помогут предотвратить их повторения и улучшить развитие культуры безопасности среди медицинских работников [17, 27, 40, 42].

Культура обвинения была установлена в 23 исследованиях, что составило 42% от общего числа проанализированных случаев. В этих исследованиях были отмечены карательные меры за допущенные сбои в работе. Применение карательных мер за медицинские ошибки сформировало культуру, которая затрудняет персоналу иметь возможность сообщать о происшествиях и инцидентах, связанных с безопасностью пациентов [37]. Такая атмосфера ограничивала больницы в их способности выявлять причины ошибок и, соответственно, извлекать уроки из ранее допущенных ошибок [46]. В условиях устойчивой культуры безопасности сотрудники способны своевременно выявлять потенциальные факторы риска и оперативно распознавать ошибки, уделяя особое внимание защите пациентов [29]. Медицинские ошибки зачастую возникают в результате множества непреднамеренных факторов. Применение наказания считается обоснованным в отношении тех, кто систематически допускает серьезные ошибки или игнорирует установленные стандарты и правила безопасности. Для обеспечения высокого уровня качества ухода за пациентами медицинские организации должны поддерживать культуру подотчетности [29].

В исследовании *Zaheer S. и соавторов* (2015), проведенном в Канаде, ключевую роль в вопросах безопасности пациентов играла поддержка со стороны непосредственного руководства и высшего управленческого звена [71]. Авторы отмечают, что в больнице была внедрена специализированная платформа, направленная на упрощение процесса отчетности, что способствовало повышению уровня обучения персонала и совершенствованию процедур подачи отчетов об инцидентах. Среди непосредственных руководителей и высшего руководства была зафиксирована отчетность по инцидентам на уровне 11% и 12% соответственно [71]. Эти результаты свидетельствуют о том, что больницы должны обеспечить, чтобы весь персонал был осведомлен о системах отчетности своей организации и вносил свой вклад в них. Упрощение системы отчетности должно способствовать улучшению стратегий, усилению приверженности персонала и повышению общей эффективности КБП в медицинских организациях [16].

4. Гендерные и демографические характеристики.

КБП является сложным многомерным понятием, требующим детального анализа для выявления ее ключевых элементов. Оценка восприятия КБП обычно осуществляется посредством специализированных инструментов [31, 51]. Исследования показали, что восприятие КБП зависит от таких факторов, как пол участников. Пол оказался важным элементом, влияющим на то, как сотрудники оценивают безопасность в больницах. Эти результаты подчеркивают, что социальные и демографические различия играют значительную роль в восприятии безопасности пациентов среди медсестер [2]. Ученые также определили взаимосвязь между восприятием климата безопасности медсестер женщин и медсестер мужчин [16].

Восприятие безопасности медсёстрами может зависеть от множества различных характеристик, связанных с их опытом и условиями работы, возрастом и полом, вербальными и невербальными формами коммуникации, образования [28, 39]. Исследование показало, что женщины проявляют более высокий уровень ответственности и внимания к мерам безопасности и предотвращению рисков для пациентов. К тому же, более опытные и зрелые медсёстры лучше понимают важность мер безопасности, больше ценят их и внимательнее относятся к этим аспектам в своей работе [71]. Хотя большинство медсестёр имеют хорошее академическое образование, это не стало определяющим фактором в том, как они оценивают меры безопасности пациентов. Возможно восприятие культуры безопасности зависит от других факторов, таких как профессиональный опыт, рабочие условия или личные качества, а не только от уровня формального образования [2]. Однако образование, как отметили *Hamdan M. и др. (*2013) [34], как правило, является одним из наиболее важных аспектов оказания медицинской помощи пациентам во всем мире.

В исследовании, проведенном *Elsous A. и др.* (2017) [28], была проанализирована оценка медсестрами КБП, а также рассмотрено влияние таких факторов, как возраст, профессиональный статус, продолжительность рабочего времени и опыт. На эти показатели существенное воздействие оказали уровень удовлетворенности работой и восприятие руководством аспектов КБП. Врачи демонстрировали менее позитивное восприятие аспектов безопасности пациентов по сравнению с медсестрами-менеджерами. Более того, с увеличением профессионального стажа позитивное отношение усиливалось. Продолжительность рабочей смены, а также возраст медсестер оказались значимыми факторами, влияющими на восприятие безопасности пациентов. Медсёстры старше 35 лет с регулярным графиком работы лучше осознают важность мер безопасности или более тщательно соблюдают их. Работа в нормальных пределах часов, вероятно, способствует их вниманию к деталям и снижению усталости, что положительно влияет на восприятие безопасности [28]. Исследование также указало, что как медсёстры, так и врачи одинаково воспринимали и относились к вопросам безопасности пациентов [28]. Аналогичные результаты были получены в исследовании индийских ученых под руководством *S. Rana*, где социально-демографические переменные, включая пол, возраст, должность и стаж работы медицинского персонала, не оказали существенного влияния на восприятие КБП [56].

5. Влияние опыта работы на безопасность пациентов.

Результаты показали, что соответствующий профессиональный опыт был тесно связан с восприятием медсестрами КБП. Более того, опыт

работы также оказывал влияние на восприятие качества предоставляемой медицинской помощи [34]. Кроме того, было установлено, что более опытные медицинские работники лучше осознавали потребности пациентов в уходе по сравнению с менее опытными коллегами [71]. Были проанализированы данные 67 американских клиник, и результаты показали, что низкий уровень безопасности в больницах (например, плохая организация, недостаточная профилактика ошибок и рисков) напрямую влияет на ухудшение состояния пациентов, что приводит к необходимости их повторной госпитализации [16]. В исследовании *Fuseini A.-K. и др.* (2023) [30] большинство медицинских сестер (53,6%) имели более 13 лет профессионального опыта работы в данном медицинской организации. Таким образом, они отметили, что большинство респондентов имели достаточный профессиональный опыт работы медсестрами, были экспертами в своем деле и хорошо знали организацию, в которой работали. Они определили, что опыт специалистов и знание своей организации положительно влияют на КБП [30].

В исследовании, где проводилась оценка КБП в одной из Арабских стран, *Aboshaiqah A. и соавторов* (2013) рассматривали влияние языка общения между пациентами и медсестрами на эту культуру [2]. Медсестры, говорящие на языке страны, демонстрировали более низкое восприятие культуры безопасности по сравнению с теми, кто не владеет этим языком. Возможные объяснения этого феномена включают их профессиональная подготовка, культурные и социальные факторы, которые могут играть роль, влияя на то, как различные группы медсестёр оценивают важность безопасности пациентов. Медсестры, не говорящие на арабском языке, могут быть более внимательны и осторожны в своей работе, так как для них процесс общения с пациентами может быть сложнее, что требует дополнительных усилий для поддержания качественного уровня безопасности. Более положительное отношение к культуре безопасности показали медсестры дневных смен по сравнению с их коллегами, занятыми в ночных или сменных графиках работы [2]. Данное явление можно объяснить тем, что медсестры дневных смен имели больше возможностей проводить время с пациентами, активно участвуя в их уходе, что способствовало улучшению показателей восприятия культуры безопасности [2]. Кроме того, они находились в более тесном контакте с руководителями и были более осведомлены о ключевых аспектах системы безопасности пациентов [2]. Следовательно, можно сделать вывод, что опыт работы, наряду с возможностями для профессионального обмена информацией, оказывал значительное влияние на понимание этой культуры в больницах.

6. Резерв кадрового состава клиник.

В нашем обзоре, также мы можем выделить влияние состава персонала на общую картину культуры безопасности в целом. В исследовании, проведенном в Шотландии *Agnew C. и соавторами* (2013) [4], было проанализировано, как поведение медицинского персонала в области безопасности связано с заявленными мерами по предотвращению травм у пациентов и медицинских работников. Авторы выявили значительную связь на уровне больницы между общими показателями безопасности пациентов и показателями травматизма пациентов и персонала [4]. Нехватка квалифицированного персонала является проблемой для больницы во многих странах. Исследование *Jabarkhil A. и др.* (2021) показало, что 66% респондентов работали более 40 часов в неделю. Непрерывная работа вызывает у сотрудников усталость, увеличивая вероятность медицинских ошибок и побочных эффектов для безопасности пациентов [36]. Таким образом, уровень укомплектованности больницы персоналом в сочетании с управленческой поддержкой безопасности пациентов также влиял на восприятие безопасности пациентов в исследуемых учреждениях [4]. Подводя итог, проблема дефицита медицинского персонала была отмечена в 26 исследованиях. В половине обследованных больниц сотрудники указывали на чрезмерную нагрузку и ощущение перегруженности своими повседневными обязанностями [7, 36, 48, 49, 57, 58, 64, 68, 70–72]. Это, в свою очередь, сказывается на восприятии КБП среди медицинских работников, поскольку перегрузка может отрицательно сказаться на внимании сотрудников во время работы. Руководству необходимо стремится постоянно заботится о кадровом составе своих клиник [13, 65].

Выводы:

В обзоре проанализировано восприятие КБП в условиях медицинских организаций, определены доступные инструменты и выявлены наиболее важные факторы, которые оказывают влияние на КБП. Были изучены исследования, проведенные в разных странах, специфические характеристики систем управления здравоохранением в этих странах сильно различаются.

Были выявлены шесть основных инструментов, которые использовались для оценки КБП в условиях больниц. Первый инструмент «Больничный опросник культуры безопасности пациентов» (HSOPSC) использовался в исследованиях чаще других. В четырех исследованиях применяли опросник по отношению к безопасности (SAQ), а в других трех опрос проводился по анкете «Климат безопасности пациентов в организациях здравоохранения» (PSCHO). Шотландский опросник по безопасности больниц (SHSQ), модифицированный Стэнфордский инструмент-2006 (MSI-2006) и Австрийский опросник климата безопасности пациентов (A-PaSKI) - каждый из них был применен только в одном исследовании. Эти инструменты служат важным средством для измерения и анализа восприятия безопасности, выявления проблемных зон и разработки стратегий по улучшению. Каждый из них предлагает различные подходы к оценке, что позволяет медицинским учреждениям адаптировать их в зависимости от конкретных потребностей и контекста. Однако важно учитывать, что эффективность инструментов может варьироваться в зависимости от особенностей организации, культурных и языковых факторов.

Обзор показывает, что именно такие факторы, как совместная работа, а также образовательные программы, направленные на улучшение организационных и поведенческих аспектов, играют

центральную роль в создании и поддержании КБП. Помимо этого, важную роль играют такие аспекты, как сообщения об ошибках, осведомленность о стандартах безопасности, а также гендерные и демографические данные. Дополнительно следует учитывать опыт работы и численность персонала являются критически важными для поддержания и улучшения КБП, так как они напрямую влияют на способность медицинских работников предотвращать риски и эффективно управлять безопасностью в больницах. В будущем необходимо проводить более детальный анализ факторов, влияющих на КБП. Это может включать изучение различных аспектов работы медицинских организаций, таких как обучение персонала, методы коммуникации, организационная структура и другие параметры, которые могут влиять на безопасность. Это позволит своевременно выявлять изменения и адаптировать подходы для поддержания высокого уровня безопасности в медицинских организациях.

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов.*

Вклад авторов: *Авторы имели равноценный вклад при написании данной статьи.*

Финансирование не заявлено. *Авторы подтверждают, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании.*

Литература:

1. *Abdelaliem S.M.F., Alsenany S.A.* Factors Affecting Patient Safety Culture from Nurses' Perspectives for Sustainable Nursing Practice. Healthcare. 2022. № 10 (10). P.1889.

2. *Aboshaiqah A., Baker O.* Assessment of Nurses' Perceptions of Patient Safety Culture in a Saudi Arabia Hospital. Journal of nursing care quality. 2013. № 3 (28). P. 272-280.

3. *Abu A.I., Rub R.F., Abu Alhijaa E.H.* The impact of educational interventions on enhancing perceptions of patient safety culture among Jordanian senior nurses. Nursing Forum. 2014. № 2 (49). P.139–150.

4. *Agnew C., Flin R., Mearns K.* Patient safety climate and worker safety behaviours in acute hospitals in Scotland. Journal of Safety Research. 2013. (45). P.95–101.

5. *Ali H., Ibrahem S. Z., Al Mudaf B., Al Fadalah T., Jamal D., El-Jardali F.* Baseline assessment of patient safety culture in public hospitals in Kuwait. BMC Health Services Research. 2018. № 1 (18). P.158.

6. *Al-Mandhari A., Al-Zakwani I., Al-Kindi M., Tawilah J., Dorvlo A. S., Al-Adawi S.* Patient safety culture assessment in Oman. Oman Medical Journal. 2014. № 4 (29). P. 264–270.

7. *Al-Mugheed K., Bayraktar N., Al-Bsheish M., AlSyouf A., Jarrar M. T., AlBaker W., Aldhmadi B. K.* Patient Safety Attitudes among Doctors and Nurses: Associations with Workload, Adverse Events, Experience. Healthcare (Basel, Switzerland). 2022. № 4 (10). P. 631.

8. *Alrasheadi B., Alamri M. S., Aljohani K. A., Al-Dossary R. et al.* Nurses' Perception of Safety Culture in Medical−Surgical Units in Hospitals in Saudi Arabia. Medicina. 2022. № 7 (58). P. 897.

9. *Alshammari F., Pasayan E., Alboliteeh M., Alshammari M., Susanto H. et al.* A survey of hospital healthcare professionals' perceptions toward patient safety culture in Saudi Arabia. International Journal of Africa Nursing Sciences. 2019. (11). P.100149.

10. *Alsofyani R., Alraqi A., Desouky D. E.-S.* Assessment of Patient Safety Culture in Tertiary Health Care Settings in Taif City, Saudi Arabia. World Family Medicine Journal / Middle East Journal of Family Medicine. 2019. № 9 (17). P. 4–11.

11. *Alswat K., Abdalla R.A., Titi M.A., Bakash M. et al.* Improving patient safety culture in Saudi Arabia (2012-2015): trending, improvement and benchmarking. BMC health services research. 2017. № 1 (17). P. 1-14.

12. *Amaral C., Sequeira C., Albacar-Riobóo N., Coelho J., Pinho L.G., Ferré-Grau C.* Patient Safety Training Programs for Health Care Professionals: A Scoping Review. Journal of Patient Safety. 2023. № 1 (19). P. 48-58.

13. *Amarapathy M., Sridharan S., Perera R, Handa Y.* Factors Affecting Patient Safety Culture In A Tertiary Care Hospital In Sri Lanka. International Journal of Scientific & Technology Research. 2013. (2). P. 173-180

14. *Ammouri A. A., Tailakh A. K., Muliira J. K., Geethakrishnan R., Al Kindi S. N.* Patient safety culture among nurses. International Nursing Review. 2015. № 1 (62). P.102–110.

15. *Aouicha W., Tlili M. A., Sahli J., Dhiab M. B., Chelbi S., Mtiraoui A. et al.* Exploring patient safety culture in emergency departments: A Tunisian perspective. International Emergency Nursing. 2021. (54). P. 100941.

16. *Azyabi A., Karwowski W., Davahli M. R.* Assessing Patient Safety Culture in Hospital Settings. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021. № 5 (18). P. 2466.

17. *Bahrami M., Montazeralfaraj R., Chalak M., Dehghani T.A., Ahmadi T.G., Entezarian A.*S. Patient safety culture challenges: Survey results of Iranian educational hospitals. Middle East Journal of Scientific Research. 2013. № 5 (14). P. 641–649.

18. *Benzer J. K., Meterko M., Singer S. J.* The patient safety climate in healthcare organizations (PSCHO) survey: Short-form development. Journal of evaluation in clinical practice. 2017. № 4 (23). P. 853–859.

19. *Boughaba A., Aberkane S., Fourar Y. O., Djebabra M.* Study of safety culture in healthcare institutions: case of an Algerian hospital. International Journal of Health Care Quality Assurance. 2019. № 7 (32). P.1081–1097.

20. *Brborovic H., Sklebar I., Brborovic O., Brumen V., Mustajbegovic J., Bajic Z., Komericki M., Babic N.* Development of a Croatian version of the US Hospital Survey on Patient Safety Culture questionnaire: dimensionality and psychometric properties. Postgraduate Medical Journal. 2014. № 1061 (90). P.125–132.

21. *Chakravarty A., Sahu A., Biswas M., Chatterjee K., Rath S.* A study of assessment of patient safety climate in tertiary care hospitals. Medical Journal, Armed Forces India. 2015. № 2 (71). P.152–157.

22. *Cho S.M., Choi J.* Patient Safety Culture Associated With Patient Safety Competencies Among Registered Nurses. Journal of Nursing Scholarship: An Official Publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing. 2018. № 5 (50). P.549–557.

23. *Danielsson M., Nilsen P., Rutberg H., Arestedt K.* A National Study of Patient Safety Culture in Hospitals in Sweden. Journal of Patient Safety. 2019. № 4 (15). P.328–333.

24. *Davoodi R., Shabestari M. M., Takbiri A., Soltanifar A., Sabouri G., Rahmani S., Moghiman T.* Patient Safety Culture Based on Medical Staff Attitudes in Khorasan Razavi Hospitals, Northeastern Iran. Iranian Journal of Public Health. 2013. № 11 (42). P.1292–1298.

25. *Draganovic S., Offermanns G.* Patient safety culture in Austria and recommendations of evidence-based instruments for improving patient safety. PloS One. 2022. № 10 (17). P.e0274805.

26. *Draganovic S., Offermanns G.* Development of the German version of the patient safety climate inventory to the Austrian context. BMJ Open. 2022. №2 (12). P.e049270.

27. *El-Jardali F., Sheikh F., Garcia N. A., Jamal D., Abdo A.* Patient safety culture in a large teaching hospital in Riyadh: baseline assessment, comparative analysis and opportunities for improvement. BMC Health Services Research. 2014. № 1 (14). P. 1-22.

28. *Elsous A., Akbari Sari A., AlJeesh Y., Radwan M.* Nursing perceptions of patient safety climate in the Gaza Strip, Palestine // International Nursing Review. 2017. №3 (64). P. 446–454.

29. *Fujita S., Seto K., Ito S., Wu Y., Huang C.C., Hasegawa T.* The characteristics of patient safety culture in Japan, Taiwan and the United States. BMC Health Services Research. 2013. № 1 (13). P. 1-10

30. *Fuseini A.-K., Teixeira da Costa E.I., Matos F.A., Merino-Godoy M.D., Nave F.* Patient-Safety Culture among Emergency and Critical Care Nurses in a Maternal and Child Department. Healthcare. 2023. № 20 (11). P.2770.

31. *Gheed A., Bowie P., Morrison J.* Assessing safety climate in acute hospital settings: a systematic review of the adequacy of the psychometric properties of survey measurement tools. BMC Health Services Research. 2018. № 1 (18). P. 1-14

32. *Ghobashi M., El-Ragehy H.A.G., Mosleh H., Al-Doseri F.A.* Assessment of Patient Safety Culture in Primary Health Care Settings in Kuwait. Epidemiology Biostatistics and Public Health. 2014. №. 3. (11). P. e9101-1.

33. *Güneş U., Gurlek Kisacik O., Sonmez M.* A survey of the patient safety culture of hospital nurses in Turkey. Collegian. 2015. № 2 (23). P. 225-232

34. *Hamdan M., Saleem A.A.* Assessment of patient safety culture in Palestinian public hospitals // International Journal for Quality in Health Care: Journal of the International Society for Quality in Health Care. 2013. № 2 (25). P. 167–175.

35. *Hodkinson A., Tyler N., Ashcroft D.M., Keers R.N., Khan K. et al.* Preventable medication harm across health care settings: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine. 2020. № 1 (18). P. 1-13.

36. *Jabarkhil A. Q., Tabatabaee S.S., Jamali J., Moghri J.* Assessment of Patient Safety Culture Among Doctors, Nurses, and Midwives in a Public Hospital in Afghanistan. Risk Management and Healthcare Policy. 2021. (14). P.1211–1217.

37. *Jafree S.R., Zakar R., Zakar M.Z., Fischer F.* Assessing the patient safety culture and ward error reporting in public sector hospitals of Pakistan. Safety in Health. 2017. № 1 (3). P. 10.

38. *Jeong H.-J., Lee W.C., Liao H.H., Chu F.Y., Chen T.J., Wang P.C.* The Hospital Patient Safety Culture Survey: Reform of Analysis and Visualization Methods. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019. № 19 (16). P.3624.

39. *Kakemam E., Albelbeisi A.H., Davoodabadi S., Ghafari M., Dehghandar Z., Raeissi P.* Patient safety culture in Iranian teaching hospitals: baseline assessment, opportunities for improvement and benchmarking. BMC Health Services Research. 2022. № 1 (22). P.403.

40. *Kariapper R.K., Issadeen S., Issadeen A.* Factors Affecting Patient Safety Culture in Selected Base Hospitals inthe Regional Director of Health Services Division Kalmunai- Sri Lanka. Journal of Dental and Medical Sciences. (2019. 18 (10). P. 22-27

41. *Khater W.A., Akhu-Zaheya L.M., Al-Mahasneh S.I., Khater R.* Nurses' perceptions of patient safety culture in Jordanian hospitals. International Nursing Review. 2015. № 1 (62). P.82–91.

42. *Kiaei M. Z., Ziaee A., Mohebbifar R., Khoshtarkib H., Ghanati E., Ahmadzadeh A., Teymoori S., Khosravizadeh O., Zieaeeha M.* Patient safety culture in teaching hospitals in Iran: assessment by the hospital survey on patient safety culture (HSOPSC). Health Management & Information Science. 2016. № 2 (3). P.51–56.

43. *Kim S.Y., Cho M.-K.* Factors Affecting Nursing Surveillance Activity among Clinical Nurses. Healthcare (Basel, Switzerland). 2023. № 9 (11). P.1273.

44. *Kohn L.T., Corrigan J.M, Donaldson M.S.* To Err is Human: Building a Safer Health System. Washington (DC): National Academies Press (US), 2000. P. 312

45. *Kristensen S., Badsberg J.H., Rischel V., Anhøj J., Mainz J., Bartels P.* The patient safety climate in Danish hospital units. Danish Medical Journal. 2015. № 11 (62). P. A5153.

46. *Krupa S., Friganovic A., Rezic S., Civka K., Kurtovic B., Rotim C.* Croatian Use of The Hospital Survey on Patient Safety Culture: A Psychometric Validation in A Sample of Croatian Nurses. Croatian nursing journal. 2022. № 2 (5). P.129–142.

47. *Moosavi S., Nafouri N., Vanhaecht K., Euwema M.* The relationship between patient safety culture and adverse events in Iranian hospitals: a survey among 360 nurses. Patient Safety in Surgery. 2023. № 1 (17). P.20.

48. *Moussavi F., Moghri J., Gholizadeh Y., Karami A., Najjari S., Mehmandust R. et al.* Assessment of patient safety culture among personnel in the hospitals associated with Islamic Azad University in Tehran in 2013. Electronic Physician. 2013. № 3 (5). P.664–671.

49. *Nie Y., Mao X., Cui H., He S., Li J., Zhang M.* Hospital survey on patient safety culture in China. BMC Health Services Research. 2013. № 1 (13). P. 1-11.

50. *Olsen E.* Influence from organisational factors on patient safety and safety behaviour among nurses and hospital staff. International Journal of Organizational Analysis. 2017. (26).

51. *Olsen E., Leonardsen A.-P.L.* Use of the Hospital Survey of Patient Safety Culture in Norwegian Hospitals: A Systematic Review. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021. № 12 (18). P. 6518.

52. *Palmieri P.A., Leyva-Moral J.M., Camacho-Rodriguez D.E., et al.* Hospital survey on patient safety culture (HSOPSC): a multi-method approach for target-language instrument translation, adaptation, and validation

to improve the equivalence of meaning for cross-cultural research. BMC Nursing. 2020. № 1 (19). P. 1-13.

53. *Panagioti M., Khan K., Keers R.N., Abuzour A., Phipps D., Kontopantelis E., et al.* Prevalence, severity, and nature of preventable patient harm across medical care settings: systematic review and meta-analysis. BMJ (Clinical research ed.). 2019. (366). P.l4185.

54. *Rajalatchumi A., Ravikumar T.S, Muruganandham K., Thulasingam M., et al.* Perception of Patient Safety Culture among Health-care Providers in a Tertiary Care Hospital, South India. Journal of Natural Science, Biology, and Medicine. 2018. № 1 (9). P.14–18.

55. *Ramos R.R., Calidgid P.P.* Patient safety culture among nurses at a tertiary government hospital in the Philippines. Applied Nursing Research. 2018. (44). P.67–75.

56. *Rana S., Tyagi P.* Patient safety climate in accredited hospitals// Journal of Management Research and Analysis (JMRA) March 2019.V 6 № 1(1). P. 167-174.

57. *Robida A.* Hospital Survey on Patient Safety Culture in Slovenia: a psychometric evaluation // International Journal for Quality in Health Care: Journal of the International Society for Quality in Health Care. 2013. № 4 (25). P.469–475.

58. *Saleh A.M., Darawad M.W., Al-Hussami M.* The perception of hospital safety culture and selected outcomes among nurses: An exploratory study // Nursing & Health Sciences. 2015. № 3 (17). P.339–346.

59. *Santos W., Hutchinson A., Rader T., Graham I., Watkins V, Candido L., Greenough M., Squires J.* Insights from using an outcomes measurement properties search filter and conducting citation searches to locate psychometric articles of tools used to measure context attributes. BMC research notes. 2023. № 1 (16). P.34.

60. *Slawomirski L., Klazinga N.* The economics of patient safety: From analysis to action // OECD Health Working Papers. 2022. P. 145.

61. *Song M. O., Yun S. Y., Jang A.* Patient safety error reporting program for future undergraduate nursing education: A scoping review protocol // PLOS ONE. 2022. № 8 (17). P.e0273737.

62. *Sorra J., Famolaro T., Yount N.* Transitioning to the SOPS™ Hospital Survey Version 2.0: What's Different and What To Expect, Part I: Main Report// MD: Agency for Healthcare Research and Quality; September 2019. AHRQ Publication No. 19-0076-1-EF

63. T*avares A., Moura E., Avelino F., Lopes V., Nogueira L.* Patient safety culture from the perspective of the nursing team. Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste. 2018. (19). P.e3152.

64. *Tlili M. A., Aouicha W., Sahli J., Zedini C., Dhiab M., Chelbi S.,et al.* A baseline assessment of patient safety culture and its associated factors from the perspective of critical care nurses: Results from 10 hospitals. Australian Critical Care: Official Journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses. 2021. № 4 (34). P.363–369.

65. *Top M., Tekingündüz S.* Patient Safety Culture in a Turkish Public Hospital: A Study of Nurses' Perceptions About Patient Safety. Systemic Practice and Action Research. 2015. № 2 (28). P.87–110.

66. *Turunen H., Partanen P., Kvist T., Miettinen M., Vehviläinen-Julkunen K.* Patient safety culture in acute care: A web-based survey of nurse managers; and registered nurses; views in four Finnish hospitals. International Journal of Nursing Practice. 2013. № 6 (19). P.609-617.

67. *Vaismoradi M., Tella S., A. Logan P., et al.* Nurses' Adherence to Patient Safety Principles: A Systematic Review. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020. № 6 (17). P.2028.

68. *Vlayen A., Schrooten W., Wami W., Aerts M., et al.* Variability of patient safety culture in Belgian acute hospitals. Journal of Patient Safety. 2015. № 2 (11). P.110–121.

69. *Waterson P. Carman E. M., Manser T., & Hammer A.* Hospital Survey on Patient Safety Culture (HSPSC): a systematic review of the psychometric properties of 62 international studies. BMJ open. 2019. № 9 (9). P.e026896.

70. *Wu Y., Fujita S., Seto K., Ito S., Matsumoto K., Huang C. C., Hasegawa T.* The impact of nurse working hours on patient safety culture: a cross-national survey including Japan, the United States and Chinese Taiwan using the Hospital Survey on Patient Safety Culture. BMC health services research. 2013. № 1 (13). P. 1-7.

71. *Zaheer S., Ginsburg L., Chuang Y. T., Grace S. L.* Patient safety climate (PSC) perceptions of frontline staff in acute care hospitals: examining the role of ease of reporting, unit norms of openness, and participative leadership // Health Care Management Review. 2015. № 1 (40). P. 13–23.

72. *Zhao X., Liu W., Wang Y., Zhang L.* Survey and analysis of patient safety culture in a county hospital. Family Medicine and Community Health. 2017. № 4 (5). P. 299-310.

73. *Zhou P. Bundorf M. K., Gu J., He X., Xue, D.* Survey on patient safety climate in public hospitals in China. BMC Health Services Research. 2015. № 1 (15). P. 1-10.

74. *Zhou P., Bai F., Tang H. Q., Bai J., Li M. Q., Xue D.* Patient safety climate in general public hospitals in China: differences associated with department and job type based on a cross-sectional survey. BMJ Open. 2018. № 4 (8). P. e015604.

Контактная информация:

Нургалиева Насихат Какимжановна - PhD, доцент кафедры общей врачебной практики с курсом доказательной медицины НАО «Медицинский университет Астана», 010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр. Абая 47/А; E-mail: nurgaliyeva.n@amu.kz; Телефон: +7 702 295 50 81

Автор-корреспондент:

Аймолдина Куролай Жолдыбаевна – магистр медицинских наук, докторант 2 года обучения по специальности 8D10101 – Сестринская наука, кафедра общей врачебной практики с курсом доказательной медицины НАО «Медицинский университет Астана», медицинская сестра Университетский центр здоровья клинико-академический департамент внутренней медицины КФ «UMC», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Абая 47/А.

E-mail: aimoldinak@mail.ru

Телефон: +7 705 622 13 66

Received: 04 June 2024 / Accepted: 01 August 2024 / Published online: 30 August 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.027

УДК 614.2:36-053.879

ORGANIZATION OF MEDICAL CARE FOR THE OLDER PERSONS. A REVIEW OF INTERNATIONAL EXPERIENCE.

Mariya A. Bekbolatova[1], https://orcid.org/0000-0002-7754-313X
Assel Zh. Baibussinova[1], http://orcid.org/0000-0003-3447-6245
Zaituna A. Khismetova[1], https://orcid.org/0000-0001-5937-3045
Assel R. Tukinova[1], http://orcid.org/0000-0003-0191-4392
Bagym S. Jobalayeva[1], https://orcid.org/0000-0002-2145-2263
Karlygash T. Raganina[2], http://orcid.org/0000-0002-4022-9497

[1] **NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;**
[2] **Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.**

Summary

Introduction. The global trend of population ageing is a significant issue, equally relevant to all countries. The World Health Organization predicts that the number of people aged 80 years and over will triple between 2020 and 2050, reaching 426 million. The increase in the elderly population poses serious challenges to national health systems, as it leads to higher health care costs and reduced access to medical care for other age groups. The increasing number of chronic diseases and the expected aging of the population requires clear planning and responsible actions. To this end, we conducted a literature review to examine what countries around the world are doing to address the challenges of caring for older people while adapting to the needs of their aging populations.

Aim: study of international experience in organizing medical care for the older persons in different countries of the world.

Search strategy. The material of the publication was prepared on the basis of searches in databases: Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar, BMC, digital scientific library CyberLeninka, data from official administrative internet resources. A total of 421 sources were found, from which 74 sources were selected, relevant both to the studied issue and satisfying the search depth of 10 years, published in Russian and English languages. *Inclusion criteria:* full-text open access publications appropriate to the research topic and depth of search. *Exclusion criteria:* publications that do not match the search criteria, short communications, advertising and newspaper articles, conference abstracts.

Results. Analysis of international experience has shown that the organization of care for people aged 60 years and older varies depending on the cultural, social and economic conditions of each country and reflects the specific characteristics of different countries. Consequently, the model of primary health care organization for older patients should include not only medical, but also other aspects, primarily social, and be based on interagency cooperation.

Conclusion. Health systems around the world are facing new challenges in the context of inevitable demographic ageing. Recognizing the importance of the advancement of geriatric medicine, there is a need to focus on the development of programs and policies specifically adapted for older persons in the context of a globally ageing population.

Keywords: *geriatric medicine, integrated care, older people, community health services, geriatric assessment.*

Резюме

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПОЖИЛЫМ ЛЮДЯМ. ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА.

Мәрия А. Бекболатова[1], https://orcid.org/0000-0002-7754-313X
Асель Ж. Байбусинова[1], http://orcid.org/0000-0003-3447-6245
Зайтуна А. Хисметова[1], https://orcid.org/0000-0001-5937-3045
Асель Р. Тукинова[1], http://orcid.org/0000-0003-0191-4392
Багым С. Джобалаева[1], https://orcid.org/0000-0002-2145-2263
Карлыгаш Т. Раганина[2], http://orcid.org/0000-0002-4022-9497

[1] **НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;**
[2] **НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.**

Введение. Глобальная тенденция старения населения является значимой проблемой, в равной степени актуальной для всех стран. Согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения количество людей в возрасте 80 лет и старше утроится в период с 2020 по 2050 год, достигнув 426 миллионов. Увеличение численности пожилого населения создает серьезные вызовы для национальных систем здравоохранения, так как это приводит к росту расходов на здравоохранение и уменьшению доступности медицинской помощи для других возрастных групп.

Рост количества хронических заболеваний и ожидаемого старения населения требует четкого планирования и принятия ответственных мер. С этой целью мы провели литературный обзор для того, чтобы изучить какие меры предпринимают страны мира для решения проблем по уходу за пожилыми людьми, адаптируясь к потребностям своего стареющего населения.

Цель исследования: изучение международного опыта организации медицинской помощи пожилым людям в различных странах мира.

Стратегия поиска. Материал публикации подготовлен на основе поисковых работ в базах данных: Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar, BMC, электронная научная библиотека CyberLeninka, данные официальных административных интернет-ресурсов. Всего было найдено 421 источник, из которых отобраны 74 источника, релевантные, как по изучаемой проблеме, так и удовлетворяющие глубине поиска 10 лет, опубликованные на русском и английском языках. *Критерии включения:* полнотекстовые публикации в открытом доступе, соответствующие теме исследования и глубине поиска. *Критерии исключения:* публикации, не соответствующие критериям поиска, краткие сообщения, рекламные и газетные статьи, тезисы конференций.

Результаты. Анализ международного опыта показал, что организация помощи людям в возрасте 60 лет и старше имеет различия в зависимости от культурных, социальных и экономических условий каждой страны и отражает конкретные особенности различных стран. Следовательно, модель организации первичной медико-санитарной помощи пациентам пожилого возраста должна включать не только медицинские, но и другие аспекты, прежде всего социальные, и строиться на основе межведомственного взаимодействия.

Заключение. Системы здравоохранения по всему миру сталкиваются с новыми вызовами в условиях неизбежного демографического старения. Признавая важность развития гериатрической медицины необходимо сосредоточиться на разработке программ и политики, специально адаптированных для пожилых людей в условиях глобального старения населения.

Ключевые слова: *гериатрическая медицина, интегрированный уход, пожилые люди, общественные медицинские службы, гериатрическая оценка.*

Түйіндеме

ҚАРТ АДАМДАРҒА МЕДИЦИНАЛЫҚ КӨМЕК КӨРСЕТУДІ ҰЙЫМДАСТЫРУ. ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕГЕ ШОЛУ.

Мәрия А. Бекболатова[1], https://orcid.org/0000-0002-7754-313X
Асель Ж. Байбусинова[1], http://orcid.org/0000-0003-3447-6245
Зайтуна А. Хисметова[1], https://orcid.org/0000-0001-5937-3045
Асель Р. Тукинова[1], http://orcid.org/0000-0003-0191-4392
Багым С. Джобалаева[1], https://orcid.org/0000-0002-2145-2263
Карлыгаш Т. Раганина[2], http://orcid.org/0000-0002-4022-9497

[1] **«Семей Медицина Университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Халықтың қартаюының жаһандық үрдісі барлық елдер үшін бірдей өзекті мәселе болып табылады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының болжамына сәйкес, 80 жастан асқан адамдар саны 2020-2050 жылдар аралығында үш есеге артып, 426 миллионға жетеді. Егде жастағы халық санының өсуі ұлттық денсаулық сақтау жүйелеріне үлкен қиындықтар туғызады, өйткені бұл денсаулық сақтау шығындарының өсуіне және басқа жас топтары үшін медициналық көмектің қолжетімділігінің төмендеуіне әкеледі. Созылмалы аурулардың көбеюі және халықтың күтілетін қартаюы нақты жоспарлауды және жауапты шараларды қажет етеді. Осы мақсатта біз қартайған халықтың қажеттіліктеріне бейімделе отырып, қарт адамдарға күтім жасау мәселелерін шешу үшін әлем елдері қандай шаралар қабылдап жатқанын зерттеу үшін әдеби шолу жасадық.

Зерттеудің мақсаты: әлемнің әртүрлі елдеріндегі қарт адамдарға медициналық көмек көрсетуді ұйымдастырудың халықаралық тәжірибесін зерттеу.

Іздеу стратегиясы. Жарияланым материалы мәліметтер базасындағы іздеу жұмыстары негізінде дайындалған: Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar, BMC, Cyberleninka электрондық ғылыми кітапханасы, ресми әкімшілік интернет-ресурстардың деректері. Барлығы 421 дереккөз табылды, олардың ішінен зерттелетін мәселе бойынша да, орыс және ағылшын тілдерінде жарияланған 10 жылды іздеу тереңдігіне сәйкес келетін 74 дереккөз таңдалды. *Іріктеу критерийлері:* зерттеу тақырыбына және іздеу тереңдігіне сәйкес келетін толық мәтінді жарияланымдар. *Ерекшелік критерийлері:* іздеу критерийлеріне сәйкес келмейтін жарияланымдар, қысқаша хабарламалар, жарнамалық және газет мақалалары, конференция тезистері.

Нәтижелері. Халықаралық тәжірибені талдау 60 жастан асқан адамдарға көмек көрсетуді ұйымдастырудың әр елдің мәдени, әлеуметтік және экономикалық жағдайларына байланысты айырмашылықтары бар екенін және әртүрлі елдердің нақты ерекшеліктерін көрсететінін анықтады. Демек, егде жастағы пациенттерге алғашқы

медициналық көмек көрсетуді ұйымдастыру моделі медициналық ғана емес, сонымен қатар басқа аспектілерді, ең алдымен әлеуметтік аспектілерді қамтуы керек және ведомствоаралық өзара әрекеттесу негізінде құрылуы керек.

Қорытынды. Дүние жүзіндегі денсаулық сақтау жүйелері сөзсіз демографиялық қартаю жағдайында жаңа қиындықтарға тап болады. Гериатриялық медицинаны дамытудың маңыздылығын мойындай отырып, халықтың жаһандық қартаюы жағдайында егде жастағы адамдарға арнайы бейімделген бағдарламалар мен саясатты әзірлеуге назар аудару қажет.

Түйінді сөздер: *гериатриялық медицина, интеграцияланған күтім, қарт адамдар, қоғамдық денсаулық сақтау қызметтері, гериатриялық бағалау.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Bekbolatova M.A., Baibussinova A.Zh., Khismetova Z.A., Tukinova A.R., Jobalayeva B.S., Raganina K.T. Organization of medical care for the older persons. A review of international experience // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 250-260. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.027*

Бекболатова М.А., Байбусинова А.Ж., Хисметова З.А., Тукинова А.Р., Джобалаева Б.С., Раганина К.Т. Организация медицинской помощи пожилым людям. Обзор международного опыта // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 250-260. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.027*

Бекболатова М.А., Байбусинова А.Ж., Хисметова З.А., Тукинова А.Р., Джобалаева Б.С., Раганина К.Т. Қарт адамдарға медициналық көмек көрсетуді ұйымдастыру. Халықаралық тәжірибеге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 250-260. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.027*

Introduction

Among the problems caused by demographic processes is the rapid ageing of humanity. This is particularly pronounced in developed countries [6]. Population ageing is one of the features of current demographic trends. It contains not only a forecast for the future, but also a basis for setting goals for the health care system. The older generation has its own peculiarities and requires special measures to maintain health and participate in the social life of the country. The growing number of chronic diseases and the expected aging of the population require clear planning and responsible measures [54].

Currently, the basis of medical care for elderly patients is outpatient care provided by general practitioners. Consequently, the improvement of health care for the elderly population should focus on the development of primary care and take into account the age-specific characteristics and individual needs of patients. Health systems around the world are struggling to provide high-quality medical care at a time when population ageing is becoming an increasingly acute issue [24].

According to the Human Development Report, starting from 2018, Kazakhstan belongs to the countries with a very high value of the Human Development Index (0.825), ranking 51st among 189 countries in 2019. Active Longevity Centers have been established in the Republic of Kazakhstan in accordance with the Action Plan for improving the situation of senior citizens «Active Longevity» until 2025. Active research activities are under way to improve medical and preventive care for the elderly population. [50].

The global trend of population ageing is a significant issue, equally relevant to all countries [11]. To this end, we conducted a literature review to examine what countries around the world are doing to address the challenges of caring for older people while adapting to the needs of their aging populations.

Purpose of the research: study of international experience in organizing medical care for the older persons in different countries of the world.

Materials and methods of research:

The material of the publication was prepared on the basis of searches in databases: Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar, BMC, digital scientific library CyberLeninka, data from official administrative internet resources. A total of 421 sources were found, from which 74 sources were selected, relevant both to the studied issue and satisfying the search depth of 10 years, published in russian and english languages.

The key points of search query generation for literature searches were represented by the following elements: geriatric medicine, integrated care, older people, community health services, geriatric assessment.

Research method: informational and analytical.

Inclusion criteria: full-text open access publications appropriate to the research topic and depth of search.

Exclusion criteria: publications that do not match the search criteria, short communications, advertising and newspaper articles, conference abstracts, reports.

Results and discussion.

The increasing size of the older population poses serious challenges to national health systems, as it increases health-care costs and reduces access to care for other age groups, undermining their sustainability [39].

Data from the World Health Organization predicts that by 2030, one in six people on the planet will be aged 60 or older: the proportion of people aged 60 or older has increased from 1 billion in 2020 to 1.4 billion. By 2050, the number of people aged 60 and over worldwide will double to 2.1 billion. The World Health Organization's prediction indicates that the number of people aged 80 and older will triple between 2020 and 2050, reaching 426 million [18].

According to the United Nations, the world population could reach 8.5 billion by 2030, 9.7 billion by 2050 and 10.4 billion by 2100. In the next decades, many countries will face the major challenge of providing decent levels of health care, pensions and social protection for their older citizens [67].

The age limits of old age are not strictly defined and may vary from country to country. The United Nations (UN) considers the age of 60 to be the beginning of old age [66].

The World Health Organization (WHO) also defines the starting point of old age at 60 years of age, noting that in developing countries, older age is associated not so much with a specific age but with the loss of previous roles, the acquisition of new ones and a decline in the ability to participate actively in social life [70, 26]. WHO divides older people into three groups: from 60 to 74 years old - old age, from 75 to 90 years old - senile age, and long-livers over 90 years old [28].

Policies for healthy ageing.

The issue of aging is actively discussed among WHO member states. The strategies and action plans adopted by WHO for the coming years, including the European policy «Health 2020», are based on a number of relevant resolutions and the outcomes of previous work carried out at the global and European regional levels [48, 57, 74, 17]. The WHO concept of «Healthy Aging» has sparked a global discussion on the need to shift paradigms in order to reorient medical and social services toward person-centered and coordinated care models [19,36].

The basic report «Decade of Healthy Aging» emphasizes the need for the implementation of a highly effective, evidence-based transformative process that will be jointly applied by all key stakeholders in care systems to optimize the functional abilities of older adults. Government actions to ensure the well-being of older individuals must be based on continuous person-centered care. Efforts are required at the micro, meso, and systemic levels to improve the coordination and integration of services, as well as to support healthy aging [71].

The integrated care for the older people (ICOPE) recommendations and strategies do follow in this direction, focusing on the issue of integrating the clinical level with the service/system level [36, 32, 69, 73].

WHO's integrated care for the older people program suggests that systems of care should shift from traditional models where services are delivered in isolation (fragmented) to models where a person's needs are met through an approach that ensures the seamless delivery of these services with the involvement of multidisciplinary health professionals. All health care workers and professionals involved in the care of older people should receive appropriate training to enhance their knowledge and skills to provide care in a multidisciplinary approach.

It is also mentioned that it is important to recognize the influential role that informal individuals (family members, friends, volunteers) play in providing long-term care [64,72].

International and domestic experience in the organization of geriatric care.

Almost all countries are experiencing an increase in the proportion of the older population relative to the total population. For this reason, many countries are taking action to develop a set of measures, programs, plans to improve the quality of life and improve care for the older and senile population [11].

The legislation of Belarus defines state control over the provision of services to elderly people. Healthcare institutions, ranging from nursing departments to specialized hospitals, provide medical assistance to the elderly and older adults. Assisting elderly individuals is a priority for all healthcare organizations and goes beyond purely medical care: non-governmental organizations, volunteer groups, and public associations are actively involved in this effort, focusing on social aspects. In each region, there is a chief geriatrician practicing at the local level. Geriatricians work alongside other medical specialists, taking into account the age-related characteristics of their patients. The role of nursing staff is crucial in residential care facilities. Territorial social service centers meet the needs of elderly individuals outside of hospitals and have information about their specific needs. Additionally, the country has an active home care system – the «Mercy Sisters Service of the Belarusian Red Cross Society» [10,13].

In the UK, geriatrics is a distinct medical specialty. About 12% of doctors specialize in geriatric care and some of them are triple accredited. Geriatric clinics in the UK take a holistic, patient-centered approach that provides a continuum of care not only in clinics but also in settings such as emergency departments, hospitals and hospices [52]. The gold standard for assessing geriatric patients is the Comprehensive geriatric assessment. The standard includes a multidimensional, interdisciplinary assessment of the patient by doctors of different specialties. The purpose of such an assessment is to implement a set of measures aimed at treatment, rehabilitation, maintenance of the standard of living, further care, identification of needs and assistance in accordance with these needs. It is noted that comprehensive geriatric assessment was previously applied only to patients undergoing inpatient treatment, but in the future it was practiced in outpatient settings as well [22, 49, 21, 65, 14, 37].

In response to the challenges and difficulties associated with an aging population, Singapore has developed the «Health 2020» plan to improve the accessibility and quality of healthcare and to promote the vertical integration of services [33]. One of its key strategies was the reorganization of the state health care system into a regional health care system that includes a general emergency care hospital that works closely with community hospitals, nursing homes, hospices, home care and day rehabilitation providers, as well as state health clinics and private general practitioners. This reorganization was aimed at providing integrated care and creating a patient-centered and health-oriented health care system.

Singapore has Geriatric Service Hubs, a new model of care for frail people. This model involves comprehensive population-based screening and interventions for frail and infirm older adults, supported by a multidisciplinary hospital team. *L.F. Tan, J.Teng et al.* in their study identified high rates of frailty, sarcopenia and fear of falling in older adults through comprehensive screening that were not currently known to geriatric care services [62,63].

Particular attention is given to the creation of communities and public wellness centers, such as Wellness Kampungs, which host various health-promoting programs (daily workouts, cooking demonstrations, and recipe exchanges), social activities (video games, conversational English, and calligraphy), and health-related events (medical check-ups, literacy training, and intervention programs).

When drawing up programs of activities, special attention was paid not only to the medical but also to the social sphere. For example, a community project «Share-a-

Pot» was implemented to improve the nutrition of older people living in the community. It is based on the principles of good nutrition combined with physical activity to «strengthen bones, muscles, brains» and «bonding» (social engagement and mutual support). These activities promote active participation in the community and build a sense of belonging and trust. Dementia-friendly communities «Forget Us Not» have also been established in Singapore [30], to support older people with dementia and their caregivers. Initiatives such as Project Care and Geriatric Surgical Services aim to reduce unnecessary hospitalizations and improve care for older patients [44,61].

The Government of Catalonia (Spain) has developed a strategic integrated care plan for older patients suffering from frailty and neglected diseases, with the aim of improving health and clinical management. A group of experts from the Catalan Society of Gerontology and Geriatrics defined the Comprehensive Geriatric Assessment «hospital-at-home» as a specialized hospital-at-home service, staffed by interdisciplinary teams, to provide person-centered home care services. Key benefits are the provision of an integrated health and social care approach to support caregivers and home adaptations [47].

Ellen Flaherty and co-authors in their study describe a multidisciplinary approach of implementing The Geriatric Interprofessional Team Transformation for Primary Care (GITT-PC) model**.** Researchers at the American Geriatrics Society believe that due to the current situation of changing demographics, there is a need to ensure the delivery of quality geriatric care by implementing a model that meets the needs of all stakeholders: patients, caregivers, funders, and providers. The GITT-PC- model is designed to provide collaborative team-based care for older adults in primary care organizations that includes nurses, physicians, extended practice nurses, paramedics, and social service providers. Thus, GITT-PC is an innovative concept for modernizing primary health care to ensure the delivery of high quality care to an aging population [29, 59, 20, 34].

The RubiN (Regional ununterbrochen betreut im Netz - Continuous care in a regional network) project was developed to provide comprehensive regional outpatient care for older people in German primary care organizations. *Denise Wilfling et al.* studied the experiences and attitudes of geriatric patients towards the recently developed integrated care intervention for older people «RubiN». The results showed that close collaboration between the general practice and the «care manager» is positively perceived by geriatric patients. Older patients experience a sense of security due to the integrated approach and care provided, which is bound to have an impact on their mental health [68].

Access to geriatric care in China has improved over the years with the launch of a social health insurance system at the national level. Over the past decade, the Chinese government has made progress in developing its geriatric departments [27]. Emphasizing the importance of geriatric development in China, the National Health and Family Planning Commission established a national center for geriatrics. In the consequence of which, the commission required a geriatric clinical program in state tertiary level hospitals. In 2017, the Ministry of Science and Technology supported and provided funding to six geriatrics research centers [43]. At the primary health care level, the government has also developed measures to strengthen the capacity of its primary health care sector and provide geriatric training to primary health care staff [45].

Tai-Li Chen et al. based on a systematic review to evaluate the effectiveness of an integrated health care system in Taiwan concluded that integrated health care for Taiwan's older population provides benefits for survival, self-care ability, and reduced health care costs, emphasizing the importance of moving from fragmentation of health care services to integration [60].

While conducting a literature review, we found that in a number of countries the organization of care for older people has not made great strides, but the health systems of these countries recognize the need to develop geriatric medicine, taking into account the needs of the aging population.

For example, a state geriatric service was established in Russia to address the challenges of developing and creating a network of geriatric hospitals [5]. Nevertheless, there are problems with the training of geriatricians; such specialists are available only in large medical institutions and are not included in the staff schedule of polyclinics [12]. About 90% of older and senile people receive medical care in outpatient polyclinics. This means that polyclinics play an important role in the implementation of preventive and rehabilitative programs for older patients.

However, nowadays, in Russian polyclinics there is no unified approach to the treatment of older patients, who require special attention, complex examinations and the participation of specially trained physicians. The organization of medical care for the older people at the primary care level is ineffective and does not lead to the desired results [1, 9]. The authors recognize the need to find new approaches to improve primary health care for this age group. Collaboration between health and social care institutions providing care for older people should be strengthened, and primary health care should become more accessible and effective [3, 4, 8, 16].

Sunghwan Ji et al. provided information on the current status of geriatric medicine in Korea and an analysis of the work done over a 5-year period, suggesting measures for future development [58]. An analysis of the past five years starting in 2018 in Korea [38] showed that the system support for geriatric medicine in Korea has not kept pace with the rapidly growing wave of aging population. The health care system has still not shown a significant shift and development toward geriatric medicine. The World Health Organization's recommendations for comprehensive integrated care for the elderly emphasize the importance of patient-centered primary care [23]. Despite this, Korea has not developed a robust primary care system that addresses important issues regarding the health of the older adults, thereby having serious consequences such as earlier detection of serious diseases, increased health care costs and resources. Due to the increasing aging population, multimorbidity and polypragmasy are inevitable. Home visits to the older population as part of primary health care and follow-up care are also lacking [46].

These problems are not addressed by politicians at the republican level. Nevertheless, local authorities are trying to take action to develop geriatric medicine locally. For example, there is a project on management of

polypragmasy, which involves controlling the use of several medicines among the older people, and there is also a pilot project on paid home visits at the Primary Health Care level. Despite these individual initiatives and measures taken by local authorities, there remains a large gap at the primary care level in general and in meeting the health needs of older people.

Sunghwan Ji, Hee-Won Jung and others analyze the current situation and propose to implement a comprehensive training system for geriatric physicians and a series of reforms in the health care sector, thus urging the government to recognize the importance of geriatric medicine development in the current realities [58].

Australia's health care system has seen both policy-induced failures and successes in the development of geriatric medicine. The Royal Commission into the Quality and Safety of Aged Care in Australia identified deterioration in the quality of care for older people in residential care due to deregulation, multiple funders and providers, and the lack of a single structure that is coordinated and accountable at the national level. There are also significant challenges in supporting the health of older Aboriginal people who have unequal access to health care. Aboriginal people experience early onset of dementia and age-related diseases.

In addition to the challenges mentioned above, there are significant developments in geriatric medicine. Falls treatment and prevention clinics are popular in Australian hospitals. General practitioners are providing necessary care to the older people in Australia. Geriatric physicians play an important role in the expansion of medical services targeting problems such as dementia, polypragmasy and orthogeriatrics. The number of academic geriatricians and other health professionals in the care of older people is increasing every year. Australia has a Transitional aged care program which aims to provide short-term assistance to patients to return to their home environment after a hospital stay. This short-term rehabilitation is provided by a multidisciplinary team at home or in a residential setting until the patient returns home. The provision of Transitional aged care program services helps older patients to reduce the length of stay in the hospitals. Recently, there has been a focus on creating more coordinated care for older people in residential and community settings [42,25].

In Poland, the need to strengthen geriatric care has been recognized since 2000 and has been discussed at numerous seminars and conferences [51]. However, despite all efforts and measures taken, there is still a large gap in the development of geriatric care compared to other countries. Geriatrics has been excluded from the maps of health care needs in Poland. There is a lack of funding for comprehensive geriatric assessment, which is a key element of geriatric care. There is a shortage of human resources, only half of Polish doctors specializing in geriatrics work as geriatricians. In most cases, geriatrics is the second specialty of family physicians [41]. One of the most serious problems in caring for older patients encountered by primary care physicians is poor coordination of health and social care services, information exchange between different elements of the health care system [31].

A group of Polish experts, supported by the President of Poland and the Ministry of Health, has put forward a new proposal to improve geriatric care and care for older people - the creation of a network of Health Centers 75+, providing outpatient services for older people as the first line of geriatric care [40].

The role of these centers is to cooperate with family physicians and social assistance institutions at the regional level. An interdisciplinary team is envisaged, not only diagnostic and treatment services are planned, but also social assistance and rehabilitation services, as well as the organization of the day care homes and home care. The model also envisages that the 75+ Health Centers will conduct training courses on basic old people's care and medical procedures for family members and other caregivers, with the involvement of experienced teachers from medical universities and practitioners. The new model also requires that every person aged 75+ should undergo a basic geriatric check-up at the Primary Health Care level to identify any existing health problems at an early stage.

The current mismatch between the capacity of the health care system to meet the needs of older Mexicans and the actual needs can be attributed to Mexico's limited financial and human resources, as well as the lack of infrastructure to care for the older population. According to a study conducted by Allison Squires and her team, health care providers working in public hospitals in Mexico do not have the necessary experience and practical skills in gerontology to care for older patients admitted to the hospital. Consequently, the researchers concluded that it is critical to increase the geriatric capacity of health care professionals to improve the level of care offered to Mexico's aging population [56].

Mexico is currently in the early stages of transforming its health care system from one focused primarily on the treatment of infectious diseases to one that prioritizes the long-term management of chronic diseases. The field of gerontology is still at an early stage of development [53].

Japan is facing unprecedented growth in its older population, ranking first in the global ranking of aging societies in terms of the proportion of the population over 65 years of age. To address this problem, the Japanese government plans to establish an «integrated public health system» aimed at providing comprehensive medical care, nursing care, preventive care, and support for the older population by 2025 [55]. *Iijima K.* in their report provided a vision for the future of the aging Japanese society and put forward suggestions for reforming and addressing the problems associated with an aging population. The authors report the need to motivate the younger generation of health care providers to specialize in geriatrics and continue training in comprehensive geriatric care. The approach to nutrition of the older population needs to be reconsidered. Particular attention should be paid to the phenomenon of polypragmasy in the pharmacotherapy of the older population, thereby developing cooperation between physicians and pharmacists. It is also crucial to develop health and long-term care insurance schemes [35].

Population ageing is a global process that does not bypass the Republic of Kazakhstan. To ensure decent aging, it is necessary to implement strategies aimed at active longevity and long-term care policies.

Kazakhstan's public policy on population ageing is based on sectoral approaches covering health care, social

security and social services. Relevant documents approved by the Government of Kazakhstan are being implemented in all of these sectors, with the issues of population ageing and the situation of older people being integral components of them. Thus, in accordance with the Action Plan to improve the situation of older citizens «Active Longevity» until 2025, the following measures are envisaged to improve the health care system: opening geriatric offices in polyclinics; improving the continuous training of medical workers in gerontology and geriatrics; organizing activities to maintain a healthy lifestyle and create a sustainable motivation for active longevity; engaging older citizens in physical culture; and improving the health care system.

In general, medical services for older people are available, but their quality is not high enough. There is a lack of necessary professionalism and specialization in solving specific problems of the older people. Insufficient practice of family physicians, lack of human resources, lack of geriatric offices, limited budget, lack of medicines within the guaranteed scope of free care represent actual problems in the provision of medical care for older people and need to be improved.

It is necessary to improve specialized care at the level of primary health care, starting with the development of the geriatric office. The multidisciplinary team should include a general practitioner, geriatrician, social worker, psychologist and nurse. Given the specifics of the older patient's age-related condition, specialized care is required, which is coordinated by the geriatrician in conjunction with subspecialists. The priority is to take into account the individual needs of each older patient [2].

Development of gerontological schools abroad

Successful ageing is ensured by maintaining the functionality of older people. In a number of countries there are «Health Schools» for older people, which are one of the effective forms of work with older citizens.

For example, schools for the older population in the UK are part of prevention programs to support the older population and provide advice on health promotion. In addition, there are recreational programs such as dance clubs, beauty salons, and travel clubs. The main focus of the clubs is to ensure that participants maintain their independence and maximize their adaptation to the environment.

France has a system of social support at home, which includes the services of «home helpers» who provide social and domestic comfort for older citizens, as well as nurses who provide medical care and educate each patient individually.

As the problem of an ageing population is becoming particularly acute in Japan, social insurance funds and the families of older citizens are being mobilized to ensure medical and social well-being. The focus is on early prevention of psycho-emotional and cognitive disorders. Publicly accessible sports grounds are being established in every part of the city, as well as support clubs where young people provide care and social support to the older generation.

The following health schools for the most significant pathologies are functioning in Russia: «School for Diabetes Mellitus», «School for Arterial Hypertension», School «Stop Stroke». Their activities are aimed at informing about the mechanisms of diseases, carrying out preventive measures and cultural and educational work.

The creation of «Health Schools» for patients not only promotes health promotion and disease prevention, but is also a means of socialization and support for older people [15,7].

Conclusion

The current trend of increasing proportion of older persons leads to an increasing interest in the issue of organizing care aimed at improving the quality of life of the category of older and senior citizens. Thus, the organization of care for people aged 60 years and over varies according to the cultural, social and economic context of each country and reflects the specific characteristics of different countries. Improving care for older persons requires assessing not only their health but also their social well-being.

All countries recognize the inevitability of demographic ageing and the importance of reprioritizing and developing mechanisms to implement policies that promote geriatric medicine. Health systems around the world face new challenges and must focus on developing programs and policies specifically tailored for older persons in the context of a globally aging population.

Contribution of the authors: *Each of the authors made an equal contribution.*

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. *Бейдина Т.Е., Сапожникова Т.И., Гордеева Т.Н., Попов Ю.А.* Подходы и направления социальной политики в условиях старения населения: специфика России, КНР, США. Вестник Забайкальского государственного университета. 2017. Т. 23. №7. С.74-85.

2. *Бородкина О., Архипова Е., Мишеничев К., Старшинова А., Сулимова А., Чикова Е.* Актуальные вопросы развития социального государства в странах Центральной Азии: Казахстан, Кыргызстан, Узбекистан: коллективная монография. 2023. С 284. ISBN 978-5-98620-702-5

3. *Быковская Т.Ю., Захарченко Ю.И., Ким В.В.* Некоторые особенности оказания медицинской помощи гражданам пожилого и старческого возраста. Colloquium-journal. 2019. №16(40). С. 69-72.

4. *Веретенникова А.А., Камышников А.И.* Межведомственное взаимодействие в системе здравоохранения. Регион: системы, экономика, управление. 2019. №. 2 (45). С.31-35.

5. *Галкин К.А.* Стратегии сохранения индивидуального здоровья пожилых людей: городской и сельский контексты. Социологическая наука и социальная практика. 2023. Т.11. №1. С.157–172. doi10.19181/snsp.2023.11.1.9. EDN PKZQEZ

6. *Горбунова В.В.* Старение населения и его влияние на социально-экономическое развитие современного российского общества. Научное обозрение. Экономические науки. 2019. №1. С.11-15.

7. *Дудовцева Ю. В.* Рынок гериатрических услуг: использование мирового опыта в российской практике. Управленческое консультирование. 2019. №12 (132). С. 202-215.

8. *Значкова Е.А., Гришина Н. К., Сердюковский С.М., Соловьева Н.Б., Белостоцкий А.В., Гриднев О.В.* Оказание медицинской помощи людям старше 60 лет с множественными хроническими заболеваниями в Москве. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017. Т. 25. №3. С. 163-167.

9. *Карпикова И. С., Канунникова А. А.* Развитие социальных технологий для пожилых граждан: проблемы внедрения и оценки (на примере стационарозамещающей технологии «Приемная семья для пожилого человека»). Социодинамика. 2020. №6. С. 19-32.

10. *Малахова И.В., Дудина Т.В., Ёлкина А.И., Василевская М.Г.* Медико-социальная помощь пожилому населению в Республике Беларусь. Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности. 2019. С. 144-146.

11. *Сененко А.Ш.* и др. Современные подходы к организации помощи лицам пожилого и старческого возраста: обзор международного опыта. Менеджер здравоохранения. 2018. №8. С. 52-60.

12. *Ткачёва О.Н.* Современная концепция развития гериатрической помощи в Российской Федерации. Вестник Росздравнадзора. 2016. №4. С. 31–35.

13. *Троина С.Г.* Гериатрическая служба в Республике Беларусь. Лекарственная помощь гериатрическим пациентам. Вестник фармации. 2019. Т.85. №3. С. 57-71.

14. *Чувашова М. С., Ивличев А. В., Козлов А. Е.* Оптимизация медико-социальной помощи лицам пожилого возраста путем выявления «хрупких» пациентов. Бюллетень медицинских интернет-конференций. – Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации». 2017. Т.7. №6. С. 815-815.

15. *Шацкая П.Р.* Развитие обучающих технологий сохранения здоровья пациента пожилого возраста. Гигиеническая наука – путь к здоровью населения. 2020. С. 216-222.

16. *Элланский Ю.Г., Ильюхин Р.Г., Айвазян Ш.Г.* Модели гериатрической помощи в России и Европе: предпосылки формирования, современный этап, перспективы. Менеджер здравоохранения. 2019. №3. С. 54-59.

17. *Action Plan for the European Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases*, 2012-2016. Copenhagen, WHO, Regional Office for Europe. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/147731/wd12R_NCDs_111363-las.pdf (accessed: 19.05.2024).

18. *Aging and health. World Health Organization.* 2022. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health (accessed: 24.05.2024).

19. *Araujo de Carvalho I., Epping-Jordan J., Pot A.M., et al.* Organizing integrated health-care services to meet older people's needs. Bull World Health Organ.2017.95:756–63.doi:10.2471/BLT.16.187617

20. *Bodenheimer T., Mason D.* Registered Nurses: Partners in Transforming Primary Care. Josiah Macy Jr. Foundation. 2017. Available online: https://macyfoundation.org/assets/reports/publications/macy_monograph_nurses_2016_webpdf.pdf (accessed: 29.04.2024).

21. *British Geriatrics Society. Comprehensive Assessment of the Frail Older Patient.* URL:http://www.bgs.org.uk/good-practice-guides/resources/goodpractice/gpgcgassessment (accessed: 03.05.2024).

22. *British Geriatrics Society. Comprehensive Geriatric Assessment.* URL: http:// www.bgs.org.uk/cga-managing/resources/campaigns/fit-for-frailty/frailty-cga/ (accessed: 03.05.2024).

23. *Cesari M., Sumi Y., Han Z.A., Perracini M., Jang H., Briggs A., et al.* Implementing care for healthy ageing. BMJ Glob Health 2022. 7: e007778. doi: 10.1136/bmjgh-2021-007778.

24. *Cesari M., Prince M., Thiyagarajan J.A., De Carvalho I.A., Bernabei R., Chan P., Gutierrez-Robledo L.M., Michel J.P., Morley J.E., Ong P., et al.* Frailty: An emerging public health priority. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2017. 17:188–192. doi:10.1016/j.jamda.2015.12.016.

25. *Chan DKY., Chan LKM.* Aged care services in Australia and commentary on lessons learnt. Aging Med (Milton). 2018 Apr 6;1(1):50-54. doi: 10.1002/agm2.12012.

26. *Definition of an older or elderly person. Proposed Working Definition of an Older Person in Africa for the MDS Project.* URL: http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/ (accessed: 26.05.2024).

27. *Dong B., Yue J., Cao L., Yang M., Ge N., Qiukui H., He L., Wang Y., Flaherty J.H.* Transformation of a Geriatric Department in China. J Am Geriatr Soc. 2018 Jan. 66(1):184-190. doi: 10.1111/jgs.15217.

28. *Dyussenbayev A.* Age periods of human life. Advances in Social Sciences Research Journal 4(6) March 2017, 4(6) doi:10.14738/assrj.46.2924.

29. *Flaherty E., O'Connor S., Steltenpohl C.N., Preiss M., Volckaert A., Pepin R.L.* Geriatric Interprofessional Team Transformation for Primary Care overview. J Am Geriatr Soc. 2024 May. 72 Suppl 2: S4-S12. doi: 10.1111/jgs.18637.

30. *Forget Us Not. Dementia Friendly Community.* Available online: https://forgetusnot.sg/dementia-friendly-community.html (accessed 26.04.2024).

31. *Grzela E.* Konferencja «Polityka Lekowa». Pora Zerwać z Systemową Stygmatyzacją Geriatrii [«Pharmaceutical Policy» Conference. It's Time to Break with the Systemic Stigmatisation of Geriatrics]. 2020. Available online: https://pulsmedycyny.pl/konferencja-polityka-lekowa-focus-na-seniorow-1101715 (accessed: 23.04.2024).

32. *Gutiérrez-Barreto S.E., Sosa-Tinoco E., Rojas-Calixto O., Deniss-Navarro Z., Avila-Avila A., Gutierrez J.P.* Evaluating the design of the Integrated Care for Older People: a theory of change approach. Front Med (Lausanne). 2023 Jul 12; 10:1166196. doi: 10.3389/fmed.2023.1166196.

33. *Healthcare 2020: Improving Accessibility, Quality & Affordability.* Available online:

https://www.moh.gov.sg/content/dam/moh_web/healthscope/archive/2012/MOH%20Healthscope_July-August%202012%20Issue.pdf (accessed 11.04.2024).

34. *How to Improve. Institute for Healthcare Improvement.* Available online: https://www.ihi.org/resources/Pages/HowtoImprove/default.aspx (accessed 11.04.2024).

35. *Iijima K., Arai H., Akishita M., Endo T., Ogasawara K., Kashihara N., Hayashi Y.K., Yumura W., Yokode M., Ouchi Y.* Toward the development of a vibrant, super-aged society: The future of medicine and society in Japan (2021). Geriatrics and Gerontology International, 21 (8), pp. 601 – 613. doi: 10.1111/ggi.14201

36. *Integrated care for older people (ICOPE). Guidance for person-centred assessment and pathways in primary care. World Health Organization.* 2019. Available online: https://researchnow-admin.flinders.edu.au/ws/portalfiles/-portal/123985452/Cesari_Integrated_P2019.pdf (accessed: 18.04.2024).

37. *Jones A.P., Toft-Petersen M., Shankar-Hari D.A., Harrison K.M.* Demographic Shifts, Case Mix, Activity, and Outcome for Elderly Patients Admitted to Adult General ICUs in England, Wales, and Northern Ireland. Crit Care Med. 2020. Vol. 48. №4. P. 466-474.

38. *Jung H.W., Lim J.Y.* Geriatric medicine, an underrecognized solution of precision medicine for older adults in Korea. Ann Geriatr Med Res. 2018. 22:157–8, doi: 10.4235/agmr.18.0048

39. *Kanev A.F., Kobyakova O.S., Kurakova N.G., Shibalkov I.P.* Population ageing and national healthcare systems sustainability. A review of world practices. National Health Care (Russia). 2023. 4(4):5-13. (In Russ.) https://doi.org/10.47093/2713-069X.2023.4.4.5-13

40. *Conference «Health Centre 75+».* 2019. Available online: https://www.prezydent.pl/aktualnosci/-wydarzenia/prezydent-na-konferencji-centrum-zdrowia-75,1500 (accessed 19.04.2024).

41. *Kostka T.* Opieka Geriatyczna w Polsce [Geriatric Care in Poland]; Proceedings of the Conference «Cenrum Zdrowia 75+. Zdążyć Przed Demograficznym Tsunami». [Health Centre 75+. To Make it before the Pandemic]; Warsaw, Poland.2019.

42. *Le Couteur D.G., Flicker L., Hilmer S.N.* Geriatric medicine and health care for older people in Australia. Age Ageing 2022;51: afac001.doi: 10.1093/ageing/afac001.

43. *Li X., Fan L., Leng S.X.* The Aging Tsunami and Senior Healthcare Development in China. J Am Geriatr Soc. 2018 Aug. 66(8):1462-1468. doi: 10.1111/jgs.15424.

44. *Lim W.S., Wong S.F., Leong I., Choo P., Pang W.S.* Forging a frailty-ready healthcare system to meet population ageing. Int J Environ Res Public Health 2017; 14:1448. doi: 10.3390/ijerph14121448

45. *Liu G.G., Vortherms S.A., Hong X.* China's Health Reform Update. Annu Rev Public Health. 2017 Mar 20; 38:431-448. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031816-044247

46. *Mansukhani R.P., Bridgeman M.B., Candelario D., Eckert L.J.* Exploring Transitional Care: Evidence-Based Strategies for Improving Provider Communication and Reducing Readmissions. P T. 2015 Oct;40(10):690-4.

47. *Mas M.A., Sabaté R.A., Manjón H., Arnal C.;* Working Group on Hospital-at-Home, Community Geriatrics of the Catalan Society of Geriatrics, Gerontology. Developing new hospital-at-home models based on Comprehensive Geriatric Assessment: Implementation recommendations by the Working Group on Hospital-at-Home and Community Geriatrics of the Catalan Society of Geriatrics and Gerontology. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2023 Jan-Feb. 58(1):35-42. doi: 10.1016/j.regg.2022.12.004.

48. *Mezhdunarodnyi plan deistvii po problemam stareniya: doklad ob osushchestvlenii. Zheneva. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya.* [International Plan of Action on Ageing: Report on Implementation. Geneva, World Health Organization.] URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/A58_19-ru.pdf (accessed: 19.05.2024). [in Russian].

49. *National Service Framework for Older People.* URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a7b4f16e5274a34770ead1c/National_Service_Framework_for_Older_People.pdf (accessed: 03.05.2024).

50. National report of Kazakhstan for the fourth review and appraisal cycle of the Madrid International Plan of Action on Ageing and the Regional Strategy for its Implementation 2018-2022. URL: https://unece.org/sites/default/files/2021-12/mipaa20-report-kazakhstan-rus.pdf (accessed: 16.05.2024) [in Russian].

51. *NIK. Funkcjonowanie Medycznej Opieki Geriatrycznej [Functioning of Medical Geriatric Care] Najwyższa Izba Kontroli [Supreme Audit Office];* Warsaw, Poland: 2021. Available online: https://www.nik.gov.pl/plik/id,25632,vp,28405.pdf (accessed: 21.05.2024).

52. *Oliver D., Burns E.* Geriatric medicine and geriatricians in the UK: how they relate to acute and general internal medicine and what the future might hold? Future Hosp J. 2016, 3:49–54. doi: 10.7861/futurehosp.3-1-49.

53. *Rivera-Hernandez M., Flores Cerqueda S., García Ramírez J.C.* The growth of gerontology and geriatrics in Mexico: Past, present, and future. Gerontol Geriatr Educ. 2017 Jan-Mar. 38(1):76-91. doi: 10.1080/02701960.2016.1247068.

54. *Rizaev A. Jasur., Musaeva T. Oltinoy.* The medical and social mechanism of preventive measures in elderly and senile people. Journal of biomedicine and practice. 2023, vol. 8, issue 6, pp.40-49.

55. *Song P., Tang W.* The community-based integrated care system in Japan: Health care and nursing care challenges posed by super-aged society. Biosci Trends. 2019. 13(3):279-281. doi: 10.5582/bst.2019.01173.

56. *Squires A., Caceres B., Bub L., Negrete Redondo M.I.* Assessing geriatric capacity building needs in public hospitals in Mexico. Int J Older People Nurs. 2019 Dec;14(4): e12262. doi: 10.1111/opn.12262.

57. *Strategy and Action Plan for Healthy Ageing in Europe, 2012-2020. European Regional Committee. Sixty-second session. Malta, 10-13 September No.8.2018. Foreign experience.* URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336385/62wd10e-rev1-HealthyAgeing-122346.pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed: 19.05.2024).

58. *Sunghwan Ji., Hee-Won Jung., Ji Yeon Baek., Il-Young Jang., Eunju Lee.* Geriatric Medicine in South Korea: A Stagnant Reality amidst an Aging Population. Annals of

Geriatric Medicine and Research 2023. 27(4):280-285. doi:10.4235/agmr.23.0199.

59. *Tabbush V., Pelton L., Mate K., Duong T.; John A.* Hartford Foundation and the Institute for Healthcare Improvement. The Business Case for Becoming an Age-Friendly Health System. 2021. Available online: https://www.ihi.org/engage/initiatives/age-friendly-health-systems/documents/ihi_business_case_for_becoming_age_friendly_health_system.pdf (accessed: 30.05.2024).

60. *Tai-Li Chen, Yun-Hsuan Feng, Sheng-Lun Kao, Jing-Wun Lu, Ching-Hui Loh.* Impact of integrated health care on elderly population: A systematic review of Taiwan's experience. Archives of Gerontology and Geriatrics. Volume 102,2022,104746. doi:10.1016/j.archger.2022.104746.

61. *Tan C.C., Lam C.S., Matchar D.B., Zee Y.K., Wong J.E.* Singapore's health-care system: key features, challenges, and shifts. Lancet 2021. 398:1091–104. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00252-X.

62. *Tan L.F., Teng J., Chew Z.J., Choong A., Hong L., Aroos R., Menon P.V., Sumner J., Goh K.C., Seetharaman S.K.* Geriatric Services Hub - A Collaborative Frailty Management Model between The Hospital and Community Providers. J Frailty Aging. 2023. 12(4):316-321. doi: 10.14283/jfa.2023.23.

63. *Tan W.S., Nai Z.L., Tan HTR., Nicholas S., Choo R., Ginting M.L., Tan E., Teng PHJ., Lim W.S., Wong C.H., Ding Y.Y.* Geriatric Services Hub Programme Group. Protocol for a mixed-methods and multi-site assessment of the implementation process and outcomes of a new community-based frailty programme. BMC Geriatr. 2022 Jul 15. 22(1):586. doi: 10.1186/s12877-022-03254-6.

64. *Tavassoli N., de Souto Barreto P., Berbon C., Mathieu C., de Kerimel J., Lafont C., Takeda C., Carrie I., Piau A., Jouffrey T., Andrieu S., Nourhashemi F., Beard JR., Soto Martin ME., Vellas B.* Implementation of the WHO integrated care for older people (ICOPE) programme in clinical practice: a prospective study. Lancet Healthy Longev. 2022 Jun. 3(6): e394-e404. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00097-6.

65. *The geriatric Assessment. American Family Physician.* https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2011/0101/p48.html (accessed: 29.04.2024).

66. *United Nations. Problems of the elderly and the aged.* URL: https://digitallibrary.un.org/record/18923?ln=ru&v=pdf (accessed: 26.05.2024).

67. *United Nations. World Population Prospects 2022.* URL: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf (accessed: 24.05.2024.)

68. *Wilfling D., Warkentin N., Laag S., Goetz K.* «I Have Such a Great Care» - Geriatric Patients' Experiences with a New Healthcare Model: A Qualitative Study. Patient Prefer Adherence. 2021 Feb 12. 15:309-315. doi: 10.2147/PPA.S296204.

69. *World Health Organization. Department of Ageing and Life Course. Integrated care for older people: guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity. 2017.* URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/258981/9789241550109-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed: 02.04.2024).

70. World Health Organization. Regional Office for Europe. *Health Protection of the Elderly and the Aged and the Prevention of Premature Aging: Report on a Seminar Convened by the World Health Organization.* URL: https://books.google.kz/books/about/Health_Protection_of_the_Elderly_and_the.html?id=a_4bzQEACAAJ&redir_esc=y (accessed: 05.04.2024).

71.*World Health Organization. Decade of healthy ageing: baseline report. 2020.* URL: https://iris.who.int/handle/10665/338677 (accessed: 02.04.2024).

72.*World Health Organization. Framework for countries to achieve an integrated continuum of long-term care. 2021.* URL: https://iris.who.int/handle/10665/349911 (accessed: 02.04.2024).

73.*World Health Organization. Integrated care for older people (ICOPE) implementation framework: guidance for systems and services.2019.* URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789241515993 (accessed: 08.04.2024).

74.*World Health Organization. World report on ageing and health. 2015.* URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf?ua=1 (accessed: 19.05.2024).

References: [1-16]

1. Beidina T.E., Sapozhnikova T.I., Gordeeva T.N., Popov Yu.A. Podkhody i napravleniya sotsial'noi politiki v usloviyakh stareniya naseleniya: spetsifika Rossii, KNR, SShA [Approaches and directions of social policy in the conditions of population ageing: specifics of Russia, PRC, USA]. *Vestnik Zabaikal'skogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of Transbaikal State University]. 2017. T. 23. №. 7. pp.74-85. [in Russian].

2. Borodkina O., Arkhipova E., Mishenichev K., Starshinova A., Sulimova A., Chikova E. *Aktual'nye voprosy razvitiya sotsial'nogo gosudarstva v stranakh Tsentral'noi Azii: Kazakhstan, Kyrgyzstan, Uzbekistan: kollektivnaya monografiya* [Topical issues of social state development in the countries of Central Asia: Kazakhstan, Kyrgyzstan, Uzbekistan: a collective monograph]. 2023. P 284. ISBN 978-5-98620-702-5 [in Russian].

3. Bykovskaya T.Yu., Zakharchenko Yu.I., Kim V.V. Nekotorye osobennosti okazaniya meditsinskoi pomoshchi grazhdanam pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Some peculiarities of medical care for elderly and elderly citizens]. Colloquium-journal. 2019. №. 16(40). pp. 69-72. [in Russian].

4. Veretennikova A.A., Kamyshnikov A.I. Mezhvedomstvennoe vzaimodeistvie v sisteme zdravookhraneniya [Interagency co-operation in the health care system]. *Region: sistemy, ekonomika, upravlenie* [Region: systems, economy, management]. 2019. №2 (45). pp. 31-35. [in Russian].

5. Galkin K.A. Strategii sokhraneniya individual'nogo zdorov'ya pozhilykh lyudei: gorodskoi i sel'skii konteksty [Strategies of preserving individual health of the elderly: urban and rural contexts]. *Sotsiologicheskaya nauka i sotsial'naya praktika* [Sociological science and social practice]. 2023. T.11. №.1. pp. 157–172. doi 10.19181/snsp.2023.11.1.9. EDN PKZQEZ [in Russian].

6. Gorbunova V.V. Starenie naseleniya i ego vliyanie na sotsial'no-ekonomicheskoe razvitie sovremennogo rossiiskogo obshchestva [Socio-economic consequences of population ageing]. *Nauchnoe obozrenie. Ekonomicheskie nauki* [Scientific Review. Economic Sciences]. 2019. №. 1. pp. 11-15. [in Russian].

7. Dudovtseva Yu.V. Rynok geriatricheskikh uslug: ispol'zovanie mirovogo opyta v rossiiskoi praktike [The market of geriatric services: the use of global experience in Russian practice]. *Upravlencheskoe konsul'tirovanie* [Management Consulting]. 2019. №. 12 (132). pp. 202-215. [in Russian].

8. Znachkova E.A., Grishina N.K, Serdyukovskii S.M., Solov'eva N.B., Belostotskii A.V., Gridnev O.V. Okazanie meditsinskoi pomoshchi lyudyam starshe 60 let s mnozhestvennymi khronicheskimi zabolevaniyami v Moskve [Provision of medical care to people over 60 years old with multiple chronic diseases in Moscow]. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny* [Problems of social hygiene, public health and history of medicine]. 2017. T. 25. №. 3. pp. 163-167. [in Russian].

9. Karpikova I.S., Kanunnikova A.A. Razvitie sotsial'nykh tekhnologii dlya pozhilykh grazhdan: problemy vnedreniya i otsenki (na primere statsionaro-zameshchayushchei tekhnologii «Priemnaya sem'ya dlya pozhilogo cheloveka») [Development of social technologies for elderly citizens: problems of implementation and evaluation (on the example of stationary-substitution technology «Foster Family for the Elderly»)]. *Sotsiodinamika* [Sociodynamics]. 2020. №. 6. pp. 19-32. [in Russian].

10. Malakhova I.V., Dudina T.V., Elkina A.I., Vasilevskaya M.G. Mediko-sotsial'naya pomoshch' pozhilomu naseleniyu v Respublike Belarus' [Medico-social assistance to the elderly population in the Republic of Belarus]. *Formy i metody sotsial'noi raboty v razlichnykh sferakh zhiznedeyatel'nosti* [Forms and methods of social work in different spheres of life]. 2019. pp. 144-146. [in Russian].

11. *Senenko A.Sh. i dr.* Sovremennye podkhody k organizatsii pomoshchi litsam pozhilogoi starcheskogo vozrasta: obzor mezhdunarodnogo opyta [Modern Approaches to Organising Care for the Elderly and the Elderly: A Review of International Experience]. *Menedzher zdravookhraneniya* [Healthcare Manager]. 2018. №. 8. pp.52-60. [in Russian].

12. Tkacheva O.N. Sovremennaya kontseptsiya razvitiya geriatricheskoi pomoshchi v Rossiiskoi Federatsii [Modern concept of geriatric care development in the Russian Federation]. *Vestnik Roszdravnadzora* [Bulletin of Roszdravnadzor]. 2016. №. 4. pp. 31–35. [in Russian].

13. Troina S.G. Geriatricheskaya sluzhba v Respublike Belarus'. Lekarstvennaya pomoshch' geriatricheskim patsientam [Geriatric service in the Republic of Belarus. Medication assistance to geriatric patients]. *Vestnik farmatsii* [Pharmacy Bulletin].2019. T.85, №. 3. pp. 57-71. [in Russian].

14. Chuvashova M. S., Ivlichev A. V., Kozlov A. E. Optimizatsiya mediko-sotsial'noi pomoshchi litsam pozhilogo vozrasta putem vyyavleniya «khrupkikh» patsientov [Optimisation of medical and social care for the elderly by identifying «frail» patients]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii. – Obshchestvo s ogranichennoi otvetstvennost'yu «Nauka i innovatsii»* [Bulletin of Medical Internet Conferences. - Limited Liability Company «Science and Innovations»]. 2017. T.7. №. 6. pp. 815-815. [in Russian].

15. Shatskaya P.R. *Razvitie obuchayushchikh tekhnologii sokhraneniya zdorov'ya patsienta pozhilogo vozrasta* [Development of training technologies for preserving the health of the elderly patient]. *Gigienicheskaya nauka – put' k zdorov'yu naseleniya* [Hygienic science - the way to public health]. 2020. pp. 216-222. [in Russian].

16. Ellanskii Yu. G., Il'yukhin R. G., Aivazyan Sh.G. Modeli geriatricheskoi pomoshchi v Rossii i Evrope: predposylki formirovaniya, sovremennyi etap, perspektivy [Models of geriatric care in Russia and Europe: prerequisites of formation, current stage, prospects]. *Menedzher zdravookhraneniya* [HealthCare Manager]. 2019.№. 3.pp. 54-59. [in Russian].

Information about authors:

Assel Baibussinova - PhD, Acting Head of the Department of Epidemiology and Biostatistics, num.:87772691213, e-mail: assel_bb@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-3447-6245, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

Zaituna A. Khismetova - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Public Health, num.: 87772582681, e-mail: zaituna_khismietova@mail.ru , https://orcid.org/0000-0001-5937-3045, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

Assel Tukinova - PhD, Lecturer at the Department of Epidemiology and Biostatistics, num.:87779809317, e-mail: assel.tukinova@smu.edu.kz, http://orcid.org/0000-0003-0191-4392, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

Bagym Jobalayeva - PhD candidate, Lecturer at the Department of Public Health, num.:87025255628, e-mail: bagym.jobalayeva@smu.edu.kz, https://orcid.org/0000-0002-2145-2263, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

Karlygash Raganina - Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, num.: 87017259572, e-mail: raganina.k@kaznmu.kz, http://orcid.org/0000-0002-4022-9497, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Corresponding author:

Mariya A. Bekbolatova - PhD student on Public Health specialty, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.

Address: Republic of Kazakhstan, Semey, Pervomayskaya street, 30 A.

E-mail: bekbolatova.mariya@mail.ru

Phone: +7(771) 202 3564

Received: 01 June 2024 / Accepted: 04 August 2024 / Published online: 30 August 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.028

УДК 614.2:36-053.879

PRIMARY RECURRENT FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION. CASE STUDY.

Mels N. Assykbaev[1], https://orcid.org/0000-0003-2386-0997
Sajtkarim A. Abdugafarov[1], https://orcid.org/0000-0002-8393-9966
Arman M. Maralbaj[1], https://orcid.org/0000-0001-6801-4888
Mukhtar Tileuhan[1], https://orcid.org/0009-0009-9069-3528
Sholpan A. Sadykova[1], https://orcid.org/0009-0001-5211-6502
Almira M. Manatova[1], https://orcid.org/0009-0007-6460-5606
Zhuldyz M. Kuanysh[1], https://orcid.org/0000-0002-9578-4236
Dinara S. Zharlyganova[1], https://orcid.org/0000-0001-6383-4035

[1] **LLP "National Research Oncology Center", Department of Hepatopancreatobiliary surgery, Oncohepatology and Organ transplantation, Astana, Republic of Kazakhstan.**

Summary

Introduction. Primary recurrent focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) after kidney transplantation (KT) is a serious complication and a significant risk factor for graft loss. The incidence of FSGS worldwide varies from 1.4 to 21 cases per million population. FSGS develops due to damage to the visceral epithelial cells of the kidney glomerulus (podocytes) and is classified as a "podocytopathy."

Objective. This study aims to demonstrate an early recurrence of FSGS with the development of nephrotic syndrome based on a clinical case and to evaluate the short-term feasibility of plasmapheresis sessions.

Methods. The article describes a clinical case of early recurrence of FSGS with the development of nephrotic syndrome. The primary treatment for disease recurrence after kidney transplantation includes plasmapheresis sessions and the administration of rituximab.

Results. Analysis of the clinical case revealed that kidney graft thrombosis was a consequence of a drop in blood pressure and a slowdown in blood flow at the anastomosis site during a plasmapheresis session, ultimately leading to graft loss and the patient's return to dialysis therapy.

Conclusions. For subsequent planned kidney transplantation, the patient is at extremely high risk of disease recurrence according to the literature, making the procedure not feasible in the short term.

Keywords: *kidney transplantation, focal segmental glomerulosclerosis, nephrotic syndrome.*

Резюме

ПЕРВИЧНЫЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ФОКАЛЬНО - СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Мэлс Н. Ассыкбаев[1], https://orcid.org/0000-0003-2386-0997
Сайткарим А. Абдугафаров[1], https://orcid.org/0000-0002-8393-9966
Арман М. Маралбай[1], https://orcid.org/0000-0001-6801-4888
Мұхтар Тілеухан[1], https://orcid.org/0009-0009-9069-3528
Шолпан А. Садыкова[1], https://orcid.org/0009-0001-5211-6502
Альмира М. Манатова[1], https://orcid.org/0009-0007-6460-5606
Жулдыз М. Куаныш[1], https://orcid.org/0000-0002-9578-4236
Динара С. Жарлыганова[1], https://orcid.org/0000-0001-6383-4035

[1] **ТОО «Национальный научный онкологический центр», Центр гепатопанкреатобилиарной хирургии, онкогепатологии и трансплантации органов, г. Астана, Республика Казахстан.**

Введение. Первичный рецидивирующий фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) после трансплантации почки (ТП) является серьезным осложнением и значимым фактором риска потери трансплантированной почки. По разным оценкам в мире заболеваемость ФСГС варьируется от 1,4 до 21 случая на

миллион населения. ФСГС развивается вследствие повреждения висцеральных эпителиальных клеток клубочка почек (подоцитов) и относится к группе «подоцитопатий».

Целью данного исследования. На примере описанного клинического случая указать на необходимость оценки рисков возврата заболевания ФСГС после трансплантации почки, ввиду быстрого возврата заболевания с развитием нефротического синдрома с потерей функции пересаженного органа.

В статье описывается клинический случай проведения трансплантации почки от живого родственного донора, у пациента с хронической болезнью почек 5 стадии в исходе ФСГС, с ранним возвратом заболевания De novo, с развитием нефротического синдрома. Основным лечением в рецидиве заболевания после трансплантации почки является проведение сеансов плазмофереза и введение ритуксимаба.

Результаты исследования. В результате анализа клинического случая было выявлено, что тромбоз трансплантата почки явился следствием падения артериального давления и замедления скорости кровотока в зоне анастомоза на фоне проведенного сеанса плазмафереза, что в конечном итоге привело к потере графта и возврата пациента на заместительную почечную терапию.

Выводы. Для последующей предполагаемой трансплантации почки по литературным данным пациент имеет крайне высокие риски возврата заболевания, что делает проведение данной процедуры в краткосрочной перспективе не целесообразным.

Ключевые слова: *трансплантация почки, фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефротический синдром.*

Түйіндеме

БҮЙРЕК ТРАНСПЛАНТАЦИЯСЫНАН КЕЙІНГІ БІРІНШІЛІК ҚАЙТАЛАНАТЫН ФОКАЛЬДІ -СЕГМЕНТАРЛЫ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫНЫҢ СИПАТТАМАСЫ. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ.

Мэлс Н. Ассыкбаев[1], https://orcid.org/0000-0003-2386-0997
Сайткарим А. Абдугафаров[1], https://orcid.org/0000-0002-8393-9966
Арман М. Маралбай[1], https://orcid.org/0000-0001-6801-4888
Мұхтар Тілеухан[1], https://orcid.org/0009-0009-9069-3528
Шолпан А. Садыкова[1], https://orcid.org/0009-0001-5211-6502
Альмира М. Манатова[1], https://orcid.org/0009-0007-6460-5606
Жулдыз М. Куаныш[1], https://orcid.org/0000-0002-9578-4236
Динара С. Жарлыганова[1], https://orcid.org/0000-0001-6383-4035

[1] **«Ұлттық ғылыми онкология орталығы» ЖШС, Гепатопанкреатобилиарлық хирургия, онкогепатология және органдарды трансплантациялау орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Бүйрек трансплантациясынан кейінгі бастапқы қайталанатын фокальді-сегменттік гломерулосклероз (ФСГС) ауыр асқыну және трансплантацияланған бүйректің жоғалуының маңызды қауіп факторы болып табылады. Дүние жүзіндегі әртүрлі бағалаулар бойынша ФСГС жиілігі миллионға шаққанда 1,4-тен 21 жағдайға дейін өзгереді. ФСГС бүйрек шумағының (подоциттер) висцеральды эпителий жасушаларының зақымдалуына байланысты дамиды және "подоцитопатиялар"тобына жатады.

Бұл зерттеудің мақсаты клиникалық жағдай негізінде нефротикалық синдромның дамуымен ФСГС ауруының ерте оралуын көрсету және қысқа мерзімді перспективада плазмаферез сеанстарының орындылығын бағалау болып табылады.

Әдістері: мақалада нефротикалык синдромының дамуымен ФСГС ауруының ерте оралуы болған клиникалық жағдай сипатталған. Бүйрек трансплантациясынан кейін аурудың қайталануының негізгі леч плазмоферез сеанстарын жүргізу және ритуксимабты енгізу болып табылады.

Зерттеу нәтижелері. Клиникалық жағдайды талдау нәтижесінде бүйрек трансплантациясының тромбозы қан қысымының төмендеуінен және плазмаферез сеансы аясында анастомоз аймағында қан ағымының баяулауынан туындағаны анықталды, бұл ақыр соңында графттың жоғалуына және пациенттің бүйрек алмастыру терапиясына оралуына әкелді.

Қорытындылар. Әдеби деректерге сәйкес, келесі болжамды бүйрек трансплантациясын өткізуі науқас үшін аурудың қайта қайтып келу қаупі өте жоғары, сондықтан қысқа мерзімде бұл процедураны жүргізуі орынды емес.

Түйінді сөздер: *бүйрек трансплантациясы, фокальді-сегменттік гломерулосклероз, нефроттік синдром.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Assykbaev M.N., Abdugafarov S.A., Maralbaj A.M., Tileuhan M., Sadykova Sh.A., Manatova A.M., Kuanysh Zh.M., Zharlyganova D.S. Primary recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. Case study // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 261-266. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.028*

Ассыкбаев М.Н., Абдугафаров С.А., Маралбай А.М., Тілеухан М., Садыкова Ш.А., Манатова А.М., Куаныш Ж.М., Жарлыганова Д.С. Первичный рецидивирующий фокально- сегментарный гломерулосклероз после трансплантации почки. Клинический случай // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 261-266. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.028*

Ассыкбаев М.Н., Абдугафаров С.А., Маралбай А.М., Тілеухан М., Садыкова Ш.А., Манатова А.М., Куаныш Ж.М., Жарлыганова Д.С. Бүйрек трансплантациясынан кейінгі біріншілік қайталанатын фокальді-сегментарлы гломерулосклероздың клиникалық жағдайының сипаттамасы. Клиникалық жағдай // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 261-266. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.028*

Introduction

Primary recurrent focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) after kidney transplantation (KT) is a serious complication and a significant risk factor for the loss of the transplanted kidney [1]. FSGS is a disease characterized by proteinuria, the development of nephrotic syndrome with a high rate of progression with a fairly rapid development of the terminal form of chronic renal failure, also known as end-stage renal disease (ESRD). Relapses of FSGS after kidney transplantation are common and are associated with poor survival of the kidney allograft. Independent risk factors for relapse of FSGS include the onset of the disease in childhood, rapid progression of primary FSGS to ESRD, collapsing variant of FSGS, as well as a history of relapse of FSGS in a previous allograft.

The prevalence of FSGS in Kazakhstan is difficult to estimate due to the lack of widespread native kidney biopsy. Global statistics also provide variable data due to significant geographic and racial differences. The incidence of FSGS is estimated to range from 1.4 to 21 cases per million population [9]. FSGS can occur at any age, affecting approximately 7–10% of children and 20–30% of adults with nephrotic syndrome. In adults, FSGS is more common in men, with an incidence 1.5–2 times higher than in women. The incidence of FSGS is approximately 5 times higher in black patients compared to white patients, with annual incidence in the United States of America (USA) being 24 and 5 cases per million population, respectively [11, 6].

FSGS develops as a result of damage to the visceral epithelial cells of the renal glomerulus (podocytes) and belongs to the group of "podocytopathies". According to the pathogenetic mechanism, FSGS can be divided into primary, secondary and genetically determined. In primary FSGS, widespread damage to podocytes is associated with "permeability factors" circulating in the blood. It is assumed that these factors cause structural and functional changes in podocytes, promote the spreading of their pedunculated processes, apoptosis and detachment from the basement membrane with disruption of the glomerular barrier and the development of proteinuria [5]. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptors, cardiotrophin-like factor-1, antibodies to CD40 and others are considered as possible permeability factors, but their nature is currently not entirely clear. Among patients with nephrotic syndrome, the prevalence of FSGS ranges from 12 to 35% and has a high recurrence rate in the transplanted kidney [12].

Early histologic findings of recurrent FSGS include subtle glomerular changes on light microscopy [10, 4, 8] but significant podocyte effacement on electron microscopy; foot process prolapse with possible podocyte dropout leads to the development of segmental glomerular lesions [3, 7]. Experimental and clinical data suggest the existence of circulating permeability factors, such as soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR), cytokine-like factor-1 (CLCF-1), CD40 axis, and apolipoprotein A-Ib (ApoA-Ib), in the pathogenesis of recurrent FSGS. These biomarkers, including circulating permeability factors, may facilitate earlier diagnosis of post-transplant FSGS and may guide the development of new therapies that may be more effective and improve long-term outcomes of kidney transplantation.

Objective: Using the example of the described clinical case, to indicate the need to assess the risks of recurrence of FSGS disease after kidney transplantation, due to the rapid recurrence of the disease with the development of nephrotic syndrome with the loss of function of the transplanted organ

The objectives of the study include conducting a brief literature review of the accumulated experience on post-transplant focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and factors influencing its development, a detailed description of the clinical case of a patient with primary recurrent FSGS after kidney transplantation, and the formulation of conclusions based on the analysis of this clinical case on the use of various procedures and therapeutic approaches.

Description of a clinical case.

Informed consent of the patient and the conclusion of the Local Ethical Commission of LLP "NROC" were obtained for the description of this clinical case. Patient M. (male), 18 years old, was admitted to LLP "NROC" on a planned basis at 12:45 with the diagnosis: Terminal chronic renal failure as a result of FSGS. Nephrobiosia from 01/16/2021. CKD stage 5. (GFR according to CKD EPI 5 ml/min). Uremia. Symptomatic arterial hypertension stage 3. Program hemodialysis since June 2022. 10/05/2023. The disease first debuted at the age of 15. The patient was concerned about the presence of edema in the lower extremities within the shins, loose stools. During examination, proteinuria up to 3.3 g / l, red blood cells in the urine up to 20 in the field of vision, elevated cholesterol levels up to 7.53 mmol / l, creatinine level 76.79 μmol / l, decreased albumin in the blood to 25 g / l, decreased total protein to 42 g / l. A biopsy of native kidneys was performed, morphological signs of focal segmental glomerulosclerosis were diagnosed. A diagnosis of chronic kidney disease stage 3A (CKD3A) against the background of nephrotic syndrome, steroid-resistant variant (GFR 85 - 74 ml / min) was made. The patient received treatment with

prednisolone 8 mg/every other day, cyclosporine 200 mg/day, during the treatment, partial clinical and laboratory remission was noted. Anemia and metabolic disorders were corrected. Given the presence of nephrotic syndrome, cyclosporine was discontinued, Endoxan 100 mg/day was started, however, during therapy on the 10th day of taking the drug, panic syndrome was noted, skin vesicular rash all over the body, endoxan was discontinued, mycophenolate mofetil (MMF) 1500 mg/day, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors 10 mg/day were prescribed under the control of blood pressure (BP) and glucocorticosteroids (GCS). Despite the treatment, renal failure progressed with the development of stage 5 CKD, at the age of 17 the patient was taken to program hemodialysis.

Anamnesis of life and disease. The patient grew and developed according to his age. Denies tuberculosis and venereal diseases. Of the past illnesses, he notes colds. Hemotransfusions were not performed. Heredity is not burdened. Contact with infectious patients is denied. The epidemiological environment is clean. Allergological anamnesis is not burdened.

One year later, the patient expressed a desire to undergo a kidney transplant. The recipient's sister, aged 25, acted as a donor; according to the examination results, the donor had no medical contraindications. The donor's GFR was 97 ml/min/1.73 m2. In terms of preoperative preparation, LP-003672 tacrolimus was started 3 days before the operation, 2.0 mg 2 times a day, manufactured by Nanopharma Development LLC, Republic of Tatarstan, Kazan. On the day of the operation, induction was performed with L04AC02 Basiliximabum 20 mg intravenously, manufactured by Novartis Pharma Stein AG, Switzerland, P N015709/01 Methylprednisolonum 1000 mg intravenously, manufactured by Pfizer, USA. There were no technical complications during the operation, the anastomosis of the renal artery with the internal iliac artery was applied end-to-end, taking into account the small diameter of the external iliac artery. There were no surgical complications in the early postoperative period. The course of the postoperative period was uneventful without complications. The function of the transplanted kidney remained normal, the creatinine level was 86 μmol / l. On the fourth day after the operation, the patient noted a gradual increase in creatinine to - 100 μmol / l, urea - 11.87 mmol / l, in the general urine analysis (GUA) proteinuria up to 6.6 g / l, according to the ultrasound Dopplerography of the renal vessels (USDG) there is no perfusion disorder of the transplanted kidney, in dynamics on the fifth day the creatinine level increased to 120 μmol / l, in the GUA proteinuria up to 9.06 g / l. Given the lack of possibility of morphological verification, biopsy of the transplanted kidney was not performed. Given the history of the disease and the characteristic clinical picture, this condition was considered as a relapse of FSGS de novo on the transplanted kidney. Immunosuppressive therapy was continued: L04AD02 prograf 3.0 mg 2 times a day, manufacturer Astellas Ireland Co. Ltd, Ireland, P N016017/01 myfortic 540 mg 2 times a day, Novartis Neva LLC, Russia, H02AB06 prednisolone 20 mg 1 time per day, Gedeon Richter, Russia. The patient was prescribed plasmapheresis sessions every other day, 3 procedures with replacement of fresh frozen plasma (FFP) and Albumin. On the fifth day, the patient underwent the first plasmapheresis session with albumin and FFP replacement in the evening. After the plasmapheresis session, 2 hours later at night, the patient noted weakness, felt abdominal pain in the umbilical region, dizziness, darkening in the eyes, pain in the fistula area, after which there was a single loose stool, the medical staff diagnosed a drop in blood pressure to 80/40 mm Hg, an infusion of saline solution was performed, blood pressure stabilized, an analgesic drug ketoprofen 800 mg intravenously 1 time, Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd, South Korea was prescribed, the pain gradually regressed. In the morning, the fistula on the left forearm is painful to palpation, dense, there is no blood flow. Palpation of the kidney transplant is not enlarged, elastic consistency. Painless on palpation. There was no urination through a urethral catheter at the time of examination of diuresis. The patient underwent Doppler ultrasonography of the transplanted kidney; blood flow was not detected; CT was performed in angio mode; there was no blood flow in the transplanted kidney. According to laboratory data, urea is 18.18 mmol/l, creatinine is 413 μmol/l, and proteinuria with a protein level of 14.75 g/l was found in the general urine analysis.

Figure 1.

Dynamics of laboratory parameters from the moment of kidney transplantation until the moment of removal of the transplanted organ

postoperative period	KT	1	2	3	4	5 (PE)	6 (RTK)
urea	584	162	90	86	100	120	413
creatinine	6,75	5,79	7,87	9,9	11,87	12,3	18,8
protein in urine			0,5	1,2	6,6	9,06	14,73

KT – kidney transplantation;
PE – Plasma exchange;
RTK – Remove Transplanted Kidney.

The patient was urgently taken for surgery, which lasted 3 hours, revision of the transplanted kidney. **Objectively.** During the surgery, kidney transplant thrombosis was diagnosed. Intraoperative attempts to save the transplanted organ were unsuccessful. The kidney transplant was removed. The histological conclusion revealed morphological signs of FSGS with damage to podocytes. Haemorrhages and necrosis in the medulla of the kidney - transplant. Thrombosis, pyelitis, urethritis. In the tissues surrounding the transplant, areas of fibrosis and signs of inflammation were found. The incidence of this complication is from 0.1% to 0.2% of cases and the development of this complication with a high degree of probability leads to the loss of the transplanted organ [1, 2].

Discussion.

FSGS has a high risk of recurrence in the early stages after kidney transplantation. To date, there is no clear evidence of the effectiveness of pretransplant treatment with plasmapheresis or rituximab in the treatment of postoperative recurrence of FSGS after kidney transplantation. The main treatment for recurrence of the disease after kidney transplantation is plasmapheresis sessions and rituximab [2]. One study by Korean scientists indicates that pretransplant treatment with plasmapheresis is associated with a lower risk of immediate recurrence of FSGS after kidney transplantation. However, the isolated use of rituximab did not demonstrate a significant effect in preventing disease recurrence [13]. A 2023 study by Song et al. focused on the study of FSGS recurrence after kidney transplantation depending on pretransplant treatment. The authors noted that pretransplant treatment with plasmapheresis or rituximab does not always prevent early recurrence of FSGS and concluded that new therapeutic strategies are needed to improve treatment efficacy [14]. A systematic review of 77 cases of recurrent FSGS after kidney transplantation showed that about 71% of patients achieved remission after treatment with plasmapheresis. However, delay in treatment initiation and high proteinuria at relapse were associated with lower odds of remission. The use of rituximab also showed mixed results [15].

In this particular case, there was an early recurrence of FSGS with the development of nephrotic syndrome. Kidney graft thrombosis was a consequence of a drop in blood pressure and a slowdown in the blood flow velocity in the anastomosis area during a plasmapheresis session, which ultimately led to the loss of the graft and the patient's return to renal replacement therapy. According to the literature, the patient has an extremely high risk of disease recurrence for subsequent prospective kidney transplantation, which makes this procedure inappropriate in the short term.

Conclusions: This case highlights the importance of careful monitoring and an individual approach to the treatment of patients with FSGS, especially in the presence of factors that contribute to thrombosis. In the future, special attention should be paid to the development of new protocols for the treatment and prevention of FSGS recurrence, including a study of the effectiveness of various immunosuppressive regimens and additional therapeutic methods.

Authors' contributions: *All authors contributed equally to the writing of the article.*

Conflict of interest: *No conflict of interest declared.*

Publication information: *The article has not been previously published in other journals and is not under consideration by other publishers.*

References:

1. *Allen P.J., Chadban S.J., Craig J.C., Lim W.H., Allen R.D.M., Clayton P.A., Teixeira-Pinto A., Wong G.* Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. Kidney Int. 2017. Vol. 92, №. 2. P. 461-469. DOI: 10.1016/j.kint.2017.03.015.

2. *Boonpheng B., Hansrivijit P., Thongprayoon C., Mao S.A., Vaitla P.K., Bathini T., Choudhury A., Kaewput W., Mao M.A., Cheungpasitporn W.* Rituximab or plasmapheresis for prevention of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. World J Transplant. 2021. Vol. 11, №. 7. P. 303-319. DOI: 10.5500/wjt.v11.i7.303.

3. *Churchill B.M., Vankalakunti M., Patri P., Sundar S.* Focal Segmental Glomerulosclerosis: Histopathology Discussion. EMJ Nephrol. 2022. Vol. 10, №. 1. P. 70-75. DOI: 10.33590/emjnephrol/22-00069. URL: https://doi.org/10.33590/emjnephrol/22-00069.4.

4. *D'Agati V.D.* Pathobiology of focal segmental glomerulosclerosis: new developments. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012. Vol. 21, №. 3. P. 243-250. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32835200df.

5. *Kwon H.E. et. al.* Post-operative recurrence of focal segmental glomerulosclerosis according to pre-transplant treatment after kidney transplantation. BMC Nephrol. 2023. Vol. 24, №. 1. P. 53. DOI: 10.1186/s12882-023-03098-1.

6. *McGrogan A., Franssen C.F., de Vries C.S.* The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant. 2011. Vol. 26, №. 2. P. 414-430. DOI: 10.1093/ndt/gfq665.

7. *Rosenberg A.Z., Kopp J.B.* Focal Segmental Glomerulosclerosis // Clin J Am Soc Nephrol. 2017. Vol. 12, no. 3. pp. 502-517. DOI: 10.2215/CJN.05960616. Erratum in: Clin J Am Soc Nephrol. 2018. Vol. 13, №. 12. P. 1889. DOI: 10.2215/CJN.12071018.

8. *Schell C., Huber T.B.* New players in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant. 2012. Vol. 27, №. 9. P. 3406-3412. DOI: 10.1093/ndt/gfs273.

9. *Shabaka A., Tato Ribera A., Fernández-Juárez G.* Focal Segmental Glomerulosclerosis: State-of-the-Art and Clinical Perspective. Nephron. 2020. Vol. 144, №. 9. P. 413-427. DOI: 10.1159/000508099.

10. *Shoji J., Mii A., Terasaki M., Shimizu A.* Update on Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis in Kidney Transplantation. Nephron. 2020. Vol. 144, suppl. 1. P. 65-70. DOI: 10.1159/000510748.

11. *Sim J.J., Batech M., Hever A., Harrison T.N., Avelar T., Kanter M.H., Jacobsen S.J.* Distribution of Biopsy-Proven Presumed Primary Glomerulonephropathies in 2000-2011 Among a Racially and Ethnically Diverse US Population. Am J Kidney Dis. 2016. Vol. 68, №. 4. P. 533-544. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.03.416.

12. *Uffing A., et. al.* Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. Clin J Am Soc Nephrol. 2020. Vol. 15, №. 2. P. 247-256. DOI: 10.2215/CJN.08970719.

13. *Kwon H.E., Kim Y.H., Lee S.A. et al.* Post-operative recurrence of focal segmental glomerulosclerosis according

to pre-transplant treatment after kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2023. Vol. 24, №. 53. https://doi.org/10.1186/s12882-023-03098-1

14. *Restrepo J.M., Torres-Canchala L., Londoño H. et al.* Treatment of post-transplant recurrent FSGS in children using plasmapheresis and augmentation of immunosuppression. *BMC Nephrol*. 2022. Vol. **23**, №. 131 https://doi.org/10.1186/s12882-022-02768-w

15. *Sontrop J.M., Kashgary A., Li L. et al.* The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC Nephrol.* 2016. Vol**.** 17, №.104 https://doi.org/10.1186/s12882-016-0322-7

Information about authors:

Mels Assykbaev - Transplant Surgeon, num.: 87757906561, e- mail: dr.mels.assykbayev@mail.ru, ORCID ID: 0000 – 0003-2386-0997, LLP, "National Research Oncology Center", Astana Republic of Kazakhstan;

Sajtkarim A. Abdugafarov - Transplant Surgeon, num.:87769940120, e-mail: sait.surgeon@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-8393-9966, LLP "National Research Oncology Center", Astana Republic of Kazakhstan;

Arman M. Maralbaj - urologist, num.: 87021770753, e- mail: maralbay09@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6801-4888, LLP "National Research Oncology Center", Astana Republic of Kazakhstan;

Mukhtar Tileuhan - resident doctor, num.: +77768742019, e-mail: mukhtar.n.t@mail.ru, https://orcid.org/0009-0009-9069-3528, LLP "National Research Oncology Center", Astana Republic of Kazakhstan;

Sholpan A. Sadykova – nephrologist, num.: +77019414810, e-mail: sadykovasholpan@gmail.com, https://orcid.org/0009-0001-5211-6502, LLP "National Research Oncology Center", Astana Republic of Kazakhstan;

Almira M. Manatova - PhD, Lead Specialist of the Science Department, num.:87028802022, e-mail: m.almira@cancercenter.kz, https://orcid.org/0009-0007-6460-5606, LLP "National Research Oncology Center", Astana Republic of Kazakhstan;

Zhuldyz M. Kuanysh – Master's degree, Acting Scientific Secretary, e-mail: zhuldyzkuanysh@icloud.com, num.:87058283096, 0000-0002-9578-4236, LLP "National Research Oncology Center", Astana Republic of Kazakhstan;

Dinara S. Zharlyganova – PhD, Chief of the Science Department, num.:87022136155, e-mail: science.nroc@gmail.com, 0000-0001-6383-4035, LLP "National Research Oncology Center", Astana Republic of Kazakhstan;

Контактная информация:

Манатова Альмира Манатқызы, PhD, главный специалист отдела науки ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Астана, ул. Керей и Жанибек хандар 3, 010000,

E-mail: almira.baltakaeva@gmail.com

Телефон: 8-775-880-20-22

Получена: 19 Июня 2024 / Принята: 14 Августа 2024 / Опубликована online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.029

УДК 616.36-089.87

ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ ДОБАВОЧНОЙ ДОЛИ СЕЛЕЗЕНКИ В ТКАНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ануар М. Абдикаримов[1], http://orcid.org/0009-0000-0954-896X

Сакен О. Сабербеков[1], http://orcid.org/0009-0009-5601-6187

Ерлан Г. Нургалиев[1], http://orcid.org/0009-0000-4184-1787

Нурбек К. Ильясов[1], http://orcid.org/0009-0002-3428-3988

Ерлан Д. Омаров[1], http://orcid.org/ 0009-0008-7136-8204

Виталий О. Калина[1], http://orcid.org/0009-0001-5057-2336

Арман М. Кожахметов[2], http://orcid.org/ 0000-0001-6462-5171

[1] Отдел общей и торакальной хирургии, АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Республика Казахстан;

[2] Назарбаев Университет Школа Медицины, г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Добавочная селезенка, встречающаяся с частотой 10-30%, обычно обнаруживается случайно при инструментальных исследованиях брюшной полости и редко вызывает клинические симптомы. В двух клинических случаях, описанных в данной статье, добавочная селезенка, локализованная в хвосте поджелудочной железы, имитировала нейроэндокринную опухоль, что привело к лапароскопической спленосохранной каудальной резекции поджелудочной железы. Гистологическое исследование подтвердило наличие добавочной селезенки. Эти случаи подчеркивают важность дифференциальной диагностики, так как добавочная селезенка выполняет все функции основной селезенки и её наличие не требует хирургического вмешательства. Методы визуализации, такие как ПЭТ/КТ с 68Ga-DOTA-TOC и сцинтиграфия с мечеными эритроцитами, могут значительно улучшить точность диагностики и помочь различить добавочную селезенку и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, тем самым уменьшая риск ненужных операций. Однако данные методы исследования были недоступны, поэтому решение об оперативном лечении было принято на основании КТ с контрастированием.

Ключевые слова: *добавочная селезенка, поджелудочная железа, каудальная резекция.*

Summary

TWO CLINICAL CASES OF ACCESSORY SPLEEN LOBE IN PANCREATIC TISSUE

Anuar M. Abdikarimov[1], http://orcid.org/0009-0000-0954-896X

Saken O. Saberbekov[1], http://orcid.org/0009-0009-5601-6187

Yerlan G. Nurgaliyev[1], http://orcid.org/0009-0000-4184-1787

Nurbek K. Ilyasov[1], http://orcid.org/0009-0002-3428-3988

Yerlan D. Omarov[1], http://orcid.org/0009-0008-7136-8204

Vitaliy O. Kalina[1], http://orcid.org/0009-0001-5057-2336

Arman M. Kozhakhmetov[2], http://orcid.org/0000-0001-6462-5171

[1] Department of General and Thoracic Surgery, JSC "National Scientific Medical Center," Astana, Republic of Kazakhstan

[2] Nazarbayev University School of Medicine, Astana, Republic of Kazakhstan

An additional spleen, occurring with a frequency of 10-30%, is usually detected accidentally during instrumental studies of the abdominal cavity and rarely causes clinical symptoms. In two clinical cases described in this article, an accessory spleen localized in the tail of the pancreas mimicked a neuroendocrine tumor, which led to laparoscopic splenoservative caudal resection of the pancreas. Histological examination confirmed the presence of an additional spleen. These cases emphasize the importance of differential diagnosis, since the accessory spleen performs all the functions of the main spleen and its presence does not require surgical intervention. Imaging techniques such as PET/CT with 68Ga-DOTA-TOC and scintigraphy with labeled erythrocytes can significantly improve the accuracy of diagnosis and help distinguish between the accessory spleen and neuroendocrine tumors of the pancreas, thereby reducing the risk of unnecessary operations. However, these research methods were not available, so the decision on surgical treatment was made on the basis of CT with contrast.

Keywords: *accessory spleen, pancreas, caudal resection.*

Түйіндеме

ҰЙҚЫ БЕЗІ ТІНІНДЕГІ КӨКБАУЫРДЫҢ ҚОСАЛҚЫ БӨЛІГІ БОЛУЫНЫҢ ЕКІ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

Ануар М. Абдикаримов[1], http://orcid.org/0009-0000-0954-896X
Сакен О. Сабербеков[1], http://orcid.org/0009-0009-5601-6187
Ерлан Г. Нургалиев[1], http://orcid.org/0009-0000-4184-1787
Нурбек К. Ильясов[1], http://orcid.org/0009-0002-3428-3988
Ерлан Д. Омаров[1], http://orcid.org/ 0009-0008-7136-8204
Виталий О. Калина[1], http://orcid.org/0009-0001-5057-2336
Арман М. Кожахметов[2], http://orcid.org/ 0000-0001-6462-5171

[1] **«Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ Жалпы және торакалды хирургия бөлімшесі, Астана қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **Назарбаев Университетінің Медицина мектебі, Астана қ., Қазақстан Республикасы.**

Қосалқы көкбауыр әдетте 10-30% жиілікте кездесіп, іш қуысын аспаптық тексеру кезінде кездейсоқ анықталады және клиникалық белгілерді сирек болады. Осы мақалада сипатталған екі клиникалық жағдайда ұйқы безінің құйрығында орналасқан қосалқы көкбауыр нейроэндокринді ісікке ұқсап, көкбауырды сақтайтын лапароскопиялық каудальды панкреатэктомияға әкелді. Гистологиялық зерттеуде қосалқы көкбауырдың болуы расталды. Бұл жағдайлар дифференциалды диагностиканың маңыздылығын көрсетеді, өйткені қосалқы көкбауыр негізгі көкбауырдың барлық функцияларын орындайды және оның болуы хирургиялық араласуды қажет етпейді. 68Ga-DOTA-TOC ПЕТ/КТ және таңбаланған эритроциттер сцинтиграфиясы сияқты бейнелеу әдістері диагностикалық дәлдікті айтарлықтай жақсартады және қосалқы көкбауыр мен ұйқы безінің нейроэндокриндік ісіктерін ажыратуға көмектеседі, осылайша қажетсіз хирургиялық араласу қаупін азайтады. Алайда, бұл зерттеу әдістері қол жетімді болмады, сондықтан хирургиялық емдеуден өту туралы шешім қабылданды. Дегенмен, бұл зерттеу әдістері қол жетімді болмады, сондықтан хирургиялық емдеу туралы шешім контрастты КТ негізінде қабылданды.

Түйінді сөздер: *Қосымша көкбауыр, Ұйқы безі, Құйрықтық резекция*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Абдикаримов А.М., Сабербеков С.О., Нургалиев Е.Г., Ильясов Н.К., Омаров Е.Д., Калина В.О., Кожахметов А.М. Два клинических случая добавочной доли селезенки в ткани поджелудочной железы // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 267-271. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.029*

Abdikarimov A.M., Saberbekov S.O., Nurgaliyev Ye.G., Ilyasov N.K., Omarov Ye.D., Kalina V.O., Kozhakhmetov A.M. Two clinical cases of accessory spleen lobe in pancreatic tissue // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 267-271. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.029*

Абдикаримов А.М., Сабербеков С.О., Нургалиев Е.Г., Ильясов Н.К., Омаров Е.Д., Калина В.О., Кожахметов А.М. Ұйқы безі тініндегі көкбауырдың қосалқы бөлігі болуының екі клиникалық жағдайы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 267-271. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.029*

Введение

Частота обнаружения врожденной добавочной селезенки составляет от 10 до 30%, выявляется она в воротах и связках селезенки, реже в брыжейке тонкой кишки и в большом сальнике [11]

Добавочная селезенка не только имеет все структурные элементы основной селезенки, но и выполняет все ее функции: наряду с кроветворением в ней происходит развитие лимфоцитов, формирование гуморального и клеточного иммунитета, разрушение старых и поврежденных эритроцитов и тромбоцитов, депонирование крови [4,2,3]. Наличие добавочной селезенки не сопровождается никакими клиническими проявлениями и обнаруживается она всегда как случайная находка при УЗИ, КТ или МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства. Характерная локализация и строение при небольших размерах, как правило, не вызывают затруднений в постановке диагноза, при больших размерах требуется дифференцировать ее от опухоли хвоста поджелудочной железы, левой почки и других объемных образований, локализующихся в левом подреберье.

Мы наблюдали два случая добавочной доли селезенки с локализацией в хвосте поджелудочной железы, по поводу которых проведены оперативные вмешательства.

В обоих клинических наблюдениях у пациентов была заподозрена нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы. Панкреатические нейроэндокринные опухоли составляют до 3–5% от всех опухолей поджелудочной железы и могут быть как доброкачественными, так и злокачественными. Меньшая часть нейроэндокринных образований является нефункционирующими, т.е. не секретирующими гормоны и не проявляющимися клинически, 30–40% от числа всех нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы [1,12,15,5].

Случай 1: Пациент А., 59 лет жаловался на периодические боли в эпигастральной области, с

иррадиацией в правое подреберье, плохой аппетит, потеря массы тела до 12кг за 1 год, периодически запоры. Начал отмечать данные симптомы с 2016 года. Получал лечение у гастроэнтеролога в виде фермент замещающей и симптоматической терапии без положительного результата. В 2021 году перенес холецистэктомию в связи с желчекаменной болезнью.

В январе и мае 2022 года прошел МРТ органов брюшной полости, выявлена патологическая тень в хвосте поджелудочной железы. Обратился в АО «Национальный научный медицинский центр», проведена КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием. В хвосте поджелудочной железы было обнаружено образование размерами 1,7*1,7см с плотностью: до контрастирования +44едН, с контрастированием в артериальной фазе +115едН, в венозной фазе +100едН. Проведено дообследование с определением онкомаркеров, онкологический процесс не подтвержден. Консилиумом врачей хирургического отдела было принято решение провести лапароскопическую спленосохранную каудальную резекцию поджелудочной железы. В результате операции был удален хвост поджелудочной железы объёмом до 5,0х4,0х4,0 см, с опухолью 1,0х1,2х1,0 см. На разрезе в центре операционного препарата эктопированная ткань селезенки с четким краем, коричневого цвета размером 1,0*0,5 см. визуально капсула интактна, ткань поджелудочной железы мелкодольчатая, белесоватого цвета, плотной консистенции.

Микроскопически в исследуемых препаратах фрагмент ткани поджелудочной железы с очагами липоматоза в дольках, с группой гипертрофированных островков Лангерганса, ацинарные структуры, выстланные базофильным эпителием. В толще, ткань селезенки с компактно расположенными лимфоидными фолликулами, с группой толстостенных артериол с гиалинозом стенки, неравномерно полнокровными сосудами капиллярного типа. В капсуле отек, полнокровие сосудов. Интрапанкреатическая добавочная долька селезёнки (эктопия ткани селезенки в паренхиму поджелудочной железы). Признаки опухолевого роста в ткани поджелудочной железы не выявлены.

Патоморфологическое заключение: гетеротропная (добавочная) селезенка.

Случай 2: Мужчина Б., 35 лет. Отмечал слабость, снижение трудоспособности, субфебрильное повышение температуры тела в течение полугода. Лечился у терапевта с использованием нестероидных противовоспалительных средств и антибиотиков, без положительного эффекта. По рекомендации гастроэнтеролога в сентябре 2023 г прошел МРТ брюшной полости, которая показала наличие дополнительного образования в хвосте поджелудочной железы размерами 13*18 мм. Обратился в АО «Национальный научный медицинский центр», где было проведено дообследование с определением онкомаркеров и использованием компьютерной томографии. Поджелудочная железа расположена типично, контуры четкие, ровные, плотностью +23+26HU, однородной структуры. Парапанкреатическая клетчатка дифференцируется удовлетворительно, вирсунгов проток не расширен.

Консилиумом врачей хирургического отдела было принято решение провести лапароскопическую спленосохранную каудальную резекцию поджелудочной железы. В результате операции был резецирован хвост поджелудочной железы объёмом до 8,0 * 4,0 * 4,0 см, в толще которого определялся очаг темно-вишневого цвета размером 2,3 * 1,2 см, мягкой консистенции с четким контуром. (рис.1). На остальном протяжении ткань поджелудочной железы имела обычный желтоватый цвет, дольчатое строение.

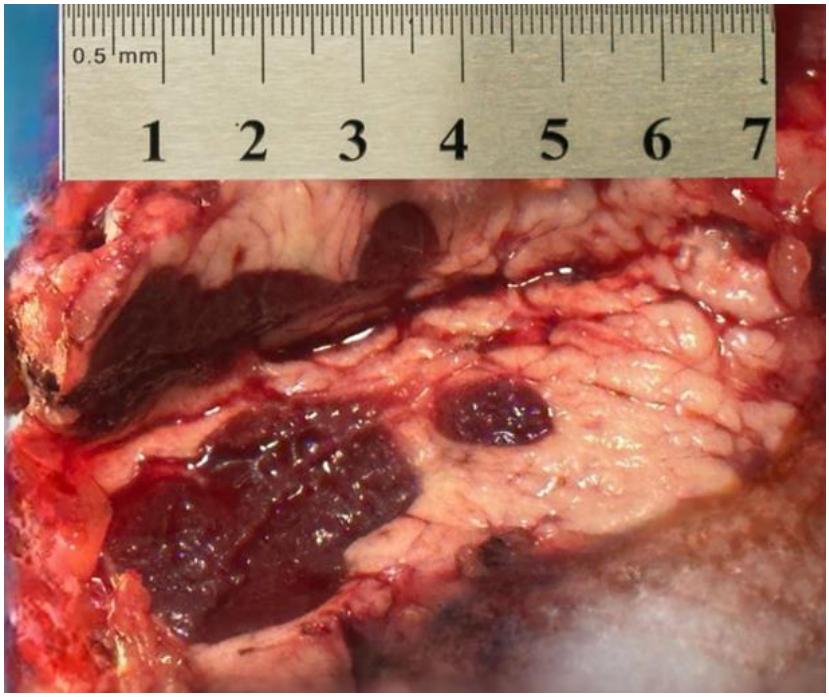


Рисунок 1. Интрапанкреатическая добавочная долька селезёнки (эктопия ткани селезенки в паренхиму поджелудочной железы).

(Figure 1. Intraparenchymal Accessory Spleen Lobe (ectopia of spleen tissue into the pancreas parenchyma)).

Обсуждение результатов

Добавочная селезенка — это врожденная аномалия, которая выявляется примерно в 10% случаев при вскрытии [11]. Ее развитие связано с изменением дифференцировки мезенхимальных клеток в процессе формирования тканевой структуры селезенки по ходу селезеночных сосудов [16]. Обычно эктопическая селезенка (около 80%) располагается рядом с воротами селезенки, а 16% - в хвосте поджелудочной железы [10].

Как правило, внутрипанкреатическая добавочная селезенка является бессимптомным образованием и не требует хирургического вмешательства. Однако в большинстве описанных случаев диагноз устанавливается после хирургической резекции из-за трудности предоперационной дифференциальной диагностики с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы [17].

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы являются редкими новообразованиями с ежегодной заболеваемостью менее 1 на 100 000 человек по данным популяционных исследований и составляют менее 2% всех опухолей поджелудочной железы [14,9]. Большинство нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы являются злокачественными [9]. Хирургическое лечение является фактором, связанным с увеличением долгосрочной выживаемости при этих опухолях, особенно при образованиях более 20 мм. [7].

Важность дифференцирования внутрипанкреатической добавочной селезенки от нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы до операции заключается в том, что последние требуют хирургического вмешательства, тогда как первые должны лечиться консервативно. Сложность заключается в проведении дифференциальной диагностики, так как, на сегодняшний день, не существует лабораторных или радиологических методов для подтверждения или исключения диагноза внутрипанкреатической добавочной селезенки [17].

Методы визуализации могут быть полезны для дифференцирования этих образований. Однако компьютерная томография с контрастным веществом и обычная магнитно-резонансная томография имеют ограниченные возможности в этой оценке, особенно при размерах образований менее 10 мм [13].

Магнитно-резонансная томография, совмещенная с диффузионно-взвешенной фазой, показала высокую точность в диагностике и дифференцировании внутрипанкреатической эктопической селезенки и небольших солидных опухолей поджелудочной железы. Внутрипанкреатическая эктопическая селезенка обычно видна на магнитно-резонансной томографии как гиперинтенсивное образование на Т2-взвешенных изображениях и гипоинтенсивное на Т1-взвешенных изображениях по сравнению с нормальной тканью поджелудочной железы [13]. Эндоскопическое ультразвуковое исследование с аспирационной биопсией, помимо визуализации, обеспечивает окончательный диагноз с помощью гистологического исследования, но этот метод зависит от исследователя и локализации образования, а также является инвазивным [6].

ПЭТ/КТ с 68Ga-DOTA-TOC — это метод с высокой специфичностью для диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, так как существует экспрессия рецепторов соматостатина на лимфоцитах. Поэтому физиологическое накопление 68Ga-DOTA-TOC всегда наблюдается в ткани селезенки [8]. Сцинтиграфия с мечеными эритроцитами с использованием технеция-99 является одним из наиболее специфичных методов для диагностики внутрипанкреатической эктопической селезенки, так как при введении меченых эритроцитов с радиофармпрепаратом более 90% материала поглощается тканью селезенки, что значительно способствует выявлению внутрипанкреатической ткани селезенки и дифференциации нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, а главное, позволяет избежать ненужных хирургических вмешательств.

В предоперационное обследование не был включен высокотехнологичный метод ПЭТ/КТ с 68Ga-DOTA-TOC, применяемый для диагностики злокачественных опухолей, нами использовалась КТ брюшного сегмента с контрастированием, на основании которой принято решение о хирургическом вмешательстве

Выводы. Описанные клинические случаи показали, что добавочная доля селезенки, локализованная в ткани поджелудочной железы, симулировала хронические воспалительные заболевания органов брюшной полости, имитировала онкопроцесс в поджелудочной железе, который заподозрен на основании КТ с контрастированием и послужил показанием к лапароскопической спленосохранной каудальной резекции поджелудочной железы.

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов.*

Вклад авторов: *Авторы имели равноценный вклад при написании данной статьи.*

Финансирование: *Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.*

Сведения о публикации: *Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.*

Литература:

1. *Егоров А.В., Кузин Н.М.* Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Практическая онкология. 2005. 6 (4). 206–212.

2. *Зиновьев А.В., Крючкова О.В., Маркина Н.Ю.* Доказательная гастроэнтерология. 2013. 4: 58–62.

3. Зубов А.Д., Литвин А.А., Губергриц Н.Б. и др. Прогрессирующий множественный спленоз: обзор литературы и собственное наблюдение. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Сер.: Естественные и медицинские науки. 2020. 4: 104–117.

4. *Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Хасанов А.Г. и др.* Спленоз в хирургической практике. Анналы хирургической гепатологии. 2007. 12 (1): 90–95.

5. *Al-Hawarya M.M., Kazaa R.K., Azara S.F., Julie A., Francisa I.R..* Mimics of pancreatic ductal adenocarcinoma.

Cancer Imaging. 2013. 13 (3): 342–349. DOI: 10.1102/1470-7330.2013.9012.

6. *Bastidas AB, Holloman D, Lankarani A, Nieto JM.* Endoscopic ultrasound-guided needle-based probe confocal laser endomicroscopy (nCLE) of intrapancreatic ectopic spleen.ACG Case Rep J. 2016. 3(3):196–198.

7. *Chung J.C., Choi D.W., Jo S.H., Heo J.S., Choi S.H., Kim Y.I.* Malignant nonfunctioning endocrine tumors of the pancreas: predictive factors for survival after surgical treatment. World J Surg. 2007. 31(3):579–585.

8. *Fülber I., Wurster C., Librizzi D., Röbler M., Gallmeier E., Bartsch D.K.* Intrapancreatic acessory spleen: a diferencial diagnosis to neuroendocrine tumors of the pancreas on Ga-68- DOTATOC PET/TC. JOP J Pancreas. 2016. 17(4):427–430.

9. *Halfdanarson T.R., Rabe K.G., Rubin J., Petersen G.M.* Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol.* 2008. 19(10):1727–1733.

10. *Halpert B., Alden Z.A.* Accessory spleens in or at the tail of the pancreas. A survey of 2,700 additional necropsies. Arch Pathol. 1964. 77:652–654.

11. Halpert B., Gyorkey F. Lesions observed in accessory spleens of 311 patients. Am J Clin Pathol. 1959. 32(2):165–168.

12. *Heitz P.U., Komminoth P., Perren A., Klimstra D.S., Dayal Y., Bordi C.* Pancreatic endocrine tumors: introduction. In: De Lellis D.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. (eds). Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC Press, 2004: 177–182.

13. *Jang K.M., Kim S.H., Lee S.J., Park M.J., Lee M.H., Choi D.* Differenciation of an intrapancreatic acessory spleen from a small (<3-cm) solid pancreatic tumor: value of diffusion-wighted MR imaging. Radiology. 2013. 266(1):159–167.

14. *Lam K.Y., Lo C.Y.* Pancreatic endocrine tumour: a 22-year clinico-pathological experience with morphological, immunohistochemical observation and a review of literature. Eur J Surg Oncol. 1997. 23(1):36–42.

15. *Noriyoshi Fukushima.* Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas: The Pathological Viewpoint. J. Pancreas (Online). 2017. 28. S (3): 216–220.

16. *Octavio A., Castillo C., Pl Pizzi.* Aberrant spleen simulating an adrenal mass. Rev Chil Cir. 2013. 65(2):162–165.

17. *Zhu H.X., Lou W.H., Kuang T.T., Wang D.S.* Post-splenectomy intrapancreatic accessory spleen mimicking endocrine tumor of the pancreas. Int J Surg Case Rep. 2014. 5(12):1151–1153.

References: [1-4]

1. Egorov A.V., Kuzin N.M. Voprosy diagnostiki neiroendokrinnykh opukholei podzheludochnoi zhelezy [Diagnostics of pancreatic neuroendocrine tumors]. *Prakticheskaya onkologiya* [Practical oncology]. 2005. 6 (4). 206–212. [in Russian]

2. Zinov'ev A.V., Kryuchkova O.V., Markina N.Yu. Dokazatel'naya gastroenterologiya [Evidence-Based Gastroenterology]. 2013. 4: 58–62. [in Russian].

3. Zubov A.D., Litvin A.A., Gubergrits N.B. i dr. Progressiruyushchii mnozhestvennyi splenoz: obzor literatury i sobstvennoe nablyudenie [Progressive multiple splenosis: literature review and own observation]. *Vestnik Baltiiskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta. Ser.: Estestvennye i meditsinskie nauki* [Bulletin of the Immanuel Kant Baltic Federal University. Series: Natural and Medical Sciences]. 2020. 4: 104–117. [in Russian]

4. Timerbulatov V.M., Fayazov R.R., Khasanov A.G. i dr. Splenoz v khirurgicheskoi praktike [Splenosis in surgical practice]. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii* [Annals of surgical hepatology]. 2007. 12 (1): 90–95. [in Russian].

Сведения об авторах:

Абдикаримов Ануар Маратович - магистр медицинских наук, отдела общей и торакальной хирургии АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Республика Казахстан. E-mail: a.abdikarimov@nnmc.kz

Сабербеков Сакен Оразбаевич - магистр медицинских наук, врач-хирург АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Республика Казахстан. E-mail: sakensab2008@mail.ru

Нургалиев Ерлан Габдулааевич - врач-хирург АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Республика Казахстан. E-mail: e.nurgaliyev@nnmc.kz

Ильясов Нурбек Касымович - врач-хирург АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Республика Казахстан. E-mail: ylyasov@inbox.ru

Омаров Ерлан Дулатович - Магистр медицинских наук, врач-хирург АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Республика Казахстан. E-mail: y.omarov@nnmc.kz

Калина Виталий Олегович - врач-хирург АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Республика Казахстан. E-mail: kalinao@mail.ru

Кожахметов Арман Маратович - резидент-хирург Назарбаев Университет, г. Астана, Республика Казахстан. E-mail: armankozha@gmail.com.

Автор - корреспондент:

Сабербеков Сакен Оразбаевич - магистр медицининских наук, врач-хирург АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 010009, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Ш. Иманбаева 8, кв. 223.

E-mail: sakensab2008@mail.ru

Телефон: 8 707 659 0382

Получена: 02 Мая 2024 / Принята: 05 Августа 2024 / Опубликована online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.030

УДК 616.98-07:579.841.9587

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТУЛЯРЕМИИ В ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Имдат М. Эфендиев[1], https://orcid.org/0000-0002-9707-1731

Анаргуль А. Мансурова[1], https://orcid.org/0000-0003-0017-2921

Назым Е. Саменова[1], https://orcid.org/0000-0002-1762-0818

Анис Ғ. Мерғали[1], https://orcid.org/0009-0008-6106-0468

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

Резюме

Туляремия – широко распространенная природно-очаговая инфекция. У детей представляет собой значимую проблему в эндемичных районах, таких как Северная Америка, Европа, Азия и, в частности, Казахстан [18]. В Казахстане дети особенно уязвимы из-за частого контакта с природной средой и животными, что увеличивает риск заражения. Большинство клинических случаев посвящены туляремии у взрослых. Между тем, по данным разных авторов, дети составляют до 20% среди заболевших [7,17,14]. Наибольшую заболеваемость отмечают среди детей в возрасте 5-10 лет жизни. Заболевание может проявляться в различных формах, что затрудняет диагностику и увеличивает риск осложнений. Отсутствие специфических симптомов и схожесть с другими инфекциями часто приводит к задержке в постановке диагноза и началу лечения. Своевременная антибактериальная терапия и профилактические меры являются ключевыми для снижения заболеваемости и улучшения прогноза у детей в Казахстане. Целью этого исследования была оценка клинического случая в городе Усть-Каменогорск.

Ключевые слова: *туляремия, клинический случай, дети, лимфаденит.*

Summary

A CLINICAL CASE OF TULAREMIA IN THE EAST KAZAKHSTAN REGION

Imdat M. Efendiev[1], https://orcid.org/0000-0002-9707-1731

Anargul A. Mansurova[1], https://orcid.org/0000-0003-0017-2921

Nazym E. Samenova[1], https://orcid.org/0000-0002-1762-0818

Anis G. Mergali[1], https://orcid.org/0009-0008-6106-0468

[1] **NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.**

Tularemia is a widespread natural focal infection. In children, it is a significant problem in endemic areas such as North America, Europe, Asia and, in particular, Kazakhstan [18]. In Kazakhstan, children are particularly vulnerable due to frequent contact with the natural environment and animals, which increases the risk of infection. Most clinical cases are devoted to tularemia in adults. Meanwhile, according to various authors, children account for up to 20% of the cases [7,17,14]. The highest incidence is noted among children aged 5-10 years of life. The disease can manifest itself in various forms, which makes diagnosis difficult and increases the risk of complications. The absence of specific symptoms and similarity to other infections often leads to a delay in diagnosis and initiation of treatment. Timely antibacterial therapy and preventive measures are key to reducing morbidity and improving prognosis in children in Kazakhstan. The purpose of this study was to evaluate a clinical case in the city of Ust-Kamenogorsk.

Key words: *tularemia, clinical case, children, lymphadenitis.*

Түйіндеме

ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАН ОБЛЫСЫНДАҒЫ ТУЛЯРЕМИЯНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

Имдат М. Эфендиев[1], https://orcid.org/0000-0002-9707-1731

Анаргуль А. Мансурова[1], https://orcid.org/0000-0003-0017-2921

Назым Е. Саменова[1], https://orcid.org/0000-0002-1762-0818

Анис Ғ. Мерғали[1], https://orcid.org/0009-0008-6106-0468

[1] **"Семей медицина университеті" КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.**

Туляремия - кең таралған табиғи ошақты инфекция. Солтүстік Америка, Еуропа, Азия, атап айтқанда Қазақстан сияқты эндемиялық аудандарда маңызды мәселе болып табылады [18]. Қазақстанда балалар табиғи ортамен және жануарлармен жиі байланыста болатындықтан, жұқтыру қаупі жоғары. Клиникалық жағдайлардың көпшілігі

ересектердегі туляремияға арналған. Сонымен қатар, әр түрлі авторлардың пікірінше, балалар 20% құрайды [7,17,14]. 5-10 жас арасындағы балаларда бұл ауру жиі кездеседі. Ауру әр түрлі формада көрінуі мүмкін, бұл диагнозды қиындатады және асқыну қаупін арттырады. Нақты белгілердің болмауы және басқа инфекцияларға ұқсастығы диагноздың қойып, емдеудің басталуын кешіктіреді. Уақтылы антибиотикалық терапия және алдын алу шаралары Қазақстандағы балалардың аурушаңдығын төмендету үшін маңызды болып табылады. Бұл зерттеудің мақсаты Өскемен қаласындағы клиникалық жағдайды бағалау болып табылады.

Түйінді сөздер: *туляремия, клиникалық жағдай, балалар, лимфаденит.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Эфендиев И.М., Мансурова А.А., Саменова Н.Е., Мерғали А.Ғ. Клинический случай туляремии в Восточно-Казахстанской области // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 272-275. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.030*

Efendiev I.M., Mansurova A.A., Samenova N.E., Mergali A.G. A clinical case of Tularemia in the East Kazakhstan region // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 272-275. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.030*

Эфендиев И.М., Мансурова А.А., Саменова Н.Е., Мерғали А.Ғ. Шығыс Қазақстан облысындағы туляремияның клиникалық жағдайы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 272-275. *doi 10.34689/SH.2024.26.4.030*

Актуальность

Необходимость практического и научного исследования любого вида инфекционного заболевания на всех стадиях ее развития было и остается актуальным вопросом, что обусловлено наличием большого риска осложнений и летального исхода.Так, одним из наиболее опасных и рисковых заболеваний, в частности в зоне Иртышского бассейна, является туляремия. Туляремия – зоонозное, природно-очаговое, особо опасное инфекционное заболевание, возбудителем которого является Francisella tularensis. Передача инфекционного процесса может происходить различными путями, включая прямой контакт с инфицированными тканями или почвой, употребление зараженной воды, укусы насекомых и общение с инфицированными животными [11,19]. Укусы клещей являются основным путем передачи инфекции [6,3,13]. Продолжительность инкубационной фазы может составлять от нескольких часов до 14 дней, в среднем 4 дня [5,16]. Туляремия распространена повсеместно, независимо от возраста, со 100-процентной восприимчивостью. Важно отметить, что болезнь не может передаваться от одного человека к другому. Кроме того, те, кто успешно переболел туляремией, имеют длительный иммунитет [9,4,20]. Туляремию классифицируют на множество типов в зависимости от способа заражения и первоначальной локализации заболевания. К ним относятся бубонная, язвенно-бубонная, конъюнктивальная, легочная и абдоминальная туляремия [8,2]. После попадения возбудителя в организм на месте внедрения возникают первичный аффект и регионарный лимфоаденит. Заподозрить туляремию в ранние сроки зачастую сложно из-за отсутствия специфичности клинических проявлений [15]. Существует специфическая диагностика РПГА, положительной считается в титре 1:100 и выше, со 2 -ой недели болезни достигает титр в 3 раза больше [1,2,10]. Могут быть осложнения такие как: менингоэнцефалит, миокардит, вторичная пневмония. Исход туляремии будет благоприятным только при тщательном сборе анамнеза (пребывание в эндемичной территории, укус клеща), а также при грамотной оценке клинических и лабороторных данных [12, 16]. Что касательно детерминантов туляремии, то для распространения и развития данного вида инфекционного заболевания в нашем регионе имеются все условия и предпосылки. Таким образом, постоянное и систематическое исследование и мониторинг туляремии, особенно в период повышения риска вспышки данного заболевания, повсеместно сохраняют свою актуальность. В первую очередь в инфекционных отделениях регионов, для которых пресущи наличие эндемичных очагов действующего открытого сезона отдыха, как правило проводимых в пребрежных зонах, местах с повышенной растительностью, являющихся благоприятными местами для источников болезни и его переносчиков.

Цель исследования: Проанализировать клинический случай и оценить результаты терапевтических стратегий.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ случая с использованием истории болезни одного пациента, получившего стационарное лечение в 2024 году. Диагностические и лечебные процедуры проводились в соответствии с утвержденным клиническим протоколом, изложенным в Клиническом протоколе Министерства здравоохранения Республики Казахстан в 2017 году. На все проведенные операции было получено согласие родителей пациента. Публикация результатов лечения была разрешена руководством клиники.

Результаты

Восьмилетний пациент по имени Д. обратился в больницу с симптомами опухших лимфатических узлов на шее, общего дискомфорта и усталости. 13 апреля 2024 года был обнаружен и уничтожен клещ, а через неделю появились сыпь и припухлость шейных и затылочных лимфатических узлов. После рекомендации проконсультироваться с инфекционистом пациент был госпитализирован в детское инфекционное отделение через 10 дней.

Эпидемиологический анамнез: Клещ был обнаружен и извлечен из затылочной области головы за 19 дней до госпитализации. Пациент не контактировал с другими

инфицированными лицами, употреблял воду из централизованного источника и не выезжал за пределы города.

Анамнез заболевания: Развитие ребенка соответствует возрасту. В прошлом болел ветрянкой и острыми респираторными вирусными инфекциями. Четыре года назад была проведена аденоидэктомия.

Первичная картина при поступлении: Пациент испытывал общее недомогание легкой степени тяжести, характеризующееся лимфатическим синдромом. Пациент был в сознании, но испытывал вялость. Температура тела была в пределах нормы, кожа бледно-розовая и теплая на ощупь. Вокруг места укуса наблюдалась неравномерная папулезная сыпь. В месте укуса наблюдался избыточный приток крови, отек и дискомфорт. Затылочные и подчелюстные лимфатические узлы с обеих сторон были опухшими и имели мягко-эластичную консистенцию. Они доставляли легкий дискомфорт при прикосновении и не были спаяны с окружающими тканями. При перкуссии и аускультации легких отмечался явный резонанс, присутствовало везикулярное дыхание, хрипы отсутствовали. Пульс и частота сердечных сокращений были в пределах нормы. Боли в животе отсутствовали, печень и селезенка не были увеличены. Кал был чистым, а мочеиспускание нормальным.

Данные лабораторных и инструментальных исследований.

Результаты общего анализа крови следующие: количество лейкоцитов - 9,5×10^9/л, из них 1% - стабцерноциты (незрелые нейтрофилы), 44% - сегментоядерные нейтрофилы, 3% - моноциты и 52% - лимфоциты. Количество эритроцитов - 4,5×10^12/л, уровень гемоглобина - 120 г/л, гематокрит - 37%, количество тромбоцитов - 165×10^9/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) - 4 мм/час.

Результаты коагулограммы: протромбиновое время - 11,8 секунды, протромбиновый индекс - 82,3%, международное нормализованное отношение (МНО) - 1,08, уровень фибриногена - 1,88 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время (АРТТ) - 32,2 секунды.

- Результаты биохимического анализа крови следующие: уровень общего белка - 69,94 г/л, уровень ALaT (аланин-аминотрансфераза) - 12,54 Ед/л, уровень общего билирубина - 10,14 мкмоль/л, уровень ACaT (аспартат-аминотрансфераза) - 79,26 Ед/л, уровень глюкозы - 5,16 ммоль/л, уровень мочевины - 5,99 ммоль/л, уровень креатинина - 40,27 мкмоль/л, уровень С-реактивного белка - 0,6 мг/л.

РПГА крови к Anti-Francisella tularensis, измеренный 30 апреля 2024 года, составил 1:1600. Через десять дней титр резко увеличился до 1:6400.

- Ультрасонография поверхностных лимфатических узлов (УЗИ) выявила наличие лимфаденита/лимфаденопатии в шейной, подчелюстной и затылочной областях.

Терапевтическое вмешательство:

1. Десенсибилизирующая терапия включала прием таблеток супрастина (0,025 мг) по половине таблетки дважды в день в течение 10 дней.

2. Этиотропная терапия: Амикацин вводился внутримышечно в дозе 15 мг/кг каждый день в течение 10 дней.

Результаты лечения: После проведенного лечения было отмечено уменьшение размеров лимфатических узлов и восстановление показателей крови. Ребенок был выписан с заметным улучшением состояния.

Рекомендации: Необходимо дальнейшее наблюдение инфекциониста и повторное проведение РПГА на туляремию через 10 дней.

Обсуждение. Описанный случай туляремии демонстрирует типичную клиническую картину заболевания со всеми присущими ему клинико-эпидемиологическими особенностями.

На фоне лечения сразу стала отмечаться положительная динамика (улучшение субъективной и объективной картины заболевания: лимфатические узлы значительно уменьшились в размере, не гиперемированы, пальпация лимфоузлов безболезненная. Пациент выписан с клиническим улучшением под наблюдение инфекциониста поликлиники по месту жительства.

Заключение: Данный клинический случай иллюстрирует, что основными симптомами были увеличение и болезненность лимфатических узлов в различных местах. Для диагностики лимфаденита у детей необходима быстрая дифференциальная диагностика с учетом точного эпидемиологического анамнеза. Лечение проводилось антибиотиками в соответствии с действующим клиническим протоколом. Результат лечения был оценен как улучшение.

Представленный кейс по туляремии будет полезен врачам-инфекционистам, педиатрам, врачам общей практики, эпидемиологам и исследователям, занимающимся инфекционными заболеваниями. Данный клинический случай поможет им улучшить диагностику и лечение, а также повысить осведомленность о клинических проявлениях и эпидемиологических аспектах туляремии.

Вклад авторов: *Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования клинического случая, анализе и написании статьи.*

Конфликт интересов: *Конфликт интересов не заявлен.*

Финансирование. *При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Работа выполнена в инициативном порядке.*

Сведения о публикации: *результаты данного случая не были опубликованы ранее в других журналах и не находятся на рассмотрении в других издательствах.*

Литература:

1. *Олсульфьева Н.Г., Руднева Г.П.* Патогенез туляремии. Туляремия, 1960. С. 130-139.

2. *Олсуфьев Н.Г., Руднев Г.П.* Туляремия. М.: Медицина, 1960. 459 с

3. *Марри Д.* Туляремия. Инфекционные болезни у детей. 2006. С. 435–439.

4. *Павлова Е.Б., Анненкова И.В.* Туляремия. Инфекционные болезни у детей. 2001. С. 513-516.

5. *Русиев И.Т., Закусливо В.Н.* Эпидемические вспышки и эпизоотии туляремии, как последствия авиационных бомбардировок в Косове. Вестник Днепропетровского Университета. Биология. Медицина. 2012. С.71-80.

6. *Тимченко В.Н., Баракина Е.В., Чернова Т.М., Булина О.В.* Как заподозрить у ребенка теляремию вне эндемичных очагов. Педиатр. 2021. С. 71-78.

7. *Утенкова Е.О., Малкова Л.В.* Туляремия у детей. Детские инфекции. 2019. №2. С. 68-70.

8. *Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В.* Туляремия. Инфекционные болезни у детей. 2011. С. 435-438.

9. *Ющук Н.Д., Венгерова Ю.Я.* Туляремия. Инфекционные болезни. 2019, С. 200-208.

10. *Anand N., Deochand O., Murphy R.* Imaging Findings of Ulceroglandular Tularemia. Radiology Case 2015. С. 1-7.

11. *Derya Karataş Yeni, Fatih Büyük, Asma Ashraf, M Salah Ud Din Shah* Tularemia: a re-emerging tick-borne infectious disease 2021. Folia Microbiol (Praha). p.1-14.

12. *Jessica Snowden, Kari A. Simonsen* Tularemia. 2023.

13. *Jung Sook Yeom, Kyuyol Rhie, Ji Sook Park, Ji-Hyun Seo, Eun Sil Park, Jae-Young Lim, Chan-Hoo Park, Hyang-Ok Woo, Hee-Shang Youn* The first pediatric case of tularemia in Korea: manifested with pneumonia and possible infective endocarditis. J Pediatr. 2015. P.398-401.

14. *Mailles A., Vaillant V* .10 years of surveillance of human tularaemia in France. Eurosurveillance. 2014. P 19-25

15. *Mirko Faber, Klaus Heuner, Daniela Jacob, Roland Grunow* Tularemia in Germany - A Re-emerging Zoonosis. Front Cell Infect Microbiol. 2018. P 8-40

16. *Nathan William Whitsell, Hillary Becker* Tularemia Hand Infection From a Cat Bite - A Case Report. Journal of Hand Surgery Global Online. 2020. №2, P. 320-322

17. *Rodov M.N. The* problem of tularemia in children. The journal of Pediatrics. 1963. P. 495-502

18. *Solmaz Celebi, Mustafa Hacimustafaoglu, Suna Gedikoglu.* Tularemia in children. The Indian Journal of Pediatrics. 2008. P. 1129-1132.

19. *Tezer H., Ozkaya-Parlakay A., Aykan H., et al.* Tularemia in Children, Turkey, September 2009 - November 2012. Emerging Infect. Dis. – January 1,2015; 21 (1); 1-7

20. Zakaria Abdellahoum, Max Maurin, Idir Bitam Tularemia as a Mosquito-Borne Disease Microorganisms. 2021. P. 26

References:

1. Olsul'f'eva N.G., Rudneva G.P. *Patogenez tulyaremii. Tulyaremiya* [Pathogenesis of tularemia. Tularemia], 1960. pp. 130-139. [in Russian]

2. Olsuf'ev N.G., Rudnev G.P. Tularemia [Tulyaremiya]. M.: Meditsina, 1960. 459 p. [in Russian]

3. Marri D. Tulyaremiya [Tularemia]. Infektsionnye bolezni u detei [Infectious diseases in children]. 2006. pp. 435–439. [in Russian]

4. Pavlova E.B., Annenkova I.V. *Tulyaremiya* [Tularemia]. Infektsionnye bolezni u detei [Infectious diseases in children]. 2001. pp. 513-516. [in Russian]

5. Rusiev I.T., Zakuslivo V.N. Epidemicheskie vspyshki i epizootii tulyaremii, kak posledstviya aviatsionnykh bombardirovok v Kosove [Epidemic outbreaks and epizootics of tularemia as consequences of aerial bombardments in Kosovo.]. *Vestnik Dnepropetrovskogo Universiteta. Biologiya. Meditsina* [Bulletin of the Dnepropetrovsk University. *Biology.* Medicine]. 2012. S.71-80. [in Russian]

6. Timchenko V.N., Barakina E.V., Chernova T.M., Bulina O.V. Kak zapodozrit' u rebenka telyaremiyu vne endemichnykh ochagov [How to suspect a child of telaremia outside endemic foci.]. *Pediatr* [Pediatrician]. 2021. C. 71-78. [in Russian]

7. Utenkova E.O., Malkova L.V. Tulyaremiya u detei [Tularemia in children]. *Detskie infektsii* [Childhood infections]. 2019. №2. pp. 68-70. [in Russian]

8. Uchaikin V.F., Nisevich N.I., Shamsheva O.V. Tulyaremiya [Tularemia]. *Infektsionnye bolezni u detei.* [Infectious diseases in children]. 2011. pp. 435-438. [in Russian]

9. Yushchuk N.D., Vengerova Yu.Ya. Tulyaremiya [Tularemia]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious diseases]. 2019, pp. 200-208. [in Russian]

Сведения об авторах:

Эфендиев Имдат Муса оглы – заведующий кафедры детских инфекционных болезней, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан. E-mail: imdat.efendiyev@smu.edu.kz

Мансурова Анаргуль Абдоллаевна - к.м.н., ассистент кафедры детских инфекционных болезней, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан. E-mail: anargul.mansurova@nao-mus.kz

Саменовна Назым Ерлановна - ассистент кафедры детских инфекционных болезней, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан. E-mail: nazym.samenova@smu.edu.kz

Мерғали Анис Ғаниқызы – интерн, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан. E-mail: anis20.02@mail.ru

Автор-корреспондент:

Мансурова Анаргуль Абдоллаевна - к.м.н., ассистент кафедры детских инфекционных болезней, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

E-mail: anargul.mansurova@nao-mus.kz

Телефон: +7 777 151 76 35

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Marshalkina T.V., Zhanuzakova N.T., Mukatova I.Y., Kim S.S., Amelina E.L. 7-14
The First Results of Targeted Therapy in Children with Cystic Fibrosis in Kazakhstan

Кабдуллина А.М., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Абдрахманова Ж.С., Садуакасова А.Б. 15-22
Результаты изучения функциональных особенностей, контрактильной и релаксационной способности миокарда обоих желудочков сердца у детей после радикальной коррекции Тетрады Фалло с использованием МРТ и программы Strain по гендерным группам

Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Макашева Ш.Е., Лобанов Ю.Ф. 23-30
Реактивный артрит и микробиом организма у детей

Jumagazieva O., Qumar A.B., Faizullina K., Akhtayeva N., Akhmetzhan A.D., Brimzhanova M., Baurzhan V. 31-38
Trends in incidence and mortality from diseases included in disease management programs: Diabetes mellitus, Arterial hypertension, Chronic heart failure

Кулкаева Г.У., Тарасова В.М., Граф М.А., Табаров А.Б. 39-45
Результаты анализа выстроенной системы проведения клинических исследований и барьеры для их развития в Казахстане

Bekbossynova M., Ivanova-Razumova T., Kali A., Khamitov S., Daniyarova G., Akzholova K. 46-53
Assessment of Feasibility of Dyslipidemia Clinics and Implementation Atherosclerosis Project in Kazakhstan

Bekenova N.B., Aitkaliev A.D., Kassiyeva B.S., Vochshenkova T.A., Suleimenova A.B., Benberin V.V., Turgumbayeva Zh.K. 54-61
The role of FTO gene polymorphism in cardiac autonomic neuropathy among individuals of kazakh population

Apsalikov K., Massabayeva M., Lipikhina A., Tokanova A., Brayt Y., Konovalova F., Mansarina A. 62-69
The Analysis of 2002-2024 Death Causes in Individuals Exposed to Prolonged Ionizing Radiation

Apbassova M., Apbassova S.A., Shabdarbayeva D.M., Chaizhunusova N.Zh., Dyussupov A.A., Bulegenov T.A., Karassyaeva A.Zh., Akylbek A.E., Lepesbayev M.N., Baurzhan A., Svitich T.N., Shalgumbayeva G.M. 70-75
The level of depression as one of the risk factors for suicide among the population of Semey city (Abay region, Kazakhstan)

Tazhiyeva A., Iskakova S. 76-83
Features of the organization of medical care for patients with socially significant diseases in the city of Talgar, Almaty region

Мазмұны

БІРТУМА ЗЕРТТЕУЛЕР

Маршалкина Т.В., Жанузакова Н.Т., Мукатова И.Ю., Ким С.С., Амелина Е.Л.
Қазақстанда муковисцидозы бар балаларда таргетті терапияны қолданудың алғашқы тәжірибесі

Кабдуллина А.М., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Абдрахманова Ж.С., Садуакасова А.Б.
Тетрада Фаллоны радикалды түзету операциясынан кейін балалардың жүрегінің екі қарыншасының миокардтың функционалдық ерекшеліктері, контрактильдік және релаксациялық қабілеттерін зерттеу нәтижелері, МРТ және Strain бағдарламасын пайдалану арқылы жыныстық топтар бойынша

Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Макашева Ш.Е., Лобанов Ю.Ф.
Реактивті артрит және балалардағы ағза микробиомы

Джумагазиева О., Кумар А., Файзуллина К., Ахтаева Н., Ахметжан А.Д., Бримжанова М., Бауржан В.
Ауруларды басқару бағдарламаларына енгізілген аурулардың жиілігі мен өлім-жітім тенденциялары: қант диабеті, артериялық гипертензия, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі

Кулкаева Г.У., Тарасова В.М., Граф М.А., Табаров А.Б.
Клиникалық зерттеулер жүргізудің құрастырылған жүйесін талдау нәтижелері және олардың Қазақстанда дамуы үшін кедергілер

Бекбосынова М., Иванова-Разумова Т., Кали А., Хамитов С., Даниярова Г., Акжолова К.
Дислипидемияға қарсы күрес клиникаларын құрудың және Қазақстанда атеросклерозға қарсы күрес жөніндегі жобаны іске асырудың орындылығын бағалау

Бекенова Н.Б., Айткалиев А.Д., Касиева Б.С., Вощенкова Т.А., Сулейменова А.Б., Бенберин В.В., Тургумбаева Ж.К.
Қазақ популяциясындағы адамдар арасындағы кардиалды автономды нейропатиядағы FTO генінің полиморфизмдерінің рөлі

Апсаликов Қ.Н., Масабаева М.М., Липихина А.В., Токанов А.М., Браит Ю.Ю., Коновалова Ф.В., Мансарина А.Е.
Иондаушы сәулелердің ұзақ әсерінен ұшыраған адамдардың, 2002-2024 жж өлу себептерің талдауы

Апбасова М., Апбасова С.А., Шабдарбаева Д.М., Чайжунусова Н.Ж., Дюсупов А.А., Булегенов Т.А., Карасяева А.Ж., Акылбек А.Э., Лепесбаев М.Н., Бауржан А., Свитич Т.Н., Шалгумбаева Г.М.
Қазақстан, Абай облысы, Семей қаласының тұрғындары арасында суицид қаупінің факторларының бірі ретінде депрессия деңгейі

Тажиева А., Искакова С.
Алматы облысы, Талғар қаласында әлеуметтік маңызы бар аурулары бар науқастарға медициналық көмек көрсетуді ұйымдастырудың ерекшеліктері

Zhamakurova A.N., Smailova D.S., Kulzhanov M.K.
Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease risk factors in the Kazakhstani adult population in 2021: a cross-sectional study
84-91 **Жамакурова А.Н., Смаилова Д.С., Кульжанов М.К.**
Жамбыл облысының ересек тұрғындары арасында созылмалы обструктивті өкпе ауруларының қауіп факторларының таралуы: көлденең зерттеу

Sarkulova Zh.N., Tokshilykova A.B., Sarkulov M.N., Zhankulov M.B., Kalieva B.M., Daniyarova K.R., Zhuldyzbaeva Zh.Zh.
Personalized mathematical model of outcome in patients with traumatic brain injuries
92-98 **Саркулова Ж.Н., Токшилыкова А.Б., Саркулов М.Н., Жанкулов М.Б., Калиева Б.М., Даниярова К.Р., Жулдызбаева Ж.Ж.**
Мидың травматикалық зақымдануы бар науқастардағы нәтиженің жеке математикалық моделі

Маймышева С.Ю., Каражанова Л.К., Орехов А.Ю., Чиныбаева А.А., Аширов Б.А., Танышева Г.А.
Клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом
99-107 **Маймышева С.Ю., Каражанова Л.К., Орехов А.Ю., Чиныбаева А.А., Аширов Б.А., Танышева Г.А.**
Метаболикалық синдроммен қосарланған бронх демікпесінің клиникалық-функционалдық ерекшеліктері

Касимов Э.М., Керимов М.И., Рустамбекова Г.Р.
Влияние релаксирующей ретинэктомии на динамику внутриглазного давления после витреоретинальных операций у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией
108-116 **Касимов Э.М., Керимов М.И., Рустамбекова Г.Р.**
Пролиферативті диабеттік ретинопатиясы бар науқастарда витреоретинальды хирургиялық операциядан кейін босаңсытатын ретиноэктомияның көзішілік қысымның динамикасына әсері

Кусаинова Ж., Булегенов Т., Абралина Ш., Жапар Ж., Самарова У., Хисметова З., Ибраева Ж., Абильтаев А., Таштемирова О., Абильмажинова Г., Джакова Г.
Применение руководствующих принципов профилактики инфекционного эндокардита стоматологами Казахстана: поперечное исследование
117-124 **Кусаинова Ж., Булегенов Т., Абралина Ш., Жапар Ж., Самарова У., Хисметова З., Ибраева Ж., Абильтаев А., Таштемирова О., Абильмажинова Г., Джакова Г.**
Қазақстан стоматологтарының инфекциялық эндокардиттің алдын алудың нұсқаулық Қағидаттарын қолдануы: көлденең зерттеу

Migina L.Ye., Myssayev A.O., Meirmanov S.K., Omarov N.B., Uristemova A.K., Zhumashbekova E.F., Sapargaliyeva A.F.
Assessment of stress in primary health care workers in Kazakhstan
125-133 **Мигина Л.Е., Мысаев А.О., Мейрманов С.К., Омаров Н.Б., Уристемова А.К., Жумашбекова Э.Ф., Сапаргалиева А.Ф.**
Оценка стресса у работников первичной медико-санитарной помощи в Казахстане

Блушінова А.Н., Шалгумбаева Г.М., Хисметова З.А., Абылгазинова А.Ж., Алдабекова Г.У., Шамшина Б.А., Абдрашидова С.Б.
Знание, отношение и практика к абортам казахстанских акушеров-гинекологов
134-141 **Блушінова А.Н., Шалгумбаева Г.М., Хисметова З.А., Абылгазинова А.Ж., Алдабекова Г.У., Шамшина Б.А., Абдрашидова С.Б.**
Қазақстандық акушер-гинекологтардың абортқа және аборттан кейінгі күтімге білімі, көзқарасы және практикасы

COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

COVID-19 - ӨЗЕКТІ ТАҚЫРЫП

Dubitsky A.A., Mynbayeva A.T., Ibrayeva Zh.B., Baibussinova A.Zh.
Analysis of the relationship between morbidity, mortality and restrictive measures in different countries during the COVID-19 pandemic
142-151 **Дубицкий А.А., Мынбаева А.Т., Ибраева Ж.Б., Байбусинова А.Ж.**
Өлім мен өлімділіктің байланысын талдау және түрлі елдердегі COVID-19 пандемиясы кезінде шектеу шараларын салыстыру

Bekezhanova A.B., Shalgumbayeva G.M., Amantayeva G.K., Baurzhan A., Jobalayeva B.S., Zhumanbayeva Zh.M., Dosbayeva A.M., Sharapiyeva A.M.
Rehabilitation after Covid-19: the experience of foreign countries. Review
152-161 **Бекежанова А.Б., Шалгумбаева Г.М., Амантаева Г.К., Бауржан А., Джобалаева Б.С., Жуманбаева Ж.М., Досбаева А.М., Шарапиева А.М.**
Covid-19-дан кейінгі оңалту: шет елдердің тәжірибесі. Әдебиеттік шолу

Турманбетова А.К., Лепесова М.М., Кайшибаева Г.С.
Долгосрочные неврологические проявления COVID-19 у детей: обзор литературы
162-176 **Турманбетова А.К., Лепесова М.М., Кайшибаева Г.С.**
Балалардағы COVID-19-дың ұзақ мерзімді неврологиялық көріністері: әдебиеттік шолу

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Bayanova M., Askerbekova A., Nazarova L., Abdikadirova A., Sapargaliyeva M., Malik D., Myrzakhmetova G., Pya Yu., Bolatov A.
Genetic biomarkers of acute graft rejection after heart transplantation

Тулемисов А.К., Султаналиев Т.А., Фурсов А.Б., Сагандыков И.Н., Землянский В.В., Тен И.Э., Догалбаев Е.К., Тукинов Р.Я., Фурсов Р.А., Волчкова И.С.
Диагностика и хирургическое лечение каротидной хемодектомы: анализ проблемы на современном этапе

Бекбосынова М.С., Андосова С.А., Рысбекова А.С., Даниярова Г.Д.
Влияние клонального гематопоэза с неопределенным потенциалом (CHIP) на развитие атеросклероза

Қонысбек Е., Тұрар А., Молотов-Лучанский В.Б., Понамарева О.А.
Патогенетические механизмы анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Мамыров Е.Д., Зиябеков Д.М., Урумбаева Ж.К.
Принципы безопасности при анестезиологическом обеспечении хирургических вмешательств при беременности. Обзор литературы

Аймолдина К.Ж., Нургалиева Н.К., Дербисалина Г.А.
Инструменты и ключевые аспекты оценки культуры безопасности пациентов в медицинских организациях

Bekbolatova M.A., Baibussinova A.Zh., Khismetova Z.A., Tukinova A.R., Jobalayeva B.S., Raganina K.T.
Organization of medical care for the older persons. A review of international experience

ЭДЕБИЕТТІК ШОЛУ

177-189 **Баянова М.Ф., Аскербекова А.Т., Назарова Л.К., Абдикадирова А.Б., Сапаргалиева М.Е., Малик Д.Б., Мырзахметова Г.Ш., Пя Ю.В., Болатов А.К.**
Жүрек трансплантациясынан кейін пайда болатын трансплантаттың жедел қабылданбауының генетикалық биомаркерлері

190-201 **Тулемисов А.К., Султаналиев Т.А., Фурсов А.Б., Сагандыков И.Н., Землянский В.В., Тен И.Э., Догалбаев Е.К., Тукинов Р.Я., Фурсов Р.А., Волчкова И.С.**
Каротидті хемодэктоманы диагностикалау және хирургиялық емдеу: қазіргі кезеңдегі мәселені талдау

202-210 **Бекбосынова М.С., Андосова С.А., Рысбекова А.С., Даниярова Г.Д.**
Потенциалы белгісіз клондық гематопоэздің (CHIP) атеросклероздың дамуына әсері

211-223 **Қонысбек Е., Тұрар А., Молотов-Лучанский В.Б., Понамарева О.А.**
Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар науқастардағы анемияның патогенетикалық механизмдері

224-237 **Мамыров Е.Д., Зиябеков Д.М., Урумбаева Ж.К.**
Жүктілік кезіндегі хирургиялық операциялардағы анестезиологиялық қамтамасыз етудегі қауіпсіздік принциптері. Әдеби шолу

238-249 **Аймолдина К.Ж., Нургалиева Н.К., Дербисалина Г.А.**
Медициналық ұйымдардағы пациенттердің қауіпсіздік мәдениетін бағалаудың құралдары мен негізгі аспектілері

250-260 **Бекболатова М.А., Байбусинова А.Ж., Хисметова З.А., Тукинова А.Р., Джобалаева Б.С., Раганина К.Т.**
Қарт адамдарға медициналық көмек көрсетуді ұйымдастыру. Халықаралық тәжірибеге шолу

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Assykbaev M.N., Abdugafarov S.A., Maralbaj A.M., Tileuhan M., Sadykova Sh.A., Manatova A.M., Kuanysh Zh.M., harlyganova D.S.
Primary recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. Case study

Абдикаримов А.М., Сабербеков С.О., Нургалиев Е.Г., Ильясов Н.К., Омаров Е.Д., Калина В.О., Кожахметов А.М.
Два клинических случая добавочной доли селезенки в ткани поджелудочной железы

Эфендиев И.М., Мансурова А.А., Саменова Н.Е., Мерғали А.Ғ.
Клинический случай туляремии в Восточно-Казахстанской области

КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

261-266 **Ассыкбаев М.Н., Абдугафаров С.А., Маралбай А.М., Тілеухан М., Садыкова Ш.А., Манатова А.М., Куаныш Ж.М., Жарлыганова Д.С.**
Бүйрек трансплантациясынан кейінгі біріншілік қайталанатын фокальді -сегментарлы гломерулосклероздың клиникалық жағдайының сипаттамасы. Клиникалық жағдай

267-271 **Абдикаримов А.М., Сабербеков С.О., Нургалиев Е.Г., Ильясов Н.К., Омаров Е.Д., Калина В.О., Кожахметов А.М.**
Ұйқы безі тініндегі көкбауырдың қосалқы бөлігі болуының екі клиникалық жағдайы

272-275 **Эфендиев И.М., Мансурова А.А., Саменова Н.Е., Мерғали А.Ғ.**
Шығыс Қазақстан облысындағы туляремияның клиникалық жағдайы

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

Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал практикует двойное слепое рецензирование, при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя рецензента. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по специальности также и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

Импакт-фактор по РИНЦ (Российская Федерация) – 0,316
Импакт-фактор по КАЗ БЦ (Республика Казахстан) – 0,089

С ЕДИНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» можно ознакомиться на сайте http://newjournal.ssmu.kz

Отклоненные статьи не возвращаются.

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала и на официальном сайте.

Адрес редакции:
Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103. НАО «Медицинский университет Семей», редакция журнала «Наука и Здравоохранение», каб. 212.
Телефон редакции:
+7(7222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: +7(7222) 56-97-55;
E-mail:
selnura@mail.ru, elnura.sapargaliyeva@nao-mus.kz

НАО «Медицинский университет Семей»

Министерство здравоохранения Республики Казахстан

Редакционно-издательский отдел.

071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

Подписано в печать 28.08.2024 г.

Формат 60х90/8. Печать цифровая.

Усл. п. л. 35,5. Заказ 183.

Тираж 500 экз.