

**РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

**Ғылым мен  
Денсаулық Сақтау  
Наука и  
Здравоохранение**

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



**5, 2021  
Volume 23**

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

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

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

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

**Подписной индекс 74611**

**в каталоге «Казпочта»**

Цена свободная

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

**Адрес редакции:**

071400, г. Семей  
ул. Абая Кунанбаева, 103  
контактный телефон:  
(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)  
факс: (7222) 56-97-55

**Выпускающий редактор:**

Э.Ф. Сапаргалиева

**Переводчики:**

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

**При цитировании материалов ссылка на журнал обязательна.**

Отпечатано в типографии  
Медицинского университета Семей  
Подписано в печать: 31.10.2021г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.л. 33,0

Тираж 500 экз., зак.165

ISSN 2410 - 4280

# **НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ**

## **РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

**5 (Том 23), 2021**

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

**Главный редактор: Е.Т. Жунусов**

доктор медицинских наук, профессор

**Зам. главного редактора: Т.А. Булегенов**

доктор медицинских наук, профессор

**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 Джованни Карло (Удин, Италия)  
Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)  
Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)  
Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Турция)  
Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)  
Даутов Т.Б. (Нур-Султан, Казахстан)  
Жумадилов Ж.Ш. (Нур-Султан, Казахстан)  
Кавальчи Джемиль (Анкара, Турция)  
Ковальчук В.В. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)  
Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)  
Лукьянин 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)  
Тринчери Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)  
Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Соединенные Штаты Америки)  
Хоши М. (Хиросима, Япония)  
Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

**Редакционная коллегия:**

Адылханов Т.А., Аймагамбетов М.Ж., Ахметова А.К., Дюсупов Алм.А., Еспенбетова М.Ж., Жанаслаев М.А., Жумадилова З.К., Казымов М.С., Каражанова Л.К., Нуэтазина А.У., Танышева Г.А., Токанова Ш.Е., Хайбуллин Т.Н., Чайжунаусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М.

The Ministry of Healthcare  
of the Republic of Kazakhstan

Publisher: NCJSC  
«Semey Medical University»  
Established in 1999

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

The journal is included in the list of scientific publications recommended by Committee for control of Education and Science of Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan for publishing basic results of scientific activity (Order from 29.03.2021 №303)

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

**Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611**

Open price.

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

**e-mail:** selnura@mail.ru

**Address of editor office and publisher:**

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

**Publishing editor:**  
E.F. Sapargaliyeva

**Translators:**

S.A. Zhaukenova,  
N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

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

Printed by printing office of Semey medical university

**Signed in press** on October 31, 2021  
Format 60x90/8, 33,0 Digital printing.  
Circulation 500 copies, ord. 165

ISSN 2410 - 4280

# SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**2021, (Volume 23) 5**

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

**Chief editor:**

**Ye.T. Zhunussov**

Doctor of medical science, Professor

**Deputy Editor in Chief:**

**T.A. Bulegenov**

Doctor of medical science, Professor

**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. (Arkhangel'sk, Russian Federation)

Gurel Fazil Serdar (Ankara, Turkey)

Jerzy Krupinski Bielecki (Barcelona, Spain)

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

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

Kavalci Cemil (Ankara, Turkey)

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

Lesovoy V.N. (Kharkiv, Ukraine)

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

Mutig K. (Sharite, Germany)

Noso Y. (Shimane, Japan)

Ramankulov Ye.M. (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)

**Editorial staff:**

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

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

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

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

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

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

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

Журнал ғылыми қызметтің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасының БФМ білім және ғылым саласындағы бақылау бойынша Комитеттің ұсынылған ғылыми басылымдар Тізімдемесіне кіреді (Бұрық №303 30.03.2021ж.)

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

Каталогтағы жазылу индексі «Казпочта» 74611

Бағасы еркін

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

Баспаңың және баспағердің мекенжайы:

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

Баспа редакторы:

Ә.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жауkenова, Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді қайта басуға тыым салынады.

Материалдарды дәйектеу кезінде журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 31.10.2021.

Формат 60x90/. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 33,0

Таралуы 500 дана. Зак.165.

ISSN 2410 - 4280

# ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

## РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

5 (Том 23), 2021

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

### Бас редактор:

медицина ғылымдарының докторы, профессор Е.Т. Жұнісов

### Бас редактордың орынбасары:

медицина ғылымдарының докторы, профессор Т.А. Булегенов

### 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)

Брудзати Лука Джованни Карло (Удин, Италия)

Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)

Гржібовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Турция)

Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)

Даутов Т.Б. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)

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

Кавальчи Джемиль (Анкара, Турция)

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

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукъянов 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)

Тринчero Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Америка Құрама Штаттары)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

### Редакциялық алқа:

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

Еспенбетова М.Ж., Жанаспаев М.А., Жұмадилова З.К., Казымов М.С.,

Каражанова Л.К., Нұртазина А.У., Танышева Г.А., Токанова Ш.Е.,

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

## Содержание

### COVID-19 - Актуальная тема

Мухамедьярова А.Б., Рахыпбеков Т.К.,  
Дюсупова А.А., Турсынбекова А.Е., Фаизова Р.И.,  
Беляева Т.М., Цигенгагель О.П.

Влияние пандемии COVID-19 на организацию подушевого финансирования первичной медико-санитарной помощи в Республике Казахстан

Мадиева М.Р., Буkenова А.М., Бектурганов Н.Б.,  
Куанышева А.Г., Рахимбеков А.В.

Методики оценки степени тяжести поражения легких на рентгенограммах при COVID-19: обзор литературы

Данбаева Ж.С., Хамидуллина З.Г., Мирзабекова А.Ж.,  
Алдабекова Г.У., Бектұрсынова И.Н., Тажибаева К.Д.

Ведение беременности и родов при инфекции COVID – 19 в период работы Многопрофильной городской больницы №3 г. Нур-Султан в инфекционном режиме

### Оригинальные исследования

Adilgereyeva A.S., Abdelazim I.A., Zhurabekova G.A.

31-39

Interrelation of risk indicators of malignancy index and morphological determinants of ovarian tumor

Нургалиева А.Н., Нургалиева Г.Т., Кадыргазина М.К.,

40-48

Бакытжанкызы Н., Жексенаева А.М., Курабай А.А.,

Манабаева Г.К.

Ранняя и поздняя преэклампсия: материнские, перинатальные исходы и патоморфологические изменения плаценты

Чувакова Т.К., Карин Б.Т., Джаксалыкова К.К.,

Жумамбаева С.М.

Резервы снижения ранней неонатальной смертности в Республике Казахстан по результатам конфиденциального аудита

Khassenova M.N., Khamidullina Z.G., Abdrashidova S.,  
Kokisheva G.A., Isayeva E.I., Markhanova N.T.,

58-66

Tursunbekova Zh.U., Mukasheva K.M., Aldabekova G.U.,  
Aketayeva A.S., Khassenova A.Zh.

Assessment of awareness level of senior adolescent girls' about reproductive health

Арингазина А.М., Айтамбаева Н.Н., Назарова Л.З.,

67-77

Алимбекова Г.Т., Исмаилов Ш.Ш., Аденов М.М.,

Джазыбекова П.М., Мусабекова Г.А., Аликеева Э.А.

Уровень осведомленности в вопросах туберкулеза населения и ключевых групп Республики Казахстан

Кожахметова Д.К., Нуртазина А.У., Даутов Д.Х.,

78-84

Казымов М.С., Адильгожина С.М., Сайдуалиев Д.Н.

Программа выявления дислипидемии и верификации метаболического синдрома у больных артериальной гипертензией казахской национальности с помощью аполипопroteинов В и А1

Рахимова И.Р., Хайбуллин Т.Н., Абдрахманова Ж.С.,  
Ковальчук В.В., Абдрахманов А.С.

85-92

Выявляемость фибрилляции предсердий при пролонгированных техниках мониторинга сердечного ритма у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии

Zabihi M., Islami M., Glushkova N., Altayeva A.

93-100

Luminal B is the most common breast cancer subtype in patients of Almaty oncology center

Fatkh R.A., Seidinov Sh.M.

101-108

Relationship between the prevalence of urolithiasis and water quality

Жұматаев Д.Т., Баймакhanов А.Н., Смагулов А.М.,

109-117

Алматаев У.К., Бараускас Г., Аскеев Б.Т.

Одномоментная хирургическая тактика – как современный подход в лечении острого холецистита в сочетании с холедохолитиазом

Dhillon K.S., Singh J., Chirumbolo S., Chartrand M.S.,  
Lyall J.S., Björklund G.

118-124

Treatment of heel pain with mineral salts exchange: protocol for a clinical pilot study

## Table Of Contents

### COVID-19 - Topical Subject

Mukhamedyarova A.B., Rakhyrbekov T.K.,  
Dyusupova A.A., Tursynbekova A.E., Faizova R.I.,  
Belyaeva T.M., Tsigengagel O.P.

The impact of COVID-19 on the performance of primary health care service providers in a capitation payment system in the Republic of Kazakhstan

Madiyeva M.R., Bukenova A.M., Bekturganov N.B.,  
Kuanyshsheva A.G., Rakhimbekov A.V.

Methods for assessing severity of lung lesion on radiographs in COVID-19: literature review

Danbayeva Zh.S., Khamidullina Z.G., Myrzabekova A.Zh.,

Aldabekova G.U., Bektursynova I.N., Tazhibayeva K.D.

Management of pregnancy and childbirth with COVID – 19 infection during the operation of the Multidisciplinary city hospital № 3 of Nur-Sultan in the infectious mode

### Original articles

Адилгереева А.С., Abdelazim I.A., Журабекова Г.А.

Взаимосвязь показателей риска индекса малигнизации и морфологических детерминант опухоли яичника

Nurgalieva A.N., Nurgalieva G.T., Kadyrgazina M.K.,  
Bakytzhankzy N., Zheksenaeva A.M., Kurabay A.A.,  
Manabaeva G.K.

Early and late preeclampsia: maternal, perinatal outcomes and pathomorphological changes of the placenta

Chuvakova T.K., Karin B.T., Dzhaksalykova K.K.,  
Zhumambayeva S.M.

Reserves for reducing early neonatal mortality in the Republic of Kazakhstan

Хасенова М.Н., Хамидуллина З.Г., Абдраширова С.,  
Кокиева Г.А., Исаева Е.И., Марханова Н.Т.,

Турсунбекова Ж.У., Мукашева К.М., Алдабекова Г.У.,  
Акетаева А.С., Хасенова А.Ж.

Оценка информированности девушек старшего подросткового возраста о репродуктивном здоровье

Aringazina A., Aitambaeva N., Nazarova L.,

67-77

Alimbekova G., Ismailov Sh., Adenov M.,

Jazybekova P., Musabekova G., Alikeyeva E.

Awareness level of the population and key groups of the Republic of Kazakhstan in matters of tuberculosis

Kozhakmetova D., Nurtazina A., Dautov D.,

Kazymov M., Adilgozhina S., Saidualiev D.

Program for detecting dyslipidemia and verification of metabolic syndrome in Kazakh patients with arterial hypertension using apolipoproteins B and A1

Rakhimova I.R., Khaibullin T.N., Abdrrakhmanova Zh.S.,  
Kovalchuk V.V., Abdrrakhmanov A.S.

Detection of atrial fibrillation with prolonged heart rate monitoring in patients with ischemic stroke of undetermined etiology

Забихи М., Ислами М., Глушкова Н., Алтаева А.

Luminal B - самый распространенный подтипа рака молочной железы у пациентов Алматинского онкологического центра

Фатхи Р.А., Сейдинов Ш.М.

Взаимосвязь между распространенностью мочекаменной болезни и качеством воды

Zhumataev D.T., Baimakhanov A.N., Smagulov A.M.,

109-117

Almatayev U.K., Barauskas G., Askeyev B.T.

One-stage surgical tactics - as a modern approach in the treatment of acute cholecystitis in combination with choledocholithiasis

Диллон К.С., Сингх Дж., Чирумболо С., Чартранд М.С.,  
Лайлл Дж.С., Бьёрклунд Г.

Лечение боли в пятке минеральными солями: протокол клинического пилотного исследования

**Akkaliev M.N., Aukanov N.Ye., Massabayeva M.R., Rakhyzhanova S.O., Apsalikov B.A., Krykpayeva A.S., Sadykov N.M., Kuderbaev M.T.**  
The relationship between types of obesity and testosterone levels in men with age-related hypogonadism from Kazakh population

### Обзор литературы

Тлегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Гендлин Г.Е.,  
Балмагамбетова С.К., Курманалина Г.Л., Талипова И.Ж.  
Прогностический потенциал тропонина в диагностике кардиотоксичности при химиотерапии антрациклином и моноклональными антителами у больных раком молочной железы

Нуртазина А.У., Кошпесова Г.К., Апсаликов Б.А.,  
Коростова Е.В., Айнабекова Б.А., Риб Е.А.,  
Нильдибаева Ф.У., Шеръязданова Д.Н., Паражина В.Ф.,  
Кулимбет М.Б., Фахрадиев И.Р., Баспакова А.М.,  
Жамалиева Л.М., Салиев Т.  
Ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия глобальные проблемы современного общества. Обзор литературы

**Жолдасова Ж.А.**  
Теоретическое прогнозирование распространенности деменций в Республике Казахстан

**Аскарова А.М., Кошербаева Л.К., Табаров А.Б.**  
Роль развития и влияния новых медицинских технологий в принятии эффективных решений. Обзор литературы

**Айткулова А.М., Кулмамбетова Г.Н.,  
Джамантаева Б.Д., Жолдыбаева Е.В.**  
Генетические факторы риска развития семейных форм интракраниальных аневризм головного мозга.  
Обзор литературы

**Касенова Г.Т., Садуакасова К.З., Исаева Р.Б.**  
Дайджест основных положений учения об аутизме

Бегисбаев Т., Ахметов В., Хван Д.,  
Абдиев Н., Төлеугали Ш.  
Кардиовертер дефибрилляторын наукастарға тиімділігі. Әдеби шолу

Киматова К.Н., Ермуханова Л.С., Султанова Г.Д.,  
Аимбетова Г.Е., Назарбаева Р.К., Абдикадирова И.Т.  
Использование опросника EASYCare Standard 2010 в мировой гериатрической практике. Обзор литературы

Досматова К.Р., Алтынбеков К.Д., Куракбаев К.К.,  
Токаревич И.В., Аузэрова А.М., Нурбакыт А.Н., Глушкова Н.Е.  
Эпидемиологические и организационные аспекты ортодонтии.  
Обзор литературы

Калиева Д.Е., Тургамбаева А.К., Керимбаева З.А.,  
Жумамбаева С.М.  
Осведомленность о генерических препаратах среди медицинского персонала и пациентов: обзор литературы

### Клинический случай

Targynova A., Mussazhanova Z., Ueki N.,  
Bolsynbekova S., Yeleubayeva Z., Kalmatayeva Z.,  
Issayeva R., Sarsenova L., Umirova R., Serikbaiuly D.,  
Mukanova A.K., Madiyeva M.R., Nakashima M.  
Anaplastic transformation of BRAF and TERT promoter double mutant Papillary Thyroid Carcinoma: clinical, morphological, and molecular genetic features

Yurtseven A., Aydin Ya.Yi., Aydin K.,  
Hamzaçebi E., Kavalci C.  
Atypical presentation of zona during COVID pandemics:  
case report

### Юбилей

Нуралинова Гульнара Инжекановна – 70 лет!

125-131 **Аккалиев М.Н., Аукенов Н.Е., Масабаева М.Р.,  
Рахыжанова С.О., Апсаликов Б.А., Крыкпаева А.С.,  
Садыков Н.М., Кудербаев М.Т.**  
Взаимосвязь видов ожирения и уровня тестостерона у мужчин с возрастным гипогонадизмом в казахской популяции

### Reviews

132-148 **Tleganova Zh.Sh., Zholdin B.K., Gendlin G.E.,  
Balmagambetova S.K., Kurmanalina G.L., Talipova I.Zh.**  
The Troponin prognostic capability in diagnosing cardio-toxicity during chemotherapy with anthracyclines and monoclonal antibodies in breast cancer patients

149-160 **Nurtazina A.U., Koshpesova G.K., Apsalikov B.A.,  
Korostova E.V., Ainabekova B.A., Rib Ye.A.,  
Nildibaeva F.U., Sheryazdanova D.N., Parakhina V.F.,  
Kulimbet M.B., Fakhradiyev I.R., Baspakova A.M.,  
Zhamaliyeva L.M., Saliev T.**  
Obesity, diabetes mellitus and arterial hypertension - global problems of modern society. Review

161-173 **Zholdassova Zh.A.**  
Theoretical prediction of the prevalence of dementia in Republic of Kazakhstan

174-184 **Askarova A.M., Kosherbayeva L.K., Tabarov A.B.**  
The role of the development and influence of new medical technologies in making effective decisions. Review

185-193 **Aitkulova A.M., Kulmambetova G.N.,  
Jamantayeva B.D., Zholdybayeva E.V.**  
Genetic risk factors for familial intracranial aneurysms.  
Literature review

194-202 **Kassenova G.T., Saduakassova K.Z., Issayeva R.B.**  
Digest of the main provisions of the doctrine of autism

203-212 **Begisbayev T., Akhmetov V., Hvan D.,  
Abdiев Н., Toleugali Sh.**  
Efficacy of an implantable cardioverter-defibrillator in patients.  
Literature review

213-223 **Kimatova K.N., Yermuhanova L.S., Sultanova G.D.,  
Aimbetova G.E., Nazarbayeva R.K., Abdikadirova I.T.**  
Use of the EASYCare Standard 2010 questionnaire in global geriatric practice. Literature review

224-235 **Dosmatova K.R., Altynbekov K.D., Kurakbayev K.K.,  
Tokarevitch I.V., Auezova A.M., Nurbakyty A.N., Glushkova N.E.**  
Organizational and epidemiological issues of orthodontics.  
Literature review

236-247 **Kaliyeva D.E., Turgambayeva A.K., Kerimbayeva Z.A.,  
Zhumambaeva S.M.**  
Awareness of generic drugs among medical practitioners and patients: literature review

### Clinical case

248-256 **Тарғынова А.Т., Мұсажанова Ж.Б., Йеки Н.,  
Болсынбекова С.О., Елеубаева Ж.Б., Калматаяева Ж.А.,  
Исаева Р.Б., Сарсенова Л.К., Умирова Р.У., Серікбайулы Д.,  
Муканова А.К., Мадиева М.Р., Накашима М.**  
Анапластическая трансформация папиллярной карциномы щитовидной железы с двойной мутацией в гене BRAF и промоторе TERT: клинические, морфологические и молекулярно-генетические особенности

257-259 **Юрцевен А., Айдын Я.И., Айдын К.,  
Хамзачеби Э., Кавальчи Ч.**  
Атипичная локализация зоны поражения в период пандемии коронавирусной инфекции: описание случая

### Anniversary

260-260 **70th anniversary of Gulnara Nuralinova!**

Получена: 29 сентября 2021 / Принята: 20 октября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/SN.2021.23.5.001

УДК 614.2.

## **ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА ОРГАНИЗАЦИЮ ПОДУШЕВОГО ФИНАНСИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО- САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН**

**Айгерим Б. Мухамедьярова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9152-6777>**

**Толебай К. Рахыпбеков<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5699-3086>**

**Ажар А. Дюсупова<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8857-4118>**

**Анар Е. Турсынбекова<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0248-5174>**

**Раида И. Фаизова<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7168-6826>**

**Татьяна М. Беляева<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2565-2393>**

**Оксана П. Цигенгагель<sup>3\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3170-9712>**

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> «Национальная Ассоциация «Primary Health Care», г.Нур-Султан, Республика

Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Городская клиническая больница №5, г. Алматы, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Актуальность.** В Республике Казахстан, как и во многих других странах, актуально использование схем подушевой оплаты в системе первичной медико-санитарной помощи (ПМСП). Несмотря на эту популярность, в некоторых исследованиях обсуждается роль в снижении качества первичных медицинских услуг. Данная проблема особенно актуальна в условиях пандемии COVID-19. В данном исследовании авторы используют финансовые и административные отчеты поставщиков ПМСП, чтобы определить, как кризисная ситуация влияет на работу учреждений ПМСП в рамках подушевого финансирования. Показатели эффективности включают как финансовые показатели, так и показатели качества.

**Цель исследования** - изучить влияние пандемии COVID-19 на работу поставщиков первичных медицинских услуг в рамках подушевой системы оплаты в Республике Казахстан.

**Стратегия поиска:** Ретроспективное поперечное исследование. Проведен поиск научных работ в поисковых системах Scopus, Web of Science Core Collection, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar в электронной научной библиотеке e-Library.ru, CyberLeninka. Глубина поиска литературы составила 4 года (2018-2021 гг.), материалом исследования были официальные отчёты и данные Министерства здравоохранения РК и Национального научного центра развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой, оригинальные статьи, обзоры литературы, мета-анализы, нормативно-правовые документы на английском и русском языках. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и их процентов.

**Результаты и выводы:** Анализ данных литературы показал, что в исследуемый период пандемии Covid-19 подушевая система оплаты оказалась недостаточно эффективной в отношении предоставляемых услуг поставщиками ПМСП, а также выделения денежных средств в ПМСП со стороны государства.

**Ключевые слова:** COVID-19, первичная медико-санитарная помощь, эффективность, финансирование, подушевая оплата.

### **Abstract**

## **THE IMPACT OF COVID-19 ON THE PERFORMANCE OF PRIMARY HEALTH CARE SERVICE PROVIDERS IN A CAPITATION PAYMENT SYSTEM IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

**Aigerim B. Mukhamedyarova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9152-6777>**

**Tolebay K. Rakhyptbekov<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5699-3086>**

**Azhar A. Dyusupova<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8857-4118>**

**Anar E. Tursynbekova<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0248-5174>**

**Raida I. Faizova<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7168-6826>**

**Tatiana M. Belyaeva<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2565-2393>**

**Oxana P. Tsigengagel<sup>3\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3170-9712>**

<sup>1</sup> NJSC "Astana medical university", Nur-Sultan city, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Head of the Kazakhstan's National Association «Primary Health Care», Nur-Sultan city, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NCJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> City Clinical Hospital №5, Almaty c., Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** In Republic of Kazakhstan, as in many other countries, the use of capitation payment schemes in primary health care is popular. Despite this popularity, the subject literature discusses its role in decreasing the quality of primary medical services. This problem is particularly important during COVID-19. In this study the authors use data from interviews with personnel of medical entities and financial and administrative reports of primary health care providers in order to identify how this crisis situation impacts the performance of primary health care entities, under capitation payment system. The performance indicators include both the financial and quality measures.

**Objective:** The objective of the study is to examine the effects of COVID-19 pandemic on the performance of the primary health care providers in Republic of Kazakhstan under a capitation payment scheme

**Results and conclusions:** Capitation payment system proved to be inefficient, in the studied pandemic period, in terms of the services provided by primary health care service providers to patients and the funds paid to them, in exchange, by the government entities.

**Search strategy:** The search for sources was carried out in the following bases: Scopus, Web of Science Core Collection, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar in the electronic scientific library e-Library.ru, CyberLeninka. Inclusion criteria: the depth of the literature search was 4 years (2018-2021), the material of the study was the official reports and data of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan and the National Scientific Center for Health Development named after Salidat Kairbekova and original articles, literature reviews, meta-analyses, regulatory documents in English and Russian. This analysis takes into account changes in financial measures-revenues, costs and medical margins (financial performance) and productivity measures-based on health services performed (quality performance).

**Key words:** COVID-19, primary health care, performance, funding, capitation payment.

#### Түйінде

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА АЛҒАШҚЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ-САНИТАРИЯЛЫҚ КӨМЕК КӨРСЕТУДІ ЖАН БАСЫНА ШАҚҚАНДАҒЫ ҚАРЖЫЛАНДЫРУДЫ ҰЙЫМДАСТАРУГА COVID-19 ПАНДЕМИЯСЫНЫң ӘСЕРІ

**Айгерим Б. Мухамедъярова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-9152-6777>

**Толебай К. Рахыпбеков<sup>2</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-5699-3086>

**Ажар А. Дюсупова<sup>3</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-8857-4118>

**Анар Е. Тұрсынбекова<sup>4</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-0248-5174>

**Раида И. Фаизова<sup>3</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-7168-6826>

**Татьяна М. Беляева<sup>3</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-2565-2393>

**Оксана П. Цигенгагель<sup>3\*</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-3170-9712>

<sup>1</sup> «Астана медицина университеті» KeAK, Нур-Султан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Primary Health Care» Ұлттық қауымдастыры», Нур-Султан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Семей медицина университеті» KeAK, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> №5 Қалалық клиникалық аурухана, Алматы. қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Қоғамдың елдердегі қаржылық-санитариялық көмек (МСАК) жүйесіндегі жан басына шаққандайды тәлем сыйбасын пайдалану өзекті. Оның кеңінен танымалдығына қарамастан, кейір зерттеулерде алғашқы медициналық қызметтер сапасының төмендеуіндегі рөлі талқыланады. Аталған мәселе әсіресе COVID-19 пандемиясы жағдайында өзекті болып отыр. Аталған зерттеуде авторлар кризистік жағдайдың жан басына шаққандайды қаржыландыру шенберінде МСАК мекемелерінің жұмысына қалай әсер етіп жатқанын анықтау үшін МСАК жеткізуілерінің қаржы және әкімшілік есептерін пайдаланып отыр. Тимділік көрсеткіштері қаржы көрсеткіштерін және сала көрсеткіштерін құрайды.

**Мақсаты:** COVID-19 пандемиясының Қазақстан Республикасында төлемнің жан басына шаққандайды жүйесінің шенберінде алғашқы медициналық қызметтерді жеткізуілердің жұмысына әсерін зерттеу.

**Іздеу стратегиясы:** e-Library.ru, CyberLeninka электрондық ғылыми кітапханада Scopus, Web of Science Core Collection, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar іздеу жүйелеріндегі ғылыми жұмыстарға іздеу жүргізілді. Издеву критерийлері әдебиетті іздеу терендігі 4 жылды (2018-2021 жж.) қамтыды, ретроспективтік көлденең зерттеу. Зерттеу материалдары ҚР Денсаулық сақтау министрлігінің және Салидат Каирбекова атындағы Ұлттық денсаулық сақтауды дамыту ғылыми орталығының ресми есептері және деректері, түпнұсқа мақалалар, әдебиетке шолулар, мета-таддаулар, ағылшын және орыс тілдерінде нормативтік-құқықтық құжаттар. Сапалық деректер абсолютті сандар және олардың пайыздары түрінде ұсынылған.

**Нәтижелер және қорытындылар:** Әдебиет деректерін талдау зерттепетін кезең Covid-19 пандемиясында төлемнің жан басына шаққандағы жүйесі МСАК жеткізушілерінің ұсынатын қызыметтеріне, сонымен қатар мемлекет тарапынан МСАК ақшалай қаражат бөлуге қыттың жеткілікті тиімді болмағанын көрсетті.

**Негізгі сөздер:** COVID-19, алғашқы медициналық-санитариялық көмек, тиімділік, қаржыландыру, жан басына шаққандағы тәлем.

#### Библиографическая ссылка:

Мухамедьярова А.Б., Рахылбеков Т.К., Дюсупова А.А., Турсынбекова А.Е., Фаизова Р.И., Беляева Т.М., Цигенгагель О.П. Влияние пандемии COVID-19 на организацию подушевого финансирования первичной медико-санитарной помощи в Республике Казахстан // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 6-12. doi 10.34689/SN.2021.23.5.001

Mukhamedyarova A.B., Rakhyrbekov T.K., Dyusupova A.A., Tursynbekova A.E., Faizova R.I., Belyaeva T.M., Tsigengagel O.P. The impact of COVID-19 on the performance of primary health care service providers in a capitation payment system in the Republic of Kazakhstan // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 6-12. doi 10.34689/SN.2021.23.5.001

Мухамедьярова А.Б., Рахылбеков Т.К., Дюсупова А.А., Турсынбекова А.Е., Фаизова Р.И., Беляева Т.М., Цигенгагель О.П. Қазақстан Республикасында алғашқы медициналық-санитариялық көмек көрсетуді жан басына шаққандағы қаржыландыруды үйімдастыруға COVID-19 пандемиясының әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 6-12. doi 10.34689/SN.2021.23.5.001

#### Введение

Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) как основа сильной системы здравоохранения [1]. Первоначально основы ПМСП были представлены в Алма-Атинской декларации, разработанной во время Международной конференции по ПМСП в 1978 г., организованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Детским фондом ООН (ЮНИСЕФ). Основываясь на этой декларации, всем странам необходимо разработать политику ПМСП и всеобъемлющую национальную систему здравоохранения для сохранения здоровья населения. Этого можно достичь за счет «более эффективного использования мировых ресурсов» [2]. Здравоохранение, финансируемое государством, способствует улучшению здоровья населения, и оказывает помощь в борьбе с широко распространенными заболеваниями, например, с пандемией Коронавирусной инфекцией Covid-19. С 1978 г. в Алма-Атинской декларации появилось много инициатив в области ПМСП. Ежегодно ВОЗ разрабатывает руководящие принципы в отношении национальных стратегий ПМСП [3], однако ВОЗ утверждает, что остается много стран, которые недостаточно выделяют денежных средств на здоровье общества и что финансы расходуются неэффективно. В этой связи, ВОЗ объявила о новых, улучшенных целях ПМСП, связанных с целями устойчивого развития [4]. Качество и экономия объявлены очень важными факторами новой стратегии [5].

Согласно Посланию Главы государства Касым-Жомарта Токаева народу Казахстана, было отмечено, что в условиях пандемии COVID-19 сфера медицины нуждается в объемном финансировании. Речь идет об инфраструктуре, кадрах, лекарственном обеспечении [6].

Целью первичной медико-санитарной помощи в Республике Казахстан (РК) является предоставление

всем лицам, имеющим право на получение пособий, комплексных и скоординированных медицинских услуг по месту жительства. Данные услуги предоставляются в государственных медицинских центрах, поликлиниках, кабинетах врачей. [7].

В настоящее время, первичную медико-санитарную помощь населению оказывают более 7 тыс. организаций ПМСП, в том числе 2 991 медицинский пункт, 836 фельдшерско-акушерских пунктов, 1 379 врачебных амбулаторий и 2 182 поликлиники. Медицинские услуги ПМСП оказываются 59% государственных и 41 % частных организаций здравоохранения. Доля финансирования амбулаторной поликлинической помощи составляет 52,4% от общего объема гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) и обязательного социального медицинского страхования (ОСМС). В организациях ПМСП работают порядка 10 тыс. врачей и 28 тыс. средних медицинских работников, в том числе 47% врачей и средних медицинских работников в сельской местности. Структура ПМСП состоит из: семейный врач - 1 на 1700 населения, семейная медсестра – 3.0 на 1 врача, акушерка – 1 на 3000 ЖФВ, социальный работник – 1 на 10 тыс.чел. психолог – 1 на 10 тыс.чел [8].

Бюджет ГОБМП в 2014 году составил 679,7 млрд.тенге, из них ПМСП (без КДУ) составило 122,8 млрд.тенге или 18%. В свою очередь, бюджет здравоохранения в 2020 году по плану закупа фонда социального медицинского страхования (ФСМС) составил 1 717,243 млрд.тенге, из них ПМСП (без КДУ) составил 336,7 млрд.тенге или 19,6% (рисунок 1).

Система ПМСП в РК финансируется на основе подушевой системы оплаты, которая основана на умножении количества пациентов, зарегистрированных в медицинском учреждении, на подушевую ставку на одного человека [9].



**Рисунок 1 Динамика финансирования амбулаторно – поликлинической помощи и службы общественного здравоохранения.**  
(Figure 1 Dynamics of funding of outpatient care and public health services).

В рамках подушевой оплаты поставщики получают согласованную сумму денег за каждого пациента, зарегистрированного в течение определенного периода времени, чтобы предоставить ему заранее определенные услуги, с ожиданием, что подушевая оплата будет способствовать эффективному использованию ограниченных ресурсов здравоохранения за счет контроля объемов предоставленных услуг и сопутствующих расходов. Основными причинами введения подушевой системы оплаты, как правило, являются снижение затрат, содействие профилактике заболеваний, обеспечение доступа к медицинскому обслуживанию и улучшение качества ухода за пациентами. [10].

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, потребовала огромных изменений в повседневной жизни для снижения передачи, заболеваемости и смертности [11]. Данное инфекционное заболевание также привело к значительным изменениям в функционировании ПМСП. Наряду с изменением процедур оказания медицинской помощи также необходимо изменить оценку их качества и доступности. Деятельность в условиях пост-COVID-19 нельзя планировать на основе предыдущих решений. [12]. Прежде всего, необходимо разработать и внедрить новые нормы и стандарты для поддержания качества и доступности медицинских услуг, которые позволят системе ПМСП быстрее адаптироваться к меняющейся среде. Особенно сейчас, в связи с пандемией COVID-19, возникает вопрос, как модели подушевой оплаты ПМСП влияют на затраты, финансовые показатели, предложение и качество медицинских услуг, количество обслуживаемых пациентов и выполненные консультативно - диагностические услуги (КДУ), которые являются определяющими факторами непрерывности и качества ухода за пациентами.

Ряд исследований предполагает некоторые положительные эффекты, такие как сдерживание затрат и повышение доходов после введения схемы подушевой оплаты [13-20]. Также было указано, что подушевая система оплаты не увеличивает общие расходы [21]. Тем не менее, в литературе есть некоторые отрицательные моменты относительно системы подушевого финансирования. Данные касаются в первую очередь качества работы и доступа к медицинской помощи. Существуют также исследования,

в которых утверждается, что медицинские организации, работающие по подушевому финансированию, имеют тенденцию к снижению качества и количества оказываемых услуг [22-25].

Кроме того, в условиях пандемии COVID-19 в РК отмечены ряд проблем, а именно неполная оплата фактически оказанных услуг мобильной бригады при ПМСП (оплачивается только первичный вызов); организации ПМСП не могут в полной мере развернуть деятельность мобильных бригад для оказания медицинской помощи на дому из-за отсутствия полного покрытия затрат услуг мобильной бригады ПМСП. Организации ПМСП в большинстве случаев перестали регистрировать повторные выезды мобильных бригад, либо кодируют их как активы, что искажает реальный объем услуг ПМСП пациентам с COVID-19, отсутствие оплаты за проведение вакцинации против COVID-19. Определены требования к организации прививочного пункта и прививочной бригады для выездов и оснащение, которые требуют дополнительных затрат: на оплату труда работников (врач, медсестра и регистратор), на приобретение медицинских изделий, термоконтейнеров, средств индивидуальной защиты (СИЗ) и дезинфекционных средств, на утилизацию медицинских отходов; на агитационную работу и тд [26].

Таким образом, фундаментальный вопрос заключается в том, как система финансирования ПМСП работает в кризисной ситуации, такой как пандемия COVID-19, когда система здравоохранения должна быть особенно эффективной, чтобы обеспечивать справедливое распределение ресурсов в соответствии с потребностями пациентов. Данное исследование подчеркивает важность политической стабильности и поддержки в улучшении общественного здоровья.

**Цель исследования** - изучить влияние пандемии COVID-19 на финансовые и качественные показатели поставщиков ПМСП в РК в рамках подушевого финансирования.

#### **Материалы и методы:**

Дизайн исследования был описательным. Исследование проведено на основе анализа официальных финансовых отчетов Министерства здравоохранения РК и других источников административных данных за период с 2018 г. (период до COVID-19) и до 2021 г, за 6 мес. (в период COVID-19).

### Результаты и обсуждение

В 2014 году происходит централизация бюджета на уровне республики, выделены дополнительные средства на выравнивание тарифов, значительный рост стимулирующего компонента комплексного подушевого норматива (СКПН), в 2 раза для ПМСП. Внедрена новая методика расчета комплексного подушевого норматива (КПН) (ПКоэф) (КПН = ПМСП+КДП (консультативно-диагностическая помощь) / СКПН), последующие изменения произошли только через 3 года, где внедряется подушевой норматив на 1 школьника, школьные медсестры включены в штат ПМСП, медицинские услуги предоставляются через организации ПМСП. Позднее в 2018 году внедрен подушевой норматив в расчете на 1 чел. населения, 1 бригада неотложной помощи (НП) на 10 тыс. населения; создаются отделения НП при ПМСП / либо аутсорсинг (КПН = ПМСП+КДП + НП / СКПН). В 2020 году КПН включает услуги ПМСП (ГОБМП), внедрен КДУ на 1 жителя - оплата за услугу КДУ разделены на ГОБМП и ОСМС, неотложная помощь оплачивается отдельным подушевым нормативом (КПН = ПМСП / СКПН). В связи с ростом заболеваемости COVID 19, в 2021 году внедрены дистанционные услуги, сформированы мобильные бригады ПМСП, надбавки к заработной плате работников системы здравоохранения, действовавших в противоэпидемических мероприятиях в рамках борьбы с COVID-19 и группы рисков, а также организовано проведение вакцинации населения (таблица 1).

**Таблица 1. Этапы изменений структуры и подходов финансирования ПМСП.**

(Table 1. Stages of changes in the structure and approaches of financing PHC).

Годы	Изменения в системе ПМСП
2014	Комплексный подушевой норматив - фондодержание
2017	КПН + школьная медицина
2018	КПН + неотложная помощь по вызовам 4-й категории
2020	Из КПН исключены КДП и НП – отмена фондодержания
2021	КПН+Covid-19

Влияние моделей оплаты ПМСП на различные аспекты первичной медицинской практики уже были предметом обширных исследований в литературе, например [17-20]. Исследования показывают, что поставщики медицинских услуг очень быстро адаптируются к текущим моделям оплаты, чтобы обеспечить прибыльность.

Финансовая модель ПМСП: фондодержание или оплата по тарифу за КДУ. ПМСП обеспечивает управление бюджетом КДУ за счет снижения необоснованного потребления данных услуг и добивается этого путем: повышения компетенций специалистов ПМСП; повышения эффективности профилактики; и внедрения ресурсосберегающих технологий. Вследствие снижения необоснованного потребления КДУ ПМСП получает экономию, за счет которой стимулирует своих специалистов к профилактике и развитию профессиональных компетенций и навыков. В 2018 году всего на КДУ

выделено 70,4 млрд.тг, то есть 320 тенге на 1 жителя в месяц. Из этого следует, что подушевое финансирование имеет мотивационный стимул, ПМСП не заинтересовано в необоснованном наращивание КДУ. Создается экономическая заинтересованность в здоровом населении (таблица 2).

**Таблица 2. Модель фондодержания (2018 год).**

(Table 2. Model of fund holding (2018)).

	Сумма, млрд.тг.	На 1 чел., тг. в месяц
<b>КПН – ФОНДОДЕРЖАНИЕ</b>	<b>232,7</b>	<b>1060</b>
КПН – гарантированная часть;	210,8	960
в том числе: ПМСП	163,3(77%)	744
<b>КДУ в КПН</b>	<b>47,5(23%)</b>	<b>216</b>
СКПН – стимулирующая часть	21,9	100
<b>КДУ ВНЕ КПН</b>	<b>22,9</b>	<b>104</b>

С 2019 года ПМСП обеспечивает направление пациентов на КДУ и стремиться освоить плановый объем выделенного бюджета следующими способами: врачи ПМСП становятся «диспетчерами» доступа к КДУ; из-за роста требования пациентов к доступу КДУ возросло число необоснованных направлений; увеличение бюджета КДУ в 5 и более раз и тарифов, тем самым создавая заинтересованность у профильных служб повысить свою доходность за счет наращивания услуг и возможных приписок. Создаются в структуре ПМСП консультативные и диагностические службы, чтобы сохранить бюджет на КДУ. Возросли риски необоснованного сдерживания к соисполнителям, формируется внутренняя очередь. Таким образом, подушевое финансирование на КДУ в расчете на 1 жителя не создает мотивацию ПМСП, организациям ПМСП выгодно стать поликлиникой со своей службой КДП, организации ПМСП не выгодно управлять потреблением КДУ, оплата КДУ становится по факту. Всего на КДУ выделено 947 тенге на 1 жителя в месяц. Таким образом, рост отмечается в 3 раза (таблица 3).

**Таблица 3. Действующая модель фондодержания (2021 год).**

(Table 3. The current model of fund holding (2021))

	Сумма, млрд.тг.	На 1 чел., тг. в м-ц
<b>КПН – ФОНДОДЕРЖАНИЕ</b>	<b>364,1</b>	<b>1605</b>
КПН – гарантированная часть;	341,4	1505
в том числе: ПМСП	341,4 (100%)	1505
<b>КДУ в КПН</b>	<b>нет</b>	<b>нет</b>
СКПН – стимулирующая часть	22,7	100
<b>КДУ ВНЕ КПН</b>	<b>208</b>	<b>947</b>

Доля фонда заработной платы в структуре расхода организаций ПМСП составляет около 90%. Имеет место снижение дохода ПМСП вследствие покрытия превышения затрат по неотложной помощи и КДУ, вследствие возросших расходов на диагностику (COVID- 19 тестов) и удорожание лечения инфицированных пациентов.

Таблица 4.

**Оценка и динамика затрат в организациях ПМСП – 6 мес. 2021 (по данным организаций).**

(Table 4. Estimation and dynamics of costs in PHC facilities per 6 months 2021 (according to facilities' data)).

Наименование	ПМСП - 67 тыс.чел.		ПМСП 52 тыс.чел.	
	%	на 1 жителя, тг.	%	на 1 жителя, тг.
Население		67 000		52 000
<b>ДОХОД на ПМСП , млн.тг.</b>	<b>100%</b>	<b>1 323</b>	<b>100%</b>	<b>1 513</b>
<b>Покрытие расходов:</b>	<b>15%</b>	<b>195</b>	<b>8%</b>	<b>127</b>
превышение фактических затрат неотложной помощи над плановым объемом	8%	107	3%	43
сверх объем КДУ (снят с оплаты)	7%	87	6%	84
<b>ФАКТИЧЕСКИЕ ЗАТРАТЫ</b>	<b>85%</b>	<b>1 129</b>	<b>92%</b>	<b>1 386</b>
<b>Заработка плата</b>	<b>87%</b>	<b>1 155</b>	<b>88%</b>	<b>1 329</b>
<b>Налоги и обязательные платежи в бюджет</b>	<b>5%</b>	<b>66</b>	<b>8%</b>	<b>121</b>
Приобретение медикаментов и МИ	2%	26	2%	37
Приобретение топлива (ГСМ)	0,3%	4	0,3%	4
Приобретение прочих товаров	3%	34	3%	40
Оплата коммунальных услуг	2%	23	2%	27
Оплата услуг связи	0,1%	1	0,1%	2
Текущий ремонт				
Повышение квалификации, итого	0,9%	12	1,1%	17
Командировочные расходы				1,3
Прочие услуги и работы	2,7%	35	2,4%	36
Приобретение основных средств				
<b>ИТОГО</b>	<b>102,6%</b>	<b>1 357</b>	<b>106,5%</b>	<b>1 613</b>

**Выводы.** Результаты этого исследования показывают, что отмена фондодержания лишило ПМСП дополнительных экономических стимулов повышения доходности через совершенствование эффективной деятельности ПМСП и несмотря на увеличение суммы подушевого финансирования, в системе ПМСП остаётся много неразрешённых проблем. Пересмотр подушевого норматива осуществлялся в основном из-за повышения оплаты труда работников здравоохранения без учёта структурных и функциональных изменений, что привело к увеличению затрат на организацию ПМСП в условиях пандемии COVID-19. Стоит отметить, что в период пандемии COVID-19 выросли затраты на цифровизацию: обеспечение персонала ноутбуками, планшетами и мобильными устройствами, а также увеличились расходы на сопровождение информационных систем. Таким образом, тариф не покрывает себестоимость, тем самым сохраняя устойчивую проблему снижения финансовой устойчивости ПМСП.

В этой связи, важно пересмотреть подушевой норматив для ПМСП с учетом норм кадровой обеспеченности и объема услуг исходя из их функционала, внедрить фондодержание; определить перечень КДУ для включения в КПН; закуп дорогостоящих КДУ через ФСМС; включить в тариф затраты на обновление основных средств, на развитие цифровых технологий в ПМСП и тд.

Кроме того, рекомендуется производить оплату за фактические выезды мобильных бригад согласно утвержденных Методических рекомендаций по организации мобильной бригады по наблюдению за больными с COVID-19, в том числе пациентов с

факторами риска (гипертензия, сахарный диабет, ИБС, ХОБЛ, астма и другие) и пневмонией (вероятный случай COVID 19) на амбулаторном уровне (приказ № 478 от 11.08.2021). Вероятно, необходимо убрать ограничение в функционале ИС "ЕПС" и загружать все выезды мобильных бригад из МИС организаций ПМСП для оплаты всех выездов к пациентам с подозрением на COVID-19 и больным с COVID-19.

Данное исследование имеет несколько ограничений. Следует отметить, что оценка качества услуг основана на административных и финансовых данных и не включает опросы пациентов. В этом исследовании не проводилось сравнение качества обслуживания в других платежных системах в период пандемии COVID-19. Кроме того, необходима оценка восприятия медицинских работников, чтобы получить более полное представление о качестве услуг. Несмотря на вышеупомянутые ограничения, представленные результаты позволяют достаточно критично оценить влияние кризисных ситуаций, как например пандемия COVID-19, на работу поставщиков ПМСП в рамках подушевого финансирования. Следовательно, очевидно, что подушевое финансирование, является недостаточно эффективным в условиях пандемии COVID-19, в следствии чего необходима разработка и внедрение стратегий финансового управления рисками на уровне ПМСП в период чрезвычайных ситуаций.

#### Вклад авторов:

Мухамедьярова А.Б., Турсынбекова А.Е – набор данных, описательная часть, формальный анализ.

Рахылбеков Т.К., Цигенгагель О.П. - научное руководство, концепция и концептуализация.

**Дюсупова А.А., Фаизова Р.И., Беляева Т.М** - набор данных и менеджмент ресурсов исследования.

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

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

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

#### Литература:

1. L'Esperance V., Sutton M., Schofield P., et al. Impact of primary care funding on secondary care utilisation and patient outcomes: a retrospective cross-sectional study of English general practice // Br J Gen Pract. 2017. 67(664):e792-e799. doi:10.3399/bjgp17X693101.
2. O'Connor J.S., Bankauskaite V. Public health development in the Baltic countries (1992-2005): from problems to policy // Eur J Public Health. 2008. 18(6):586-592. doi:10.1093/eurpub/ckn097.
3. World Health Organization: (Building the Economic Case for Primary Health Care: A Scoping Review. 2018. p. 28., Primary Health Care: Closing the Gap between Public Health and Primary Care through Integration, 2018. p. 20. Global Strategy for Health for All by the Year 2000). Geneva, Switzerland, 2021.
4. Goals S.D. A vision for health care in the 21st Century // Int. Nurs. Rev. 1999. 46:102–103. doi:10.1046/j.1466-7657.46.no4issue346.4.x.
5. World Health Organization. Quality in Primary Health Care. WHO; Geneva, Switzerland: 2018. p. 32
6. <https://www.akorda.kz/ru/poslanie-glavy-gosudarstva-kasym-zhomarta-tokaeva-narodu-kazahstana-183048>, (Дата обращения: 15.09.2021).
7. [http://www.rcrz.kz/index.php/ru/?option=com\\_content&view=article&id=753](http://www.rcrz.kz/index.php/ru/?option=com_content&view=article&id=753) (Дата обращения: 17.09.2021).
8. Электронный адрес: <https://www.primeminister.kz/ru/news/dlya-uluchsheniya-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoshchi-prodvigaetsya-operacionnyy-mehanizm-astaninskoy-deklaracii-pmsp-a-sou-224650> (Дата обращения: 01.09.2021).
9. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021831> (Дата обращения: 01.09.2021).
10. Hill H., Howarth E., Walsh T., Tickle M., Birch S., Brocklehurst P. The impact of changing provider remuneration on clinical activity and quality of care: Evaluation of a pilot NHS contract in Northern Ireland // Community Dent. Oral Epidemiol. 2020. 48:395–401. doi:10.1111/cdoe.12544.
11. Anderson K.M., Stockman J.K. Prevention among U.S. Women in the COPE Study // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020. 18:180. doi:10.3390/ijerph18010180.
12. Bernacet A., Zhang Y., Nguyen R., Leung M., Smith L. Impacts of COVID-19 on Quality Measures - The Medical Care Blog. (accessed: 24 November 2020) <https://www.themedicalcareblog.com/impacts-of-covid-19-quality-measures/>
13. Christianson J.B., Manning W., Lurie N., Stoner T.J., Gray D.Z., Popkin M., Marriott S. Utah's Prepaid Mental Health Plan: The first year // Health Aff. 1995, 14:160–172. doi:10.1377/hlthaff.14.3.160.
14. Nguyen H.T.H., Bales S., Wagstaff A., Dao H. Getting Incentives Right? The Impact of Hospital Capitation Payment in Vietnam // Health Econ. 2017. 26:263–272. doi:10.1002/hec.3294.
15. Schneider P., Hanson K. The impact of micro health insurance on Rwandan health centre costs // Health Policy Plan. 2007. 22:40–48. doi:10.1093/heapol/czl030.
16. Bloom J.R., Hu T., Wallace N., Cuffel B., Hausman J.W., Sheu M.-L., Scheffler R. Mental Health Costs and Access under Alternative Capitation Systems in Colorado // Health Serv. Res. 2002. 37:315–340. doi:10.1111/1475-6773.025.
17. Barros P.P. Cream-skimming, incentives for efficiency and payment system // J. Health Econ. 2003. 22:419–443. doi:10.1016/S0167-6296(02)00119-4.
18. Barham V., Milliken O. Payment Mechanisms and the Composition of Physician Practices: Balancing Cost-Containment, Access, and Quality of Care // Health Econ. 2015;24:895–906. doi:10.1002/hec.3069.
19. Clemens J., Gottlieb J.D. Do Physicians' Financial Incentives Affect Medical Treatment and Patient Health? // Am. Econ. Rev. 2014. 104:1320–1349. doi:10.1257/aer.104.4.1320.
20. Helmchen L., Lo Sasso A. How sensitive is physician performance to alternative compensation schedules? Evidence from a large network of primary care clinics // Health Econ. 2010. 19 doi: 10.1002/hec.1551.
21. Waitzberg R., Aissat D., Habicht T., Hernandez-Quevedo C., Karanikolos M., Kroneman M., Merkur S., Quentin W., Scarpetti G., Webb E., et al. Compensating healthcare professionals for income losses and extra expenses during COVID-19 // Eurohealth. 2020; 26:83–87.
22. Siita S., Cox S.E., Hanson K. Does capitation affect patient satisfaction and prevalence of out-of-pocket payments in the insured? A propensity score analysis of Ghana's demographic and health survey data // BMC Health Serv. Res // 2019;19:1–10. doi:10.1186/s12913-019-4581-4.
23. Hennig-Schmidt H., Selten R., Wiesen D. How payment systems affect physicians' provision behaviour—An experimental investigation // J. Health Econ. 2011. 30:637–646. doi:10.1016/j.jhealeco.2011.05.001.
24. Carrin G., James C. Key performance indicators for the implementation of social health insurance // Appl. Health Econ. Health Policy. 2005;4:15–22. doi:10.2165/00148365-200504010-00004.
25. Carrin G., Hanvoravongchai P. Provider payments and patients charges as policy tools for cost-containment: How successful are they in high-income countries? Hum. Resour. Health. 2003. 1:6. doi:10.1186/1478-4491-1-6.
26. <http://1gp.kz/docs/prikazi/prilozhenie-k-pikazu-505.pdf>. (Дата обращения: 24.09.2021).

#### Контактная информация:

Цигенгагель Оксана Павловна – докторант Ph.D по специальности «Общественное здравоохранение».

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 060000, г. Атырау, ул. проспект Абылхайыр Хана, 61- 51.

E-mail: tsigengagel.o@gmail.com

Телефон: 7 747 6218603

Получена: 1 августа 2021 / Принята: 02 сентября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/SN.2021.23.5.002

УДК 616.24-314-073.75(048)

## МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ НА РЕНТГЕНОГРАММАХ ПРИ COVID-19: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Мадина Р. Мадиева<sup>1</sup>,** <http://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

**Альфия М. Буkenова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-7395-7119>

**Нурасыл Б. Бектурганов<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-4347-1964>

**Анаргуль Г. Куанышева<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-6194-1029>

**Александр В. Рахимбеков<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-3894-2397>

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

### Резюме

**Введение:** COVID-19 (коронавирусная болезнь - 2019) - инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2. По данным ВОЗ, на 21 сентября 2021 года подтверждено 228 807 631 случаев, 4 697 099 смертей. В связи с чем, актуальным остается вопрос своевременной диагностики COVID-ассоциированной пневмонии. «Золотым стандартом» диагностики которого является Компьютерная томография (КТ). В условиях пандемии нагрузка на КТ аппараты возросла в геометрической прогрессии. Необходимо искать альтернативные решения для рентгенологической оценки поражения легких. Стандартная рентгенография органов грудной клетки, по сравнению с компьютерной томографией, является недорогим методом, доступным у постели больного и имеет низкое радиационное облучение.

**Цель:** провести анализ различных методик оценки степени тяжести поражения легких на рентгенограммах у пациентов с COVID-19 путем изучения статей на английском языке в базе данных PubMed, Google Scholar.

**Стратегия поиска:** Отбор статей проводился в электронных базах данных PubMed, Google Scholar. Всего найдено 843 статьи, из них путем проведения отбора в два этапа в обзор включили 17 статей. Критерии включения: 1. РКИ, когортные исследования. 2. Промежуток времени 2019-2021 год. 3. Статьи с бесплатным полным текстом. Критерии исключения: описания клинических случаев, исследования серии клинических случаев, систематические обзоры.

**Результаты:** Все исследуемые методы оценки тяжести поражения легких на рентгенограммах могут быть применимы на практике, так как использование этих методик доказали их значимость. Однако, для каждого уровня оказания медицинской помощи целесообразнее использовать определенные методики, предложенные различными авторами. На уровне первичной медико-санитарной и неотложной помощи наиболее применимы методы: RALE, Tussieet. al., Hyunjoong W. Kim et. al., метод предложенный Британским обществом торакальной визуализации. В то время как в стационарных условиях лучше использовать методы Brixia, Модифицированная система оценки, «Pennie score», адаптированный метод Feng et al., COX-RADS.

**Ключевые слова:** рентгенография органов грудной клетки, COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная пневмония, методика оценки тяжести пневмонии.

### Abstract

## METHODS FOR ASSESSING SEVERITY OF LUNG LESION ON RADIOGRAPHS IN COVID-19: LITERATURE REVIEW

**Madina R. Madiyeva<sup>1</sup>,** <http://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

**Alfiya M. Bukenova<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-7395-7119>

**Nurasyl B. Bekturganov<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-4347-1964>

**Anargul G. Kuanyshева<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-6194-1029>

**Alexander V. Rakhimbekov<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-3894-2397>

<sup>1</sup> NCJSC "Semey Medical University", Department of Radiology, Semey, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** COVID-19 (coronavirus disease-2019) - an infectious disease caused by the virus SARS-CoV-2. According to the WHO, as of September 21, 2021, 228 807 631 cases were confirmed, 4,697,099 deaths. In this regard, the issue of timely diagnosis of COVID-associated pneumonia remains urgent. The “gold standard” for the diagnosis of which is computed tomography (CT). Under the pandemic conditions, the load on CT devices increased exponentially. It is necessary to look for alternative solutions for radiological assessment of lung damage. Standard chest radiography, in comparison with computed tomography, is an inexpensive method available at the patient's bedside and has low radiation exposure.

**Aim:** To analyze various methods for assessing the severity of lung lesions on radiographs in patients with COVID-19 by studying articles in English in the database PubMed, Google Scholar.

**Search strategy:** The selection of articles was carried out in the electronic databases of PubMed, Google Scholar. A total of 843 articles were found, of which 17 articles were included in the review by selection in two stages. Inclusion criteria: 1. Randomized controlled trials, cohort studies. 2. The time period is 2019-2021. 3. Articles with free full text. Exclusion criteria: descriptions of clinical cases, studies of a series of clinical cases, systematic reviews.

**Results:** All investigated methods for assessing the severity of lung damage on radiographs can be applied in practice, since the use of these techniques has proven their significance. However, for each level of care, it is more appropriate to use certain techniques proposed by various authors. At the level of primary health care and emergency care, the most applicable methods are: RALE, Tussieet. al., Hyunjoong W. Kim et. al., method proposed by the British Thoracic Imaging Society. While Brixia methods are better used in stationary conditions, the Modified Evaluation System, "Pennie score," an adapted method by Feng et al., COX-RADS.

**Keywords:** chest radiography, COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus pneumonia, methods for assessing the severity of pneumonia.

#### Түйінде

## COVID - 19 РЕНТГЕНОГРАММАЛАРЫНДА ӨКПЕ ЗАҚЫМДАНЫНЫң АУЫРЛЫҒЫН БАҒАЛАУ ӘДІСТЕРІ: ӘДЕБИ ШОЛУ

**Мадина Р. Мадиева<sup>1</sup>,** <http://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

**Альфия М. Букенова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-7395-7119>

**Нұрасыл Б. Бектурганов<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-4347-1964>

**Анаргуль Г. Куанышева<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-6194-1029>

**Александр В. Рахимбеков<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-3894-2397>

<sup>1</sup>"Семей медицина университеті" КеАҚ, Радиология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** COVID-19 (коронавирус ауруы-2019)— SARS-CoV-2 вирусынан туындаған жұқпалы ауру. ДДҰ мәліметтері бойынша, 2021 жылдың 21 қыркүйегіндегі жағдай бойынша 228 807 631 жағдай, 4 697 099 өлім расталды. Осыған байланысты, COVID-пневмониясын уақытын диагностикалау мәселесі өзекті болып қала береді. Диагностиканың «алтын стандарты» компьютерлік томография (КТ) болып табылады. Пандемия жағдайында КТ аппараттарына жүктеме экспоненциалды түрде өсті. Әкпенің зақымдануын рентгенологиялық бағалау үшін балама шешімдерді іздеу керек. Стандартты көде рентгенографиясы компьютерлік томографиямен салыстырғанда арзан, науқастың төсегінде оңай қол жетімді және радиацияның төмен әсеріне ие.

**Мақсаты:** PubMed, Google Scholar мәліметтер базасындағы ағылшын тіліндегі мақалаларды зерттеу арқылы COVID-19 пациенттерінің рентгенограммаларында әкпенің зақымдануының ауырлығын бағалаудың әртүрлі әдістеріне талдау жасау.

**Іздеу стратегиясы:** Мақалаларды іріктеу PubMed, Google Scholar электрондық деректер базасында жүргізілді. Барлығы 843 мақала табылды, оның ішінде екі кезеңде іріктеу арқылы шолуға 17 мақала енгізілді. Қосу критерийлері: 1. РБС, когорттық зерттеулер. 2. 2019-2021 жылдар аралығы. 3. Статьи с бесплатным полным текстом. Критерии исключений: описания клинических случаев, исследования серии клинических случаев, систематические обзоры.

**Нәтижесі:** Рентгенограммада әкпенің зақымдануының ауырлығын бағалаудың барлық зерттелген әдістерін тәжірибеде қолдануға болады, өйткени бұл әдістерді қолдану олардың маңыздылығын дәлелдеді. Алайда, медициналық көмектің әр деңгейі үшін әртүрлі авторлар ұсынған белгілі бір әдістерді қолданған дұрыс. Алғашқы медициналық - санитарлық және шүғыл көмек деңгейінде ең көп қолданылатын әдістер: RALE, Tussieet. al., Hyunjoong W. Kim et. al., Британдық торакалды бейнелеу қоғамы ұсынған әдіс Стационарлық жағдайда Brixia, Өзгерілген бағалау жүйесі, «Pennie score», Feng et al. бейімделген әдісі, COS- RADS әдістерін қолданған дұрыс.

**Түйінде сөздер:** көде құысының рентгенографиясы, COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирустық пневмония, пневмонияның ауырлығын бағалау әдісі.

#### Библиографическая ссылка:

Мадиева М.Р., Букенова А.М., Бектурганов Н.Б., Куанышева А.Г., Рахимбеков А.В. Методики оценки степени тяжести поражения легких на рентгенограммах при COVID-19: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 13-22. doi 10.34689/SN.2021.23.5.002

Madiyeva M.R., Bukanova A.M., Bekturghanov N.B., Kuanysheva A.G., Rakimbekov A.V. Methods for assessing severity of lung lesion on radiographs in COVID-19: literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 13-22. doi 10.34689/SN.2021.23.5.002

Мадиева М.Р., Букенова А.М., Бектурганов Н.Б., Куанышева А.Г., Рахимбеков А.В. COVID - 19 рентгенограммаларында өкпе зақымдануының ауырлығын бағалау әдістері: әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 13-22. doi 10.34689/SN.2021.23.5.002

## Введение

COVID-19 (коронавирусная болезнь-2019)—инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2. Первые случаи заболевания были зафиксированы в Ухане, Китай, в декабре 2019 года, далее заболевание распространялось по всему миру. Быстрое распространение и тяжесть течения заболевания послужило признанием Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 года началом пандемии [17]. Люди всех возрастов подвержены риску заражения SARS-CoV-2. Однако вероятность серьезного заболевания COVID-19 выше у людей в возрасте  $\geq 60$  лет, тех, кто живет в доме престарелых и у людей с хроническими заболеваниями [24].

По данным ВОЗ, на 21 сентября 2021 года подтверждено 228 807 631 случаев COVID-19, 4 697 099 которых с летальным исходом. Вакцинированных - 5 776 127 976 человек. Каждый день регистрируются более 300 000 новых случаев по всему миру, не считая официально не подтвержденных [30]. Несмотря на то, что вакцины имеют высокий уровень выработки иммунитета (от 50 до 95 %) [16], вирус имеет высокую степень мутаций, которые усложняют борьбу с ним. В связи с чем, актуальным остается вопрос своевременной диагностики COVID-ассоциированной пневмонии.

Компьютерная томография (КТ) в настоящее время считается наиболее чувствительным методом визуализации при подозрении на коронавирусную пневмонию [7,20,14]. В своей статье Сыров А.В. указывает КТ органов грудной клетки как основной метод лучевой диагностики [28]. Нагрузка на КТ аппараты в условиях пандемии возросла в геометрической прогрессии. Результаты данного исследования указывают на то, что КТ грудной клетки проводили всем пациентам с подозрением на коронавирусную инфекцию, бессимптомным больным или пациентам с легкими симптомами ОРВИ и в 90% случаях поражения легких не были выявлены. В данном случае необходимо заметить, что идет некорректное использование ресурсов. Необходимо искать альтернативные методы решения для диагностики [19].

Рентген, по сравнению с компьютерной томографией, является недорогим методом диагностики, доступным у постели больного и имеет низкое радиационное облучение. Однако надо отметить относительно низкую чувствительность рентгена грудной клетки у пациентов с интерстициальной пневмонией, связанный с SARS-CoV-2 [31,29,23], компенсируется путем дополнения их клиническими и лабораторными данными.

На данный момент опубликованы исследования по различным методикам интерпретации рентгенограмм грудной клетки при коронавирусной пневмонии, которые повышают чувствительность данного метода диагностики. Эта статья направлена на изучение данных методик оценки тяжести COVID-19 ассоциированной пневмонии на рентгенограммах.

**Цель:** провести анализ различных методик оценки степени тяжести поражения легких на рентгенограммах

у пациентов с COVID-19 путем изучения статей на английском языке в базе данных PubMed, Google Scholar.

## Стратегия поиска:

В своей работе мы опирались на принципы PRISMA в отношении качества представления информации о результатах исследования.

**Критерии включения:** 1. Работы с применением новых методов интерпретации рентгенограмм легких при COVID-19 ассоциированных пневмониях. 2. Бесплатный полный текст. 3. РКИ, когортные исследования.

**Критерии исключения:** 1. Описания клинических случаев либо серии случаев и систематические обзоры. 2. Работы, опубликованные до 2019 года.

Глубина поиска составила 3 года.

Данные по пациентам всех возрастов, получавших медицинскую помощь от COVID-19 ассоциированной пневмонии, подтвержденной с помощью ПЦР или серологических тестов.

Отбор статей проводился в электронных базах данных PubMed, Google Scholar по ключевым словам: lung X-ray, chest X-ray, COVID-19, SARS-CoV-2, scoring system.

Для поиска в базе данных PubMed проводились 4 типа запросов:

1. «Lung X-ray and COVID- 19»;
2. «Chest X-ray and COVID- 19»;
3. «Chest X-ray and SARS-CoV-2»;
4. «Lung X-ray and SARS-CoV-2».

В базе данных Google Scholar применяли 3 типа поисковых запросов:

1. Allintitle: Lung X-ray and COVID-19;
2. Allintitle: Chest X-ray and COVID-19;
3. Allintitle: Chest X-ray and scoring system and COVID-19.

## Отбор исследований.

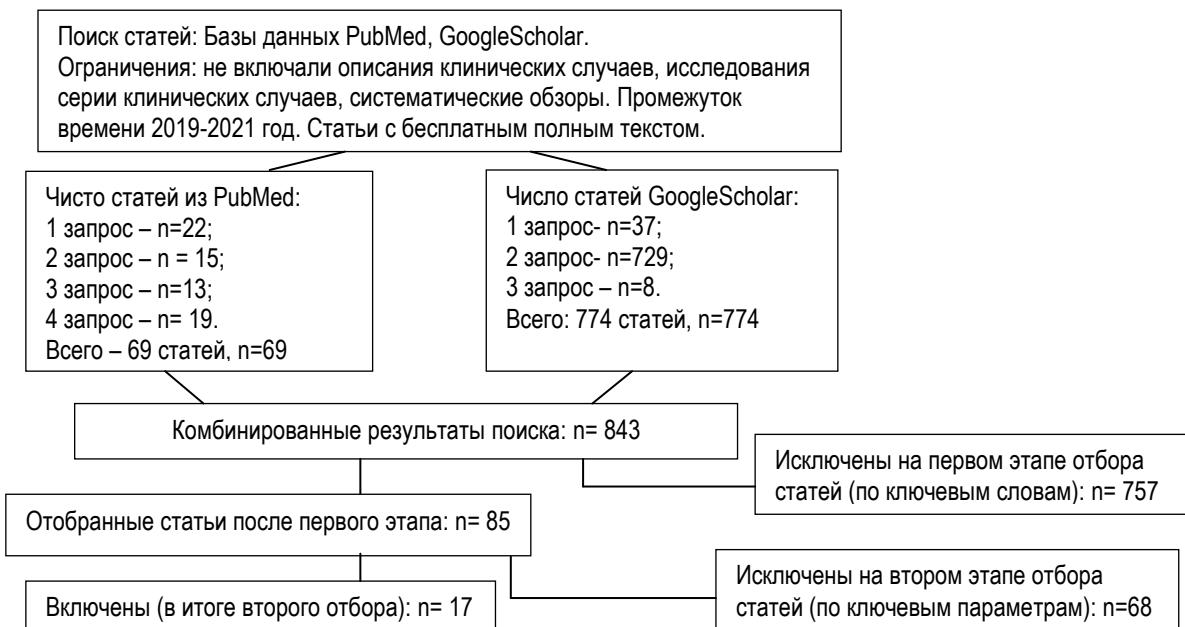
Отбор проводился двумя резидентами - радиологами на первом этапе с помощью автоматического поиска слов "X-ray", "CT", "scoring system". Затем выполнялся анализ отобранных статей (второй этап отбора), с помощью ключевых параметров, представленных в данной статье ниже. Отбор источников для обзора представлен на рисунке 1.

Второй этап отбора проводился по ключевым параметрам. В таблице 1 представлены данные параметры отбора.

## Обсуждение

При изучении отобранных нами статей мы выявили 9 методов оценки степени тяжести поражения легких на рентгенограммах при COVID-19 ассоциированной пневмонии. В каждом исследовании использовались термины согласно глоссарию Общества Флейшнера (матовое стекло, консолидация, затемнение и прочее).

В своей статье, опубликованной 2 июля 2020 года, Marcello A. Orsi *et al.* [21], использовал числовую систему оценки, адаптированную из системы рентгенологической оценки отека легких RALE, ее описание приведено в таблице 2.

**Рисунок 1. Стратегия отбора источников.**

(Figure 1. Article selection strategy).

**Таблица 1.****Параметры отбора статей о методах оценки рентгенограмм легких при COVID-19.**

(Table 1. Selection parameters of articles on methods of evaluation of chest X-rays in COVID-19).

1	Название статьи и авторов
2	Дата проведения исследования (с 2019 по 2021 г)
3	Количество исследуемых пациентов – от 100 человек
4	Возраст исследуемых от 18
5	Диагноз COVID-19 должен быть подтвержден тестом ОТ-ПЦР (тест положительный)
6	Наличие исследуемого метода оценки тяжести на рентгенограммах (указать описание самого метода и его название)
7	Сопоставление данных рентгенограмм с другими клинико-лабораторными данными (указать какими)
8	Наличие визуальных примеров методов оценки рентгенограмм
9	Оценка рентгенограмм по выбранному методу не менее чем двумя независимыми радиологами
10	Результаты

**Таблица 2.****Система оценки RALE (модифицированная).**

(Table 2. RALE evaluation system (modified)).

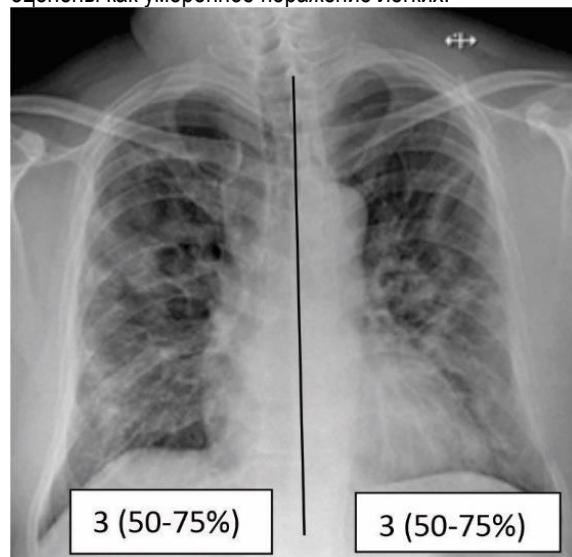
Степень тяжести	Поражение ткани легкого в %
0	Отсутствие поражения
1	До 25%
2	25- 50%
3	50 – 75%
4	Более 75%

Оценивание по данной методике производят для каждого легкого, максимальный суммарный балл 8. Легкая степень поражения 1-2 балла, умеренная (средняя) 3-5 балла, тяжелая, если балл более 5. В таблице 2 представлены соответствующие степени тяжести к определяемым процентам поражения легких. В исследовании участвовали 155 пациентов, (101- 65%, мужчины и 54- 35%, женщины), ПЦР - положительные на COVID-19.

Проводилось слепое оценивание рентгенограмм двумя независимыми радиологами. На рисунке 2 представлен пример оценки рентгенографии легких по методу RALE.

Средний балл CXR легочного поражения составил 3,3 ( $\pm 2$ ); 61/155 (39%) пациентов показали низкий балл

(0–3), тогда как 10/155 (6%) показали очень высокий балл (7–8). 55% исследованных рентгенограмм были оценены как умеренное поражение легких.

**Рисунок 2. Пример оценки рентгенографии****органов грудной клетки по системе RALE.**

(Figure 2. Examples of the chest X - ray scoring system RALE)

Также автор дополнительно сравнивал результаты балльной оценки рентгенологических изменений по RALE с лабораторными показателями лактатдегидрогеназой (ЛДГ) и С - реактивным белком (СРБ), клиническими симптомами (продолжительность лихорадки, температура, кашель, одышка, насыщение кислородом ( $SpO_2$ )). Не было обнаружено значимой корреляции между показателем CXR и температурой, кашлем и сопутствующими заболеваниями ( $P > 0,05$ ). Была обнаружена значительная прямая корреляция между показателем тяжести по CXR и уровнями ЛДГ и СРБ в крови ( $p < 0,001$ ). Все эти показатели коррелируют с клинико-лабораторными данными (что приведено ниже), и говорят о высокой степени надежности не только данной системы оценки, но и рентгенографии вообще, как одного из основных методов лучевой диагностики при коронавирусной пневмонии.

Аналогичную систему оценки степени тяжести легких по данным рентгенографии применил *Jordan Colman et al.* в своей работе, опубликованной 1 июня 2021 года [18]. Автор отслеживал связь между поражением легких по результатам рентгенографии и исходом коронавирусной пневмонии. Исследование проводилось в Великобритании, выборка состояла из 161 человека, старше 18 лет. Применялись два вида интерпретации рентгенограмм легких, один из которых метод RALE. Особенностью исследования является то, что оценивались рентгенограммы пациента, сделанные на протяжении всей болезни, до конечного исхода (смерть либо выздоровление). Автор сообщает, что в группе не выживших пациентов рентгенограммы легких при поступлении оценивались как нормальные – 0, либо легкой степени поражения до 1,2 балла, но последующие снимки давали худшие результаты, от 4,1 балла и более. У выживших же пациентов последующие снимки оценивались максимально в 2,5 балла ( $p=0,002$ ).

Систему оценки RALE в своем исследовании также применял *Alka Goyal et al.* (2021) на индийской популяции [1]. Выборка состояла из 422 человек. Пол пациента не влиял на исходы болезни. При легком течении болезни средний балл составил – 2,8 (из 8) и 4,2 (из 8) – с умеренно тяжелыми проявлениями. Таким образом, балл менее 3 соответствовал легкой степени и пациенты получали симптоматическое лечение, а 93% пациентов с баллом 4 и более имели умеренную (среднюю) степень тяжести и нуждались в вентиляции легких.

*Davide Ippolito et al.*, (Италия), провел исследование между ПЦР положительными (204 пациента) и ПЦР отрицательными (314 пациента) пациентами на COVID-19 [10]. Применялась вышеизложенная оценка тяжести поражения легких на CXR, при этом учитывались плевральные выпоты, пневмотораксы и другие осложнения и поражения легких. В результате, характерное поражение в виде матового стекла и консолидации, характерная локализация поражения в большей степени выявлялось у пациентов ПЦР+, в свою очередь у ПЦР- людей в большей степени выявляли плевральный выпот. Степень поражения легких по RALE составляла ≤ 25% у 92 (45,5%) пациентов, 25%-50% у 84 (41,6%) и 50%-75% у 26 (12,9%). Система интерпретации рентгенографии играла лишь вспомогательную роль, потому что в данной работе упор делался на выявление

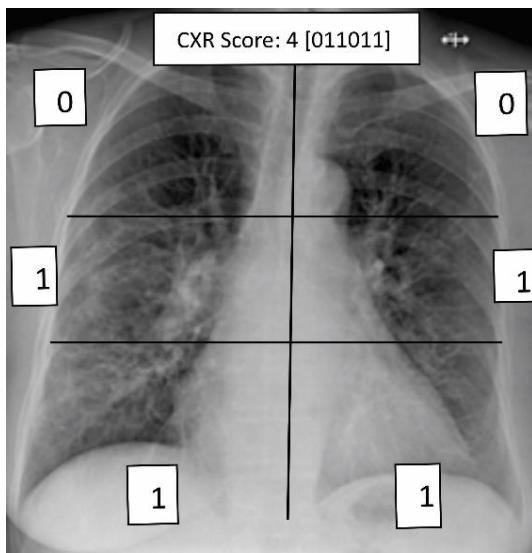
характерных изменений для тех или иных видов пневмоний.

*Raima Kaleem et al.* исследовал связь степени тяжести поражения легких на рентгенограммах и сопутствующие заболевания с исходами COVID-19 ассоциированной пневмонии, в Пакистане, с выборкой в 150 человек, старше 23 лет [25]. Для оценки рентгенограмм применяли систему RALE. Что касается оценки RALE по рентгенограммам, пациенты с сахарным диабетом (СД) имели средний балл оценки тяжести первых снимков –  $3,96 \pm 2,52$  против  $2,94 \pm 2,47$  у не страдающих СД ( $p = 0,015$ ), и в разгаре заболевания самый высокий балл был  $5,70 \pm 2,13$  против  $4,13 \pm 2,81$  у не болеющих СД ( $p < 0,001$ ). Что говорит о том, что у пациентов с сопутствующим заболеванием сахарный диабет, течение COVID-19 ассоциированной пневмонии протекает более тяжело и поражает легкие в большей степени. Пациенты же с другим сопутствующим заболеванием, как артериальная гипертензия (АГ), дают самый высокий балл по RALE  $5,31 \pm 2,31$  против  $4,19 \pm 2,89$  ( $p=0,010$ ) в группе без АГ. Что говорит о влиянии артериальной гипертензии на течение и тяжесть пневмонии, но более слабом, нежели сахарный диабет. Начальные снимки, оцененные по системе RALE, продемонстрировали слабую, но значимую положительную корреляцию с возрастом ( $r=0,203$ ;  $p=0,013$ ).

Система оценки тяжести рентгенологического исследования грудной клетки RALE, является ценным методом прогнозирования заболевания при COVID-19, поскольку первые и самые высокие баллы демонстрирует сильную связь с поступлением в ОИТ и смертностью. Преимущества этого метода заключаются в его воспроизводимости, способности передавать легко понятную объективную информацию между радиологом и лечащим врачом, а также выполнимостью в условиях ограниченных ресурсов.

*Sean Wei Xiang et al.*, опубликовал свою работу в январе 2021 года, с выборкой в 105 человек [27]. Он так же исследовал связь между оценкой тяжести поражения легких на рентгенограммах со смертностью и нахождением пациентов в отделении интенсивной терапии. Результаты его исследования сопоставимы с результатами выше указанных его коллег [1,10,25].

Система балльной оценки поражения легких Brixia была предложена в 2020 г. *Andrea Borghesi et al.* И явилась первым методом оценки рентгенограмм при пневмонии COVID-19 [5]. Данная система подсчета баллов Brixia разделила легкие на шесть зон. Были проведены две горизонтальные линии: первая линия - на уровне нижней стенки дуги аорты, а вторая линия - на уровне правой нижней легочной вены. Изменения в каждом легком оценивались раздельно. Каждая зона оценивалась от 0 до 3, в зависимости от тяжести поражения. 0 баллов выставляется при отсутствии поражений легких, 1 балл - для интерстициальных инфильтратов, 2 балла - для интерстициальных и альвеолярных инфильтратов (интерстициальное поражение превалирует) и 3 балла - для интерстициальных и альвеолярных инфильтратов (превалирует альвеолярное поражение). Оценка варьируется от 0 до 18 (максимум). На рисунке 3 представлен пример оценки рентгенограммы по системе Brixia. Другие признаки, такие как плевральный выпот и увеличение легочных сосудов, не были включены в систему оценки Brixia.



**Рисунок 3. Система оценки тяжести по Brixia.**

**CXRcore: 4 [011011]**

(Figure 3. Brixia scoring system. CXRcore: 4 [011011])

Исследование проводилось на выборке из 100 человек с инфекцией SARS-CoV-2 и анализировалась связь с исходом заболевания (выздоровление или смерть). Общие баллы были значительно выше у умерших пациентов, чем у пациентов, выписанных из больницы ( $p \leq 0,002$ ).

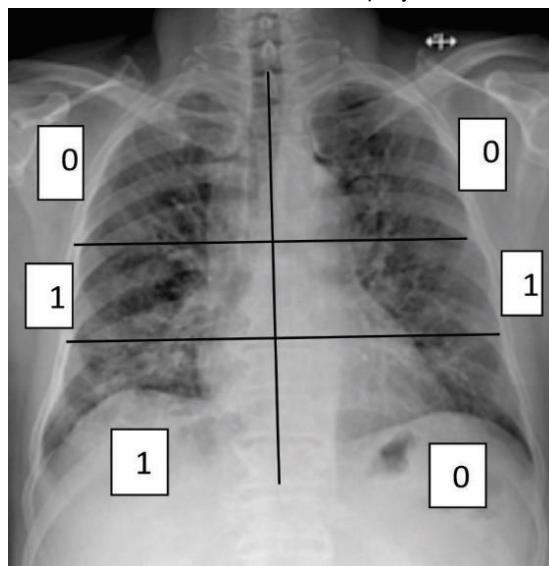
В своем следующем исследовании *Andrea Borghesi et al.* [4], используя ту же систему оценки Brixia, ретроспективно оценивали корреляции между изменениями в легких, выявляемых на рентгенограмме с возрастом и полом у итальянских пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 с положительным ПЦР тестом. Пациенты разделялись на семь групп по возрасту. Выборка состояла из 783 пациентов (532 мужчин и 251 женщин). Показатель оценки рентгенограмм был значительно выше у мужчин, чем у женщин, только в группах от 50 до 79 лет. Значительная корреляция наблюдалась между показателями рентгенограмм и возрастом, как у мужчин, так и у женщин. Мужчины в возрасте 50 лет и старше и женщины в возрасте 80 лет и старше с COVID-19 пневмонией показали наивысший балл (медиана  $\geq 8$ ).

*Maurizio Balbi et al.* данную систему оценки применил на 340 пациентах с COVID-19, которым была проведена рентгенография органов грудной клетки в отделении неотложной помощи (Италия) [22]. Термины «интерстициальный инфильтрат» и «альвеолярный инфильтрат», используемые в Brixia были заменены на «матовое стекло» и консолидация, соответственно. Другие отклонения помимо «матового стекла» и консолидации, расценивались как 0. Чистая консолидация была оценена как 3. Целью их исследования являлось определение корреляций между степенью тяжести оцененной на рентгенограммах, с демографическими, клиническими и лабораторными данными в отделении неотложной помощи для прогнозирования смертности и потребности в искусственной вентиляции легких. «Матовое стекло» в сочетании с участками консолидации ( $n=235, 69\%$ ) была наиболее частым обнаружением рентгенографического исследования. Предикторами смертности от COVID-19 в их

исследовании являлись степень тяжести по Brixia ( $p = 0,003$ ), возраст ( $p < 0,001$ ), соотношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ( $p = 0,002$ ), и сердечно-сосудистые заболевания ( $p=0,014$ ). Помимо Brixia авторы использовали другую систему определения степени поражения легких по *Toussie et al.* [23]. Определение степени поражения легких по *Toussie et al* ( $p=0,001$ ) и соотношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ( $p < 0,001$ ) были значимыми предикторами потребности в респираторной поддержке.

В своей статье, *Cristian Giuseppe Monaco et al.* применили методику Brixia, присвоив для каждой степени новые параметры интерпретации изображения: 0 - нормальная паренхима легкого; 1- только интерстициальное вовлечение; 2 –прозрачность менее 50% видимой паренхимы легкого; 3- наличие прозрачности 50% или более видимой паренхимы легкого. Также коррелируя ее с клиническими данными. Предложенный метод показал значительную, но слабую корреляцию с клиническими параметрами [8].

Весьма интересны работы, посвященные применению модифицированной системы оценки на основе Brixia и RALE. В последствии эти три метода в больнице доктора Соэтомо, Индонезия [26]. Модифицированная система оценки рентгенограмм грудной клетки рассчитывала оценку степени тяжести путем разделения легких на 6 областей, как при методе Brixia. Каждой области была присвоена оценка от 0 до 2 в зависимости от поражений: оценка 0- нет поражения легких; 1 - наличие инфильтрата или консолидации, менее 50%; 2-наличие инфильтратов или консолидации более 50%. Максимальный балл составляет 12. Заключительные результаты оценок стратифицировали на: легкую (баллы 1–4), умеренную (баллы 5–8) и тяжелую (баллы 9–12). Пример применения данной балльной системы показан на рисунке 4.



**Рисунок 4. Модифицированная система оценки рентгенограмм органов грудной клетки при COVID-19 ассоциированной пневмонии. Общий балл - 3, оценивается как легкая степень поражения легких.**

(Figure 4. Modified scoring system of the chest X-ray for COVID-19 associated pneumonia. Total score- 3, Estimated as a mild degree of lung damage).

В другом исследовании анализировали оценки степени тяжести пневмоний на рентгенограммах с

клинико-лабораторными данным. Корреляция оценок CXR и клинических признаков составил 0,164 ( $p < 0,01$ ). Все три системы оценки значимо коррелировали друг с другом. Модифицированная система оценки рентгенографии органов грудной клетки больше коррелирует с Brixia ( $p < 0,01$ , коэффициент корреляции 0,865), тогда как с RALE ( $p < 0,01$ , коэффициент корреляции 0,855). Этот результат указывает на надежность модифицированной системы оценки рентгенографии грудной клетки в диагностике пневмонии COVID-19 и может помочь в определении лечения пациентов с COVID-19 на ранней стадии.

Основываясь на анализе радиологических и клинических данных 500 пациентов с COVID-19, в нескольких медицинских центрах в Катаре, *Elsaid M.A Bedair et al.* предложили систему баллов для оценки степени поражения легких. При этом каждая рентгенограмма грудной клетки анализировалась по множественным параметрам, которые отображены в статье [12]. У всех пациентов показатели рентгенограмм в целом коррелируют с клинической тяжестью (симптомы и признаки, а также потребность в кислороде и вспомогательной вентиляции легких). В таблице 3 представлена степень поражения легких на рентгенограмме согласно шкале (CO X-RADS).

Таблица 3.

**Степень радиологического поражения легких согласно предложенной шкале (CO X-RADS).**  
(Table 3. The degree of radiological lung damage according to the proposed scale (CO X-RADS)).

CO X-RADS	Подсчет очков	Степень поражения рентгеновского снимка грудной клетки
0	0	Без вовлечения груди
I	1,2,3 и 4	Легкое поражение грудной клетки
II	5 и 6	Умеренное поражение грудной клетки
III	7,8 и 9	Серьезное поражение грудной клетки
IV	10	Самая тяжелая форма

Данная система основана на балльной оценки (CO X-RADS) для анализа тяжести заболевания с помощью рентгенологического исследования грудной клетки, состояла в следующем. 0- нормальная васкуляризация легких и тени внутри легких, чистые поля легких, четкие плевральные отражения; 1 - Выраженное центральное линейное затенение легких (в основном сосудистое затенение); 2- 1+ подчеркнутые коренные тени + увеличенное мелкое линейное межклеточное затенение (толстый интерстициальный слой); 3- 2 + микронодулярных тонких мягких тканей (вид микрошариков) возможных периваскулярных / перибронхиальных микроинфилтратов и / или заканчивающихся на выступающих крошечных сосудах (более базальных и периферических); 4- 3+ Короткие относительно толстые линейные тени, в основном периферические (линии перегородки, например, линии Керли) + или - мелкие соты, мутность ворот, мутность сосудистых отметин или все такое; 5- 3+ одно или несколько небольших нечетких участков уменьшенной аэрации (альвеолярное затенение - GGO), в основном ориентированных периферически и включающих 1 или 2 доли; 6- 3 + множественные нечеткие пятна переменного размера альвеолярной тени, более

периферические, включающие более 2 долей; 7- 6+ одно или несколько небольших участков относительно более плотной консолидации, охватывающих 1 долю; 8- 6+ нескольких или нескольких участков консолидации переменного размера (сливных или дискретных), включающих 2 доли; 9- 6+ множественных областей консолидаций переменного размера (сливных или дискретных), включающих более 2 долей; 10- 8 или 9 + относительно толстое периферическое линейное затенение (ателектатическая / фиброзная полоса / с, + линии перегородки, линии Керли В и / или А и С) или 8 или 9 + плевральный выпот, 8 или 9 + увеличенные тени корней.

Пятый метод оценки тяжести, не имеет своего названия, был предложен *Danielle Toussie et al.* на 338 пациентах с ПЦР+ тестом на COVID-19). Рентгенологические снимки оцениваются по 2- балльной системе: наличия легочных изменений – 1 балл, отсутствие их (нормальная ткань легкого) – 0 баллов для каждой зоны исследования [9]. Максимальный балл – 6. На рентгенограмме легких определяются так же 6 зон (в каждом легком по 3 зоны), по тем же критериям, что и при методе Brixia. Пример оценки тяжести на рентгенограмме по автору Даниэль Тусси приведен на рисунке 5.

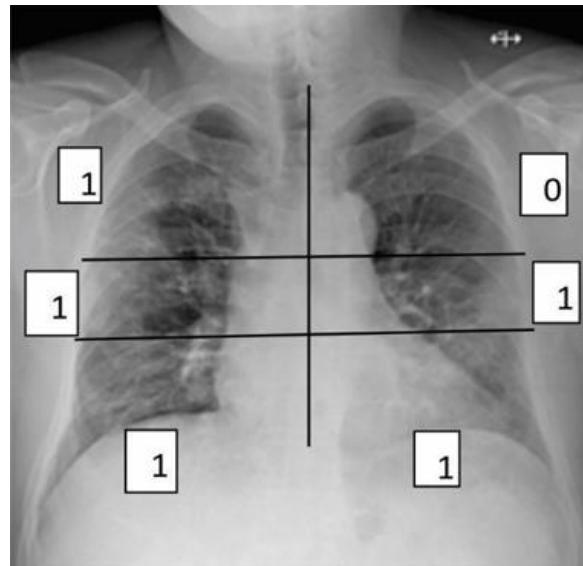


Рисунок 5. Оценка тяжести поражения легких на рентгенограмме по автору Danielle Toussie.

5 баллов – тяжелая степень поражения.

(Figure 5. Scoring system of the chest X-ray by Danielle Toussie et. al. 5 points – severe degree of lesion).

В данной работе дополнительно исследовали распространенность коморбидных состояний среди участников исследования с респираторной поддержкой, сопутствующих заболеваний, вредных привычек (курение), ожирение, исход заболевания (осложнения в виде сепсиса). В результате 170 из 338 пациентов (50%) имели 0 баллов на первых рентгенограммах. Чаще поражалась правая нижня (142, 42%) и левая нижня (128, 38%) зоны легких. Выявлено, что оценка тяжести рентгенограммы грудной клетки 3 или выше является независимым предиктором интубации (ОШ: 4,7; 95% ДИ: 1,8, 13;  $P = 0,002$ ). Умершие пациенты, имели более высокие баллы при оценке рентгенограмм; однако было недостаточно

смертельных случаев для достижения статистической значимости ( $n = 10$ ). Более высокие баллы при оценке рентгенограмм грудной клетки не предсказывали развитие сепсиса (отношение шансов: 1,1; 95% ДИ: 0,9, 1,0;  $P = 0,47$ ). Для интубации чувствительность составляла 68% (19 из 28; 95% ДИ: 48%, 84%), специфичность составляла 67% (78 из 117; 95% ДИ: 57%, 75%). Для сепсиса чувствительность составляла 40% (36 из 89; 95% ДИ: 30%, 51%), специфичность составляла 61% (34 из 56; 95% ДИ: 47%, 74%). Не было выявлено существенной разницы в показателях госпитализации между полом, расой и этнической принадлежностью, а также для лиц с историей курения, астмы, сахарного диабета или ВИЧ-инфекции.

Данный метод использовал Anas S. Al-Smadi et al. [2]. После оценки по 6 бальной шкале, рентгенограммы были отнесены к одной из двух категорий: пневмония COVID-19 1 (CoV-P1), если общий балл  $<4$ , и пневмония COVID-19 2 (CoV-P2), если общий балл  $\geq 4$ . Наблюдалась значительная связь между CoV-P2 и клиническим ухудшением состояния ( $p=0,0001$ ), с высокой чувствительностью (95%) и специфичностью (71%).

Более быстрый метод оценки рентгенограмм представлен в работе Hyunjoong W. Kim et al., опубликованной в 22 июня 2020 года [15]. В его исследовании выборка состояла из 410 человек, 55% не проходили тестирование на COVID-19 с помощью ПЦР-обследования. Из тех, кто был протестирован, 69% были положительными.

Оценка тяжести поражения легких на рентгенограмме производится по шкале 0-3, при этом отсутствовало разделение легких на зоны.



**Рисунок 6. Оценка степени поражения легких на рентгенограмме по автору статьи Hyunjoong W.Kim 3 степень поражения (более 2/3 от объема легких). (Figure 6. Scoring system of the chest X – ray by Hyunjoong W. Kim. 3 severity grade (more than 2/3 of the volume of lungs).**

Оценка «Pennie score» была значительно выше у пациентов, которые умерли, по сравнению с теми, кто был выпущен ( $p <0,05$ ) и в возрастной группе от 40 до 74 лет. Так же были более высокие баллы у пациентов с ИМТ $>25\text{kg/m}^2$ . Наблюдалась слабая положительная корреляция между ИМТ и показателем CXR ( $p = 0,009$ ); на каждый 1 единицу увеличения ИМТ показатель CXR

Оценивались оба легких вместе:

Степень 0: нормальный рентген грудной клетки;

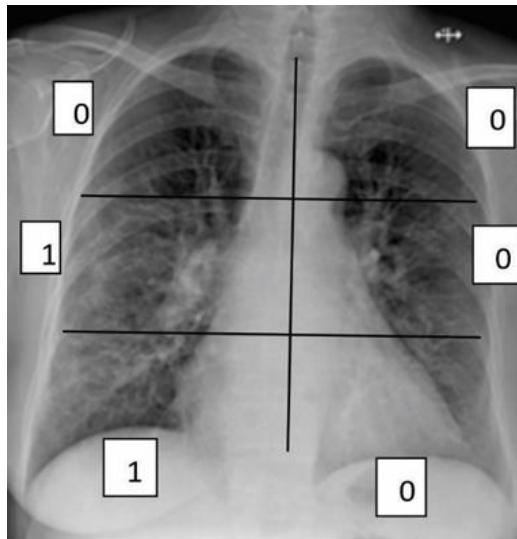
Степень 1:  $< 1/3$  поражения легких, в виде альвеолярных помутнений;

Степень 2: 1/3–2/3 альвеолярных помутнений на рентгенограмме грудной клетки;

Степень 3:  $> 2/3$  альвеолярных помутнений на рентгенографии грудной клетки. Пример данного метода оценки приведен ниже на рисунке 6.

В результатах данного исследования степень тяжести поражения на рентгенограмме соответствовало клинико-лабораторным показателям больных и было предиктором интубации. Нормальный рентген грудной клетки (55% из всех исследований) не исключает диагноза COVID-19, но может служить полезным диагностическим инструментом для оценки и соответствующей сортировки пациентов с подозрением на инфекцию COVID-19.

Метод «Penniescore», впервые опубликован 26 июня 2021 года. Автором данного метода является Aparajita Singh et al., проводивший оценку эффективности данного метода на рентгенограммах 343 пациентов, старше 18 лет [6]. Рентгенограмма органов грудной клетки разделяется горизонтально на 3 равные зоны, оценивается каждое легкое отдельно. В итоге образуются 6 равных зон. Оценка по шкале 0-2 балла, присваивается каждой зоне, затем баллы суммируются, максимальный балл 12. 0 -отсутствие симптомов поражения легких. 1 – Симптом «матового стекла». 2 - Консолидация. Для лучшего понимания данного метода показан пример на рисунке 7.



**Рисунок 7. Система оценки тяжести поражения легких на рентгенограмме – «Pennie score». Суммарная оценка данной рентгенограммы-2 балла. (Figure 7. Scoring system of the chest X – ray – «Pennie score». The total evaluation of this radiograph – 2 points).**

(R) увеличивается на 0,04 единицы. Более высокий балл CXR также показал значительно более высокие шансы смерти пациента. С каждой 1 единицей балла CXR риск смертности увеличивался на 31%. Имеется связь между наличием сопутствующего заболевания и оценкой CXR. У пациентов с заболеваниями сердца, гипертонией и респираторными заболеваниями

показатель CXR был значительно выше. Результаты данного исследования говорят о том, что метод «Pennie score» является чувствительной системой оценки для определения тяжести коронавирусной пневмонии и прогнозирования смертности.

*Amit K Sahu et al.* в своей статье использует систему оценки тяжести предложенной Британским обществом торакальной визуализации [3]. По степени тяжести выделяют легкую (нормальной ткани легкого больше, чем пораженной), умеренную (нормальная ткань легкого и пораженные области равные в объеме) и тяжелую (пораженной ткани легкого больше, чем нормальной). Исследуемая популяция включала 218 пациентов (140 мужчин и 78 женщин). Из них у 157 пациентов коронавирусная инфекция протекала симптоматично, остальные переносили бессимптомно. Возрастной диапазон составлял от 18 лет до 81 года. Легкое течение заболевания по оценке CXR наблюдалось у 56 (54%), умеренная степень тяжести у 33 (32%), а тяжелая у 15 (14%). Из 157 пациентов с симптомами, 74 пациента (47%) имели сопутствующие заболевания. Из этих 74 пациентов CXR был с наличием легочного поражения у 62 пациентов (84%). Из 15 пациентов с тяжелыми результатами CXR девять (60%) имели сопутствующие заболевания.

*Elisa Baratella et al* [11] предложила систему оценки рентгенограмм легких более усложненную, состоящую из 10 оценочных зон. Эта оценка тяжести была адаптирована из предложенной *Feng et al.* [13] для пациентов с пневмонией, вторичной по отношению к вирусу птичьего гриппа. Пример применения данного метода показан на рисунке 8. Максимум 10% поражения было определено для каждой области (всего 10 зон – 100%). Если область была частично сохранена, учитывался балл в 5%. Затем проценты каждой зоны были суммированы, чтобы обеспечить окончательный балл тяжести. Соответствие бальной оценки к проценту поражения легких указано в таблице 4.

Таблица 4.

**Степени тяжести поражения легких по Feng et al.**  
(Table 4. Severity of lung damage according to Feng et al.).

0 баллов	0% поражения легких
1 балл	1-25% поражения
2 балла	26-50% поражения
3 балла	51-75% поражения
4 балла	76- 100% поражения

В исследовании приняли участие 140 пациентов, 86 (61,1%) из которых были мужчинами. Средний возраст жителя города 71 год. Из 140 пациентов 7 (5%) не имели поражения легких (0 баллов), 58 (41,4%) исследуемых-1 балл, 31 (22,1%) – 2 балла, 26 (18,6%) – 3 балла, и 18 (12,9%) – 4 балла. Последующие рентгеновские снимки грудной клетки были выполнены у 74 пациентов, все из которых показали баллы  $\geq 1$ . Оценки 1, 2, 3 и 4 были обнаружены, соответственно, у 14, 11, 23 и 26 пациентов. Ни один из пациентов с исходным баллом 3 или 4 не показал снижения своих последующих показателей.

**Заключение:** Все вышеизложенные методы оценки тяжести поражения легких на рентгенограммах могут быть применимы на практике, так как их использование

было значимым. Однако, для каждого уровня оказания медицинской помощи целесообразнее использовать определенные методики, суть которых была представлена нами выше. На уровне первичной медико-санитарной и неотложной помощи наиболее применимы методы: RALE, Tussieet. al., Hyunjoong W. Kim et. al., метод от Британского общества торакальной визуализации вследствие их простоты и возможности использования врачами других специальностей. В стационарных условиях, либо в поликлиниках, где имеются врачи радиологи, лучше использовать методы Brixia, модифицированная система оценки «Pennie score» и метод Feng et al., COX-RADS. Данные методы являются более точными в определении степени легочного поражения и применяются не только для интерпретации снимков на начальных этапах при подозрении на коронавирусную пневмонию, но и для оценки динамики развития заболевания и его исходах.

#### **Вклад авторов:**

Букенова А.М., Бектурганов Н.Б. – поиск и анализ статей, написание манускрипта.

Рахимбеков А.В., Куанышева А.Г. – написание абстракта, формулировка заключения.

Мадиева М.Р. – анализ статей, стратегия по типу исследования, формулировка заключения.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

#### **Литература:**

1. Alka Goyal, Raghav Tiwari, Meenu Bagarhatta. Role of portable chest radiography in management of COVID-19: Experience of 422 patients from a tertiary care center in India // Indian Journal of Radiology and Imaging. 2021. doi: 10.4103/ijri.IJRI\_480\_20 /20.07.2021
2. Anas S. Al-Smadi, Akash Bhatnagar, Rehan Ali. Correlation of chest radiography findings with the severity and progression of COVID-19 pneumonia // Elsevier In. 2020. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.11.004 /21.07.2021
3. Amit K Sahu, Anandmoyee Dhar, Bharat Aggarwal. Radiographic features of COVID-19 infection at presentation and significance of chest X-ray: Early experience from a super-specialty hospital in India // Indian Journal of Radiology and Imaging. 2021. doi: 10.4103/ijri.IJRI\_368\_20 /25.07.2021
4. Andrea Borghesi, Angelo Zigliani, Roberto Masciullo. Radiographic severity index in COVID-19 pneumonia: relationship to age and sex in 783 Italian patients // Springer. 2020. doi: 10.1007/s11547-020-01202-1 /25.07.2021
5. Andrea Borghesi, Roberto Maroldi. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression // Springer. 2020. doi: 10.1007/s11547-020-01200-3 /27.07.2021
6. Aparajita Singh, Yoke Hong Lim, Rajesh Annamalaisamy. Chest x-ray scoring as a predictor of COVID-19 disease; correlation with comorbidities and in-hospital mortality // Scottish Medical Journal. 2021. doi.org/10.1177/00369330211027447 /27.07.2021
7. Chung M., Bernheim A., Mei X., Zhang N. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) // Radiology. 2020. doi: 10.1148/radiol.2020200230. /1.08.2021

8. Cristian Giuseppe Monaco, Federico Zaottini, Simone Schiaffino. Chest x-ray severity score in COVID-19 patients on emergency department admission: a two-centre study // Springer. 2020. DOI: 10.1186/s41747-020-00195-w
9. Danielle Toussie, Nicholas Voutsinas, Mark Finkelstein. Clinical and Chest Radiography Features Determine Patient Outcomes in Young and Middle-aged Adults with COVID-19 // Radiology. 2020. 10.1148/radiol.2020201754 /03.07.2021
10. Davide Ippolitoa B., Anna Pecorellia, Cesare Maino. Diagnostic impact of bedside chest X-ray features of 2019 novel coronavirus in the routine admission at the emergency department: case series from Lombardy region // European Journal of Radiology. 2020. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109092 /05.06.2021
11. Elisa Baratella, Paola Crivelli, Cristina Marocchio. Severity of lung involvement on chest X-rays in SARS-coronavirus-2 infected patients as a possible tool to predict clinical progression: an observational retrospective analysis of the relationship between radiological, clinical, and laboratory data // Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2020. doi: 10.36416/1806-3756/e20200226 /05.07.2021
12. Elsaïd M., Bedair A, Ashraf Soliman, Vincenzo De Sanctis. Proposed Scoring System for Evaluating Clinico-radiological Severity of COVID- 19 using Plain Chest X- ray (CXR) changes (CO X-RADS): Preliminary results // Acta Biomed. 2020. doi: 10.23750/abm.v9i4.10664 /08.08.2021
13. Feng F., Jiang Y., Yuan M., Shen J., Yin H., Geng D. Association of radiologic findings with mortality in patients with avian influenza H7N9 pneumonia // PLoS One. 2014.9(4):e93885. doi: 10.1371/journal.pone.0093885.
14. Han R., Huang L., Jiang H., Dong J. Early Clinical and CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia // AJR. 2020. doi: 10.2214/AJR.20.22961.
15. Hyunjoong W., Kim K., Capaccione M., Gen Li. The role of initial chest X-ray in triaging patients with suspected COVID-19 during the pandemic // Emergency Radiology. 2020. doi: 10.1007/s10140-020-01808-y
16. Information for Patients and Caregivers. COVID-19 Vaccine Safety and Effectiveness: Updated Information. Memorial Sloan Kettering Cancer center. 2021. <https://www.mskcc.org/coronavirus/what-you-should-know-about-covid-19-vaccines> /12.06.2021
17. Jones J. COVID-19/ radiopaedia.org. 2021. <https://radiopaedia.org/articles/covid-19-4?lang=gb> 15.06.2021
18. Jordan Colman, Georgiana Zamfir, Frances Sheehan. Chest radiograph characteristics in COVID-19 infection and their association with survival // European Journal of Radiology Open. 2021. DOI: 10.1016/j.ejro.2021.100360 /15.07.2021
19. Kenneth Eng Ling Kwan, Cher Heng Tan. The humble chest radiograph: an overlooked diagnostic modality in the COVID-19 pandemic // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2020. DOI: 10.21037/qims-20-771
20. Kunhua Li., Jiong Wu, Faqi Wu. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia // Investigative Radiology. 2020. doi:10.1097/RLI.0000000000000672. /25.07.2021
21. Marcello A. Orsi, Giancarlo Oliva, Tahereh Toluiān. Feasibility, Reproducibility, and Clinical Validity of a Quantitative Chest X-Ray Assessment for COVID-19 // The American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2020. doi:10.4269/ajtmh.20-0535 /27.07.2021
22. Maurizio Balbi, Anna Caroli, Andrea Corsi. Chest X-ray for predicting mortality and the need for ventilatory support in COVID-19 patients presenting to the emergency department // Springer. 2021. DOI: 10.1007/s00330-020-07270-1 /30.06.2021
23. Michele Bandirali, Luca Maria Sconfienza, Roberta Serra. Chest X-ray findings in asymptomatic and minimally symptomatic quarantined patients in Codogno, Italy // Radiology. 2020. doi: 10.1148/radiol.2020201102.
24. Overview of COVID-19/ 2021. URL:covid19treatmentguidelines.nih.gov /02.06.2021
25. Raima Kaleem, Kiran Hilal, Ainan Arshad. The association of chest radiographic findings and severity scoring with clinical outcomes in patients with COVID-19 presenting to the emergency department of a tertiary care hospital in Pakistan // PLOS ONE. 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0244886 /04.06.2021
26. Rosy Setiawati, Anita Widyoningroem, Triwulan Handarini. Modified Chest X-Ray Scoring System in Evaluating Severity of COVID-19 Patient in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya, Indonesia // International Journal of General Medicine. 2021. doi: 10.2147/IJGM.C310577 /04.09.2021
27. Sean Wei Xiang Ong, Terrence Chi Hong Hui, Yeong Shyan Lee. High-risk chest radiographic features associated with COVID-19 disease severity // PLOS ONE. 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0245518 /08.06.2021
28. Syrov A.V. Diagnostika COVID-19 v ambulatornykh usloviyakh. V pomoshh' praktikuyushhemu vrachu [Diagnosing COVID-19 in Outpatient Practice]. 2020. <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-covid-19-v-ambulatornyh-usloviyah> [in Russian] /10.07.2021
29. Wong H.Y.F., Lam H.Y.S., Fong A.H. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients // Radiology. 2019. doi: 10.1148/radiol.2020201160. /10.07.2021
30. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021. <https://covid19.who.int/>
31. Yoon S.H., Lee K.H., Kim J.Y., Lee Y.K. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Analysis of Nine Patients Treated in Korea // Korean J Radiol. 2020. doi: 10.3348/kjr.2020.0132./12.07.2021

**Контактная информация:**

**Мадиева Мадина Рашидовна** – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой радиологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** 071412, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Карменова 61-3.

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

**Телефон:** 87085244745.

Получена: 29 сентября 2021 / Принята: 26 октября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/SN.2021.23.5.003

УДК 618.2:616.98:578.834.1:614.217

## **ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID – 19 В ПЕРИОД РАБОТЫ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЫ №3 ГОРОДА НУРСУЛТАН В ИНФЕКЦИОННОМ РЕЖИМЕ**

**Жулдыз С. Данбаева<sup>1</sup>, Зайтуна Г. Хамидуллина<sup>2</sup>,  
Айгуль Ж. Мырзабекова<sup>2</sup>, Гульноза У. Алдабекова<sup>1,2</sup>,  
Индира Н. Бектұрсынова<sup>2</sup>, Карина Д. Тажибаева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Многопрофильная городская больница №3, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

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

### **Резюме**

**Актуальность.** Пандемия Коронавирусной инфекции, изменившая жизнь людей и медицинского сообщества во всём мире, была объявлена ВОЗ в марте 2020 года. Причиной стала стремительно распространяющаяся новая коронавирусная инфекция SARS – CoV-2. Важно знать, что в будущем вспышки инфекций, короноподобных или каких – либо других инфекций, не исключены и медицинские работники должны быть подготовлены к работе в особых условиях. Пандемия не выявила более тяжелого течения болезни у беременных по сравнению с общей популяцией взрослых людей, но медицинским работникам необходимо быть готовыми к любому развитию ситуации в случае изменения эпидемиологической обстановки в регионах, стране и мире.

**Цель исследования:** анализ ведения беременности и родов у пациенток, инфицированных вирусом COVID-19 в режиме инфекционного стационара Многопрофильной городской больницы №3.

**Материалы и методы исследования:** Проведено ретроспективное исследование на основе анализа статистических данных 1541 историй медицинских карт за период с мая по август 2021 года в динамике в акушерском блоке Многопрофильной городской больницы №3 города Нур-Султан. *Критерии включения* – беременные пациентки с подтвержденным анализом коронавирусной инфекции SARS – CoV-2. В медицинских картах были взяты для анализа клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19, лабораторные, рентгенологические и данные КТ, сроки и методы родоразрешения, степени тяжести и осложнения, вызванные данным заболеванием. Представлены количественные данные и процентное соотношение.

**Результаты исследования:** 1501 (97,4%) госпитализированных беременных имели среднюю и тяжелую степени - 40 (2,6%) КВИ. Наиболее часто отмечались следующие симптомы: повышение температуры тела, кашель, одышка, диарея, боль в горле, миалгия, озноб. Реже встречались: сыпь, головная боль, недомогание и потеря аппетита. На рентгенограммах и КТ данных отмечались как типичные двусторонние признаки поражения легких у 357 (30%), так и односторонние — у 618 (51,9%).

Изменения лабораторных показателей у этих женщин включали: повышение уровня D-димера, увеличение С-реактивного белка, лимфоцитопению, умеренное увеличение ферментов печени (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы), тромбоцитопению. За исследуемый период материнская летальность не зафиксирована.

**Выводы:** Ведение и лечение беременных с коронавирусной инфекцией в МГБ №3 в инфекционном режиме, согласно клиническим протоколам, одобренным Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан, позволило улучшить исходы беременности и недопустить случаи материнской смертности. Необходимы дальнейшие исследования течения беременности и ее исходов у беременных с коронавирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** беременность, COVID-19, осложнения беременности, кесарево сечение, инфекционный стационар, пандемия.

### **Abstract**

## **MANAGEMENT OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH WITH COVID - 19 INFECTION DURING THE OPERATION OF THE MULTIDISCIPLINARY CITY HOSPITAL NO. 3 OF NURSULTAN IN THE INFECTIOUS MODE**

**Zhuldyz S. Danbayeva<sup>1</sup>, Zaituna G. Khamidullina<sup>2</sup>,  
Aigul Zh. Myrzabekova<sup>2</sup>, Gulnoza U. Aldabekova<sup>1,2</sup>,  
Indira N. Bektursynova<sup>2</sup>, Karina D. Tazhibayeva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Multidisciplinary City Hospital №3, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NJSC "Astana Medical University", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

**Relevance.** The Coronavirus pandemic, which has changed the lives of people and the medical community around the world, was announced by WHO in March 2020. The reason was the rapidly spreading new coronavirus infection SARS - CoV-2. It is important to know that in the future outbreaks of infections, crown-like or any other infections are not excluded and medical workers should be prepared to work in special conditions. The pandemic has not revealed a more severe course of the disease in pregnant women compared to the general population of adults, but medical workers need to be prepared for any development of the situation in case of changes in the epidemiological situation in the regions, the country and the world.

**The purpose of the study:** analysis of the management of pregnancy and childbirth in patients infected with the COVID-19 virus in the mode of the infectious hospital of the Multidisciplinary City Hospital No. 3.

**Materials and methods research:** A retrospective study was conducted based on the analysis of statistical data of 1541 medical records histories for the period from May to August 2021 in dynamics in the obstetric unit of the Multidisciplinary City Hospital No. 3 in Nur-Sultan. The inclusion criteria are pregnant patients with confirmed analysis of SARS – CoV-2 coronavirus infection. Clinical manifestations of COVID-19 coronavirus infection, laboratory, X-ray and CT data, timing and methods of delivery, severity and complications caused by this disease were taken for analysis in medical records. Quantitative data and percentage ratio are presented.

**Research results:** 1501 (97.4%) hospitalized pregnant women had an average degree of CVI and a severe degree - 40 (2.6%). The following symptoms were most often noted: fever, cough, shortness of breath, diarrhea, sore throat, myalgia, chills. Less common: rash, headache, malaise and loss of appetite. Radiographs and CT data showed both typical bilateral signs of lung damage in 357 (30%) and unilateral signs in 618 (51.9%).

Changes in laboratory parameters in these women included: an increase in the level of D-dimer, an increase in C-reactive protein, lymphocytopenia, a moderate increase in liver enzymes (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase), thrombocytopenia. Maternal mortality was not recorded during the study period.

**Conclusions:** The management and treatment of pregnant women with coronavirus infection in MGB No. 3 in an infectious mode according to clinical protocols approved by the Joint Commission on the Quality of Medical Services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan allowed to improve pregnancy outcomes and prevent cases of maternal mortality.

Further studies of the course of pregnancy and its outcomes in pregnant women with coronavirus infection are needed.

**Keywords:** pregnancy, COVID-19, pregnancy complications, cesarean section, infectious hospital, pandemic.

#### Түйінде

## НҰР-СҮЛТАН ҚАЛАСЫНДАҒЫ №3 КӨПБЕЙІНДІ ҚАЛАЛЫҚ АУРУХАНАНЫҢ ЖҰМЫСЫ КЕЗЕҢІНДЕ COVID – 19 ИНФЕКЦИЯСЫ КЕЗІНДЕ ЖҮКТІЛІК ПЕН БОСАНУДЫ ИНФЕКЦИЯЛЫҚ РЕЖИМДЕ ЖҮРГІЗУ

**Жұлдыз С. Данбаева<sup>1</sup>, Зайтуна Г. Хамидуллина<sup>2</sup>,  
Айгуль Ж. Мырзабекова<sup>2</sup>, Гульноза У. Алдабекова<sup>1,2</sup>,  
Индира Н. Бектұрсынова<sup>2</sup>, Карина Д. Тажибаева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> №3 Көпбейінді қалалық ауруханасы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> "Астана медицина университеті" ҚеАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

**Әзектілігі.** Дүниежүзілік Денсаулық сақтау үйімі коронавирустық инфекцияның пандемиясын бүкіл әлемдегі адамдар мен медициналық қоғамдастықтың өмірін өзгертуі деп 2020 жылдың наурыз айында жариялады. Мұның себебі SARS – CoV-2 тез таралатын Жаңа коронавирустық инфекция болды. Болашақта корона тәрізді немесе кез – келген басқа инфекциялардың өршүі жоққа шығарылмайтынын және медицина қызметкерлері ерекше жағдайларда жұмыс істеуге дайын болуы керек екенін белу керек. Пандемия жүкті әйелдерде ересек адамдардың жалпы популяциясымен салыстырғанда аурудың ауыр ағымын анықтаған жоқ, бірақ медицина қызметкерлері аймақтардағы, елдегі және әлемдегі эпидемиологиялық жағдай өзгерген жағдайда жағдайдың кез-келген дамуына дайын болуы керек.

**Зерттеу мақсаты:** №3 көпбейінді қалалық аурухананың инфекциялық стационар режимінде COVID-19 вирусын жүктірған пациенттерде жүктілікті және босануды жүргізуі талдау.

**Зерттеу әдісі:** Нұр-сұлтан қаласындағы №3 көпбейінді қалалық аурухананың акушерлік блогында 2021 жылғы мамыр-тамыз аралығындағы кезеңде медициналық карталардың 1541 тарихының статистикалық деректерін талдау негізінде ретроспективті зерттеу жүргізілді. Қосу критерийлері – SARS-CoV-2 коронавирустық инфекциясының расталған талдауы бар жүкті пациенттер. Медициналық карталарда covid-19 коронавирустық инфекциясының клиникалық көріністері, зертханалық, рентгенологиялық және КТ деректері, босану уақыты мен әдістері, осы аурудан туындаған ауырлық дәрежесі мен ақсынулар талдау үшін алынды. Сандық деректер мен пайыздық қытынас ұсынылған.

**Зерттеу нәтижелері:** Ауруханаға жатқызылған 1501 (97,4%) жүкті әйелдің КВИ С орташа дәрежесі және ауыр дәрежесі - 40 (2,6%) болды. Көбінесе келесі белгілер байқалды: қызба, жәтел, ентігу, диарея, жұлдыру, миалгия,

қалтырау. Сирек кездеседі: бәртпе, бас ауруы, әлсіздік және тәбеттің жоғалуы. Рентгенограммалар мен КТ - да 357 — де (30%) өкпенің зақымдануының екі жақты белгілері де, 618-де (51,9%) бір жақты белгілері де байқалды.

Бұл әйелдерде зертханалық көрсеткіштердің өзгеруіне мыналар кірді: д-димер деңгейінің жоғарылауы, с-реактивті ақызыдаң жоғарылауы, лимфоцитопения, бауыр ферменттерінің орташа жоғарылауы (аспартатаминотраснфераза, аланинаминотраснфераза), тромбоцитопения. Зерттеу кезеңінде ана өлімі тіркелген жоқ.

**Корытынды:** Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық қызмет сапасы жөніндегі біріккен комиссиясы мақұлдаған клиникалық хаттамаларға сәйкес №3 МГБ-да коронавирустық инфекциясы бар жүкті әйелдерді инфекциялық режимде жүргізу және емдеу жүктіліктің нәтижелерін жақсартуға және ана өлімін болдырмауға мүмкіндік берді.

Жаңа коронавирустық инфекциясы бар жүкті әйелдерде жүктіліктің барысы мен оның нәтижелерін одан әрі зерттеу қажет.

**Түйінді сөздер:** жүктілік, COVID-19, жүктіліктің асқынуы, кесарь, жүқпалы аурулар ауруханасы, пандемия.

#### Библиографическая ссылка:

Данбаева Ж.С., Хамидуллина З.Г., Мырзабекова А.Ж., Алдабекова Г.У., Бектұрсынова И.Н., Тажибаева К.Д. Ведение беременности и родов при инфекции COVID – 19 в период работы Многопрофильной городской больницы №3 г. Нур-Султан в инфекционном режиме // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 23-30. doi 10.34689/SN.2021.23.5.003

Danbayeva Zh.S., Khamidullina Z.G., Myrzabekova A.Zh., Aldabekova G.U., Bektursynova I.N., Tazhibayeva K.D. Management of pregnancy and childbirth with COVID – 19 infection during the operation of the Multidisciplinary city hospital No 3 of Nur-Sultan in the infectious mode // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 23-30. doi 10.34689/SN.2021.23.5.003

Данбаева Ж.С., Хамидуллина З.Г., Мырзабекова А.Ж., Алдабекова Г.У., Бектұрсынова И.Н., Тажибаева К.Д. Нұр-Сұлтан қаласы №3 қарбейінді қалалық аурухананың инфекциялық режимдегі COVID – 19 инфекциясы кезеңіндегі жүктілік және босану жүргізу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 23-30. Doi 10.34689/SN.2021.23.5.003

#### Введение.

Власти Китая 31 декабря 2019 года проинформировали Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) о вспышке неизвестной пневмонии в городе Ухань в центральной части страны (провинция Хубэй). В начале января 2020 года в Китае было официально объявлено, что причиной вспышки вирусной пневмонии неизвестного происхождения стал новый вид коронавируса, относящегося к семейству вирусов, которые преимущественно поражают животных, но в некоторых случаях могут передаваться людям. Позже заболевание получило официальное название COVID-19. [<https://ria.ru/20210311/pandemiya-1600645817.html>]

Было установлено, что коронавирус нового типа COVID-19 является респираторным вирусом, который передается двумя способами: воздушно-капельным путем – в результате выдохания капель, выделяемых из дыхательных путей больного при кашле и чихании; контактным путем – через прикосновение больного, а затем здорового человека к любой поверхности: дверной ручке, столешнице, поручню и т.д. Коронавирус может провоцировать поражение дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, а также способен вызвать тяжелую пневмонию, которая может привести к летальному исходу. [1]

Первые случаи коронавирусной инфекции COVID-19 были зарегистрированы на территории Казахстана 13 марта 2020 года. По официальной статистике, на 25 марта 2021 года в Казахстане выявлено 236 200 лабораторно подтвержденных случаев заражения,

выздоровели 213 743 человек, а также скончались 2 952 человек  
[[https://ru.wikipedia.org/wiki/Распространение\\_COVID-19\\_в\\_Казахстане](https://ru.wikipedia.org/wiki/Распространение_COVID-19_в_Казахстане)].

Для предотвращения распространения заболевания с 16 марта до 11 мая 2020 года в стране был введен режим чрезвычайного положения: были установлены ограничения на въезд и выезд из страны, во всех регионах введен карантин либо другие ограничительные меры, приостановлена деятельность крупных непродовольственных объектов торговли, кинотеатров и других мест с массовым скоплением людей. [2]

Согласно приказа ГУ «Управления общественного здравоохранения г. Нур-Султан» от 04.05.2021 № 201-Ө акушерский блок, рассчитанный на 130 коек Многопрофильной городской больницы №3 был перепрофилирован на «инфекционный» блок для беременных, рожениц и родильниц с инфицированием COVID-19.

За период с мая по август 2021 года в Многопрофильной городской больнице №3 госпитализированы и пролечены 1541 пациентки с подтвержденным случаем COVID – 19.

**Цель исследования:** анализ ведения беременности и родов у пациенток, инфицированных вирусом COVID-19 в режиме инфекционного стационара.

**Материалы и методы исследования:** Проведено ретроспективное исследование на основе анализа статистических данных 1541 истории медицинских карт за период с мая по август 2021 года в динамике в акушерском блоке Многопрофильной городской

больницы №3 г Нур-Султан. Критерии включения – беременные пациентки с подтвержденным анализом коронавирусной инфекции SARS – CoV-2. Информированное согласие пациенток на участие в исследовании не требовалось, так как анализ предусматривал работу с медицинскими картами.

Лабораторное подтверждение COVID-19 с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) выполнено у 1541 пациентки. Забор мазков осуществлялся из носоглотки беременной на уровне ПМСП, при поступлении в стационар в приемном покое и по истечении 14 дней после выписки из стационара в амбулаторных условиях.

Представлены количественные данные и процентное соотношение.

Исследование проведено в рамках научно-учебной работы кафедры «Акушерства и гинекологии №1» НАО «Медицинский университет Астана». Тема исследования утверждена на заседании Ученого совета (Протокол №24. От 10.04.2021г). Руководство Многопрофильной городской больницы №3 г. Нур-Султан осведомлено о проводимом исследовании, ознакомлено с ходом проведения исследования и не возражает о дальнейшем освещении результатов исследования в открытой печати.

### Результаты исследования

Коронавирусная инфекция протекала бессимптомно у 320 пациенток, что составляет 20,7% от общего числа госпитализированных. Клинические симптомы на момент постановки диагноза были зарегистрированы у 1221 пациенток (79,2%) от общего числа госпитализированных пациенток.

Сочетанные клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19, т.е. наличие нескольких симптомов отмечены у одной пациентки.

Количественный анализ симптомов течения коронавирусной инфекции у беременных показал:

- Повышение температуры тела (n=980, 80,2%);
- Кашель (n = 860, 70,4%);
- Одышка (n =28, 2,29%);
- Диарея (n = 24, 1,96%);
- Боль в горле (n = 540, 44,2%);
- Миалгия (n = 52, 4,2%);
- Озноб (n = 62, 5,07%).

Другие симптомы были зарегистрированы менее чем у 20% пациенток и включали сыпь, головную боль, недомогание и потерю аппетита.

Исследование КТ послужили основанием для постановки диагноза у обследованных 1190 (77,2%) пациенток.

Рентгенологические исследования грудной клетки были выполнены 351 (22,7%) пациентке.

Из количества случаев исследованных методом компьютерного томографии типичные двусторонние признаки поражения легких наблюдались у 357 (30%) беременных, односторонние – у 618 (51,9%) пациенток. У 215 (18 %) беременных по результатам КТ грудной клетки не было выявлено патологических изменений.

Преобладающим рентгенологическим признаком являлась диагностика непрозрачности по типу «матового стекла» – у 120 (34,1%) пациенток, прошедших рентгенологическое обследование легких,

консолидация легочной ткани – 40 в случаях, что составляет 11,3%.

Изменения лабораторных показателей у этих женщин включали: повышение уровня D-димера – в 980 (64,0%) случаях, увеличение С-реактивного белка – у 963 (62,4 %) пациенток, лимфоцитопению – у 620 (40,2%), умеренное увеличение ферментов печени (аспартатаминотрансферазы – у 150 (9,7%) пациенток, аланинаминотрансферазы – 145 у (9,4%) пациентки, тромбоцитопению – у 201 (13,0%) пациенток.

Лечение беременных, рожениц и родильниц с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19 проводилось согласно клиническому протоколу лечения №146, одобренному Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 05.08 2021 года (<https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-covid-19-у-беременных-рожениц-и-родильниц-кп-рк-2-редакция-2021/16767>) и Клиническому протоколу лечения №126, одобренному Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 14.01.2021 года (<https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-covid-19-у-беременных-рожениц-и-родильниц-2020/16531>).

Беременные и родильницы с легким и бессимптомным течением COVID-19 наблюдались на амбулаторном уровне.

При средней и тяжелой степени тяжести, беременные, роженицы и родильницы направлялись в стационар и получали лечение только в условиях стационара. Тактика лечения и ведения пациенток зависела от тяжести заболевания.

### Ведение беременности при среднем течении коронавирусной инфекции:

- немедикаментозные методы лечения: режим-полупостельный, контроль состояния пациента (ЧДД, ЧСС, сатурация кислорода, применение положение тела на боку – semipronposition, коленно-локтевое положение, диета, сбалансированная по содержанию белков, жиров, углеводов, микроэлементов с учетом сопутствующей патологии;

- симптоматическая терапия: включает в себя купирование лихорадки: парацетамол по 500 мг до 4 раз в день (не более 2 г в сутки); терапия ринофарингита: полоскание горла, носа солевыми средствами для местного применения на основе морской воды; отхаркивающая терапия – ацетилцистеин по 200 мг 2-3 раза в сутки;

- патогенетическая терапия: НМГ после определения степени риска тромбоза по шкале Каприни; оксигенотерапия через лицевую маску или назальные канюли при SpO<sub>2</sub>< 95%;

- этиопатогенетическое лечение; (назначается по жизненным показаниям на основании решения врачебного консилиума с информированного согласия пациента) Ремдесивир 200 мг в/в в 1-й день, затем 100 мг в/в ежедневно, курс 5 дней, с ежедневным контролем уровней АЛТ, АСТ, функции почек, печени).

- антибактериальная терапия назначается при наличии вторичных бактериальных осложнений.

**Ведение беременности при тяжелом течении коронавирусной инфекции проводилось в условиях ОАРИТ:**

- патогенетическая терапия: оксигенотерапия через высокопоточные канюли или НИВЛ при  $\text{SpO}_2 < 90\%$ ;

- НМГ в промежуточной дозе. Дексаметазон 6-8 мг/сут или Преднизолон 1-1,5 мг/кг/сут перорально курсом 5-7 дней или Метилпреднизолон 8-12 мг/сут перорально, длительность терапии зависит от регрессии клинических и лабораторных показателей;

- антибактериальная терапия назначается при наличии вторичных бактериальных осложнений;

- этиопатогенетическое лечение. (Назначается по жизненным показаниям на основании решения врачебного консилиума с информированного согласия пациента): Ремдесивир 200 мг в/в, в 1-й день, затем 100 мг в/в ежедневно, курс 5 дней, с ежедневным контролем уровней АЛТ, АСТ, функции почек.

**Лабораторные критерии тяжелого течения COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц:**

- персистирующая лимфопения;
- повышение уровня D-димера;
- повышение уровня ЛДГ.
- повышение прокальцитонина, пресепсина (повышается при сепсисе).

**Беременные, роженицы и родильницы с тяжелой и критической степенью тяжести COVID-19** ведутся мультидисциплинарной командой в составе акушера-гинеколога, инфекциониста, эпидемиолога, клинического фармаколога специалистов по перинатальной, неонатальной, интенсивной терапии в условиях ОАРИТ.

**Показания для назначения антибактериальной терапии у беременных, рожениц и родильниц при COVID-19:**

- при присоединении вторичной бактериальной пневмонии (двухволнивая лихорадка; появление гнойной мокроты; повышение прокальцитонина, СРБ; лейкоцитоз, нейтрофиллез);
- при присоединении бактериальных осложнений любой локализации;
- в целях профилактики при проведении инвазивных мероприятий катетеризация вен, ИВЛ, ЭКМО и др. (эмпирически/и/или с учетом чувствительности выделенного штамма).

Из общего числа госпитализированных пациенток за период с мая по август ( $n=1541$ ) роды на фоне коронавирусной инфекции произошли у 444 (28,8%) пациенток.

Анализ показал, что наибольший процент госпитализации беременных приходится на июль и август 2021г. (рисунок 1).

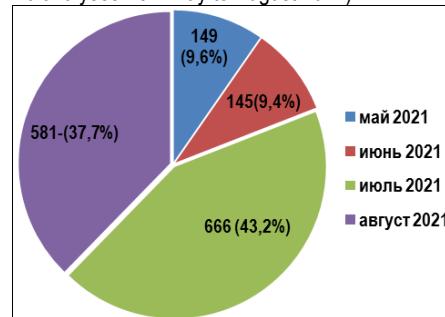
Из общего числа родов (444 случая), родоразрешение в доношенный срок было у 378 пациенток (85,1%), преждевременные роды произошли в 66 случаях (14,8%) (рисунок 2).

Среди 444 родивших женщин – 129 (29,1%) пациенткам было выполнено кесарево сечение, у 315 женщин (70,9%) роды произошли естественным путем.

Ниже приведены данные о количестве проведенного кесарево сечения у пациенток с COVID-19 за период май – август 2021г. (рисунок 3).

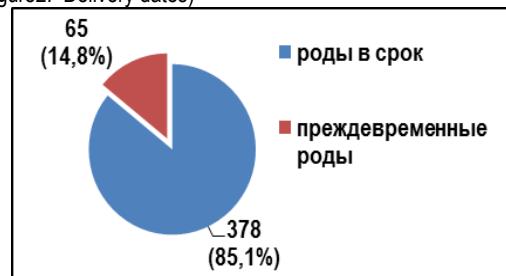
**Рисунок 1. Количество пациенток, госпитализированных с подтвержденным анализом COVID-19, с мая по август 2021 года.**

(Figure1. The number of patients hospitalized with confirmed COVID -19 analyses from May to August 2021)



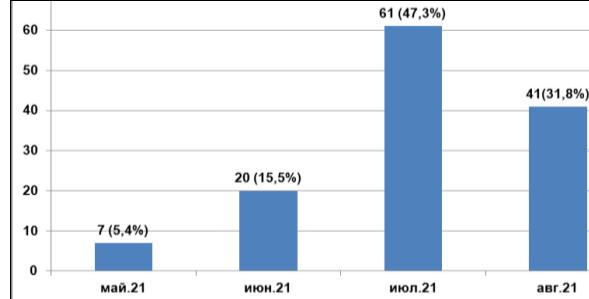
**Рисунок 2. Сроки родоразрешения**

(Figure2. Delivery dates)



**Рисунок 3. Количество кесарево сечения у пациенток с COVID-19 за период май – август 2021гг.**

(Figure3.The number of cesarean sections in patients with COVID -19 for the period May – August 2021)



Показания к родоразрешению, путем применения кесарева сечения, на фоне инфицированности COVID-19 были следующие: дистресс плода (угрожающее состояние плода на фоне инфицированности), рубец на матке, тяжелая преэклампсия, тазовое предлежание плода, затянувшая фаза родов, тазово – головная диспропорция, ПОНРП, ЭКО индуцированная беременность, многогодовая беременность, ухудшение состояния пациентки на фоне дыхательной недостаточности.

По степени тяжести пациенток, родоразрешенных путем кесарева сечения,

- с COVID-19 - ассоциированной пневмонией и дыхательной недостаточностью тяжелой степени – 3 случая (2,3%),
- с COVID-19 – ассоциированной пневмонией средней степени – 28 случаев (21,7%),
- двусторонний плеврит - 1 случай. (0,7%)

С мая по август 2021 года госпитализированных пациенток с коронавирусной инфекцией средней

степени тяжести было 1501 (97,4%), и тяжелой степени тяжести - 40 (2,6%). Степени тяжести заболевания в

разрезе данных по месяцам представлены в таблице 1.

Таблица 1.

#### Степени тяжести заболевания в разрезе данных с мая по август 2021гг.

(Severity of the disease in the context of data from May to August 2021)

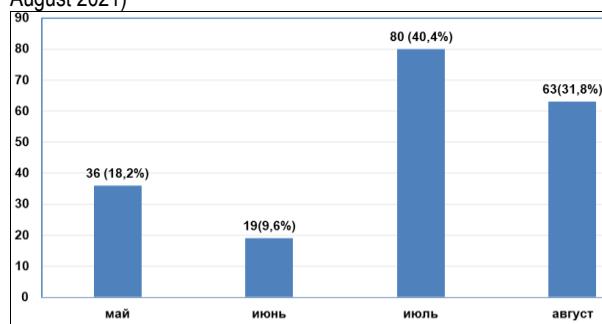
	Май 2021	Июнь 2021	Июль 2021	Август 2021	Итого
Средняя степень тяжести	140 (9,3%)	139 (9,3%)	662 (44,1%)	560 (37,3%)	1501
Тяжелая степень тяжести	9 (22,5%)	6 (15,0%)	4 (10,0%)	21 (52,5%)	40

Количество пациенток, прошедших через ОАРИТ с мая по август 2021 года – составило 198 случаев, (12,8%) от общего количества госпитализированных пациенток (рисунок 4).

Рисунок 4.

#### Количество пациенток, прошедших через ОАРИТ с мая по август 2021 г.

(Figure 4.The number of patients who have passed DAICU (Department of Anesthesiology intensive care unit) from May to August 2021)



Критических случаев за весь период работы инфекционного стационара было - 8 (0,5% от общего числа поступивших), из них проведено экстирпаций с кровотечением – 6 случаев (1,35%). В каждом случае была проведена гемотрасфузия. Случаев материнской смертности не было зарегистрировано.

Показаниями для перевода пациенток с коронавирусной инфекцией в ОАРИТ явилось:

- ухудшение тяжести заболевания; (выраженная гипоксемия, одышка, снижение АД, нарастание клинических симптомов и др.)
- нарастание дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, полиорганной недостаточности;
- ОРДС, сепсис, септический шок;
- изменение клинико – лабораторных показателей; (персистирующая лимфопения, коагулопатия, повышение уровня ЛДГ и Д-димера, прокальцитонина, пресепсина, печеночных проб).
- клинико- инструментальные показатели КТ и рентген признаков;
- отсутствие эффекта от консервативного лечения;

Во всех 8 критических случаях были выявлены тромботические осложнения, а именно присоединение ДВС синдрома.

Из общего числа пациенток, прошедших через ОАРИТ, в связи с нарастанием дыхательной недостаточности были переведены по тяжести состояния на ИВЛ - 2 случая (1,01%), ЭКМО - 1 (0,5%), случай. Данные 3 случая, учитывая критическое состояние в динамике были переведены в Многопрофильную городскую больницу №2 г.Нур-Султан.

#### Обсуждение.

На текущий момент беременные являются потенциально уязвимыми к коронавирусной инфекции COVID-19.

Физиологические изменения во время беременности оказывают значительное влияние на иммунную, дыхательную, сердечно-сосудистую системы и коагуляцию. Анализ лабораторных данных пациенток указывает на изменения в системе гемостаза, свертывающей системы крови, развитие общего системно воспалительного ответа организма на COVID -19.

Данное исследование показало, что клиническое течение коронавирусной инфекции у беременных не отличается, как и у небеременных женщин, такие же данные описаны в клиническом исследовании Гончаровой М.А., Петрова Ю.А. [5] о влиянии новой коронавирусной инфекции на беременность.

Петров Ю.А., Шаталов А.Е., Купина А.Д. и соавт. (2020) описали наиболее распространенные симптомы при начале заболевания COVID-19, среди которых: лихорадка, кашель и усталость, одышка, миалгия и др. Лабораторные показатели, указывающие на инфекцию COVID-19, включают лимфопению; пролонгированное протромбиновое время (РТ); повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), D-димеров; нейтрофилез; эозинофилию; высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) и тропонинов (включая тропонин высокой чувствительности). [6] В нашем исследовании мы выявили схожие симптомы течения коронавирусной инфекции и изменения лабораторных данных у пациенток с COVIIID -19 с авторами исследования: «Новая коронавирусная инфекция и беременность». [6]

Следует признать, что этиотропная терапия беременных женщин и родильниц с COVID-19 в настоящее время не разработана. Анализ данных литературы показывает, что в настоящее время нет единого международного подхода к этиотропной терапии больных с COVID-19. [7]

Согласно клиническим протоколам лечения, в качестве этиотропной терапии возможно назначение в гестационном и послеродовом периодах противовирусных препаратов с учетом их эффективности против нового коронавируса по жизненным показаниям [7]. Этиопатогенетическое лечение ремдесивиром по клиническим протоколам лечения МЗ РК возможно в случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Также согласно рекомендациям Минздрава России, имеется опыт назначения при высоких рисках осложнений таких

препаратов как лопинавир + ритонавир, в качестве этиопатогенетической терапии. [8]

Настоящее исследование показало, что наибольшее количество госпитализаций пациенток с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 приходится на июль и август 2021г. Соответственно, количество родов, случаев проведенного кесарево сечения, пациенток прошедших через ОАРИТ в эти месяцы значительно возросло.

Это связано с ухудшением эпидемиологической ситуацией в стране. Согласно актуальным данным статистики Коронавирусной инфекции в Казахстане, заболеваемость коронавирусом за июль 2021 года в 3,2 раза превысила прошлогодние показатели (158 775 заболевших в июле 2021 и 49302 в июле 2020), также одной из причин такого резкого роста заболеваемости минздрав РК называет дельта-штамм, который на 60% более заразный, чем обнаруженные ранее штаммы и отличается более коротким инкубационным периодом – до семи дней. <https://kursiv.kz/news/obschestvo/2021-08/covid-19-v-kazakhstane-v-iyule-prevysil-proshlogodnie-pokazateli-v-32-raza>. Поэтому необходимо помнить о выполнении рекомендаций, касающихся социальной изоляции и карантина.

**Заключение.** Ведение и лечение беременных с коронавирусной инфекцией в МГБ №3 в инфекционном режиме согласно клиническим протоколам, одобренным Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан, позволили улучшить исходы беременности и не допустить случаев материнской смертности.

Ведение беременных пациенток следует индивидуализировать во взаимосвязи с данными по состоянию матери/плода и акушерских показаний.

В целом тактика ведения пациенток с COVID-19, в том числе беременных, на сегодняшний день, совершенствуется с каждым днем. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования для понимания влияния новой коронавирусной инфекции на течение беременности, состояния матери и плода.

**Конфликта интересов нет.**

**Вклад авторов:** все авторы внесли равносильный вклад при написании статьи.

**Финансирование:** при выполнении работы не имелось источников стороннего финансирования.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Сведения о публикации:** результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других журналах и не находятся на рассмотрении других издательств.

#### **Литература:**

1. Адамян Л.В., Азнауров Я.Б., Филиппов О.С. COVID-19 и женское здоровье (обзор литературы) // Проблемы репродукции, 2020. Том 18, №2. С. 6-10.
2. Калиматова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Особенности течения беременности и родов при инфекции COVID-19 // Практическая медицина. 2020. С. 5-11.
3. Радзинский В.Е., Князев С.А. и др. Предиктивное акушерство. 2021. С. 225-230. <https://praesens.ru/knigi/1/ra/> (дата обращения: 15.09.2021).
4. Гуднайт У.Х., Сопер Д.Е. Пневмония во время беременности // Критическая медицинская помощь. 2005. Т.33. С. 390-397.
5. Гончарова М.А., Петров Ю.А. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2: влияние на течение беременности // Главный врач, 2020, №4 (74). С.27-29.
6. Петров Ю.А., Шаталов А.Е. Новая коронавирусная инфекция и беременность. Обзор литературы // Клиническая медицина. 2020. №2 (44), С.44-52
7. Синчихин С.П., Степанян Л.В., Мамиев О.Б. Новая коронавирусная инфекция и другие респираторные вирусные заболевания у беременных: клиническая лекция // Гинекология 2020. Т.22. №2. С.12-15.
8. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020)» (утв. Минздравом России). [https://stopkoronavirus.rph/ai/doc/114/attach/vremennie\\_mr\\_COVID-19\\_versiya\\_5.pdf](https://stopkoronavirus.rph/ai/doc/114/attach/vremennie_mr_COVID-19_versiya_5.pdf) (дата обращения: 05.05.2020)
9. Роды на карантине: что нужно знать беременным во время эпидемии в Казахстане. URL: <https://www.google.com/amp/s/ru.sputniknews.kz/amp/health/20200429/13835159/rody-karantin-beremennost-pandemiya.html> (дата обращения: 05.05.2020)
10. Ци Х., Чэнь Д., Фэн Л., Цзоу Л., Ли Дж. Акушерские соображения по вопросам родов у беременных женщин с инфекцией COVID-19 // Акушерство-гинекология. 2020. №55(2). Р.1-11.
11. Вонг С.Ф., Чоу К.М., Леунг Т.Н. и др. Беременность и перинатальные исходы у женщин с тяжелым острым респираторным синдромом // Am. J. Акушерство. Гинекол. 2004. Т. 191. С. 292-297.
12. Yegorov S., Goremykina M., Ivanova R., Good S.V., Babenko D. Epidemiology, clinical characteristics, and virologic features of COVID-19 patients in Kazakhstan: A nation-wide retrospective cohort study (англ.) // The Lancet Regional Health – Europe. 2021. Т.4. Р.05-01.
13. Распространение\_COVID-19\_в\_Казахстане [https://ru.wikipedia.org/wiki/Распространение\\_COVID-19\\_в\\_Казахстане](https://ru.wikipedia.org/wiki/Распространение_COVID-19_в_Казахстане) (дата обращения: 02.09.2021)
14. COVID-19 в Казахстане в июле превысил прошлогодние показатели в 3,2 раза. <https://kursiv.kz/news/obschestvo/2021-08/covid-19-v-kazakhstane-v-iyule-prevysil-proshlogodnie-pokazateli-v-32-raza> (дата обращения: 02.09.2021г)
15. Ситуация с коронавирусом официально. [www.coronavirus2020.kz](http://www.coronavirus2020.kz). (дата обращения: 10.09.2021).
16. WHO Q & A on COVID-19, pregnancy, childbirth and breastfeeding. 18 March 2020. Accessed April 20, 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/q-a-on-covid-19-pregnancychildbirth-and-breastfeeding> (дата обращения: 02.09.2021г)
17. Pregnancy and COVID-19, <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00024.2020#B69> (дата обращения: 02.09.2021)
18. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. 13 March 2020. Available at: <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection> April 20, 2020.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics. <https://www.acog.org/clinical>

information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics (дата обращения: 25.03.2020).

20. Miller E., Leffert L., Landau R. Labor and Delivery COVID-19 Considerations. Society for Maternal-Fetal Medicine and Society for Obstetric and Anesthesia and Perinatology. [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2319/SMFM-SOAP\\_COVID\\_LD\\_Considerations\\_-\\_revision\\_4-14-20\\_PDF\\_\(003\).pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2319/SMFM-SOAP_COVID_LD_Considerations_-_revision_4-14-20_PDF_(003).pdf) (accessed: 25.03.2020).

#### References:

1. Adamjan L.V., Aznaurov Ja.B., Filippov O.S. COVID-19 i zhenskoe zdorov'e (obzor literature) [COVID-19 and women's health (review)]. Problemy reproduktii [Problems of reproduction], 2020. V.18, No. 2. pp.6-10. [in Russian]
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists. *Obstetrics*. Available at: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics> Accessed March 25,2020.
3. Ci H., Chjen' D., Fjen L., Czou L., Li Dzh. Akusherskie soobrazheniya po voprosam rodov u beremennykh zhenshhin s infektsiei COVID-19 [Obstetric considerations on childbirth in pregnant women with COVID-19 infection]. *Chin Dzh Akusher-ginekol* [ChiNj Obstetrician-gynecol]. 2020. №55(2). p. 1-11. [in Russian]
4. COVID-19 v Kazakhstane v iyule prevyil proshlogodnie pokazateli v 3,2 raza. <https://kursiv.kz/news/obschestvo/2021-08/covid-19-v-kazakhstane-v-iyule-prevyil-proshlogodnie-pokazateli-v-32-raza>. (accessed: 02.09.2021). [in Russian]
5. Goncharova M.A., Petrov Ju.A. Novaya koronavirusnaya infektsiya SARS-CoV-2: vliyanie na techenie beremennosti [New coronavirus infection SARS-CoV-2: influence on the course of pregnancy]. *Glavnyi vrach* [Chief Physician]. 2020, №4 (74). pp. 27-29. [in Russian]
6. Gudnajt U.H., Soper D.E. Pnevmoniya vo vremya beremennosti [Pneumonia during pregnancy]. *Kriticheskaya meditsinskaya pomoshh'* [Critical medical care]. 2005. V.33. pp. 390-397. [in Russian]
7. Kalimatova D.M., Dobrohotova Ju.Je. Osobennosti techeniya beremennosti i rodov pri infektsii COVID-19 [Features of the course of pregnancy and childbirth with COVID-19 infection]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine]. 2020. pp.5-11. [in Russian]
8. Miller E., Leffert L. *Labor and Delivery COVID-19 Considerations*. Society for Maternal-Fetal Medicine and Society for Obstetric and Anesthesia and Perinatology. [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2319/SMFM-SOAP\\_COVID\\_LD\\_Considerations\\_-\\_revision\\_4-14-20\\_PDF\\_\(003\).pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2319/SMFM-SOAP_COVID_LD_Considerations_-_revision_4-14-20_PDF_(003).pdf) (accessed:25.03.2020).
9. Petrov Ju.A., Shatalov A.E., Kupina A.D. Novaya koronavirusnaya infekciya i beremennost'. Obzor literature [New coronavirus infection and pregnancy. Review]. *Meditina* [Medicine]. 2020. № 2 (44), pp.44-52. [in Russian]
10. Pregnancy and COVID-19, <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00024.2020#B69/> (accessed: 02.09.2021)
11. Radzinskii V.E., Knjazev S.A., Kostin I.N. *Prediktivnoe akusherstvo* [Predictive obstetrics]. 2021, pp.225-230. <https://praesens.ru/knigi-1/pa/> (accessed: 15.09.2021). [in Russian]
12. Rasprostranenie COVID-19 v Kazakhstane [The spread of Covid-19 in Kazakhstan] [https://ru.wikipedia.org/wiki/Rasprostranenie\\_COVID-19\\_v\\_Kazakhstane](https://ru.wikipedia.org/wiki/Rasprostranenie_COVID-19_v_Kazakhstane) (accessed: 02.09.2021) [in Russian]
13. Rody na karantine: chto nuzhno znat' beremennym vo vremya epidemii v Kazakhstane [Birth in quarantine: what pregnant women need to know during the epidemic in Kazakhstan]. <https://www.google.com/amp/s/ru.sputniknews.kz/amp/health/20200429/13835159/rody-karantin-beremnost-pandemiya.htm> (accessed: 05.05.2020) [in Russian]
14. Sinchihin S.P., Stepanjan L.V., Mamiev O.B. Novaya koronavirusnaya infektsiya i drugie respiratornye virusnye zabolеваний u beremennyykh: klinicheskaya lektsiya [New coronavirus infection and other respiratory viral diseases in pregnant women: clinical lecture]. *Ginekologiya* [Gynecology] 2020. V.22. №2. p.12-15.] [in Russian]
15. Situatsiya s koronavirusom ofitsial'no [The situation with the coronavirus is official]. [www.coronavirus2020.kz](http://www.coronavirus2020.kz). (accessed: 10.09. 2021). [in Russian]
16. Vong S.F., Chou K.M., Leung T.N. i dr. Beremennost' i perinatal'nye iskhody u zhenshhin s tyazhelym ostrym respiratornym sindromom [Pregnancy and perinatal outcomes in women with severe acute respiratory syndrome]. *Akusherstvo. Ginekol.* [Obstetrics. Gynecol]. 2004. V.191. pp.292-297.] [in Russian]
17. Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 5 (08.04.2020)» (utv. Minzdravom Rossii) [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 5 (08.04.2020)" (approved by the Ministry of Health of Russia). (accessed: 05.05.2020) [in Russian]
18. WHO Q & A on COVID-19, pregnancy, childbirth and breastfeeding. 18 March 2020. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancychildbirth-and-breastfeeding>. (accessed: 02.09.2021)
19. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. 13 March 2020. Available at: <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acuterespiratoryi> (accessed: 20.04.2020).
20. Yegorov S., Goremykina M., Ivanova R., Good S.V., Babenko D. Epidemiology, clinical characteristics, and virologic features of COVID-19 patients in Kazakhstan: A nation-wide retrospective cohort study (angl.) *The Lancet Regional Health-Europe*. 2021. T.4. pp 05-01. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Бектұрсынова Индира Нұрдәүлетқызы** - резидент 1 года обучения специальности «Акушерство и гинекология взрослая, детская» НАО «МУА», г. Нур-Султан, Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 010000 г. НурСултан, ул. Молдагурова 28.

**Тел:** 87077082870

**E-mail:** indira\_b\_n@mail.ru

Received: 28 August 2021 / Accepted: 30 September 2021 / Published online: 31 October 2021

DOI 10.34689/S.H.2021.23.5.004

UDC 618. 11-006.6

## INTERRELATION OF RISK INDICATORS OF MALIGNANCY INDEX AND MORPHOLOGICAL DETERMINANTS OF OVARIAN TUMOR

**Akmarał S. Adilgereyeva<sup>1\*</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6740-5286>

**Ibrahim A. Abdelazim<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7241-2835>

**Gulmira A. Zhurabekova<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2166-3095>

<sup>1</sup> West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Department of Normal and Topographical Anatomy, Aktobe, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Ain Shams University, Department of Obstetrics and Gynecology, Cairo, Egypt,

<sup>3</sup> Ahmadi hospital, Kuwait Oil Company (KOC), Kuwait;

<sup>4</sup> Al- Farabi Kazakh National University, Department of fundamental Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** Despite the favorable outcomes of benign ovarian neoplasms, there are still certain risks of their malignancy. At the same time, the prognosis is mediated by the morphological type of benign neoplasms detected at the early stages of maturation. An important starting point for a better prognosis and survival is the preoperative study of malignancy rates and the choice of optimal treatment tactics.

**Objective:** To present the morphological features of ovarian neoplasms in close relationship with the risk index of malignant neoplasms.

**Materials and methods.** The prospective study was conducted in the gynecology department of Aktobe hospital (Kazakhstan) and Ahmadi hospital (Kuwait). Informed consent was obtained from patients to participate in the study. There were included 264 women with ovarian tumors, that are divided into three age groups (reproductive, premenopausal, and postmenopausal). RMI calculation and subsequent morphological examination of ovarian cyst samples with histopathological (HP) confirmation were performed.

Statistically numeric variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation, categorical as numbers and percent (%). For the analysis of quantitative and qualitative data, Student's t and chi-square ( $\chi^2$ ) tests were used, respectively. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the RMI value with sensitivity, specificity, PPV, and NPV and to analyze the correlation coefficient between the RMI and the variables.

**Results.** There were identified about 26.5% of malignant and 73.48% of benign ovarian lesions were. The average age of women with newly diagnosed ovarian neoplasms was  $52.3 \pm 9.1$  and  $41.5 \pm 11.7$  years, respectively ( $P = 0.9$ ). The incidence of malignant tumors was significantly higher in the premenopausal and postmenopausal groups compared with the reproductive age group ( $P = 0.0008$  and  $0.0008$ , respectively). HP malignancy showed a higher  $RMI > 200$ , except for 12 false negatives. The ROC curve at a cut-off value  $> 247.5$  in the three study groups had high sensitivity and specificity (82.9% and 100%, respectively), PPV 100%, and NPV 98.1%. The area under the ROC curve (AUC) is 0.955.

**Conclusion:** In the study population, 96.7% of women with malignant ovarian cancer were correctly identified by the RMI 2 method with a threshold value of 200. The correspondence between the risk of malignancy according to RMI and postoperative HP data is statistically significant. The area under the curves (AUC) ROC is 0.955 for RMI ( $P = <0.001$ ).

**Keywords:** ovarian tumors, histopathology, malignant neoplasms, risk assessment.

### Резюме

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РИСКА ИНДЕКСА МАЛИГНИЗАЦИИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА

**Акмарал С. Адилгереева<sup>1\*</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6740-5286>

**Ibrahim A. Abdelazim<sup>2,3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7241-2835>

**Гулмира А. Журабекова<sup>4</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-2166-3095>

<sup>1</sup> Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Кафедра нормальной и топографической анатомии, г. Актобе, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Университет Айн-Шамс, Кафедра акушерства и гинекологии, г. Каир, Египет;

<sup>3</sup> Больница Ахмади, Кувейтская нефтяная компания (КОК), Кувейт;

<sup>4</sup> Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Кафедра фундаментальной медицины, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Актуальность.** Несмотря на благоприятные исходы доброкачественных новообразований яичников, все же существуют определенные риски их злокачествления. При этом прогноз опосредован морфологическим типом доброкачественного новообразования, выявляемого на ранних этапах созревания. Важной отправной точкой для

лучшего прогноза и выживания является дооперационное исследование показателей малигнизации и выбор оптимальной тактики лечения.

**Цель:** Представить морфологические особенности новообразований яичников в тесной взаимосвязи с индексом риска злокачественных новообразований.

**Материалы и методы.** Проспективное исследование проводилось в отделении гинекологии больницы г. Актобе (Казахстан) и госпиталя Ахмади (Кувейт). Получено информированное согласие пациентов на участие в исследовании. Были включены 264 женщины с опухолями яичников, разделенных на три возрастные группы (репродуктивная, пременопаузальная и постменопаузальная). Выполнены расчет RMI и последующее морфологическое исследование образцов кисты яичника с гистопатологическим (HP) подтверждением.

Статистически числовые переменные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, категориальные в виде числа и процента (%). Для анализа количественных и качественных данных использовались критерии Стьюдента и хи-квадрат ( $\chi^2$ ) соответственно. Кривую рабочей характеристики приемника (ROC), использовали для определения значения RMI с чувствительностью, специфичностью, PPV и NPV и анализ коэффициента корреляции между RMI и переменными.

**Результаты.** Было выявлено 26,5% злокачественных и 73,48% доброкачественных образований яичников. Средний возраст женщин с впервые диагностированными новообразованиями яичников составил  $52,3 \pm 9,1$  и  $41,5 \pm 11,7$  лет соответственно ( $P = 0,9$ ). Частота злокачественных опухолей была значительно выше в группах пременопаузы и постменопаузы по сравнению с группой репродуктивного возраста ( $P = 0,0008$  и  $0,0008$  соответственно). Злокачественность HP показала более высокий  $RMI > 200$ , за исключением 12 ложноотрицательных результатов. Кривая ROC при пороговом значении  $>247,5$  в трех исследуемых группах имела высокую чувствительность и специфичность (82,9% и 100% соответственно), PPV 100% и NPV 98,1%. Площадь под ROC-кривой (AUC) - 0,955.

**Выводы:** В исследуемой популяции методом RMI 2 при пороговом значении 200 правильно идентифицировано 96,7% женщин со злокачественным раком яичников. Соответствие риска злокачественности по RMI и послеоперационными данными HP статистически значимо. Кривая ROC площади под кривыми (AUC) составляет 0,955 для RMI ( $P = < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** опухоли яичников, гистопатология, злокачественные новообразования, оценка риска.

#### Түйінде

## ҚАТЕРЛІЛІК ИНДЕКСІНІҢ ҚАУІП КӨРСЕТКІШТЕРІНІҢ ЖӘНЕ АНАЛЫҚ БЕЗ ІСІКТЕРІНІҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ДЕТЕРМИНАНТАРЫНЫҢ ӨЗАРА БАЙЛАНЫСЫ

**Акмарал С. Адилгереева<sup>1\*</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-6740-5286>

**Ibrahim A. Abdelazim<sup>2,3</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-7241-2835>

**Гулмира А. Журабекова<sup>4</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-2166-3095>

<sup>1</sup> Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Қалыпты және топографиялық анатомия кафедрасы. Ақтөбе, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Айн-Шамс университеті, Акушерлік және гинекология кафедрасы, Каир, Египет;

<sup>3</sup> Ахмади аурұханасы, Кувейт мұнай компаниясы (KOC), Кувейт;

<sup>4</sup> Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, іргелі медицина кафедрасы.

Алматы, Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Аналық бездердің қатерсіз ісіктерінің қолайлы ақырына қарамастан, олардың қатерлі ісіктерге ауысу қаупі әлі де бар. Бұл жағдайда болжам ерте сатысында анықталуы қатерсіз ісіктің морфологиялық түрлеріне тәуелді. қатерлі ісіктердің отаға дейінгі зерттеу көрсеткіштері және оңтайлы емдеу тактикасын тандау қолайлы болжам мен өмір сүрудің бастапқы нүктесі болып табылады.

**Мақсаты:** аналық без ісіктерінің морфологиялық ерекшеліктерін қатерлі ісіктердің қауіп индексімен тығыз байланыста көрсету.

**Материалдар мен әдістері.** Проспективті зерттеу Ақтөбе (Қазақстан) аурұханасының және Ахмади аурұханасының (Кувейт) гинекология бөлімшесінде жүргізілді. Зерттеуге қатысу үшін пациенттерден ақпараттандырылған көлісім алынды. Аналық без ісіри бар 264 әйелдер үш жас тобына (репродуктивті, пременопауза және постменопауза) бөлінді. Қатерлі ісік қауіп индексін (RMI) есептегу және аналық без кистасының улгілеріне морфологиялық зерттеу гистопатологиялық (HP) растауымен жүргізілді.

Статистикалық сандық айнымалылар орташа  $\pm$  стандартты ауытқу, категориялық сандар және пайыз (%) ретінде ұсынылады. Сандық және сапалық деректерді талдау үшін тиісінше Стьюденттің  $t$  және хи-квадрат ( $\chi^2$ ) тесттері қолданылды. Сезімталдық, ерекшелік, PPV және NPV бар RMI мәнін анықтау және RMI мен айнымалылар арасындағы корреляция коэффициентін талдау үшін қабылдағыштың жұмыс сипаттамасы (ROC) қысығы пайдаланылды.

**Нәтижелері.** Аналық бездердің 26,5% қатерлі және 73,48% қатерсіз зақымданулар анықталды. Жаңадан анықталған аналық безінің ісіктері бар әйелдердің орташа жасы сәйкесінше  $52,3 \pm 9,1$  және  $41,5 \pm 11,7$  жасты

құрады ( $P = 0,9$ ). Қатерлі ісіктердің жиілігі репродуктивті жас тобымен салыстырғанда пременопауза және постменопауза жасындағы топтарда айтарлықтай жоғары болды (тиісінше  $P = 0,0008$  және  $0,0008$ ).

НР қатерлі iciri 12 жалған теріс нәтижені қоспағанда, жоғары RMI > 200 нәтижелерін көрсетті. Үш зерттеу тобында шекті мән > 247,5 кезінде ROC қысығы жоғары сезімталдық пен ерекшелікке ие (тиісінше 82,9% және 100%), PPV 100% және NPV 98,1% болды. ROC-қысық астындағы ауданы (AUC) - 0,955.

**Тұжырымдар:** Зерттелетін популяцияда аналық бездің қатерлі iciri бар 96,7% әйелдердің 200 шекті мәні бар RMI2 әдісімен дұрыс анықталды. RMI және операциядан кейінгі НР деректері бойынша қатерлі ісік қаупінің сәйкестігі статистикалық маңызды. Қысықтар астындағы аудан (AUC) ROC RMI үшін 0,955 ( $P < 0,001$ ).

**Түйінді сөздер:** аналық без ісіктері, гистопатология, қатерлі ісіктер, тәуекелді бағалау.

### Bibliographic citation:

Adilgereeva A.S., Abdelazim I.A., Zhurabekova G.A. Interrelation of risk indicators of malignancy index and morphological determinants of ovarian tumor // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 31-39. doi 10.34689/SN.2021.23.5.004

Адилгереве А.С., Abdelazim I.A., Журабекова Г.А. Взаимосвязь показателей риска индекса малигнизации и морфологических детерминант опухоли яичника // Наука и Здравоохранение. 2021. 5 (Т.23). С. 31-39. doi 10.34689/SN.2021.23.5.004

Адилгереве А.С., Abdelazim I.A., Журабекова Г.А. Қатерлік индексінің қауіп көрсеткіштерінің және аналық без ісіктерінің морфологиялық детерминанттарының өзара байланысы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 31-39. doi 10.34689/SN.2021.23.5.004

### Introduction

In recent years, the prevalence of benign ovarian tumors in women of fertile age is close to 70-80% [7]. Despite the favorable outcomes provided timely diagnosis, there are still certain risks of their malignancy [5].

A holistic prognosis is determined by the morphological type of a benign neoplasm but is still detected at the early stages of maturation [10]. Therefore, in this regard, the clinician is faced with difficulties associated with the lack of a screening test, methods of early diagnosis of malignancy, and determination of their predictors [1].

Preoperative study of indicators of malignancy and the choice of the best treatment tactics increase the chances of a successful prognosis [6]. One of the studied indicators at present is the calculation of the risk of malignancy index, which is disclosed in detail in our work.

**Aim:** To present the morphological features of ovarian neoplasms in close relationship with the risk index of malignant neoplasms.

**Material and methods.** Study design: a prospective comparative study. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University No. 3 dated 09.04.2019. The informed consent of women to participate in the study and the consent of the management of the clinics for the study were obtained. The work was carried out in the departments of gynecology in Aktobe (Kazakhstan) and Ahmadi hospital (Kuwait) in the period from 2019 to 2021. A total of 264 patients were divided: I group of reproductive age ( $\geq 18$ -40 years), II group of premenopause ( $> 41$ -50 years), and III groups of postmenopause ( $> 50$  years). Inclusion criteria are  $< 18$  years, ultrasound confirmation of ovarian neoplasm, subject to surgical treatment. Exclusion criteria are pregnant women, endometriosis, adenomyosis, ovarian cancer, pelvic formations arising from the urinary tract and/or gastrointestinal tract.

The risk index for malignancy (RMI) was calculated using the formula of Tingulstad et al. [14] based on ultrasound scores (U), menopausal status (M), and CA levels of 125. The cut-off level is 200. An overall ultrasound score of 0 or 1 gave U = 1 and a score of  $\geq 2$  gave U = 3. Premenopausal status gave M = 1 and postmenopausal status gave M = 3. Postmenopausal status was defined as amenorrhea more than one-year-old or previous hysterectomy and age  $\geq 50$  years.

The morphological study was carried out in the laboratory of the West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University. The material was fixed in a 10% solution of buffered formaldehyde. Then, after the stage of paraffinization, a series of histological sections with a thickness of 4-5  $\mu\text{m}$  were made from paraffin blocks and stained with hematoxylin-eosin according to the standard technique. Microscopic studies of the histotissues were performed using an Axio Lab A1 light microscope (Germany) with a digital camera AxioCam Erc s (Germany) using lenses  $\times 10$ ,  $\times 40$ . For quantitative microscopic analysis (volume of epithelium, epithelial cells, nuclei, vessels), an eyepiece micrometer and an object micrometer were used (G.G. Avtandilov, 1990).

Statistical analysis was performed using the SSAS - 25.0 application program. Numerical variables ( $M \pm SD$ ) are presented as mean  $\pm$  standard deviation. Categorical variables are presented as numbers and percentages (%). For the analysis of quantitative and qualitative data, Student's t and chi-square ( $\chi^2$ ) tests were used, respectively. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the RMI value with the highest sensitivity, specificity, PPV, and NPV when distinguishing between benign and malignant ovarian lesions in the study groups. Correlation coefficient analysis was also used to find the relationship between RMI and participant variables.  $P < 0.05$  was considered significant.

**Result**

In the reproductive group, the incidence of benign ovarian tumors prevailed (90.9%) compared with the premenopausal and postmenopausal groups (64.8%) and (64.8%). Whereas malignant ovarian tumors are significantly higher in the premenopausal (35.2%) and

postmenopausal (35.2%) groups compared with the reproductive group 9.1% ( $P = 0.0008$ ).

Comparative characteristics of variable malignant and benign tumors in the study groups (reproductive, premenopausal, and postmenopausal) are presented in table 1, 2, 3.

Table 1.

**Comparison between malignant and benign ovarian tumors in reproductive age group**

Variables	Malignant tumors (N=8)	Benign tumors (N=80)	P-value (Student t test) (95% Confidence interval)
Age (Years)	$36.5 \pm 4.4$	$29.4 \pm 5.4$	0.7 (3.3, 7.1, 10.9)
Weight (Kg)	$82.5 \pm 8.7$	$64.2 \pm 10.3$	0.6 (10.9, 18.3, 25.6)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	$30.2 \pm 2.8$	$24.2 \pm 3.6$	0.7 (3.7, 6, 8.3)
Parity	$1.25 \pm 1.4$	$3.2 \pm 0.8$	0.006* (-3.2, -1.9, -0.75)
CA-125 (IU/ml)	$92.8 \pm 49.2$	$18.8 \pm 10.8$	0.0 (32.8, 74, 115.2)
Ultrasound score	$3.0 \pm 0.0$	$1.4 \pm 1.1$	1.0 (-1.5, -1.1 -0.67)
Risk malignancy index	$278.6 \pm 147.7$	$33.9 \pm 34.8$	0.0 (120.8, 244.7, 368.6)

\*: Significant difference. BMI: Body mass index. CA-125: Cancer antigen-125. Data presented as mean  $\pm$  SD (Standard deviation). N: Number. Student t test used for statistical analysis.

Table 2.

**Comparison between malignant and benign ovarian tumors in premenopausal group.**

Variables	Malignant tumors (N=31)	Benign tumors (N=57)	P-value (Student t test) (95% Confidence interval)
Age (Years)	$47.4 \pm 1.3$	$44.2 \pm 2.5$	0.9 (2.4, 3.2, 4.0)
Weight (Kg)	$80.7 \pm 7.9$	$69.04 \pm 7.6$	0.3 (8.2, 11.7, 15.1)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	$31.1 \pm 2.9$	$26.3 \pm 2.7$	0.3 (3.5, 4.8, 6.1)
Parity	$0.68 \pm 0.47$	$3.37 \pm 1.24$	1.0 (-3.1, -2.7, -2.3)
CA-125 (IU/ml)	$110.4 \pm 68.3$	$23.5 \pm 22.1$	0 (60.9, 86.9, 112.8)
Ultrasound score	$3.0 \pm 0.0$	$2.1 \pm 1.07$	1.0 (-2.3, -2.0, -1.74)
Risk malignancy index (RMI)	$331.1 \pm 204.8$	$54.7 \pm 64.7$	0.0 (198.8, 276.4, 353.9)

BMI: Body mass index. CA-125: Cancer antigen-125. Data presented as mean  $\pm$  SD (Standard deviation). N: Number.

Table 3.

**Comparison between malignant and benign ovarian tumors in postmenopausal group.**

Variables	Malignant tumors (N=31)	Benign tumors (N=57)	P-value (Student t test) (95% Confidence interval)
Age (Years)	$61.4 \pm 2.9$	$55.5 \pm 3.5$	0.8 (4.5, 5.9, 7.2)
Weight (Kg)	$85.8 \pm 7.9$	$66.5 \pm 6.2$	0.05 (15.9, 19.3, 22.6)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	$32.8 \pm 2.9$	$25.7 \pm 2.2$	0.03* (5.9, 7.1, 8.3)
Parity	$0.77 \pm 0.75$	$3.03 \pm 0.86$	0.7 (-2.6, -2.3, -1.9)
CA-125 (IU/ml)	$87.8 \pm 168.8$	$14.2 \pm 7.1$	0.0 (11.7, 73.6, 135)
Ultrasound score	$3.0 \pm 0.0$	$2.6 \pm 0.8$	1.0 (-2.7, -2.5, -2.27)
Risk malignancy index (RMI)	$497.1 \pm 240.7$	$94.7 \pm 58.5$	0.0 (312.5, 402.4, 492.3)

\*: Significant difference. BMI: Body mass index. CA-125: Cancer antigen-125. Data presented as mean  $\pm$  SD (Standard deviation). N: Number.

The age of those examined between malignant and benign ovarian tumors was not significant, but there was a relationship between age and RMI. The average weight was significantly higher in the case of a malignant process than in the case of a benign one in the study groups ( $P = 0.6$ ,  $P = 0.3$ ,  $P = 0.05$ ). Between malignant and benign tumors, BMI readings were not significant in the reproductive ( $P = 0.7$ ) and premenopausal ( $P = 0.3$ ) groups. Although there was a significant difference between malignant and benign ovarian tumors in the postmenopausal group in terms of BMI ( $32.8 \pm 2.9$  and  $25.7 \pm 2.2$  kg / m<sup>2</sup>, respectively,  $P = 0.03$ ).

In malignant ovarian tumors, the parity was significantly lower than in benign tumors (in the reproductive group ( $P = 0.006$ ), in the premenopausal and postmenopausal groups.

It should be noted that significant differences in Ca125 levels were detected between malignant and benign ovarian tumors in the study groups. At the same time, there was a significant positive correlation between the CA-125 examined and RMI ( $r = 0.55$ ,  $P < 0.0001$ ) in the group of ovarian malignant neoplasms.

Although the USG score in this study was significantly higher in the premenopausal and postmenopausal compared with the reproductive group ( $P = 0.01$ ), the analysis showed no significant correlation between the USG score and RMI in the ovarian malignancy group ( $P = 0.1$ ). The group of malignant tumors is characterized by 2 or more morphological changes (the presence of multilocularity, hard nodules, ascites), which tend to

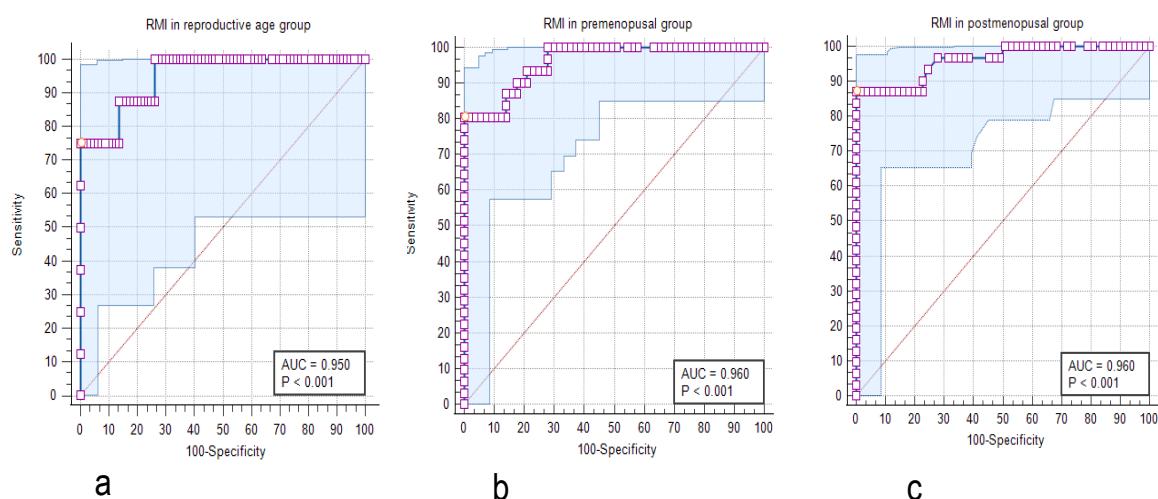
increase with age. A group of benign tumors is characterized by no more than one morphological sign (multilocularity).

RMI at a cut-off > 200 reproductive age group on HP 6 showed true positive ((TP) = 6), 1 was false positive ((FP) = 1). At <200, 2 cases were confirmed as false negative ((FN) = 2) and 79 were confirmed as true negative ((TN) = 79). At the same time, RMI with a threshold value of > 200 had a sensitivity of 75%, a specificity of 98.75%, PPV and NPV of 85.7% and 97.5%, respectively, in distinguishing benign and malignant ovarian tumors in the reproductive group. While ROC showed that RMI at a value > 231.6 at reproductive age had a sensitivity and specificity of 75% and 100%, PPV and NPV 100% and 97.3%, respectively (area under the ROC curve (AUC) 0.950, 95 % CI: 0.88-0.98, P = <0.001). Figure 1a.

In the premenopausal group, RMI at a cut-off value of > 200 on HP in 25 were confirmed as true positive ((TP) = 25), in 5 were confirmed as false positive ((FP) = 5). At <200, 6 were confirmed as false negative ((FN) = 6), and 52

were confirmed as true negative ((TN) = 52). RMI with a cut-off value > 200 had 80.6% sensitivity, 91.2% specificity, 83% PPV and 89.7% NPV in differentiating malignant and benign ovarian tumors in the premenopausal group. At the same time, ROC showed that RMI with a value > 247.5 had a sensitivity of 80.65%, a specificity of 100%, a PPV of 100% and 97.9% of NPV (AUC 0.96, 95% CI: 0.89-0.99, P = <0.001). Figure 1b.

In the postmenopausal RMI group, at cut-off value > 200, 27 were confirmed as true positive (TP) = 27, and 6 were confirmed as false positives ((FP) = 6) by HP. With RMI <200, 4 was confirmed as false negative ((FN) = 4), and 51 was true negative ((TN) = 51). RMI with a cut-off value > 200 had a sensitivity of 87.1%, a specificity of 89.5%, PPV of 81.8%, and NPV of 92.7% when distinguishing benign and malignant ovarian tumors in the postmenopausal group. ROC showed that RMI at cut-off value > 245.7 in the postmenopausal group had 87.1% sensitivity, 100% specificity, 100% PPV and 98.6% NPV (AUC 0.960, 95% CI: 0.89-0.99, P = <0.001). Figure 1c.



**Figure 1. ROC curve in the studied groups a-reproductive, b-premenopausal, c-postmenopausal.**

The prevalence of histological structures of ovarian tumors is shown in Fig. 2. In the reproductive group, among benign neoplasms, the majority of cases were serous (simple) cysts (38.75% (31/88)), followed by follicular cysts in 23.75% (19/88). Fig. 2a. Ovarian malignancies were squamous cell carcinoma in 87.5% (7/8) and endometrioid carcinoma in 12.5% (1/8).

The inner surface of the serous cyst wall is lined with a flattened epithelium (in some observations, cubic),  $16.5 \pm 0.73$  microns. Dystrophic changes and necrosis of epithelial cells or desquamation are observed in places. The connective tissue base directly under the epithelium is represented by parallel bundles of collagen fibers, in which loosening and cellular infiltration take place in the deep layers, especially at the border with the intact ovarian tissue. Fig. 3a.

In second place were follicular cysts, the wall of which is represented by small cubic cells, and occasionally there was slight luteinization of the epithelium. The basis of the epithelium is loose connective tissue, there is a plethora and stasis of the vessels of the microvasculature with

diapedesis of erythrocytes into the surrounding tissues. Fig. 3b.

In the premenopausal and postmenopausal groups, there is a predominance of cystadenoma of 31.6% (18/57) and 29.8% (17/57) over serous cysts - in 24.6% (14/57), and 14.0% (8 / 57) observations, respectively. A relationship was found between the increase in the frequency of dermoid cysts with the age of patients in these groups - 19.3% (11/57) and 21.0% (12/57), respectively. Fig. 2 b, c.

Among malignant tumors, the most common malignant variant in premenopausal women was cystadenocarcinoma in 32.2% (10/31) and squamous cell carcinomas in postmenopausal women in 35.5% (11/31), squamous cell carcinoma in second place in 25.8% (8 / 31) and endometrioid carcinoma in 22.6% (7/31), respectively.

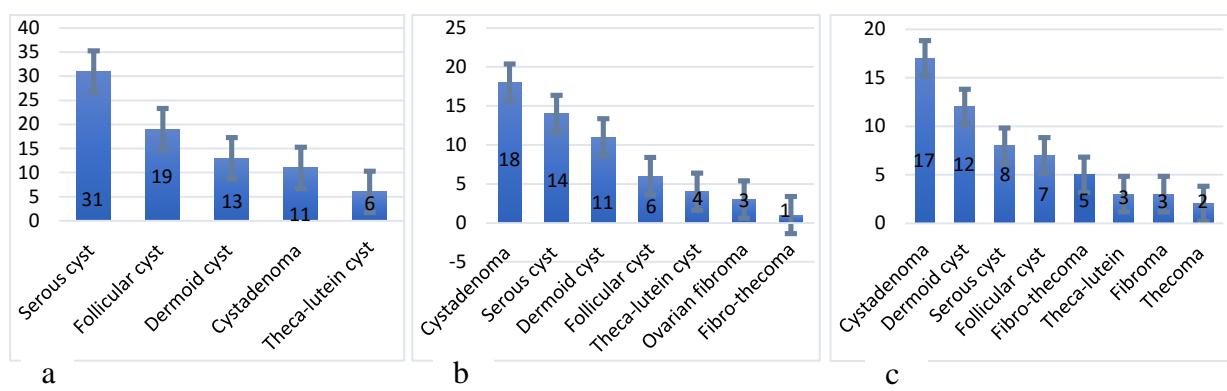
Various variants of cystadenomas (serous, papillary, mucinous) were revealed histologically. The lining of the inner surface of serous cystadenoma is represented by ciliated prismatic epithelium with the presence of separate secretory cells,  $18.4 \pm 0.22$   $\mu\text{m}$  thick. To the outside is a layer of angiomatous tissue, which is represented by a

heterogeneous structure of vessels of a different caliber. In places, a sharp venous plethora of large vessels and pronounced edema of the stroma with perivascular sclerosis. Fig. 3c.

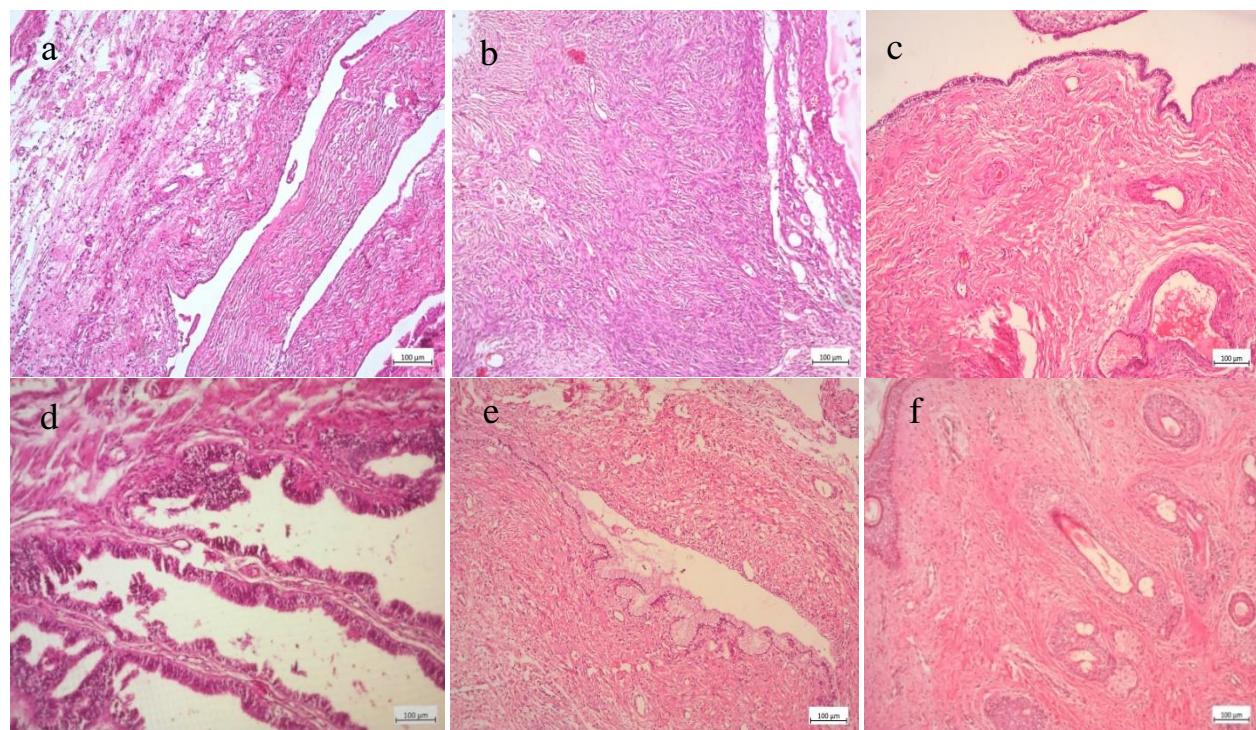
On the inner surface of papillary serous cystadenoma, multiple papillary growths of the epithelium with signs of dysplasia with stratification, without atypical changes were revealed. The focal proliferation of epithelial tissue in the form of budding with different cell populations is expressed. Bubble large cells with an oval nucleus alternate with ciliated intercalated and tall cylindrical cells with a light cytoplasm with a hyperchromic nucleus. The thickness of the epithelium in the places of stratification with a diameter ranging from  $25.4 \pm 0.13$  to  $29.3 \pm 0.11$  microns. Fig. 3 d

The inner wall of the mucinous cystadenoma is lined with a single-row high columnar epithelium,  $23.7 \pm 0.38$  microns thick. The cytoplasm is eosinophilic with a basal arrangement of the nuclei. In the central and apical part of the cytoplasm of epithelial cells, there are whitish vacuoles (mucus). Under the epithelium, the stroma is edematous, represented by parallel thick bundles of collagen fibers and deserted vessels, followed by a layer of loose dense connective tissue. Fig. 3e.

The dermoid cyst is histologically represented by tissues of ectodermal origin; The inner surface of the cyst wall was lined with multilayer squamous epithelium with the presence of skin appendages in the thickness of the wall - hair follicles, sebaceous glands. Fig. 3f.



**Figure 2: The histological structure of benign ovarian tumors in the study groups**



**Figure 3. a - Simple serous cyst; b - Follicular cyst; c - Serous cystadenoma; d - The wall of serous papillary cystadenoma; e - Wall of mucinous cystadenoma; f - Dermoid cyst. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 100$**

Comparative characteristics of malignant and benign ovarian tumors in the three study groups are presented in Table 4.

Table 4.

## Comparison between studied malignant and benign ovarian tumors.

Variables	Malignant ovarian tumors (N=70 women)	Benign ovarian tumors (N=194 women)	P-value (Student t test) (95% Confidence Interval)
Age (Years)	52.3 ± 9.1	41.5 ± 11.7	0.9 (8.1, 10.8, 13.5)
Weight (Kg)	83.2 ± 8.4	66.3 ± 8.7	0.6 (14.6, 16.9, 19.3)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	31.8 ± 3.1	25.3 ± 3.1	0.4 (5.6, 6.5, 7.3)
Parity	0.78 ± 0.8	3.2 ± 0.9	0.8 (-2.6, -2.4, -2.2)
CA-125 (IU/ml)	85.5 ± 57.1	18.8 ± 14.8	0.0 (53, 66.7, 80.4)
Ultrasound score	3.0 ± 0.0	1.9 ± 1.1	1.0 (-2.0, -1.85, -1.7)
RMI	392.7 ± 235.9	57.9 ± 58.04	0.0 (277.8, 334.8, 391.7)
Post-operative histological examination	Malignant ovarian tumors Squamous carcinoma 37.1% (26/70) Cystadenocarcinoma 28.6% (20/70) Endometrioid carcinoma 18.6% (13/70) Granulosa-cell tumors 14.3% (10/70) Malignant Brenner tumor 1.4% (1/70)	Benign ovarian tumors Serous cyst: 27.3% (53/194) Cystadenoma: 23.7% (46/194) Dermoid cyst: 18.6% (36/194) Follicular cyst: 16.5% 32/194 Thecal lutein cyst: 6.7 (13/194) Ovarian Fibroma: 3.1% (6/194) Fibro-thecoma: 3.1% (6/194) Thecoma: 1.0% (2/194)	

BMI: Body mass index. CA-125: Cancer antigen-125. Data presented as mean ± SD Standard deviation and number and percentage (%). N: Number. RMI: Risk malignancy index. Student t test used for statistical analysis.

RMI with a cut-off value > 200 in the three study groups had a sensitivity of 82.9%, a specificity of 93.8%, a PPV of 82.9%, and an NPV of 93.8% when distinguishing between benign and malignant ovarian lesions. The ROC showed, at an RMI cut-off of > 247.5 in the three study groups, it had a sensitivity of 82.9%, a specificity of 100%, a PPV of 100%, and an NPV of 98.1%. A ROC curve was constructed for all obtained RMI estimates from the study, the area under the curves (AUC) is 0.955 for RMI ( $P = <0.001$ ). Figure 4.

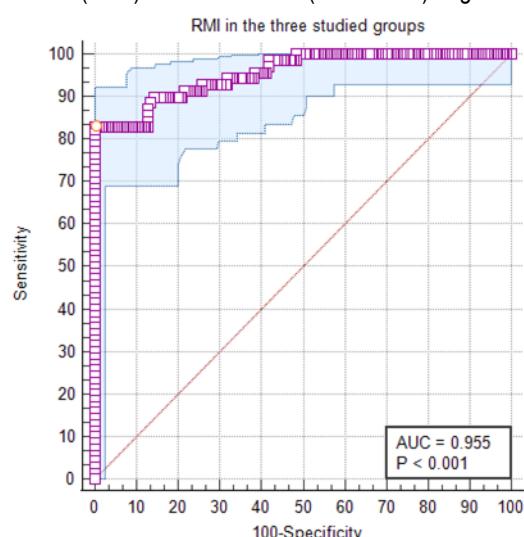


Figure 4. ROC Curve for RMI at > 247.5 in Three Study Groups

The analysis of the correlation coefficient showed a significant positive correlation depending on the age of the surveyed and RMI ( $P = 0.001$ ) and a significant positive correlation between CA-125 participants and RMI ( $P < 0.0001$ ) in the group with a high risk of ovarian malignancy.

## Discussion

In our study, 26.5% of malignant and 73.48% of benign ovarian lesions were found. Of these, 90.9% of benign ovarian tumors were present in the reproductive age group, while 35.2% of premenopausal and postmenopausal ovarian tumors were malignant. The average age of women with newly diagnosed ovarian neoplasms was 52.3 ± 9.1 and 41.5 ± 11.7 years, respectively, ( $P = 0.9$ ).

Similar results were obtained by the researchers Malli M et al. [8], where the percentage of malignant tumors was 27%, and the most common was a benign process - 73%. Concerning the age characteristics of the detection of neoplasms, we had differences, the authors had benign tumors up to 40 years old, while germ cell tumors were detected at an early age - up to 30 years, while malignant tumors were over 40 years old. Terzić M, et al. [15], report that a benign tumor was 62.96%, and a malignant one - 37.04%. Of these, in the premenopausal age group, malignant (25.5%) were lower and benign tumors (74.51%), higher, while in postmenopausal women, higher rates of malignant (56.67%) and low (43.33%) were observed. benign neoplasms compared to our work. Mallika B et al. [9] in their studies claim a lower rate of ovarian neoplasms (40-60 years) of borderline (3%) and malignant origin (10%), while the incidence of benign ovarian tumors is insignificant, but higher and amounted to 87%. 55% of them were of reproductive age (20-39 years), which was significantly lower than in our studies (90.9%). The age range was 15-70 years old. A study Boujoual M., et al. [2] showed that malignant neoplasms of the ovaries are more common in premenopausal and postmenopausal women. This observation is consistent with previous studies, which showed that the disease is more common in the 41-60 age group (average 50 years).

Thus, if we talk about the age priorities of detecting ovarian formations, then the studies carried out show such a tendency that malignancy is gaining its pace of development closer to the postmenopausal age. Moreover, the difference in age data and indicators, in our opinion, can be mediated by the sample size, lifestyle, and region of residence, which affect the physiological processes of the body.

Further analysis according to the type of tumors showed that among benign tumors in the reproductive group, the most common histological types were serous ovarian cysts in 38.75%, followed by follicular cysts in 23.75%, and teratomas in 16.25%, cystadenomas 13.75%. At the same time, the frequency of serious cysts was higher in the reproductive group compared with the postmenopausal group (14.0%),  $p = 0.001$ . In the premenopausal and postmenopausal groups, cystadenomas are in the lead. The most common benign tumor is serous cystadenoma, while the most common malignant tumor is serous cystadenocarcinoma [8]. In other studies, mucinous cystadenoma and dermoid cysts are considered the most common benign ovarian tumors (11.9% and 10.32%, respectively) [3]. Although frequent histological variants of benign tumors were serous cystadenoma (59%), followed by cystic teratoma (12%) [9]. However, Hakansson F, Høgdall et al. Presented endometriotic cysts (272) and serous cystadenomas (107) as frequent benign conditions [4]. Thus, the difference in our study is that one of the exclusion criteria was suspicion of endometriosis, since endometriosis, benign disease of reproductive age, is associated with an increase in CA-125 levels [11]. In the reproductive group, the serous cyst was in the lead (38.75%), followed by follicular (23.75%), dermoid (16.25%), cystadenoma (13.75%). In the premenopausal and postmenopausal groups, there is a predominance of cystadenomas (31.6% and 29.8%, respectively), which is comparable with the data of many authors. There is a close relationship between the growth of dermoid cysts with age (19.3% and 21.0%, respectively), but the follicular type is adherent to a younger age (10.5% and 12.3%, respectively).

During the RMI study, we focused on a cut-off rate  $> 200$  - false positive in 1 case (dermoid cyst), and  $<200$  false negative which was in 2 cases (squamous cell carcinoma - 2) reproductive age group. RMI at a cut-off value  $> 200$  had a sensitivity of 75%, a specificity of 98.75%, a PPV of 85.7% and an NPV of 97.5% in distinguishing between benign and malignant ovarian tumors. ROC showed, at cut-off  $> 231.6$ , sensitivity 75%, specificity 100%, PPV 100% and NPV 97.3% (area under the ROC curve (AUC) 0.950, 95% CI: 0.88-0.98,  $P = <0.001$ ).

RMI at cut-off value  $> 200$  resulted in 5 false positive cases (fibroma, tecoluteic cyst, 2-dermoid cyst and cystoadenoma), with  $<200$  false negative cases in 6 cases (granulosa cell malignancies - 6) premenopausal age group. RMI with a cut-off value  $> 200$  had 80.6% sensitivity, 91.2% specificity, 83% PPV and 89.7% NPV in differentiating malignant and benign ovarian tumors in the premenopausal group. ROC showed that RMI at a cut-off value  $> 247.5$  in the premenopausal group had a sensitivity of 80.65%, a specificity of 100%, a PPV of 100% and an NPV of 97.9% (AUC 0.96, 95% CI: 0.89-0.99,  $P = <0.001$ ).

RMI at a threshold value of  $> 200$  was false-positive in 6 cases (serous cyst-1, cystoadenoma-5), at  $<200$ , false-negative were in 5 cases (malignant granulosa cell tumors) postmenopausal age group. RMI with a cut-off value  $> 200$  had a sensitivity of 87.1%, a specificity of 89.5%, PPV of 81.8% and NPV of 92.7% when distinguishing benign and malignant ovarian tumors in the postmenopausal group. ROC showed that RMI at cut-off value  $> 245.7$  in the postmenopausal group had 87.1% sensitivity, 100% specificity, 100% PPV and 98.6% NPV (AUC 0.960, 95% CI: 0.89-0.99,  $P = <0.001$ ). RMI at a cut-off value  $> 200$  in the three study groups had a sensitivity of 82.9%, a specificity of 93.8%, a PPV of 82.9% and an NPV of 93.8% when distinguishing between benign and malignant ovarian lesions. The ROC showed that the RMI at a cut-off value  $> 247.5$  in the three study groups had a sensitivity of 82.9%, a specificity of 100%, a PPV of 100% and an NPV of 98.1% (AUC 0.955, 95% CI: 0.92-0.97,  $P = <0.001$ ).

In another work showed that RMI with a cutoff  $> 200$  between the HP and RMI categories showed a positive correlation. Moreover, the HP malignant result gave a higher RMI. The sensitivity-specificity of the RMI was 83.33% and 94.12%, the positive predictive value and the negative predictive value were 89.29% and 90.57%, respectively [15]. The 3 methods included in the RMI score were also compared with each other (RMI, CA-125, ultrasound) to find the best diagnostic test. RMI is considered to be more effective than CA-125 for individual ultrasound, which had good sensitivity but poor specificity. According to their data, when RMI  $> 150$  was used, they had 17 false-negative (non-epithelial) and 12 false-positive cases (dermoid and endometrioid cysts). At the same time, RMI had poor sensitivity in the tumor of germ cells and genital cord stroma. Moreover, RMI had the fewest false-positive cases with a threshold value  $> 150$  than RMI  $> 200$ . [16]. Simsek H.S. et al. [13] report that RMI at cut-off  $> 168$  gives an optimal result that the analysis of the ROC curve showed a sensitivity of 74.7%, specificity of 96.2%, PPV 94%, NPV 82.6%, respectively, than the individual parameters of the ultrasound assessment and the level of CA125. Although RMIs show lower sensitivity and specificity 70.5% and 87.8%, PPV and NPV 70.5% and 87.8%, respectively, it is associated with small sample size and a significant number of benign tumors. At the same time, the relationship was significant ( $p = 0.0003$ ) between RMI and the histological type of serous tumors, except for mucinous tumors [12].

Thus, the RMI values in the groups of malignant neoplasms prevailed  $> 200$  than in the group of benign ones. RMI had a sensitivity of 82.9%, a specificity of 93.8%, a PPV of 82.9%, and an NPV of 93.8% when distinguishing between benign and malignant ovarian lesions. At the same time, RMI had a low sensitivity to tumors of germ cells and genital cord stroma, which manifested itself as a false-negative result.

### Conclusion.

In this work, we evaluated RMI 2 in the study population and found that at a cut-off value of 200, this method was able to correctly identify 96.7% of women with malignant ovarian cancer. This may be due to the very high level of CA-125. You can see that high levels of CA-125 directly and significantly affect RMI 2.

The incidence of cancer detection was significantly higher in the premenopausal and postmenopausal groups compared to the reproductive group ( $P = 0.0008$ ). The malignancy index allows one to suspect the malignancy of the ovarian formations, which corresponds to the results of HP in 26.5% of cases (malignant tumors). The correspondence of the risk of malignancy according to RMI and postoperative HP data is statistically significant. The area under the curves (AUC) ROC is 0.955 for RMI ( $P = <0.001$ ).

#### Acknowledgment

**Declaration of conflicting interests:** The authors declare that there is no conflict of interest in the present study.

**Funding:** The work was carried out within the framework of the scientific and technical program of the West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University. We would like to thank guidance for support in this study.

#### Author contribution statement:

All authors were equally involved.

#### Reference:

1. Aziz A.B., Najmi N. Is risk malignancy index a useful tool for predicting malignant ovarian masses in developing countries? // Obstet Gynecol Int 2015; (951256):1-5
2. Boujoual M., Hakimi I., Kouach J., Oukabli M., Moussaoui D.R., Dehayni M. Large twisted ovarian fibroma in menopausal women: a case report // Pan Afr Med J. 2015; 20: 322. doi:10.11604/pamj.2015.20.322.5998.
3. Dora S.K., Dandapat A.B., Pande B., Hota J.P. A prospective study to evaluate the risk malignancy index and its diagnostic implication in patients with suspected ovarian mass // J Ovarian Res. 2017; 10(1):55. doi: 10.1186/s13048-017-0351-2. [PubMed]
4. Hakansson F., Høgdall E.V.S., Nedergaard L., Lundvall L., Engelholm S.A., Pedersen A.T., Hartwell D., Høgdall C. from the Danish 'pelvic mass' ovarian cancer study. Risk of malignancy index (RMI) used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with a pelvic mass // Acta Obstet Gynecol Scand 2012; 91:496–502
5. Kroeger P.T., Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer // Curr Opin Obstet Gynecol. 2017 Feb; 29 (1): 26-34. doi: 10.1097/GCO.0000000000000340. PMID: 27898521; PMCID: PMC5201412.
6. Karimi-Zarchi M., Mojaver S.P., Rouhi M., Hekmatimoghaddam S.H., Moghaddam R.N., Yazdian-
- Anari P., Teimoori S. Diagnostic Value of the Risk of Malignancy Index (RMI) for Detection of Pelvic Malignancies Compared with Pathology // Electron Physician. 2015 Nov 20;7(7):1505-10. doi: 10.19082/1505. PMID: 26767105; PMCID: PMC4700897.
7. Mikhaleva L.M., Solomatina A.A., Argun M.Z., Khovanskaya T.N., Biryukov A.E. Morphofunctional features of the ovaries in benign small cystic tumors // Journal of Anatomy and Histopathology. 2019; 8(3): 46–52. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-3-46-52
8. Malli M., Vyas B., Gupta S., Desai H. A histological study of ovarian tumors in different age groups // Int J Med Sci Public Health 2014; 3: 338-341.
9. Mallika B., Chakravarthy V.K., Rao D.R. Histopathological study of ovarian tumours // J. Evolution Med. Dent. Sci. 2019; 8(09):551-554, DOI: 10.14260/jemds/2019/122
10. Qureshi N. et al. Histological Pattern of Ovarian Tumors in Reproductive Age Groups // Indo Am. J. P. Sci, 2017; 4(03): 587-592.
11. Rao S., Kapurubandara S., Anpalagan A. Elevated CA 125 in a case of leaking endometrioma // Case Rep Obstet Gynecol. 2018; 2018:2385048.
12. Javdekar R., Maitra N. Risk of malignancy index (RMI) in evaluation of adnexal mass. J Obstet Gynaecol India 2015;65:117-21 // The Journal of Obstetrics and Gynecology of India (March–April 2015) 65(2):117–121 DOI 10.1007/s13224-014-0609-1
13. Simsek H.S., Tokmak A., Ozgu E., Doganay M., Danisman N., Erkaya S., Gunogor T. Role of a risk of malignancy index in clinical approaches to adnexal masses // Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(18):7793-7. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.18.7793. PMID: 25292065.
14. Tingulstad S., Hagen B., Skjeldestad F.E., et al. Evaluation of risk of malignancy index based on serum CA 125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses // Br J Obstet Gynecol. 1996; 103:826 –31.
15. Terzić M. et al. Evaluation of the risk malignancy index diagnostic value in patients with adnexal masses // Vojnosanit Pregl 2011; 68(7): 589–593. DOI: 10.2298/VSP1107589T
16. Veluswamy Arun-Muthuvel, Vijayaraghavan Jaya. Pre-Operative Evaluation of Ovarian Tumors by Risk of Malignancy Index, CA125 and Ultrasound // Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15(6), 2929-2932. DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.6.2929>

#### Coresponding Author:

**Adilgereyeva Akmaral S.** – doctoral student, Department of Normal and Topographical Anatomy West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan;

**Mailing Address:** 030019 Kazakhstan, Aktobe, Maresyev st., 68.

**E-mail:** a.adilgereeva@mail.ru,

**Phone:** +77752754387

Получена: 14 августа 2021 / Принята: 15 сентября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/SN.2021.23.5.005

УДК 618.3-008.6, 618.36

## **РАННЯЯ И ПОЗДНЯЯ ПРЕЭКЛАМПСИЯ: МАТЕРИНСКИЕ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ**

**Аяулым Н. Нургалиева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7262-1768>**

**Гульнара Т. Нургалиева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2161-105X>**

**Мадина К. Кадыргазина<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6079-4146>**

**Наргиз Бакытжанкызы<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1344-8675>**

**Алма М. Жексенаева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4378-9799>**

**Аружан А. Курабай<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2420-9429>**

**Гульшат К. Манабаева<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>**

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

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Семей», студент 5 курса, 501 группы специальности «Общая Медицина», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра перинатологии им. А.А. Козбагарова, г. Семей, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение:** Преэклампсия (ПЭ) – одна из важных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, ее распространенность составляет – 4 - 6%. На сегодняшний день точный патогенез ПЭ не установлен, но ее возникновение связывают с нарушением инвазии трофобласта, незавершенной трансформацией спиральных артерий, нарушениями иммунной системы и повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции. В последнее время все больше исследователей считают, что, несмотря на схожесть диагностических критериев ПЭ, патогенез преэклампсии с ранним (до 34 недель) началом отличается от ПЭ с поздней (после 34 недель) манифестацией. Показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности при ранней преэклампсии гораздо выше, чем при поздней преэклампсии. При ранней преэклампсии чаще отмечаются морфогистологические изменения в плаценте, чем при поздней преэклампсии.

**Цель исследования:** сравнить материнские, перинатальные исходы и патоморфологические изменения в плаценте при ранней и поздней преэклампсии.

**Материалы и методы:** Дизайн исследования: поперечное ретроспективное исследование. Нами был проведен ретроспективный анализ историй родов 308 беременных с преэклампсией в КГП на ПХВ «Перинатальный центр г. Семей» и учетно-отчетной документаций КГП на ПХВ «Патологоанатомическое бюро г. Семей» с января 2017 года по ноябрь 2019 года.

Статистический анализ проводился с помощью программы «SPSS» (версия IBM SPSS Statistics 20). При сравнении количественных признаков с нормальным распределением мы использовали t – критерий Стьдента для несвязанных выборок, если распределение отличалось от нормального, мы использовали U - критерий Манна-Уитни. При сравнении относительных показателей между двумя группами, в зависимости от значения ожидаемого явления, мы использовали критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса на непрерывность и хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**Результаты:** В ходе исследования было проанализированы истории родов с преэклампсией: с ранней ПЭ (до 34 недель) – 128 (41,5%), с поздней ПЭ – 180 (58,5%). Оперативное родоразрешение при ранней преэклампсии было проведено в 69 случаях (53,9%), при поздней ПЭ в 34 (18,8%). Перинатальная смертность при ранней ПЭ составила – 4,7%, при поздней ПЭ – 1,7%. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) при ранней ПЭ составила – 1,6%, при поздней ПЭ – 0,5%. При оценке морфогистологических характеристик данных плацент при ранней ПЭ были отмечены более выраженные морфологические изменения, в виде уменьшения размера плаценты в сравнении с гестационным возрастом, выявлены хронические очаговые нарушения в плаценте (кальцинаты и петрификаты), истончение плаценты, уменьшение ее веса.

**Выводы:** наше исследование показало, что, несмотря на сходство клинико-лабораторных данных ранней и поздней преэклампсии, материнские, перинатальные исходы и патогистологическое изменения имеют статистически значимые различия. Необходимо проводить дальнейшие исследования в данном направлении, потому что разделение преэклампсии на подтипы, поможет понять лежащую в их основе патофизиологию, для дальнейшей разработки эффективной профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** преэклампсия, исходы при преэклампсии, плацента.

## Abstract

**EARLY AND LATE PREECLAMPSY:  
MATERNAL, PERINATAL OUTCOMES AND  
PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF THE PLACENTA**

**Ayaulym N. Nurgaliyeva<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7262-1768>**

**Gulnara T. Nurgaliyeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2161-105X>**

**Madina K. Kadyrgazina<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6079-4146>**

**Nargiz Bakytzhankzy<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1344-8675>**

**Alma M. Zhexenayeva<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4378-9799>**

**Aruzhan A. Kurabay<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2420-9429>**

**Gulshat K. Manabaeva<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>**

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

<sup>2</sup> NCJSC "Semey Medical University", 5th year student, group 501 of the specialty "General Medicine", Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NCJSC "Semey Medical University", Department of Perinatology named after A.A. Kozbagarov, Semey, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Preeclampsia (PE) is one of the important causes of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide, with a prevalence of 4–6%. To date, the exact pathogenesis of PE has not been established, but its occurrence is associated with impaired trophoblast invasion, incomplete transformation of the spiral arteries, impaired immune system and an increase in the level of markers of endothelial dysfunction. Recently, more and more researchers believe that, despite the similarity of the diagnostic criteria for PE, the pathogenesis of preeclampsia with early - onset (up to 34 weeks) differs from PE with late - onset (after 34 weeks). Maternal and perinatal morbidity and mortality rates are much higher in early preeclampsia than in late preeclampsia. With early preeclampsia, morphohistological changes in the placenta are more often observed than with late preeclampsia.

**Objective:** to compare maternal, perinatal outcomes and pathomorphological changes of the placenta in early –onset and late - onset preeclampsia.

**Materials and methods:** Study design: a cross-sectional retrospective study. We carried out a retrospective analysis of the birth histories of 308 pregnant women with preeclampsia at the Semey Perinatal Center and the accounting and reporting documentation of the Semey Pathological Anatomical Bureau from January 2017 to November 2019.

Statistical analysis was performed using SPSS software (version IBM SPSS Statistics 20). When comparing quantitative features with a normal distribution, we used t - Student's test for unrelated samples, if the distribution differed from normal, we used the U - Mann-Whitney test. When comparing the relative performance between the two groups, depending on the value of the expected event, we used the Pearson test ( $\chi^2$ ) with Yates's correction for continuity and Pearson's ( $\chi^2$ ). The critical level of significance p when testing statistical hypotheses was taken equal to 0.05.

**Results:** During the study birth histories with preeclampsia were analyzed: with early -onset PE (up to 34 weeks) - 128 (41.5%), with late -onset PE - 180 (58.5%). Surgical delivery for early preeclampsia was performed in 69 cases (53.9%), with late PE in 34 (18.8%). Perinatal mortality with early PE was 4.7%, with late PE - 1.7%. Placental abruption with early -onset PE was 1.6%, with late - onset PE - 0.5%. When assessing the morphohistological characteristics of these placentas in early PE, more pronounced morphological changes were noted, in the form of a decrease in the size of the placenta in comparison with gestational age, chronic focal abnormalities in the placenta (calcifications and petrification), thinning of the placenta, and a decrease in its weight were revealed.

**Conclusions:** our study showed that, despite the similarity of clinical and laboratory data for early and late preeclampsia, maternal, perinatal outcomes and pathological changes have statistically significant differences. Further research is needed in this direction, because dividing preeclampsia into subtypes will help to understand the underlying pathophysiology in order to further develop effective prevention and treatment.

**Key words:** preeclampsia, outcomes of preeclampsia, placenta.

Түйіндеңе

**ЕРТЕ ЖӘНЕ КЕШ ПРЕЭКЛАМПСИЯ:  
АНАЛЫҚ, ПЕРИНАТАЛДЫҚ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ПЛАЦЕНТАНЫҢ  
ПАТОМОРФОЛОГИЯЛЫҚ ӨЗГЕРІСТЕРІ**

**Аяулым Н. Нургалиева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7262-1768>**

**Гульнара Т. Нургалиева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2161-105X>**

**Мадина К. Кадыргазина<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6079-4146>**

**Наргиз Бакытжанкызы<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1344-8675>**

**Алма М. Жексенаева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4378-9799>**

**Аруjan А. Курабай<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2420-9429>**

**Гульшат К. Манабаева<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>**

1 «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Клиникалық департамент, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы;

2 «Семей медицина университеті» КЕАҚ, «Жалпы медицина» мамандығының 5 курс студенті, 501 тобы, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы;

3 «Семей медицина университеті» КЕАҚ, А.А. Қозбагаров атындағы перинатология кафедрасы, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Презклампсия (ПЭ) - дүние жүзінде ана мен перинаталды аурушаңдық пен өлімнің маңызды себептерінің бірі болып табылады, оның таралуы 4 - 6% құрайды. Бұлға таңда ПЭ-ның нақты патогенезі анықталмаған, оның пайда болуы трофобласт инвазиясының бұзылуымен, спиральды артериялардың толық емес трансформациясымен, иммундық жүйенің бұзылуымен және эндотелий дисфункциясы маркерлерінің деңгейінің жоғарылауымен байланысты. Соңғы уақытта көптеген зерттеушілер ПЭ диагностикалық критерийлері бірдей болғанына қарамастан, ерте (34 аптаға дейін) басталатын презклампсияның патогенезі кеш (34 аптадан кейін) басталған ПЭ-дан ерекшеленеді деп санайды. Ерте презклампсияның ана мен перинаталды аурушаңдығы мен өлім-жітім көрсеткіштері кеш презклампсияға қарағанда өлдөкайда жоғары. Ерте презклампсия кезінде плацентадағы морфогистологиялық өзгерістер кеш презклампсияға қарағанда жиі байқалады.

**Зерттеудің мақсаты:** ерте және кеш презклампсия кезіндеңігі аналық, перинаталды нәтижелер мен плацентаның патоморфологиялық өзгерістерді салыстыру.

**Материалдар мен әдістері:** Зерттеу дизайны: көлденең ретроспективті зерттеу. Біз "Семей қаласының перинаталдық орталығы" ШЖҚ КМК 308 жүкті әйелдің презклампсиямен босану тарихына ретроспективті талдау және 2017 жылғы қантардан 2019 жылғы қарашаға дейін "Семей қаласының патологоанатомиялық бюросы" ШЖҚ КМК есептік құжаттамаларын жүргіздік.

Статистикалық талдау "SPSS" бағдарламасының көмегімен жүргізілді (IBM SPSS Statistics 20 нұсқасы). Қалыпты таралумен сандық сипаттамаларды салыстыру кезінде байланыссыз үлгілер үшін t – Стьюдент тестін қолдандық, егер таралу қалыптыдан өзгеше болса, U – Манн-Уитни сынамасын қолдандық. Екі топ арасындағы салыстырмалы өнімділікіті салыстыру кезінде күтілетін оқиғаның мәніне байланысты біз Йейтстің үздіксіздік үшін түзетуі және Пирсон хи-квадраты ( $\chi^2$ ) бар Пирсон хи-квадрат сынамасын ( $\chi^2$ ) қолдандық. Статистикалық гипотезаларды тексеру кезінде маңыздылықтың критикалық деңгейі p, 0,05-ке тең қабылданды.

**Нәтижелер:** Зерттеу барысында презклампсиямен босандылық тарихы талданды. Оның ішінде – ерте ПЭ (34 аптаға дейін) – 128 (41,5%), кеш ПЭ-180 (58,5%). Ауыр дәрежедегі ерте презклампсия кезінде жедел босандыру - 69 жағдайды (53,9%), кеш ПЭ - 34 (18,8%) құрады. Ерте ПЭ кезінде ұрықтың антенатальды өлімі - 2,3%, кеш ПЭ – 0,5% құрады. Ерте ПЭ кезінде перинаталды өлім – жітім – 4,7%, кеш ПЭ - 1,7% құрады. Ерте ПЭ кезінде қалыпты орналасқан плацентаның (ҚОПУБА) мерзімінен бұрын ажырауы – 1,6%, кеш ПЭ – 0,5% құрады. Ерте ПЭ кезінде осы плаценталардың морфологиялық сипаттамаларын бағалау кезінде гестациялық жаспен салыстырғанда айқын морфологиялық өзгерістер байқалды, плацента өлшемдерінің азаюы түрінде, плацентадағы созылмалы ошақты бұзылыстар (кальцинаттар мен петрификаттар), плацентаның жұқаруы, плацента салмағының төмендеуі анықталды.

**Қорытынды:** біздің зерттеуміз ерте және кеш презклампсияның клиникалық және зертханалық мәліметтерінің ұқсастығына қарамастан, ана және перинаталды нәтижелер мен патогистологиялық өзгерістердің статистикалық маңызды айырмашылықтары бар екенин көрсетті. Осы бағытта қосымша зерттеулерді жүргізу қажет, өйткені презклампсияның кіші түрлерге білу, олардың негізінде патофизиологияны түсінуге, және де тиімді алдын-алу мен емдеуді одан әрі дамытуға көмектеседі.

**Түйінді сөздер:** презклампсия, презклампсия нәтижелері, плацента

#### **Библиографическая ссылка:**

Нургалиева А.Н., Нургалиева Г.Т., Кадыргазина М.К., Бакытжанкызы Н., Жексенаева А.М., Курабай А.А., Манабаева Г.К. Ранняя и поздняя презклампсия: материнские, перинатальные исходы и патоморфологические изменения плаценты // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 40-48. doi 10.34689/SN.2021.23.5.005

Nurgaliyeva A.N., Nurgaliyeva G.T., Kadyrgazina M.K., Bakytzhankzy N., Zheksenayeva A.M., Kurabay A.A., Manabaeva G.K. Early and late preeclampsia: maternal, perinatal outcomes and pathomorphological changes of the placenta // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 40-48. doi 10.34689/SN.2021.23.5.005

Нургалиева А.Н., Нургалиева Г.Т., Кадыргазина М.К., Бакытжанкызы Н., Жексенаева А.М., Курабай А.А., Манабаева Г.К. Ерте және кеш преклапсия: аналық, перинаталдық нәтижелері және плацентаның патоморфологиялық өзгерістері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 40-48. doi 10.34689/SN.2021.23.5.005

### Актуальность

Преэклампсия (ПЭ) – одна из важных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, ее распространенность составляет – 4 - 6% (95% ДИ 2,7-8,2) [1].

За последние десятилетия представления о патогенезе преэклампсии в мире изменились, и ее возникновение связывают с нарушением инвазии трофобласта, незавершенной трансформацией спиральных артерий, нарушениями иммунной системы и повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции [5, 12, 16, 35]. Большинство исследователей считают, что преэклампсия с ранней манифестацией (ранняя преэклампсия) имеет более тяжелое течение и сопровождается более высокой частотой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, чем поздняя, которая развивается после 34 недель беременности [17, 32, 36, 38]. Такого же мнения придерживается и Международное общество по изучению гипертонии во время беременности (ISSHP), рекомендующее считать преэклампсию, возникающую до 34 недель – ранней преэклампсией [39].

Распространенность ранней и поздней преэклампсии в разных странах варьирует: например, в Дании ранняя ПЭ встречается в 1 % случаев, поздняя – в 1,9% [24], в США – 0,4% против 2,7% [22, 23]. В Казахстане распространенность ранней ПЭ составляет 2,1%, поздней – 3,4% [30].

Учитывая многочисленные исследования, посвященные различиям патофизиологии ранней и поздней ПЭ [3, 32], некоторые авторы предполагают, что и факторы риска развития преэклампсии, в зависимости от срока, также будут различны [2, 23, 29]. Некоторые исследователи представили данные, что факторами риска ранней ПЭ являются хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), а поздней ПЭ – семейная история и преэклампсия при предыдущей беременности, сахарный диабет (СД), индекс массы тела  $\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$  [2, 15]. Другие исследователи считают, что факторами риска ранней ПЭ являются: ХАГ, СД, беременность в возрасте 35 лет и старше, а поздней преэклампсии – беременность в возрасте менее 20 лет [23].

Кроме патогенетических и патофизиологических различий, некоторые исследователи нашли и клинико-лабораторные различия ранней и поздней преэклампсии [13, 17, 25, 37]. Например, Gomathy E. et al описывают статистически значимое увеличение уровня: артериального давления (АД) [13]; креатинина, остаточного азота, мочевины и мочевой кислоты, систоло-диастолического отношения [21] при ранней преэклампсии.

Кроме этого, некоторые исследователи выявили, что при ранней преэклампсии наблюдается больше таких опасных осложнений как: почечная недостаточность, сепсис, возрастает необходимость в гистероэктомии, гемотрансфузии, а также увеличивается риск материнской смертности (МС). Уровень МС при ранней ПЭ составляет 11,2 на 100000 родов. Был отмечен и более высокий показатель материнской заболеваемости при ранней преэклампсии - 14,2 %, ОР - 1,2 (95% ДИ 1,0-1) против 12,3 % ОР - 1,0 (95% ДИ 0,9-1,0) в группе с поздней ПЭ [22].

Показатель перинатальной смертности при ранней преэклампсии был значительно выше, чем при поздней и составил 80% ( $p<0,001$ ) [31]. Коэффициент перинатальной смертности в других исследованиях составил 18,4 - 19% [9, 10], причем при ранней ПЭ - 13,8%, а при поздней - 1,4% [15]. Чаще всего неблагоприятные перинатальные исходы были связаны с сопутствующими осложнениями, такими как преждевременные роды и задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) [37].

Кроме этого, многие исследователи отмечают более серьезные патоморфологические изменения в плаценте при ранней преэклампсии, потому что поздняя форма ПЭ развивается как вторичный ответ на микрососудистые заболевания матери [8, 14, 16, 20, 28, 33]. При этом, некоторые исследователи отмечают морфологическую схожесть плаценты от пациенток с поздней преэклампсией с плацентами при нормальной беременности [16, 19, 35]. Авторы систематического обзора (СО) статей, посвященных исследованию плаценты при ПЭ, использовали строгие гистологические диагностические критерии и также выявили увеличение распространенности как ворсинчатых, так и сосудистых поражений плаценты при преэклампсии по сравнению с нормальной беременностью. Тем не менее, авторы СО отметили, что выявленные сосудистые поражения плаценты, также выявляются при нормальной беременности, ЗВУР (без преэклампсии), преждевременных родах [11].

Таким образом, во всем мире проблема патофизиологии преэклампсии, является не достаточно изученной, до сих пор не утихают споры о необходимости деления преэклампсии на раннюю и позднюю, имеет ли это деление практическое значение или только научное, имеются ли патогномоничные патоморфологические характеристики плаценты, присущие ранней и поздней преэклампсии.

**Цель исследования:** сравнить материнские, перинатальные исходы и патоморфологические изменения в плаценте при ранней и поздней преэклампсии.

**Материалы и методы:** Поперечное ретроспективное исследование. Изучаемая выборка: беременные, госпитализированные в Перинатальный центр г.Семей с января 2017 года по ноябрь 2019 года с присоединившимся осложнением – преэклампсия. Источник информации: учетная форма № 096/у (История родов), история развития новорожденного - № 086/у, протокол (карта) патологоанатомического исследования -№ 004/у.

Для определения размера выборки беременных, необходимой для проведения исследования была использована программа «OpenEpi». Генеральная совокупность составила 8220 (общее количество родов в 2016), частота развития преэклампсии – 6%. Объем выборки должен составлять 148 – 329 (для 95 - 99% достоверности).

Исследование проводилось на базе КГП на ПХВ «Перинатальный Центр города Семей» УЗ ВКО и КГП на ПХВ «Патологоанатомическое бюро г. Семей» УЗ ВКО с января 2017 года по ноябрь 2019 года.

**Критериями включения** в исследования были случаи беременности со сроком гестации от 22 до 42 полных недель, с присоединившимся осложнением преэклампсия умеренной и тяжелой степени, на основании диагностических критериев Международного общества по изучению гипертензии во время беременности (ISSHP) [6]. Умеренная преэклампсия была определена как умеренная гипертензия (sistолическое АД 140-149 мм.рт.ст. и / или диастолическое АД 90 - 99 мм.рт.ст.) с манифестиацией после 20 недель беременности, с протеинурией более 300 мг в суточной моче. Тяжелая преэклампсия – преэклампсия с тяжелой гипертензией (sistолическое АД 160 мм.рт.ст и выше, диастолическое АД 110 мм.рт.ст и выше) и/или умеренная гипертензия с симптомами, и/или биохимическими и/или гематологическими нарушениями (сильная головная боль, нарушение зрения, боль в эпигастральной области, тошнота, рвота, отек диска зрительного нерва, судорожная готовность, болезненность при пальпации печени, количество тромбоцитов ниже  $100 \times 10^6$  /л, повышение уровня печеночных ферментов).

**Критериями исключения** были случаи с неизвестным материнским, перинатальным исходом или без патогистологического исследования плаценты, беременные с гестационной гипертензией или ХАГ (без преэклампсии), многоплодные роды.

Статистический анализ проводился с помощью программы «SPSS» (версия IBM SPSS Statistics 20).

При описании нормально распределенного количественного признака мы указывали среднее значение (M) и 95% доверительный интервал (ДИ); при их сравнении мы использовали t – критерий Стьюдента для несвязанных выборок. При описании количественного признака, распределение которого отличалось от нормального, мы указывали медиану (Me) и межквартильный размах (IQR); для их сравнения использовали U - критерий Манна-Уитни.

При сравнении относительных показателей между двумя группами, определяли наименьшее значение ожидаемого явления (ОЯ). Если ОЯ находилось в интервале от 5 до 10, то для сравнения мы

использовали критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса на непрерывность; если наименьшее значение ОЯ было более 10, то для сравнения мы использовали критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

**Этика:** данное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Разрешения этического комитета не требовалось, анализ носил ретроспективный характер и основывался на анализе карт учетной документации.

### Результаты.

С января 2017 года по ноябрь 2019 года в Перинатальном центре г.Семей было родоразрешено 992 беременных с диагнозом преэклампсия умеренной и тяжелой степени. После отбора данных, согласно критериям включения в исследование вошло 308 случаев (в 238 случаях диагноз был пересмотрен с учетом диагностических критериев Международного общества по изучению гипертензии во время беременности (ISSHP), 14 случаев – перевод новорожденных после родоразрешения, 61 случай – многоплодные роды, в 371 случае патогистологическое исследование плаценты не проводилось, в связи с отсутствием показаний для исследования на основании Приказа Министра здравоохранения и социального развития РК №97 от 25.02.2015 года «Об утверждении Положения о деятельности организаций или структурных подразделений организаций здравоохранения, осуществляющих патологоанатомическую диагностику, и Правил проведения патологоанатомического вскрытия».

Преэклампсия до 34 недель развилась у 128 беременных, что составило 41,5%, после 34 недель – у 180 (58,5%). Обе группы были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,8$ ). ПЭ в анамнезе чаще наблюдалась при ранней преэклампсии, из экстрагенитальных заболеваний у беременных с ранней преэклампсией чаще наблюдалось заболевание почек, оба показателя были статистически значимыми (таблица 1).

Таблица 1.

**Клиническая характеристика исследуемой популяции.**  
(Table 1. Clinical characteristics of the study population).

Клиническая характеристика	ранняя преэклампсия n=128	поздняя преэклампсия n=180	$\chi^2$	p
возраст (Me, IQR)	28 (25 - 31)	29 (26-32)	U -3,56	0,8
индекс массы тела $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	4,7 % (6)	5% (9)	22,1	0,62
Сахарный диабет	0,8 % (1)	1,1 % (2)	12,4	0,23
Заболевание почек	7% (9)	3,3% (6)	11,3	0,031
Преэклампсия в анамнезе	4,7 % (6)	1,1% (2)	36,6	0,02

Клинико-лабораторные характеристики исследуемых групп представлены в таблице 2. Мы не нашли статистически значимых различий в клинико-лабораторных данных между двумя группами; различия в весе были ожидаемы, в связи с прямой зависимостью массы плода от срока беременности.

Наше исследование совпадает с проведенными ранее исследованиями в разных странах, что оперативное родоразрешение (35,9%) чаще встречается при ранней ПЭ ( $p=0,02$ ). Методы родоразрешения беременных с ранней и поздней преэклампсией представлены в таблице 3.

Таблица 2.

**Клинико-лабораторные характеристики беременных с ранней и поздней преэклампсией.**

(Table 2. Clinical and laboratory characteristics of pregnant women with early and late preeclampsia).

Клинические характеристики	ранняя преэклампсия n=128	поздняя преэклампсия n=180	критерий; р
Систолическое АД (мм.рт.ст) (Ме, IQR)	168 (150-210)	163 (160-200)	U -2,76; p=0,9
Диастолическое АД (мм.рт.ст) (Ме, IQR)	110 (95-130)	100 (90-120)	U -3,15; p=2,1
Протеинурия (г/л)(М, 95 % ДИ)	1,05 (0,33-5,43)	1,33 (0,33-4,25)	t -1,176; p=0,66
Масса новорожденного (г) (М, 95 % ДИ)	1680 (750 -2320)	2960 (1930-4000)	t -3,16; p=0,0023
Дополнительные симптомы преэклампсии тяжелой степени (сильная головная боль, нарушение зрения, клонус, боль в эпигастральной области и др.)	60 (46,8%)	83 (46,1%)	$\chi^2$ - 22,3; p=0,91
Лабораторные показатели			
Тромбоциты (*10 <sup>9</sup> ) (М, ДИ)	156 (90-383)	149 (101-420)	t -2,93; p=0,984
Гематокрит (%) (М, ДИ)	30 (26-34)	31 (28 – 35)	t -1,18; p=1,11
Мочевина (мкМ) (М, ДИ)	5,4 (2,65-12,3)	4,9 (3,65-11,6)	t -2,25; p=0,725
Креатинин (мкМ)(Ме, ДИ)	71,36 (59,36-102,3)	69,42 (55,26-100,68)	t -0,75; p=0,662
АЛТ (МЕ/л)(М, ДИ)	19 (5-49)	16 (9-45)	t -1,23; p=0,893
АСТ (МЕ/л)(М, ДИ)	21 (10-42)	17 (11-35)	t -1,06; p=0,814

Таблица 3.

**Методы родоразрешения в исследуемой популяции.**

(Table 3. Delivery methods in the study population).

Методы родоразрешения	ранняя преэклампсия n=128	поздняя преэклампсия n=180	$\chi^2$	р
через естественные родовые пути (в том числе индуцированные роды)	46,1% (59)	81,2% (146)	26,3	0,04
оперативное родоразрешение	53,9% (69)	18,8% (34)	13,7	0,02

В группе с ранней преэклампсией статистически значимо преобладали преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром задержки развития плода (СЗВР), антенатальная гибель плода и перинатальная смертность.

Статистически значимое увеличение асфиксии тяжелой степени при рождении в 2,5 раза, скорее всего, связано с недоношенностью. Материнские и перинатальные исходы представлены в таблице 4.

Таблица 4.

**Материнские и перинатальные исходы при преэклампсии.**

(Table 4. Maternal and perinatal outcomes with preeclampsia).

Клиническая характеристика	ранняя преэклампсия n=128	поздняя преэклампсия n=180	$\chi^2$	р
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1,6% (2)	0,5% (1)	22,7	0,036
СЗВР	4,7% (6)	1,1% (2)	13,9	<0,001
послеродовое кровотечение	1,6% (2)	1,7% (3)	18,7	1,36
поздние послеродовые осложнения	1,6% (2)	1,1% (2)	12,7	0,91
асфиксия тяжелой степени при рождении	9,3% (12)	1,1% (2)	26,7	0,012
антенатальная гибель плода	2,3% (3)	0,5% (1)	18,9	0,031
перинатальная смертность	4,7% (6)	1,7% (3)	22,1	0,018

При оценке патоморфологических характеристик данных плацент при ранней ПЭ были отмечены более выраженные морфологические изменения, в виде уменьшения размера, веса и толщины плаценты,

выявлены хронические очаговые нарушения в плаценте (кальцинаты и петрификаты). Особенности патоморфологического исследования плаценты представлены в таблице 5.

Таблица 5.

**Характеристика плаценты.**  
(Table 5. Characteristics of the placenta).

Характеристика	ранняя преэклампсия n=128	поздняя преэклампсия n=180	U (критерий Манна-Уитни)	p
вес, грамм (Ме, IQR)	302,5 (216,7-328,6)	427,3 (390-532,6)	17,6	0,026
Площадь плаценты, см <sup>2</sup> (Ме, IQR)	132 (126-152)	195 (166-272)	2,8	0,003
Толщина, сантиметры (Ме, IQR)	1,3 (0,9-2,1)	2,3 (1,9 -2,8)	9,3	0,04
наличие кальцинатов, петрификатов	78,1 % (100)	33,3% (60)	$\chi^2$ 17,6	0,01
центральное прикрепление пуповины	93,7 % (120)	83,3 % (150)	$\chi^2$ 11,1	0,07

### Обсуждение

Мы сравнили материнские, перинатальные исходы, а также патоморфологические изменения при ранней и поздней преэклампсии.

По данным нашего исследования, поздняя ПЭ тяжелой степени отмечалась больше, чем в половине случаев (58,5%), что совпадает с другими подобными исследованиями [2, 15, 29]. Было найдено только одно исследование, в котором преобладала распространенность ранней преэклампсии [27].

В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о различиях патофизиологии ранней (до 34 недель) и поздней преэклампсии [3, 32], поэтому некоторые авторы предполагают, что факторы риска развития преэклампсии также будут различны. В нашем исследовании у беременных с ранней преэклампсией чаще встречалась преэклампсия в анамнезе, чем при поздней преэклампсии, что совпадает с проведенными ранее исследованиями [2, 15], но дизайн нашего исследования не предполагает определение факторов риска развития преэклампсии.

Мы не нашли статистически значимых различий в клинико-лабораторных показателях при ранней и поздней преэклампсии, как описывали предыдущие исследователи [13, 17, 25, 37], что, возможно, связано с ограничениями дизайна нашего исследования.

Согласно данным Viswanathan M., Daniel S., при ранней преэклампсии родоразрешение через естественные родовые пути преобладало над оперативным родоразрешением в 85,5% случаев [40]. Однако в нашем исследовании, чуть больше половины беременных при ранней преэклампсии были родоразрешены оперативным путем, при поздней ПЭ родоразрешение проходило через естественные родовые пути в 81,2% случаев, что практически совпадает с другими исследованиями: родоразрешение путем операции кесарева сечения проводилось в 60 - 90% случаев при ранней ПЭ [7, 15, 26, 31].

Исследования выжидательной тактики ранней преэклампсии показали, что частота развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты возрастает в 5 раз [4, 34, 40]. В нашем исследовании ПОНРП встречалась также чаще при ранней преэклампсии, но в эту группу вошли беременные не только с выжидательной тактикой ведения преэклампсии, но и с активной тактикой, связанной с состоянием матери или плода.

В исследовании Pettit F. et al. коэффициент перинатальной смертности при ранней преэклампсии составил 8% и был значительно выше, чем при поздней преэклампсии ( $p <0,001$ ) [31]. В других исследованиях коэффициент ПС был еще выше и составил 13,8% при ранней и 1,4% при поздней преэклампсии [15]. В нашем исследовании данный коэффициент составил 4,7 % против 1,7% при поздней преэклампсии, данные различия были статистически значимыми ( $p=0,018$ ). Среди неблагоприятного перинатального исхода в нашем исследовании отмечается статистически значимое увеличение антенатальной гибели плода в 2,3% случаев при ранней преэклампсией, хотя в других исследованиях неблагоприятный перинатальный исход в большей степени был связан с преждевременными родами (респираторный дистресс-синдром тяжелой степени, бронхолегочная дисплазия, некротический язвенный колит, внутрижелудочковые кровотечения 3-4 степени) и с задержкой внутриутробного развития плода [37].

При оценке морфологических характеристик данных плацент при ранней ПЭ были отмечены более выраженные морфологические изменения, в виде уменьшения размера, веса и толщины плаценты, выявлены хронические очаговые нарушения в плаценте (кальцинаты и петрификаты), что совпадает с ранее полученными данными [17]. К сожалению, наше исследование было ретроспективным и мы не смогли в полной мере оценить гистологические и гистохимические изменения в плаценте при ранней и поздней преэклампсии, согласно заявлению Амстердамского консенсуса группы по изучению плаценты [18].

Данное исследование имеет свои сильные и слабые стороны. С точки зрения сильных сторон, это было исследование с использованием Международных стандартов диагностики и современных данных о патофизиологии преэклампсии. К другим преимуществам исследования стоит отнести то, что были оценены осложнения со стороны матери и плода, патогенетически связанные с преэклампсией тяжелой степени, согласно Международному Дельфийскому Консенсусу (с поправками 2011 года) [41]. В тоже время, наше исследование имело и ряд ограничений. Основным ограничением нашего исследования является его ретроспективный дизайн, а также ограничения, связанные с нормативно-правовыми

актами (невозможность проведения патоморфологических исследований всех плацент, в связи с отсутствием показаний у 1/3 пациенток с преэклампсией).

**Заключение.** Наше исследование показало, что, несмотря на сходство клинико-лабораторных данных ранней и поздней преэклампсии, материнские, перинатальные исходы и патогистологическое изменения имеют статистически значимые различия. Необходимо проводить дальнейшие исследования в данном направлении, потому что разделение преэклампсии на подтипы, поможет понять лежащую в их основе патофизиологию, для дальнейшей разработки эффективной профилактики и лечения.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной мере принимали участие в обзоре литературы, подборе историй болезни, проведении исследования и написании данной статьи. Нургалиева А.Н., Кадыргазина М.К., Бакытжанкызы Н., Жексенеева А.М., Курабай А.А.

Нургалиева Г.Т., Манабаева Г.К. принимали участие в разработке плана исследования, редактировании текста статьи и утверждении окончательного варианта статьи.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов не заявлен.

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

**Сведения о публикации.** Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не был частично или полностью скопирован из других источников.

#### Литература:

1. Abalos E. et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review // European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology. 2013. Vol. 170.1. P. 1–7.
2. Aksornphusitaphong A., Phupong V. Risk factors of early and late onset pre-eclampsia // J Obstet Gynaecol. 2013. Vol. 39.3. P. 627–631.
3. Alpoim P. et al. Oxidative stress markers and thrombomodulin plasma levels in women with early and late severe preeclampsia // Clinica Chimica Acta. 2018. Vol. 483. P. 234–238.
4. Broekhuijsen K. et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial // The Lancet. 2015. Vol. 385.99886. P. 2492–2501.
5. Brosens I., Pijnenborg R., Benagiano D. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis // Placenta. 2013 Vol. 34.2. P. 100–105.
6. Brown M.A. et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice // Hypertension. 2018. Vol. 72.1. P. 24–43.
7. Brownfoot F. et al. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review) // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013. Vol.8. P.1-36.
8. Dadelszen P., Magee L., Roberts J. Subclassification of Preeclampsia // Hypertension in Pregnancy. 2003. Vol. 22.2. P. 143–148.
9. Deepak A., Reena P., Anirudhan D. Fetal and maternal outcome following expectant management of severe pre-eclampsia remote from term // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2017. Vol. 6.12. P. 5420–5424.
10. Dolgushina V., Syundyukova U., Fartukina Yu. Features history, pregnancy and childbirth in early and late preeclampsia // Journal of the International Scientific School. 2015. Vol. 7. P. 90–99.
11. Falco M. et al. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2017. Vol. 50.3. P. 295–301.
12. Fisher S. Why is placentation abnormal in preeclampsia? // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015. P. 152–157.
13. Gomathy E., Akurati L., Radhika K. Early onset and late onset preeclampsia-maternal and perinatal outcomes in a Rural tertiary health center // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2018. Vol. 7.6. P. 2266–2269.
14. Herzog E. et al. Impact of early- and late-onset preeclampsia on features of placental and newborn vascular health // Placenta. 2017. Vol. 49. P. 72–79.
15. Iacobelli S., Bonsante F., Robillard P.Y. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: a cohort based study in reunion island // Journal of Reproductive Immunology. 2017. Vol. 123. P. 12–16.
16. Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia // Biology of Reproduction – 2003- Vol. 69.1. P. 1–7.
17. Khodzhaeva Z. S. et al. Clinical and pathogenetic features of early and late onset preeclampsia // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine – 2015- Vol. 7058.
18. Khong T.Y. et al. Sampling and definitions of placental lesions Amsterdam placental workshop group consensus statement // Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2016. Vol. 140.7. P. 698–713.
19. Khong Y., Brosens I. Defective deep placentation // Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2011. Vol. 25.3. P. 301–311.
20. Kleinrouweler C.E. et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2012. Vol. 119.7. P. 778–787.
21. Li X.L. et al. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension // Pregnancy Hypertension. 2016. Vol. 6.1. P. 47–52.
22. Lisonkova S. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia // Obstetrics and Gynecology – 2014- Vol. 124.4. P. 771–781.
23. Lisonkova S., Joseph. K. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with

- early- versus late-onset disease // The American Journal of Obstetrics & Gynecology – 2013- Vol. 209.6. P. 1–12.
24. Liu X. et al. Maternal preeclampsia and childhood asthma in the offspring // pediatric allergy and immunology – 2015- Vol. 26.2. P. 181–185.
25. Lo J. et al. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology – 2013- Vol. 25.2. P. 124–132.
26. Lu Ch. et al. Pregnancy induced hypertension and outcomes in early and moderate preterm infants. // Pregnancy Hypertension – 2018- Vol. 14. P. 68–71 27.
27. Madazli R. et al. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2014. Vol.290. 1. P.53–57.
28. Mol B. et al. Pre-Eclampsia // The Lancet. 2016. Vol. 387.10022. P. 999–1011.
29. Nguefack Ch. et al. Comparison of materno-fetal predictors and short-term outcomes between early and late onset pre-eclampsia in the low-income setting of Douala, Cameroon // International Federation of Gynecology and Obstetrics. 2018. Vol. 142.2. P. 228–234.
30. Nurgaliyeva G. et al. Epidemiology of pre-eclampsia in the republic of Kazakhstan: maternal and neonatal outcomes // Pregnancy Hypertension. 2020. P.1–6.
31. Pettit F. et al. Pre-Eclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum // Pregnancy Hypertension. 2015. Vol. 5.2. P.198–204.
32. Phipps E. et al. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2016. Vol. 6. P.1–12.
33. Roberts J., Escudero C. The Placenta in Preeclampsia // Pregnancy Hypertens. 2012. Vol. 2.2. P.72–83.
34. Sibai B., Barton J. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2017. Vol. 196.6. P. 215–221.
35. Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S.A. Pathogenesis of Preeclampsia // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2015. Vol. 24.2. P. 131–138.
36. Steegers E. et al. Pre-Eclampsia // Lancet. 2010. Vol. 7. P. 12 -19.
37. Stuber J. et al. Clinical differences between early- and late-onset severe preeclampsia and analysis of predictors for perinatal outcome // J. Perinat. Med. 2014. Vol. 42.5. P. 617–627.
38. Tranquilli A.L. et al. The definition of severe and early-onset preeclampsia . statements from the international society for the study of hypertension in pregnancy (ISSHP) // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2013. Vol. 3.1. P. 44–47.
39. Tranquilli A.L. et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP // Pregnancy Hypertension. 2014. Vol. 4.2. P. 97–104.
40. Viswanathan M., Suja D. The study of maternal outcome of early onset severe preeclampsia with expectant management // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2014. Vol. 3.1. P. 92–97.
41. Woelkers D. et al. The revised 2013 ACOG definitions of hypertensive disorders of pregnancy significantly increase the diagnostic prevalence of preeclampsia // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2015. Vol. 5.1. P. 38–40.

**Контактная информация:**

**Нургалиева Гульнара Турсунгазыевна** - Директор Департамента клиники НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

**E-mail:** gulnarasemey@mail.ru

**Тел.:** +87772120005

Получена: 12 сентября 2021 / Принята: 05 октября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

**DOI 10.34689/SN.2021.23.5.006**

**УДК 618.3-618.15-007.21**

## **РЕЗЕРВЫ СНИЖЕНИЯ РАННЕЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОНФИДЕНЦИАЛЬНОГО АУДИТА**

**Тамара К. Чувакова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>**

**Бектурган Т. Карин<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>**

**Куляш К. Джаксалыкова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>**

**Сауле М. Жумамбаева<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9298-005>**

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра неонатологии,  
г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра семейной медицины №2,  
г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра детских болезней с курсами аллергологии,  
гематологии и эндокринологии, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение:** одним из интегральных показателей уровня всей медицинской помощи населению является качество оказания медицинской помощи новорожденному и идентификация причин неонатальных потерь, что способствует выявлению резервов по их снижению.

**Цель исследования:** установить причины ранней неонатальной смертности в Республике Казахстан (РК) и выявить резервы улучшения качества неонатальной помощи.

**Материалы и методы:** проведен анализ структуры причин смертности новорожденных в раннем неонатальном периоде в Республике Казахстан в зависимости от их массы тела при рождении с использованием статистических показателей базы данных по медицинской статистике (2019). Кроме того, в статье использованы результаты исследований по регионализации перинатальной помощи в РК, проведенных нами совместно с ЮНФПА, а также данных по конфиденциальному аудиту смертности новорожденных при поддержке Министерства Здравоохранения РК.

**Результаты:** на основании анализа причин ранних неонатальных потерь установлено, что лидирующее положение занимают заболевания, развивающиеся преимущественно у недоношенных и незрелых к сроку гестации детей (59%) с массой тела при рождении ≤1500г. Анализ результативности регионализации перинатальной помощи в Республике Казахстан и конфиденциальный аудит медицинской документации указанного контингента новорожденных, умерших в перинатальных центрах РК, выявил наличие реальных резервов для снижения их потерь путем строгого соблюдения регионализации перинатальной помощи и совершенствования методов специализированной помощи недоношенным и маловесным к сроку гестации новорожденным на всех уровнях перинатальной помощи.

**Выводы:** В стране имеются достаточные резервы снижения неонатальных потерь путем совершенствования практики ухода за доношенными и специализированной помощи недоношенным и маловесным к сроку гестации новорожденным. Выполнение Европейских рекомендаций 2019 года по стабилизации недоношенных новорожденных с РДС обеспечит снижение их смертности, по крайней мере, на 30% и предупредит реализацию многих критических состояний, осложняющих течение основного заболевания.

**Ключевые слова:** ранняя неонатальная смертность, недоношенные новорожденные, регионализация перинатальной помощи, конфиденциальный аудит.

### Abstract

## **RESERVES FOR REDUCING EARLY NEONATAL MORTALITY IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

**Tamara K. Chuvakova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>**

**Bekturgan T. Karin<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>**

**Kulyash K. Dzhaksalykova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>**

**Saule M. Zhumambayeva<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9298-005>**

<sup>1</sup> NJSC “Medical University Astana”, Department of Neonatology, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NJSC “Medical University Astana” Department of Family Medicine No.2, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NJSC "Medical University Astana", Department of children diseases with course of allergology hematology and endocrinology, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

**Background:** one of the integral indicators of the all medical care level among general population is the quality of newborn care and the identification of the causes of neonatal losses, which contributes to the identification of reserves for their reduction.

**Purpose of the study:** to establish the causes of early neonatal mortality in the Republic of Kazakhstan and to identify the reserves for improving the quality of neonatal care.

**Material and methods:** The analysis of the structure of the newborn death causes in the early neonatal period in the Republic of Kazakhstan and depending on their body weight at birth was carried out using statistical indicators of medical information database of Republic of Kazakhstan (2019). In addition, the article uses research results about perinatal care regionalization in the Republic of Kazakhstan, conducted jointly with UNFPA and on confidential audit of newborn mortality with the support of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan.

**Results:** based on the analysis of causes of early neonatal losses, it was found that the leading position belongs to diseases of premature and immature children by gestational age (59%) with a birth weight  $\leq 1500$  g. Analysis of the effectiveness of regionalization of perinatal care in the Republic of Kazakhstan and a confidential audit of medical documentation of the specified contingent of newborns who died in perinatal centers of the Republic of Kazakhstan revealed the presence of real reserves for reducing their losses by strictly observing the regionalization of perinatal care and improving methods of specialized care for premature and low birth weight newborns by gestational age for all levels of perinatal care.

**Conclusions:** the country has enough reserves for reducing neonatal losses by improving the practice of caring for full-term and specialized care for premature and low birth-weight infants. Implementation of the 2019 European recommendations on stabilization of premature infants with RDS will reduce their mortality by at least 30% and prevent the implementation of many critical conditions that complicate the course of underlying diseases.

**Key words:** early neonatal mortality, premature newborns, regionalization of perinatal care, confidential audit.

#### Түйінде

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ЕРТЕ НЕОНАТАЛДЫҚ ӘЛІМ-ЖІТІМДІ ТӨМЕНДЕТУ РЕЗЕРВТЕРИ

**Тамара К. Чувакова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>

**Бектұрған Т. Карин<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>

**Күләш К. Джаксылыкова<sup>2</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>

**Сауле М. Жұмамбаева<sup>3</sup>,** <http://orcid.org/0000-0002-9298-005>

<sup>1</sup> "Астана медицина университеті" КЕАҚ, Неонатология кафедрасы, Нұрсұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> "Астана медицина университеті" КЕАҚ, № 2 отбасылық медицина кафедрасы, Нұрсұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> "Астана медицина университеті" КЕАҚ, Аллергология, гематология және эндокринология курсы бар балалар аурулары кафедрасы, Нұрсұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

**Әзектілігі:** тұрғындарға көрсетілетін медициналық көмектің барлық деңгейінің интегралды көрсеткіштерінің бірі жаңа туған нәрестеге көрсетілетін медициналық көмектің сапасы мен неонатальды шығынның себептерін анықтау, және олардың төмендеген резервтерін анықтауда ықпал етеді.

**Зерттеу мақсаты:** Қазақстан Республикасында ерте неонаталды әлім себептерін анықтау және неонаталды көмек сапасын жақсарту резервтарын анықтау.

**Әдістері:** ҚР медициналық ақпарат статистикалық көрсеткіштерін қолдана отырып нәрестелердің туғандағы салмақ өлшеміне қарай, Қазақстан Республикасында ерте неонаталды көзенде нәрестелер әлімінің себептеріне сараптау жүргізілді. Сонымен қатар, мақалада біз ЮНФПА-мен бірлесіп жүргізген Қазақстан Республикасындағы перинаталдық көмекті аймақтандыру бойынша зерттеулердің және ҚР Денсаулық сақтау министрлігінің қолдауымен жаңа туған нәрестелер әлімінде жүргізген конфиденциалды аудит нәтижелері қолданылды.

**Нәтижелер:** Ерте неонатальды жогалту себептерін талдау негізінде, жетекші орынға туғандағы дene салмағы  $\leq 1500$  г болатын мерзімінен бұрын және жетілмей туған балаларда (59%) дамитын аурулар ие болып табылады. Қазақстан Республикасындағы перинаталдық көмекті аймақтандырудың тиімділігін бағалауда және ҚР перинаталды орталықтарында өлген нәрестелердің медициналық құжаттарына конфиденциалды аудит өткізу нәтижелері, перинаталдық көмекті аймақтандыру және перинаталдық көмектің барлық деңгейлері үшін гестациялық жасына қарай мерзімінен бұрын туған және салмағы аз туылған нәрестелерге мамандандырылған көмек көрсету әдістерін жетілдіру арқылы нәрестелер шығындарын төмендеген үшін нақты резервтердің бар екендігін анықтады.

**Көрьінізді:** мемлекеттік міністерлік жетекшілік туған нәрестелер күтімін, мерзімінен бұрын туған және салмағы аз туылған нәрестелерге мамандандырылған көмек көрсету әдістерін жетілдіру арқылы нәрестелер әлімін азайтуға нақты резервтер бар. РДС-пен туған шала туылған нәрестелердің жағдайын тұрақтандыру бойынша 2019 жылғы

Еуропалық көлісілген ұсыныстарды орындау арқылы, олардың өлімін кем дегенде 30%-ға тәмендетуге және негізгі аурудың ағымын қыындататын көптеген маңызды жағдайлардың алдын алуға болады.

**Түйінді сөздер:** ерте неонаталды өлім, шала туған нәрестелер, перинаталдық көмекті аймақтандыру, конфиденциалды аудит.

#### Библиографическая ссылка:

Чувакова Т.К., Карин Б.Т., Джаксалькова К.К., Жумамбаева С.М. Резервы снижения ранней неонатальной смертности в Республике Казахстан по результатам конфиденциального аудита // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 49-57. doi 10.34689/SN.2021.23.5.006

Chuvakova T.K., Karin B.T., Dzhaksalykova K.K., Zhumambayeva S.M. Reserves for reducing early neonatal mortality in the Republic of Kazakhstan // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 49-57. doi 10.34689/SN.2021.23.5.006

Чувакова Т.К., Карин Б.Т., Джаксалькова К.К., Жумамбаева С.М. Қазақстан Республикасында ерте неонаталдық өлім-жітімді тәмендету резервтері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 49-57. doi 10.34689/SN.2021.23.5.006

#### Введение

В структуре младенческой смертности недоношенность является одной из ведущих причин потерь. Каждый год примерно 2,5 миллиона недоношенных детей умирают во всем мире. Несмотря на то, что неонатальный период составляет короткий промежуток времени, 60%-70% младенческих потерь происходит именно в первые 28 дней жизни. Согласно данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан в 2019 году, в младенческом периоде умерло 2000 детей, из них 60% в неонатальном периоде [1].

В структуре неонатальной смертности в зависимости от массы тела, 54% потерь происходят за счет недоношенных с массой тела 1500 г и меньше. Хотя, недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г в популяции новорожденных детей составляет всего 1%, и основная доля потерь в этой весовой категории происходит в раннем неонатальном периоде, то есть в первые 7 суток жизни.

Выживаемость среди недоношенных детей прямо пропорциональна сроку гестации и массе тела на момент рождения, - чем меньше срок гестации и масса тела, тем меньше вероятность выживания. Но в развитых странах выживаемость в весовой категории менее 1000 г составляет от 80% до 90%. В Республике Казахстан в данной весовой категории выживаемость составляет 50% [1]. Необходимо отметить, что, несмотря на низкую выживаемость среди глубоко недоношенных новорожденных, в целом за период независимости Республика Казахстан добилась значительных успехов в снижении младенческой смертности и уровень младенческой смертности является самым низким среди Центрально-азиатских республик [24].

Официальная статистика не позволяет полностью выяснить причины низкой выживаемости среди недоношенных, только констатируя нозологическую структуру смертности. В структуре ранней неонатальной смертности, более 1/3 потерь происходит за счет респираторного дистресс синдрома, обусловленного

незрелостью органов дыхания недоношенного ребенка [1]. Перинатальные центры обеспечены аппаратами искусственной вентиляции легких, препаратами экзогенного сурфактанта и другими лечебно-диагностическими оборудованием, лекарственными средствами для выхаживания недоношенных детей. Однако, несмотря на относительно удовлетворительное обеспечение и оснащение отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных, выживаемость в этой весовой категории остается низкой по сравнению с более развитыми странами. В связи с этим возникает вопрос, существуют ли механизмы управления или инструменты выяснения причин высокой неонатальной смертности и низкой выживаемости среди недоношенных детей в развивающихся странах. Одним из таких инструментов улучшения качества оказываемой медицинской помощи матерям и детям является конфиденциальный аудит смертности, который был впервые проведен в Великобритании в начале прошлого века для выяснения истинных причин высокой материнской смертности. Было доказано, что конфиденциальный аудит позволяет улучшить качество оказываемой медицинской помощи и снизить смертность на 30% в странах с низким и средним уровнем дохода [24].

В исследовании, которое проводилось в Нидерландах, в результате проведения конфиденциального аудита в течение трех лет (2010-2012 гг), отмечалось статистически значимое снижение частоты субоптимальной помощи третьего уровня и снижение неонатальной смертности [7].

Учитывая вышеизложенное, наше исследование несет колоссальную практическую значимость, позволяет увидеть медицинские ошибки, и улучшить качество оказания медицинской помощи.

**Целью** данного исследования явилось выявление истинных причин ранней неонатальной смертности в Республике Казахстан (РК) с помощью конфиденциального аудита, выявление резервов улучшения качества ухода и медицинской помощи

недоношенным новорожденным с гестационным возрастом (ГВ) ≤33 недели и массой тела ≤1500 г, а также разработку рекомендаций по снижению их заболеваемости и смертности.

**Методы:** нами проведено описательное обсервационное исследование, в ходе которого осуществлен анализ структуры причин смертности новорожденных в раннем неонатальном периоде в Республике Казахстан в зависимости от их массы тела при рождении с учетом статистических показателей базы данных по медицинской статистике за 2019 год. При поддержке Министерства Здравоохранения РК в ходе конфиденциального аудита проведена экспертная оценка медицинской документации по анте-, интра- и постнеонатальному уходу и помощи 100 беременным женщинам и их 100 новорожденным детям, умершим в раннем неонатальном периоде (0-168 часов от момента рождения) в 8-ми перинатальных центрах РК.

Суть конфиденциального аудита заключается в независимой экспертизе:

1) **анонимизированной** медицинской документации случая перинатальной потери

2) **вербальной аутопсии** (опросе) родственников и медицинских работников, участвовавших в выхаживании пациента.

В последующем, в результате совместного обсуждения результатов экспертизы с заинтересованными лицами, улучшается понимание причин допущенных дефектов и упущений, формируется клиническое мышление, оттачиваются знания и навыки ведения тяжелых недоношенных, глубоко незрелых детей. Еще одним преимуществом данного метода является **отказ от поисков виновного**, и концентрация внимания на глубинных причинах перинатальных потерь, которые официально нигде не публикуются.

Существует достаточное количество вмешательств, основанных на доказательной медицине, позволяющих

снизить смертность и заболеваемость среди глубоко незрелых недоношенных. К примеру, антенатальная стероидная профилактика снижает смертность на 30%, частоту респираторного дистресс синдрома на 40%, внутрижелудочковое кровоизлияние на 30% и т.д. [6,10,19,21].

С помощью конфиденциального аудита нами были проанализированы качество выполнения этих вмешательств в 100 случаях ранней неонатальной смертности в весовой категории 1500 г и менее, которые были сгруппированы по следующим направлениям:

- Антенатальный уход;
- Стабилизация недоношенного ребенка;
- Респираторная поддержка;
- Заместительная терапия препаратом сурфактанта;
- Поддержание гемодинамики;
- Поддержание водно-электролитного баланса;
- Нутритивная поддержка;
- Антибактериальная терапия.

По результатам экспертизы каждого случая, во время совместного обсуждения определялся уровень субоптимальной помощи, то есть насколько оказанная помощь повлияла на конечный исход:

- 1 уровень субоптимальной помощи – другое лечение или подход **не повлияли бы** на конечный исход;

- 2 уровень субоптимальной помощи – другое лечение или подход, **возможно повлияли бы** на конечный исход;

- 3 уровень субоптимальной помощи – другое лечение или подход **с высокой вероятностью повлияли бы** на конечный исход.

Учитывая вышеизложенные виды субоптимальной помощи, экспертами вторые и третьи уровни были распределены следующим образом (Таблица 1):

Таблица 1.

#### Субоптимальная помощь 2-го и 3-го уровней.

(Table 1. Suboptimal care of second and third degree).

Субоптимальная помощь 2-го уровня	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не все элементы стабилизации недоношенного ребенка в родильном зале проводятся и мониторируются в полном объеме:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• антенатальная стероидная профилактика</li> <li>• антибактериальная профилактика</li> <li>• время пережатия пуповины</li> <li>• уровень подаваемого кислорода</li> <li>• мониторинг за уровнем сатурации, частота сердцебиений</li> <li>• использование пластикового мешка</li> <li>• Т-системы, СРАР и т.д.</li> </ul> </li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Либеральное использование инфузционной терапии, при расчете объема инфузии не берется во внимание срок гестации, масса тела при рождении и т.д.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нерациональная антибактериальная терапия:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• использование антибиотиков при отсутствии показаний</li> <li>• использование антибиотиков цефалоспоринового ряда при отсутствии результатов бактериологических исследований</li> <li>• отсутствие в стационаре «простых» антибиотиков и т.д.</li> </ul> </li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нерациональная нутритивная поддержка</li> </ul>	

Продолжение таблицы 1.

<b>Субоптимальная помощь 3-го уровня</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• диагностика гемодинамически значимого открытого артериального протока</li> <li>• направлений шунтирования крови</li> <li>• Несвоевременная, запоздалая коррекция доз инотропов/вазопрессоров</li> <li>• Несвоевременная коррекция грубых электролитных нарушений: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипонатриемия</li> <li>• Гипернатриемия</li> <li>• Гиперкалиемия и т.д.</li> </ul> </li> <li>• Несвоевременная диагностика причин и устранение респираторных нарушений</li> <li>• Отсутствие некоторых лекарственных препаратов: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Добутамин</li> <li>• Норадреналин</li> <li>• Кофеин цитрат</li> <li>• Глюконат кальция</li> <li>• NaCl 3%</li> </ul> </li> </ul>	

Проведение конфиденциального аудита подразумевает анкетирование или вербальную аутопсию родителей, перенесших перинатальную потерю для выяснения возможных причин, приведших к нежелательному исходу. Анкета была разработана и адаптирована международными экспертами UNICEF. Перед проведением конфиденциального аудита, центральным комитетом был разработан список вопросов анонимного анкетирования медицинских работников. Целью опроса было выяснение наличия необходимых лечебно-диагностических возможностей, а также выявление существующих резервов оказания качественной медицинской помощи.

#### Результаты:

##### Антенаатальный уход.

Результаты нашей экспертной оценки медицинской документации умерших недоношенных новорожденных с массой тела при рождении  $\leq 1500\text{g}$  показали, что в 40% случаев был проведен **не полный** курс АСП вследствие несвоевременного выявления беременных с угрозой преждевременных родов и их поздней госпитализации в родовспомогательный стационар 3-го уровня. Так, у 13 (13%) беременных с угрозой преждевременных родов АСП **не проводилась** и у 47 (47%) - сведения о проведении АСП отсутствовали. Таким образом, можно полагать, что у медицинских работников экспертируемых перинатальных центров отсутствует понимание/осознание цели проведения антенаатальной стероидной профилактики, являющейся важным резервом в повышении выживаемости недоношенных детей.

##### Стабилизация недоношенного ребенка и последующий уход.

Результаты проведенной нами экспертной оценки медицинской документации показали, что в 66% случаев отсутствовали данные о применении теплосберегающего полизиэтиленового мешка и записей о температуре воздуха в родильном зале и в операционной в случаях кесарева сечения, в 70% – о проведении СРАР. Результаты вербальной аутопсии медицинских работников показали, что аппараты ИВЛ с Т-коннекторами в родильных залах большинства перинатальных центров отсутствуют (80%). Следовательно, с момента рождения не обеспечивается безопасная стабилизация состояния недоношенного новорожденного, создаются условия, повышающие потребность в проведении механической вентиляции и

риска последующего развития бронхолегочной дисплазии. К сожалению, в экспертизуемой медицинской документации сведения по использованию сурфактанта, показания к проведению эндотрахеальной интубации, а также о концентрации используемого кислорода отсутствовали соответственно в 46%, 7% и 18% случаев.

##### Респираторная поддержка.

Экспертная оценка медицинской документации умерших недоношенных новорожденных выявила в 20% случаев недостаточные знания медицинских работников о приоритетных параметрах ИВЛ, что в таком же проценте сочеталось с недостаточным опытом по регулированию параметров высокочастотной (ВЧ) ИВЛ. Недостаточные навыки по интерпретации кислотно-основного состава (КОС) крови, выявленные в 60% случаев, обусловили несвоевременное устранение алкалоза в 15% случаев и несвоевременную смену параметров ИВЛ (15%), в 5% — гиперкапния не оценивалась как патология и в таком же проценте случаев оксигенотерапия не сопровождалась контролем сатурации. У 10% детей ИВЛ проводилась без контроля КОС из-за отсутствия реагентов, в 10% не проводилась своевременная коррекция метаболического ацидоза.

##### Поддержание гемодинамики.

##### Результаты экспертизы:

- 92% случаев инотропные препараты и вазопрессоры использовались без показаний, интервал между коррекциями доз вазопрессоров/инотропов очень большой (в среднем 2-4 часа), что свидетельствует об отсутствии мониторинга.

- 89% случаев не проводилась диагностика на наличие открытого артериального протока в первые 48 часов.

- 73% имело место необоснованное использование нагрузочной пробы.

- 65% случаев были показания к использованию добутамина, который не использовался, либо из-за отсутствия препарата в отделении или из-за незнания врачей.

- 67% случаев при наличии показаний не проводилось ЭхоКГ.

- 53% случаев скорость диуреза не измерялась, либо использовалась не правильная единица измерения.

Таким образом, имеет место низкая осведомленность о признаках гемодинамических нарушений, особенностях

кровообращения недоношенных детей, а также отсутствие глубоких знаний о показаниях к использованию инотропов/вазопрессоров, коррекции их доз и понимании нагрузочной пробы.

#### Поддержание водно-электролитного баланса.

#### Результаты экспертизы:

- В 90% случаев в медицинской документации не указывается установленная влажность кувеза.

- В 80% – объем инфузационной терапии подбирался

**Рисунок 1. Примеры электролитных нарушений, которые не корригировались (отрывки из дневника).**

(Figure 1. Examples of electrolyte disorders that were not corrected (excerpts from the diary).)

КЦС 15.02.19ж 13:00 мин pH-7,287?; pCO<sub>2</sub> -55,6 ?mmHg pO<sub>2</sub> – 53,3 ? mmHg ctHb -134 g/dl; K+ 4,7 mmol/L Na+ 156 mmol/L Ca<sup>2+</sup> 1,16 mmol/L; Cl– 112 mmol/L; cGlu -5,7 mmol/L; cLac -2,8 mmol/L cBase(Ecf),c -0,1 ? mmol/L; c HCO<sub>3</sub>(P,st)-23,6? mmol/L

Декомпенсирленген аралас ацидоз. . Динамика КЦС қадағалау.

Оала, жеттимеген, дәрреттергі карау кезінде болған жок.

КЦС 14.03.20ж pH-7,222; pCO<sub>2</sub> -71,3 mmHg pO<sub>2</sub> – 39,5 mmHg ctHb -218 g/dl; K+ 11,0 mmol/L Na+ 114 mmol/L; Ca<sup>2+</sup> 1.72 mmol/L; Cl– 95 mmol/L; cGlu -4,8mmol/L; cLac -1,6 mmol/L cBase(Ecf),c --1,3 mmol/L; c HCO<sub>3</sub>(P,st),c -21,2 mmol/L

Динамика КЦС бақылау

Очевидно, имеет место либеральный подбор объема инфузционной терапии с недостаточным мониторингом уровня электролитных изменений, что свидетельствует о недостаточном уровне осведомленности врачей о важности поддержания водно-электролитного баланса.

#### Нутритивная поддержка. Результаты экспертизы:

- В 77% случаев жировые эмульсии не были назначены в первые трое суток жизни (Рис.2)

- В 73% случаев контроль за уровнем сахара крови проводился не регулярно.

- В 71% случаев отсутствовал расчет утилизации глюкозы и калорий при проведении парентерального питания.

шаблонно, без учета динамики массы тела, скорости диуреза, уровня натрия в крови, влажности в кувезе.

- В 60% – отмечались электролитные нарушения, которые не рассматривались как нарушения и соответственно не корректировались (Рис.1).

- В 21% – отсутствовал расчет инфузционной терапии.

- В 4 случаях в стационаре отсутствовали необходимые препараты для коррекции электролитных нарушений (кальций глюконат, NaCl 3%)

**Рисунок 2. Пример неадекватного парентерального питания и не рациональной антибактериальной терапии.**

(Figure 2. An example of inadequate parenteral nutrition and irrational antibacterial therapy.)

Пациент	№	Госпитализация			Перевод в ОАРИТ			Группа крови						
МАЛЬЧИК (3 дн.)	00000234	15.02.2020 10:57			20.03.2020 07:00			B(II) Третья Rh(+) Положительный						
Время	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Пульс	144	140	136	137	133	136	138	133	130	130	130	136	138	142
АД верх.		51			62			48		58			65	
АД нижн.		21			20			26		37			22	
Температура	37,1	37,1	37,1	37	37	37,1	37,1	37	37,1	37	37	37,1	37,2	37,1
ЧД	48	54	55	54	52	50	52	50	54	52	52	54	54	52
SpO <sub>2</sub>	94	92	92	93	94	95	94	94	94	94	94	94	95	94
Назначения														
Амри-К Раствор 10 мг/мл (0,05мг, Внутривенно)			=>											
Цефтаксим Порошок 1 г (47г, Внутривенно)					=>									
Гентамицина сульфат Раствор 4 % (0,1мл, Внутривенно)					=> 0,1									
Глюкоза Раствор 10 % (92мл, Внутривенно(капельно)) + Глюкоза Раствор 40 % (4мг) + Аминовен Инфант Раствор 10 % (25мл)	=> 4,88	=> 4,88	=> 4,88	=> 4,88	=> 4,88	=> 4,88	=> 4,88	=> 4,88	=> 4,88	=> 4,88	=> 4,88	=> 4,88	=> 4,88	

#### Антибактериальная терапия. Результаты экспертизы:

- В 100% случаев проведения антибиотикотерапии в медицинской документации отсутствовали результаты бактериологических исследований.

- Несмотря на то, что 40% детей были извлечены путем плановой операции кесарева сечения по поводу

презклампсии у матери, все эти дети получили эмпирическую антибактериальную терапию.

- 40% детей на первой неделе жизни успели получить цефалоспорины второго и третьего поколения (Рис.2).

- 10% детей на первой неделе жизни успели получить меронем и ванкомицин.

- В 1 случае, ребенок получил защищенный пенициллин

Таким образом, имеет место нерациональная антибактериальная терапия как результат несовершенства работы бактериологических лабораторий и/или отсутствия связи с бактериологическими лабораториями.

**Верbalная аутопсия. Результат верbalной аутопсии родителей, испытавших перинатальную потерю.**

В опросе приняли участие 20 женщин, из которых 16 (80%) были не удовлетворены качеством оказанной медицинской помощи на уровне стационара. Женщины указали возможные причины потери:

- отсутствие качественного наблюдения перед и во время родов 5 (30%),
- поздняя госпитализация 3 (20%),
- неправильная тактика родоразрешения 3 (20%),
- отсутствие должного наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) 2 (10%),
- перегруженность отделения 2(10%),
- дефицит среднего медицинского персонала 2 (10%).

Кроме того, 5 (25%) женщин, участвовавших в опросе, указали на то, что они подвергались домашнему насилию (физическому и психологическому) со стороны близких родственников во время беременности или перед поступлением в стационар. 17 (85%) опрошенных во время беременности не принимали фолиевую кислоту.

**Результат верbalной аутопсии медицинских работников, участвовавших в выхаживании ребенка.**

Центральным комитетом было получено 19 заполненных анкет, из которых 12 (63%) были заполнены врачами неонатологами, 4 (21%) – заведующими отделениями, 1(5%) – старшей медсестрой и 2 (10%) – средним медицинским персоналом.

Все опрошенные отмечали наличие и бесперебойное обеспечение необходимых лечебно-диагностических оборудований, лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Однако отмечены и недостатки в работе:

- отсутствие централизованной подачи кислорода (5),
- отсутствие централизованной подачи сжатого медицинского воздуха (5),
- недостаток кислородных точек (3),
- недостаток электрических точек на одно реанимационное место (2).

В процессе экспертизы было показано, что в 70% случаев смерть недоношенных новорожденных с МТР  $\leq 1500$  г была условно предотвратимой, так как другое лечение **могло** изменить конечный результат (2 уровень субоптимальной помощи) и в 30% – смерть была предотвратима, т.к. другое лечение **должно было** изменить конечный результат (3 уровень субоптимальной помощи).

#### Обсуждение результатов:

Согласно Кохрейновской библиотеке [21], антенатальная стероидная профилактика (АСП) позволяет снизить риск развития РДС на 40%,

смертность на 30% среди недоношенных детей, а также риск развития бронхолегочной дисплазии, некротического энтероколита и других жизнеугрожающих состояний.

Несвоевременное выявление беременных с угрозой преждевременных родов (20%) и их поздняя госпитализация в родовспомогательный стационар 3-го уровня свидетельствуют об отсутствии должного **наблюдения** в антенатальном периоде, что увеличивает риск тяжелой заболеваемости и смертности среди новорожденных, и подтверждается результатами исследования Diguist C. и соавторов [4].

К элементам стабилизации недоношенного ребенка в родильном зале относятся отсроченное пережатие пуповины, соблюдение тепловой цепочки (оптимальная температура в родильном зале, прием ребенка в полиэтиленовый мешок), ранний СРАР, применение препарата сурфактанта, мониторинг за уровнем сатурации, сердцебиением, регулирование концентрации кислорода [2,9,13,14].

Полученные нами результаты позволяют полагать, что в перинатальных центрах не во всех случаях оказания медицинской помощи соблюдаются Европейские рекомендации по использованию сурфактанта, показаниям к интубации, а также по стартовым показателям  $\text{FiO}_2$  в зависимости от гестационного возраста (ГВ) пациента: 0,30 для новорожденных с ГВ  $<28$  недель, 0,21- 0,30 — с ГВ 28-31 недели и 0,21 — с ГВ 32 недели и более, с последующим регулированием в сторону увеличения или снижения на основании данных пульсоксиметрии. Кроме того, не соблюдаются рекомендации по целевому уровню сатурации у недоношенных новорожденных (65%).

Оптимальная респираторная поддержка является одним из важных моментов неонатальной интенсивной терапии, благодаря которой не только снижается смертность, но и оказывается влияние на дальнейшее качество жизни ребенка [3,12,22].

Другим важным принципом интенсивной терапии является поддержание гемодинамики, что подразумевает своевременную диагностику нарушений кровообращения и соответствующую терапию вазопрессорами и инотропными средствами [5,8]. Косвенными признаками нарушения гемодинамики являются снижение скорости диуреза менее 1 мл/кг/час, симптом белого пятна  $>3$  сек., тахикардия/брадикардия, артериальная гипотензия, повышение уровня лактата или нарастание метаболического ацидоза, разница центральной и периферической температуры. Вышеперечисленные признаки указывают на нарушение гемодинамики, но не уточняют, на каком уровне происходят эти нарушения. Поэтому, применение ЭхоКГ позволяет уточнить, на каком уровне происходит нарушение кровообращения: сердца, сосудов или же в объеме крови. Это особенно важно среди недоношенных детей, у которых имеет место высокая распространенность фетального кровообращения в виде открытого артериального протока (ОАП). Своевременное устранение ОАП позволяет снизить частоту внутрижелудочкового кровоизлияния,

некротического артериального протока, бронхолегочной дисплазии и других осложнений [20,25].

У крайне маловесных детей потеря жидкости через кожу изначально очень высока. Вода и ионы натрия перемещаются из интерстициального во внутрисосудистое пространство, стараясь поддержать водный баланс. Как правило, объем жидкости назначают из расчета 70–80 мл/кг/сутки (при влажности в кувезе 70%-80%), а дальнейшие изменения проводятся индивидуально в зависимости от баланса жидкости, изменения веса, электролитов в сыворотке, скорости диуреза. Своевременное выявление электролитных нарушений и их адекватное устранение очень важно, так как иначе эти нарушения могут привести к летальному исходу или к грубым неврологическим последствиям [11,15-17].

Парентеральное питание следует начинать немедленно у недоношенных с экстремально низкой массой тела, так как энтеральное питание изначально ограничено в силу их чрезвычайной незрелости. Недоношенный ребенок должен с момента рождения получить все основные макро- и микронутриенты для восполнения основного обмена, для роста и развития. Раннее начало введения более высоких уровней аминокислот парентерально приводит к меньшей потере постнатального роста и увеличению положительного азотистого баланса.

Материнское молоко является предпочтительным в начале энтерального кормления. Для стабильных детей небольшое количество (0,5-1 мл/кг/час) грудного молока может быть достаточным на ранней стадии. Нет данных о повышении количества случаев некротизирующего энтероколита у стабильных детей с очень низкой массой тела при быстром увеличении энтерального питания до 30 мл/кг/день [16,17].

Согласно Европейскому консенсусу по ведению недоношенных с РДС (2019г), целесообразно не использовать антибиотики у недоношенных детей с РДС с низким риском, например, после рождения путем операции кесарева сечения в плановом порядке. Если необходим скрининг для подтверждения/исключения сепсиса, антибиотики назначают эмпирически, пока ожидаются результаты диагностических тестов. Для тех новорожденных, которые начали получать эмпирический курс антибиотиков, следует использовать как можно более короткий курс, и прекратить антибактериальную терапию через 36 часов. Согласно недавним исследованиям, продолжение эмпирической антибактериальной терапии более 5 суток, несмотря на то, что бактериологическое исследование крови показало отрицательный результат, повышает риск развития некротического энтероколита и смерти недоношенных детей [18]. Широкое использование цефалоспоринов в качестве эмпирической терапии приводит к повышению антибиотикорезистентности в 18 раз и повышению смертности. Поэтому антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда необходимо использовать только при подтверждении чувствительности по результатам бактериологического исследования.

Низкий охват проведения верbalной аутопсии среди родителей, перенесших перинатальную потерю и анкетирование медицинских работников объясняется перегруженностью и дефицитом врачей и среднего медицинского персонала. Кроме того, в большинстве экспертированных историй отсутствуют сведения о проведении оценки гемодинамики с помощью ЭхоКГ, что косвенно свидетельствует о недостаточном осознании/наличии знаний о важности проведения этого метода исследования. Помимо вышеуказанного, качество оценок гемодинамики с помощью ЭхоКГ остается низким, так как описывается незначительная часть параметров и индикаторов ЭхоКГ. Об этом также свидетельствует тот факт, что в качестве коррекции гемодинамических нарушений в основном использовался дофамин и в динамике коррекция дозы не проводилась.

Таким образом, вербальная аутопсия показала, что консультирование беременных женщин в антенатальном периоде проводится без акцента на важных профилактических моментах. Об этом свидетельствует значимое количество опрошенных, которые во время беременности не принимали фолиевую кислоту. Кроме того, следует усилить психосоциальную помощь беременным, так как ¼ опрошенных рожениц отмечали физическое и/или психологическое насилие во время беременности.

**Выводы:** в стране имеются реальные резервы снижения неонатальных потерь путем совершенствования практики ухода за доношенными и специализированной помощи недоношенным и маловесным к сроку гестации новорожденным. Следование международным рекомендациям по стабилизации недоношенных новорожденных с РДС обеспечит снижение их смертности и предупредит реализацию многих критических состояний, осложняющих течение раннего неонатального периода. При этом, также необходимо уделять особое внимание контролю качества оказания медицинской помощи. Конфиденциальный аудит показал, что существующие резервы снижения неонатальной смертности являются управляемыми и в основном связаны с уровнем профессионализма, знаний и опыта персонала. Совместные клинические разборы и обсуждение случаев перинатальных потерь по результатам аудита, разработка практических рекомендаций и инструментов оценки позволяют улучшить качество оказываемой помощи, что ведет к снижению смертности.

#### Литература:

1. Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2019 godu: statisticheski sbornik RGP na PKhV «Respublikanskii tsentr elektronnogo zdravookhraneniya». Nur-Sultan 2020 g. pp.324. [in Russian]
2. Aldana-Aguirre J.C., Pinto M., Featherstone R.M., Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017. Vol. 102. N 1. P.F17–23.

3. Cools F., Offringa M., Askie L.M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants // Cochrane Database Syst Rev. 2015. N 3. CD000104.
4. Digusto C, Foix L'Helias L, Morgan AS, Ancel PY, et al. Neonatal outcomes in extremely preterm newborns admitted to intensive care after no active antenatal management: a population-based cohort study // J Pediatr. 2018. N 203. P. 150–5.
5. Durrmeyer X., Marchand-Martin L., Porcher R., Gascoin G., Roze J.C., Storme L., et al. Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group. Abstention or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: association with short-term outcomes in the EPIPAGE 2 cohort study // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017. Vol. 102. N 6. P. 490–6.
6. Ehret D.E., Edwards E.M., Greenberg L.T., Bernstein I.M., Buzas J.S., Soll R.F., et al. Association of antenatal steroid exposure with survival among infants receiving postnatal life support at 22 to 25 weeks' gestation // JAMA Netw Open. 2018. Vol. 1 N 6. e183235.
7. Eskes M., Waelput A.J., Erwich J.H., Brouwers H.A., et al. Term perinatal mortality audit in the Netherlands 2010–2012: a population-based cohort study // BMJ Open. 2014. Vol. 4. N 10. P. e005652. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005652. PMID: 25763794; PMCID: PMC4202001.
8. Finn D., Roehr C.C., Ryan C.A., et al Optimising intravenous volume resuscitation of the newborn in the delivery room: practical considerations and gaps in knowledge // Neonatology. 2017. Vol. 112. N 2. P. 163–71.
9. Fogarty M., Osborn D.A., Askie L., Seidler A.L., Hunter K., Lui K., et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis // Am J Obstet Gynecol. 2018 Vol. 218. N 1. P.1–18.
10. Gyamfi-Bannerman C., Thom E.A., Blackwell S.C., Tita A.T., Reddy U.M., Saade G.R., et al. NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery // N Engl J Med. 2016. Vol. 374. N 14. P.1311–20.
11. Kawai M. Reevaluation of protein intake for preterm infants // Am J Perinatol. 2018. Vol. 35. N 12. P. 1138–41.
12. Klingenberg C., Wheeler K.I., McCallion N., Morley C.J., Davis P.G. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates // Cochrane Database Syst Rev. 2017. N.10(10).CD003666. doi: 10.1002/14651858.CD003666.pub4. PMID: 29039883; PMCID: PMC6485452.
13. Lui K., Jones L.J., Foster J.P., Davis P.G., Ching S.K., Oei J.L., et al. Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth // Cochrane Database Syst Rev. 2018. CD010239.
14. McCall E.M., Alderdice F., Halliday H.L., Vohra S., Johnston L. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants // Cochrane Database Syst Rev. 2018. CD004210.
15. Mihatsch W.A., Braegger C., Bronsky J., Cai W., et al. Espghan / espen/espr / cspen guidelines on pediatric parenteral nutrition // Clin Nutr. 2018. Vol. 37 (6 Pt B). P. 2303–5.
16. Oddie S.J., Young L., McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants // Cochrane Database Syst Rev. 2017. CD001241.
17. Osborn D.A., Schindler T., Jones L.J., Sinn J.K., Bolisetty S. Higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants // Cochrane Database Syst Rev. 2018. CD005949.
18. Rajar P., Saugstad O.D., Berild D. et al. Antibiotic Stewardship in Premature Infants: A Systematic Review // Neonatology. 2020. Vol. 117. N 6. P. 673–686. doi: 10.1159/000511710. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33271554.
19. Roberts D., Brown J., Medley N., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth // Cochrane Database Syst Rev. 2017. CD004454.
20. Singh Y., Roehr C.C., Tissot C., et al. European Special Interest Group “Neonatologist Performed Echocardiography” (NPE). Education, training, and accreditation of Neonatologist Performed Echocardiography in Europe framework for practice // Pediatr Res. 2018. N 84. (S1 Suppl 1). P. 13–7.
21. Sotiriadis A., Makrydimas G., Papatheodorou S., et al. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term // Cochrane Database Syst Rev. 2018 Vol. 8. N 8. CD006614. doi: 10.1002/14651858.CD006614.pub3. PMID: 30075059; PMCID: PMC6513666.
22. Subramaniam P., Ho J.J., Davis P.G. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants // Cochrane Database Syst Rev. 2016. N 6. CD001243.
23. United Nations Children's Fund, World Health Organization, World Bank Group. Levels & Trends in Child Mortality. - Report 2019.
24. Willcox M.L., Price J., Scott S., et al. Death audits and reviews for reducing maternal, perinatal and child mortality // Cochrane Database Syst Rev. 2020. Vol. 3. N 3. CD012982. doi: 10.1002/14651858.CD012982.pub2. PMID: 32212268; PMCID: PMC7093891.
25. Wilson E., Maier R.F., Norman M., Misselwitz B., Howell E.A., Zeitlin J., et al. Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. Admission hypothermia in very preterm infants and neonatal mortality and morbidity // J Pediatr. 2016. N 175. P. 61–165. 67.e4.

**Контактная информация:**

**Жумамбаева Сауле Муратовна** - доктор PhD, доцент кафедры детских болезней с курсами аллергологии, гематологии и эндокринологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

**Почтовый индекс:** Республика Казахстан. 010000, г. Нур-Султан, ул. Тауелсиздик 11/1, 5 этаж.

**e-mail:** salish.zh@gmail.com

**Телефон:** +77783644408

Получена: 22 июля 2021 / Принята: 04 октября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/S.H.2021.23.5.007

УДК 618.17/.4-047.43.22-055.25-053.6

## **ASSESSMENT OF AWARENESS LEVEL OF SENIOR ADOLESCENT GIRLS' ABOUT REPRODUCTIVE HEALTH**

**Madina N. Khassenova<sup>1</sup>, Zaituna G. Khamidullina<sup>1</sup>,**  
**Svetlana Abd rashidova<sup>1</sup>, Gulsum A. Kokisheva<sup>1</sup>, Elnura I. Isayeva<sup>1</sup>,**  
**Nadezhda T. Markhanova<sup>2</sup>, Zhanar U. Tursunbekova<sup>3</sup>, Kavira M. Mukasheva<sup>1</sup>,**  
**Gulnoza U. Aldabekova<sup>1</sup>, Assem S. Aketayeva<sup>1</sup>, Assel Zh. Khassenova<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Higher Medical Colledge (Vysshyi Meditsinskii Kolledge), Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>Secondary School "Bolashak" Shymkent, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup>Asfendiyarov Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### **Abstract**

**Introduction.** Reproductive health in adolescence period is an great concern of health services. The susceptibility of this age period lays in significant physiological and social changes, which requires specific literacy among adolescents as a key point in maintaining and maintaining their reproductive health.

The aim of the study was to assess the degree of awareness of adolescent girls in reproductive health issues using the example of students of medical colleges in Nur-Sultan.

**Materials and methods.** A cross-sectional study was carried out by questioning the students of the Higher Medical College of the Akimat of Nur-Sultan, and the Medical College of the Republican Medical Academy of Nur-Sultan at the age of 15 to 18 years (376 respondents). Statistical analysis of the results included determining the statistical significance of differences between independent samples using Student's t test; correlation and regression analysis at a confidence level of 95%.

**Results.** A comprehensive understanding of the importance of reproductive health was established in 42% of the respondents, 8% had difficulty in clearly defining the term (75% of 15-year-olds and 36% of 16-year-olds). The respondents preferred the discussion of questions about reproductive health with medical workers (8 points out of 10), however, half of the respondents (47%) believe that it is worth seeking advice only when necessary. Among the negative factors, girls noted lack of personal hygiene (43.25%), sexually transmitted infections (25%) and early onset of sexual activity (16%). The girls rated the work of the youth health centers at 2.25 points (out of 10), the reasons for the low rating were misunderstanding of the purpose of the visit (86%), lack of privacy / large congregation of peers (82%), lack of trust (38%), insufficient information about the preparation to the proposed procedures (31%).

**Conclusion.** The study showed a relatively high (7.8 points out of 10) level of awareness among adolescent girls, however, the bulk of the sources are non-professional (parents, friends), which requires further development of youth health centers.

**Key words:** reproductive health, adolescents, awareness, trust.

### **Резюме**

## **ОЦЕНКА ИНФОРМИРОВАННОСТИ ДЕВУШЕК СТАРШЕГО ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА О РЕПРОДУКТИВНОМ ЗДОРОВЬЕ**

**Мадина Н. Хасенова<sup>1</sup>, Зайтуна Г. Хамидуллина<sup>1</sup>,**  
**Светлана Б. Абдрашидова<sup>1</sup>, Гульсум А. Кокиева<sup>1</sup>, Эльнур И. Исаева<sup>1</sup>,**  
**Надежда Т. Марханова<sup>2</sup>, Жанар У. Турсунбекова<sup>3</sup>, Кавира М. Мукашева<sup>1</sup>,**  
**Гульноза У. Алдабекова<sup>1</sup>, Асем С. Акетаева<sup>1</sup>, Асель Ж. Хасенова<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Медицинский Университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Высший Медицинский Колледж акимата, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Школа «Болашак», г. Шымкент, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> НАО «Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова»,  
г. Алматы, Республика Казахстан.

**Актуальность.** Охрана репродуктивного здоровья в подростковом возрасте является важной задачей системы здравоохранения. Уязвимость данного возрастного периода обусловлена значительными физиологическими и социальными изменениями, что делает грамотность самих подростков ключевым моментом в сохранение и поддержание их репродуктивного здоровья.

**Целью** проведенного исследования явилась оценка степени информированности девушки-подростков в вопросах репродуктивного здоровья на примере учащихся медицинских колледжей г Нур-Султан.

**Материалы и методы.** Одномоментное кросс-секционное исследование проведено путем анкетирования обучающихся Высшего Медицинского Колледжа акимата г.Нур-Султан, и Медицинского колледжа Республикаской Медицинской Академии г.Нур-Султан в возрасте от 15 до 18 лет (376 респондентов). Статистический анализ результатов включал определение статистической значимости различий между независимыми выборками с использованием критерия Стьюдента; корреляционный и регрессионный анализ при уровне достоверности 95%.

**Результаты.** Достаточное понимание значения репродуктивного здоровья установлено у 42% опрошенных, у 8% четкое определение термина вызвало затруднение (75% 15-летних и 36% 16-тилетних). Обсуждение вопросов о репродуктивном здоровье респонденты предпочли с медицинским работникам (8 баллов из 10), однако половина респондентов (47%) считает, что обращаться за консультацией стоит только по мере необходимости. Среди негативных факторов девушки отметили несоблюдение личной гигиены (43,25%), инфекции, передающиеся половым путем (25%) и раннее начало половой жизни (16%). Работу молодежных центров здоровья девушки оценили на 2,25 балла (из10), причинами низкой оценки названы непонимание цели визита (86%), отсутствие приватности/большое скопление сверстников (82%), отсутствие доверительного отношения (38%), недостаточное информирование о подготовке к предлагаемым процедурам (31%).

**Заключение.** Исследование показало относительно высокую (7,8 баллов из 10) степень информированности девушек-подростков, тем не менее, основная часть источников является непрофессиональной (родители, друзья), что требует дальнейшего развития службы молодежных центров здоровья.

**Ключевые слова:** репродуктивное здоровье, подростки, информированность, доверие.

#### Түйіндеме

## **РЕПРОДУКТИВТІ ДЕНСАУЛЫҚ ТУРАЛЫ ЖОҒАРЫ ЖАСӘСПІРІМ ҚЫЗДАРДЫҢ АҚПАРАТТЫҚ БАҒАЛАУЫ**

**Мадина Н. Хасенова<sup>1</sup>, Зайтуна Г. Хамидуллина<sup>1</sup>,**

**Светлана Б. Абдраширова<sup>1</sup>, Гульсум А. Кокиева<sup>1</sup>, Елнур И. Исаева<sup>1</sup>,**

**Надежда Т. Марханова<sup>2</sup>, Жанар У. Турсунбекова<sup>3</sup>, Кавира М. Мукашева<sup>1</sup>,**

**Гульноза У. Алдабекова<sup>1</sup>, Асем С. Акетаева<sup>1</sup>, Асель Ж. Хасенова<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Медицина университеті Астана қ.», Нұр-Султан қ., Қазақстан Республикасы

<sup>2</sup> Нұр-Султан қаласы әкімдігінің Жоғары медициналық колледжі, Нұр-Султан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Болашақ» мектебі, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

<sup>4</sup> НАО «Қазақ Ұлттық медицина университеті С.Ж. Асфендияров атындағы», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Сәйкестік. Жасәспірім кезіндегі репродуктивті денсаулықты сақтау денсаулықтың маңызды мәселесі болып табылады. Бұл жас кезеңінің осалдығы елеулі физиологиялық және әлеуметтік өзгерістерге байланысты, бұл жасәспірімдердің сауаттылығын олардың үрпақты болу денсаулығын сақтау мен қолдаудың негізгі нүктесіне айналдырады.

**Зерттеудің мақсаты** – Нұр-Султан қаласындағы медициналық колледж студенттерінің мысалында жасәспірім қыздардың репродуктивті денсаулық мәселелері бойынша хабардар болу деңгейін бағалау.

**Материалдар мен тәсілдер.** Нұр-Султан қаласы әкімдігінің Жоғары медициналық колледжі мен Нұр-Султан қаласы Республикалық медицина академиясының медициналық колледжінің 15 пен 18 жас аралығындағы студенттеріне сауалнама жүргізу арқылы бір реттік құма зерттеу жүргізілді (376 респондент). Нәтижелердің статистикалық талдауы Стьюенттің t тесті арқылы тәуелсіз таңдамалар арасындағы айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығын анықтауды қамтиды; 95% сенімділік деңгейінде корреляциялық және регрессиялық талдау.

**Нәтижелер.** Респонденттердің 42% репродуктивті денсаулықтың маңыздылығын жеткілікті түрде түсінді, 8% терминді нақты анықтауда қызындықтарға тап болды (15 жастағылардың 75% және 16 жастағылардың 36%). Респонденттер репродуктивті денсаулық туралы сұрақтарды медицина қызметкерлерімен талқылауды жән көрді (10 ұпайдан 8 ұпай), алайда респонденттердің жартысы (47%) тек қажет болған жағдайда ғана кеңес алу керек деп санайды. Жағымсыз факторлардың ішінде қыздар жеке гигиенаны сақтамауды (43,25%), жыныстық жолмен берілетін инфекцияларды (25%) және жыныстық белсенеліктердің ерте басталуын (16%) атап өтті. Қыздар жастар денсаулық орталықтарының жұмысын 2,25 ұпаймен (10 ұпайдан) бағалады, тәмен рейтингтің себептері келу мақсатын дұрыс түсінбей (86%), жеке өмірдің болмауы / құрдастар қауымының көп болуы (82%), сенімсіздік (38%), ұсынылған рәсімдерге дайындық туралы ақпараттың жеткіліксіздігі (31%).

**Корытынды.** Зерттеу жасәспірім қыздар арасында хабардарлықтың салыстырмалы түрде жоғары (10 ұпайдан 7,8 балл) деңгейін көрсетті, алайда, дереккөздердің негізгі бөлігі көсібі емес (ата-аналар, достар) болып табылады, бұл жастар денсаулық орталықтарының қызметін одан әрі дамытуды талап етеді.

**Негізгі сөздер:** репродуктивті денсаулық, жасәспірімдер, хабардарлық, сенім.

**Bibliographic citation:**

Khasseanova M.N., Khamidullina Z.G., Abd rashidova S., Kokisheva G.A., Isayeva E.I., Markhanova N.T., Tursunbekova Zh.U., Mukasheva K.M., Aldabekova G.U., Aketayeva A.S., Khasseanova A.Zh. Assessment of awareness level of senior adolescent girls' about reproductive health // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2021, (Vol.23) 5, pp. 58-66. doi 10.34689/SN.2021.23.5.007

Хасенова М.Н., Хамидуллина З.Г., Абдрашидова С., Кокишеева Г.А., Исаева Е.И., Марханова Н.Т., Турсунбекова Ж.У., Мукашева К.М., Алдабекова Г.У., Акетаева А.С., Хасенова А.Ж. Оценка информированности девушек старшего подросткового возраста о репродуктивном здоровье // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 58-66. doi 10.34689/SN.2021.23.5.007

Хасенова М.Н., Хамидуллина З.Г., Абдрашидова С., Кокишеева Г.А., Исаева Е.И., Марханова Н.Т., Турсунбекова Ж.У., Мукашева К.М., Алдабекова Г.У., Акетаева А.С., Хасенова А.Ж. Репродуктивті деңсаулық туралы жоғары жасөспірім қыздардың ақпараттық бағалауды // Ғылым және Деңсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 58-66. doi 10.34689/SN.2021.23.5.007

**Introduction**

Reproductive health considered as one of essential indicator of any society development, and defined by the World Health Organization (hereinafter WHO) as a state of complete physical, mental and social well-being to maintain reproductive health at all stages of life [19]. The model of reproduction safe behavior aimed at preserving and maintaining reproductive health is laid down in adolescence, when significant physiological and social changes occur in the body. The health status of this age group, including reproductive health, has a significant impact on the processes in society.

Disorders related to reproductive system occurred at this age are often coming as a cause of further serious reproductive disorders [22] [25]. The Bureau of National Statistics of the Republic of Kazakhstan for 2020, says the number of adolescents is 1.56 million (9.7% of the population), of which 52% are boys, 48% are girls [2]. According to report of the World Population Fund in Kazakhstan, about 30% of adolescents aged 15-19 are sexually active, the adolescent delivery rate is 23.2 per 1000 given birth women, and the abortion rate is about 1.3 thousand per year, or 38% of the total number of pregnant girls 15-18 years old. Also, 14.8% of sexually active adolescents signs with sexually transmitted infections (STI), and more than half of them (62.6%) did not go to medical specialists, but were treated on their own [10]. The data in the prevalence of pelvic inflammatory disease in adolescent girls is not sufficiently completed in local healthcare bases, however, the world incidence rate of salpingo-oophoritis in adolescents ranges from 24% to 38% of the total number of patients [3] [4] [5]. In 2018, the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (MHRK) enlarged the primary care facilities with youth health centers (MHC), which are to provide medical services to adolescents, conduct educational work and provide psychological assistance [6].

The aim of the study is to assess the level of awareness of senior adolescent girls in reproductive health issues using the example of students of medical colleges in Nur-Sultan.

**Materials and methods.** A cross-sectional study was carried out by questioning girls aged 15 to 18 years. Recruitment preceded with information letters sent to the following educational institutions: four secondary schools of the Akimat of Nur-Sultan, the Higher College of Astana Polytechnics, the Higher Medical College of the Akimat of Nur-Sultan and the Medical College of the Republican

Medical Academy of Nur-Sultan. The informed consent was obtained from the administration and legal representatives of girls-students of the Higher Medical College of the Akimat of Nur-Sultan and the Medical College of the Republican Medical Academy of Nur-Sultan. The questionnaire was developed in accordance with the WHO recommendations for the tool for determining awareness of reproductive health (RH) [19], reviewed and approved then for use in the study at a meeting of the Ethics Committee of the Astana Medical University (Protocol No. 1 dated 04/12/2021). The questionnaire implied self-completion by adolescents, compiled in Russian and Kazakh languages. The survey was conducted remotely, on the Google Forms platform, 434 female students took part, and all the questionnaires were filled out correctly. The questionnaires of participants over 18 years old ( $n = 58$ ) were excluded. Overall, we examined the results of 376 questionnaires (270 - in Russian, 106 - in Kazakh).

The first block of questionnaire contains the passport part filled in by the parents or official representatives with a clause indicating their consent or disagreement to the questionnaire survey of an adolescent girl.

The second block contained 2 questions on age and ethnicity; 3 closed questions with options for determining RH, frequency of visits to medical specialists, awareness of the work of youth health centers; then 6 Likert scale questions (from 1 to 10) [19], to assess main sources related to RH, and awareness of negative factors affected RH [1] [23]. Negative factors list founded in accordance with clinical protocols for the following nosologies: N70.1-Salpingo-oophoritis [7], N97-Female infertility [8], D27 - Benign ovarian neoplasm [9]. The scale of answers was calculated on 10 divisions, where 1 and 10 meant, very low and very high value respectively.

Descriptive statistics were carried out for a qualitative analysis of the survey results using Microsoft Excel software. The quantitative analysis was carried out using the STATA / SE 16.1 software; and contained the use of t-test for independent samples for the statistical significance of the differences; ANOVA for the effect of a qualitative variable (age of participants) on a quantitative variable (points on a scale); correlation and regression analysis at a confidence level of 95%.

**Results**

The survey covered 376 respondents with the mean age  $16.9 \pm 1.19$  years, the majority of the participants were 18 years old (73%). Ethnic groups were represented by

Kazakh 334 (89%), Russian 27 (7%), Ukrainian 9 (2%) and Korean 5 (1%) nationalities.

The analysis showed that 42% of participants have the comprehensive understanding of the value of RH, covering all items related to the reproductive system at all stages of life, 33% see the importance of RH in the ability to give

birth, and less than one fifth consider RH from the perspective of a safe sex life. 8% of all respondents confused with a precise definition of reproductive health. By ethnicity, the girls gave the definition of RH as follows (Figure 1).

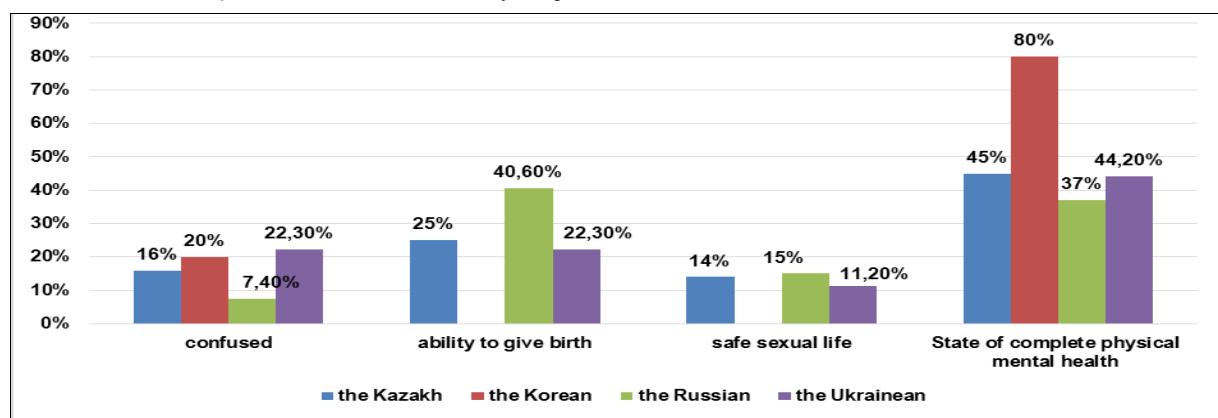


Figure 1. Definition of RH with respect to ethnicity.

Most girls of all ethnic groups attributed RH as a state of well-being associated with reproductive function indicating a sufficient level of understanding of the importance of preserving and strengthening RH. The difference in the answers depending on the ethnic group was statistically

insignificant ( $z = 0.89 p = 0.39$ ), so the nationality of the girls does not affect RH understanding.

Responses by definition of RH with respect to age were varied (Table 1).

Table 1.

Basic concepts of RH with respect to age of respondents.

	15 year old	16 year old	17 year old	18 year old
<b>Giving definition to Reproductive Health</b>				
Confused	(3)75%	(18)36%	(15)11%	(22)12%
Ability to give birth		(8)14%	(28)21%	(60)32%
Safe sexual life		(8)14%	(23)18%	(21)11%
State of complete physical and mental health related to RH	(1)25%	(18)36%	(66)50%	(84)45%
Reproductive health check-up frequency				
One time in six months		(2)4%	(24)18%	(38)20%
Once a year		(9)17%	(26)20%	(42)22%
One time in three years			(4)3%	(1)5%
On need	(4)100%	(36)69%	(62)47%	(81)42%
Do not think it is necessary		(5)10%	(16)12%	(25)11%
<b>The factors affecting RH disorders:</b>				
Sexually transmitted infections		(14)27%	(61)46%	(50)27%
Insufficient compliance with personal hygiene	(2)50%	(25)48%	(36)28%	(87)47%
Early onset of sexual activity	(2)50%	(3)6%	(5)4%	(8)4%
Abstinence			(3)2%	(4)2%
Endocrine system disorders		(3)6%	(3)2%	(8)4%
Cannot name any negative factor		(7)13%	(24)18%	(30)16%

Respondents confused with definition of RH are mainly of girls aged 15 and 16 (75% and 36%, respectively), compared with 11% and 12% among girls aged 17 and 18, respectively. Also, elder girls have a more complete definition of RH - 50% and 45% for 17-year-olds and 18-year-olds, respectively. There were statistical significance of differences in the definition of RH ( $z = 2.41 p = 0.05$ ) with respect to the age of girls.

The frequency of medical examination for RH (Table 1), the majority (47%) answered that they visit specialists as needed. The importance of regular examination every six months and once a year was noted by 17.3% and 20% of

girls, respectively. 12% of respondents do not see any need for RH check-ups. By age groups, all 15 years girls (100%) indicated visit to medical professional in case of need only, as well as 69% of 16-year-old girls. One-fifth of girls over 15 years old (17%, 20% and 20% respectively) undergo regular annual check-ups.

The girls distributed the factors affecting of RH disorders in the following way: hygiene rules non-compliance (41%), sexually transmitted infections (34%), at the same time, 17% of the respondents found the question hard. Fewer (5% and 2%) girls associate with sexual activity - active and passive, respectively. Endocrine system

disorders considered as a potential cause of RH issues by 1% out of the total number of respondents only. The analysis of responses by age had a similar distribution (Table 1).

Survey noted the degree of trust in a certain category of people in discussing RH problems on a 10-point scale (Figure 2). The greatest trust among girls is evoked by professional specialists - medical and social workers and psychologists ( $\approx 8$  points); also, girls are ready to share potential problems with their parents ( $\approx 6.4$  points). Brothers and sisters, as well as friends, evoke an average degree of trust ( $\approx 5.15$  and  $\approx 4.74$  points, respectively). Least of all adolescents would like to discuss RH problems with strangers ( $\approx 2.69$  points).

points); also, girls are ready to share potential problems with their parents ( $\approx 6.4$  points). Brothers and sisters, as well as friends, evoke an average degree of trust ( $\approx 5.15$  and  $\approx 4.74$  points, respectively). Least of all adolescents would like to discuss RH problems with strangers ( $\approx 2.69$  points).

We carried out a regression analysis to determine the change in the degree of trust for each category of people while adolescents growing up (Table 2).

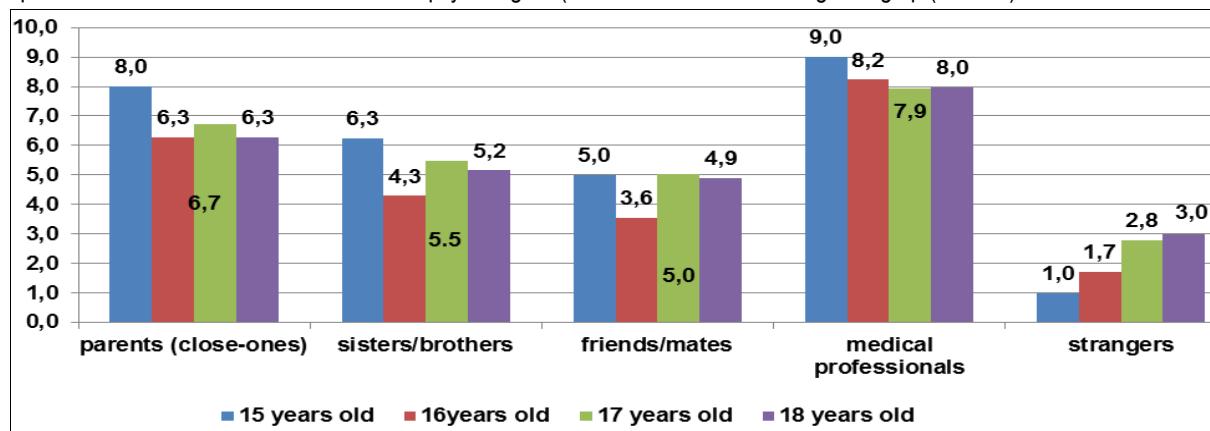


Figure 2. Degree of trust in discussion RH issues with respect to age of participants.

Table 2.

#### Regression analysis of the degree of trust depending on age.

	Parents (close-ones)	Sisters-brothers	Friends-mates	Medical professionals	Strangers
15 years old	8.0	6.3	5.0	9.0	1.0
16 years old	6.3	4.3	3.6	8.2	1.7
17 years old	6.7	5.5	5.0	7.9	2.8
18 years old	6.3	5.2	4.9	8.0	3.0
Regression coefficient	-0.5	-0.2	0.2	0.1	<b>0.70</b>
p-value	0.25	0.80	0.42	0.66	<b>0.03</b>

The difference in the degree of trust in professional specialists, relatives and friends was statistically insignificant with respect to age of the girls ( $p\text{-value} > 0.05$ ) at a confidence level of 95%. At the same time, statistical significance is present in the change in the degree of trust in strangers with increasing age of girls ( $p\text{-value} = 0.03$ ). The regression coefficient was 0.7, that is, getting 1 year older, the degree of trust in strangers (not professionals) increases by 0.7 points.

Among the listed factors that can cause RH disorders, girls more emphasized early onset of sexual activity (8.5 points). The degree of impact of other factors was also defined as high (7.4-7.7 points). The distribution of points in assessing harmful factors by age is shown in Figure 3, which reflects the equal distribution of the degree of influence of factors in the opinion of the respondents.

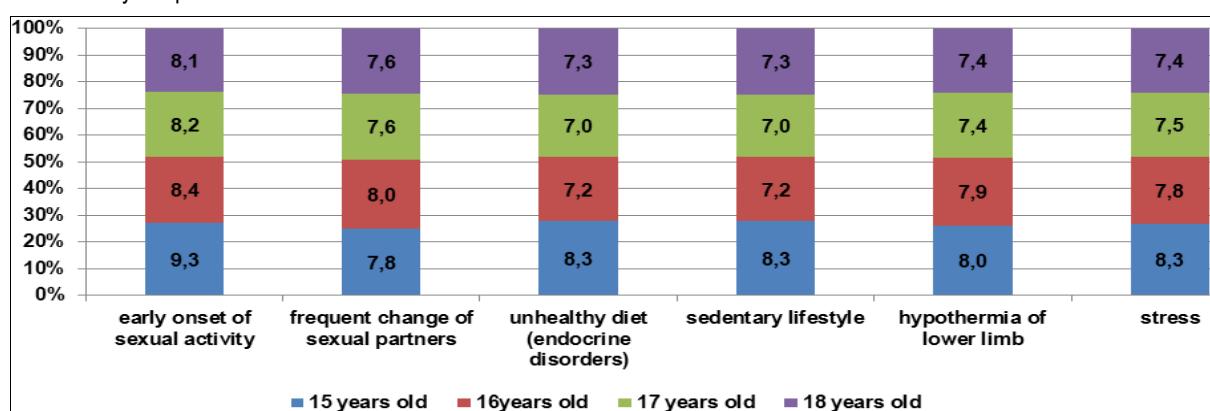


Figure 3. Assessment of factors affecting RH disorders.

Regression analysis conducted did not reveal the differences in the responses of girls with respect to age ( $p > 0.05$ ), indicating the equal level of understanding of

potential harm from these factors by adolescent girls. The girls assessed their general awareness of RH issues as follows (Figure 4).

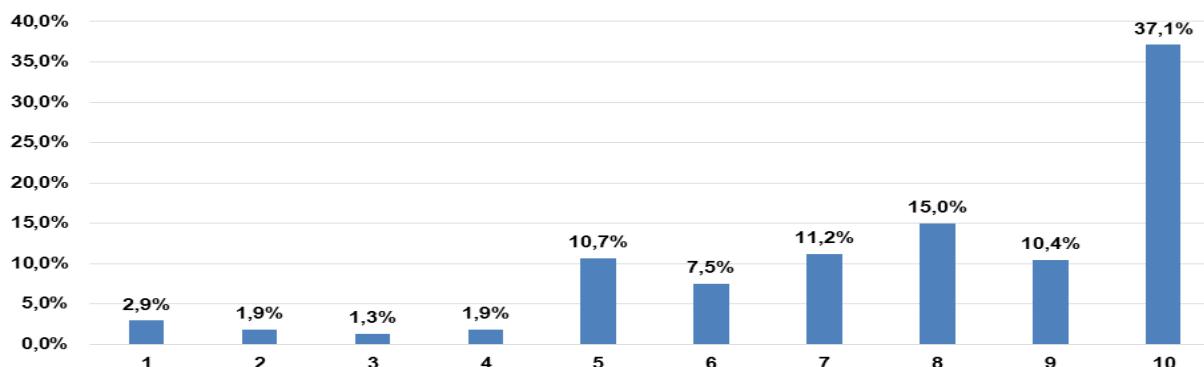


Figure 4. Assessment of general awareness of RH issues

On average, girls rated their general awareness of the preservation and maintaining of RH at 7.8 points. Half of the respondents (37.1% and 10.4%) believe that they are fully informed (10-9 points, respectively), from 6 to 8 points - 33.7% of girls, and subjectively consider themselves insufficiently informed 18.7% (from 1 to 5 points) (Figure 4).

The question about the source of information showed that the greatest confidence among adolescents belongs to parents' experience, medical professionals' recommendations and the life experience of other people (7.2 points, 7.5 points and 8.8 points, respectively) (Figure 5).

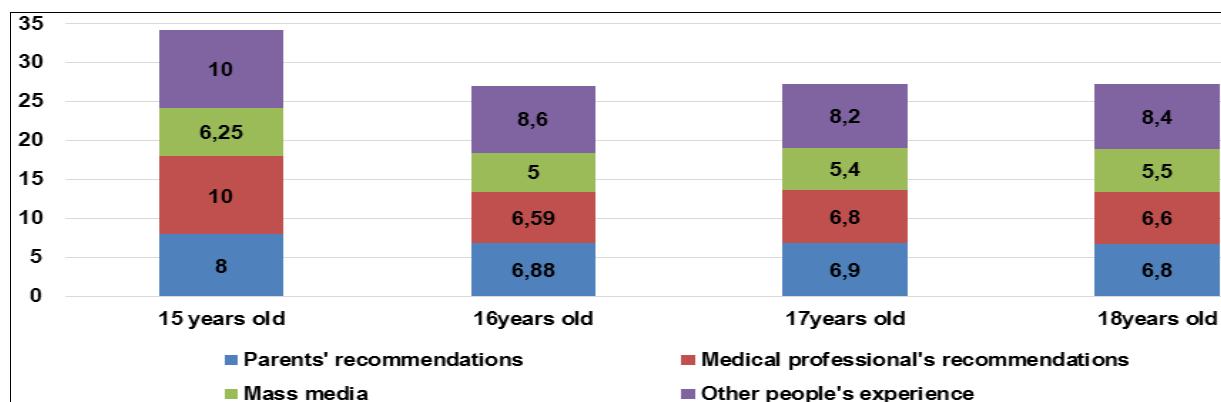


Figure 5. Degree of trust to information source on RH.

Survey revealed that other people's experience (not specialists) in treating RH disorders are highly trusted by adolescents. The analysis of variance carried out showed the significance of differences in the assessment of information sources ( $p = 0.00$ ). Regression analysis did not reveal any differences in responses depending on the age of the girls.

To assess the awareness about health care facilities responsible for adolescents' RH, we include the questions about Youth Health centers. It revealed 70% of girls (262 respondents) are aware of the fact that primary health care organizations (hereinafter PHC) are open, 70% of girls (262 respondents), of which 24% received an invitation to visit the center (62 teenagers). Distribution by age is shown on Figure 6.

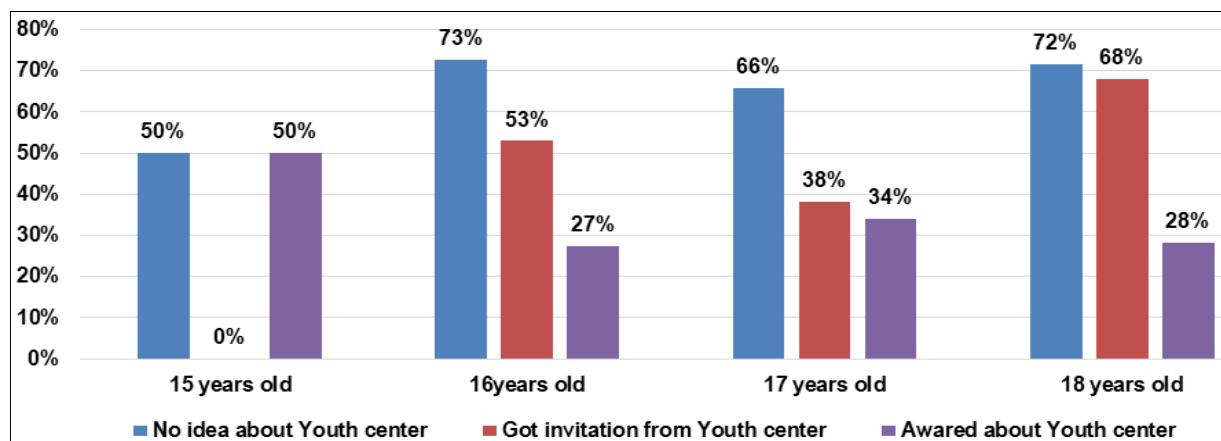
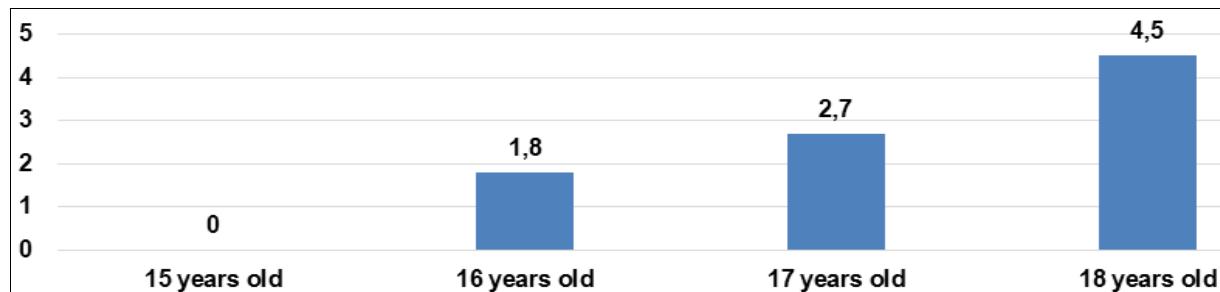


Figure 6. Awareness about Youth Center functioning.

The survey resulted that adolescents receive invitations to visit the Youth center from 16 year (0% among 15 year and 53% among 16 year), however, about a third of girls do

not know that centers for professional RH support even exist (31.2%). The impression after visiting Youth center the girls expressed in the following (Figure 7).



**Figure 7. Degree of satisfaction on visiting Youth center.**

Adolescents visited the Youth center indicated the degree of satisfaction as 2.25 out of 10. The main reasons for low satisfaction were: lack of clarification about the purpose of the visit / no information in invitation letter (86%), lack of privacy / center crowded with other young people (82%), lack of confidential attitude (38%), insufficient information about preparation for the proposed procedures - examination by a gynecologist, ultrasound examination (31%).

#### Discussion

The study assessed the awareness of adolescent girls on general and specific RH issues, as well as their awareness of RH services provided by the state. The importance for adolescents of being literate was demonstrated in the works of Pourkazemi (2020), George AS (2020), where the lack knowledge about RH was more than half, and in 87% - 89% appeared as the cause of adverse events, such as early pregnancy and abortion [15] [21]. Also Geranmayeh M. (2020) and George A.S. (2021) determined that the lack of information was 67% -58%, and there was a strong direct correlation with chronic pelvic inflammatory diseases and infertility [16] [15]. In our study, confusion and unawareness in defining RH was found in 25%, in the younger group of respondents (15 and 16 years old), the remaining 75% showed a sufficient understanding of the value of RH and the reasons for its violation. According to Badu E. (2019), Kim M. (2005), Deshmukh D. (2020), adolescents get the very first information about RH from peers (87%), elder children in the family (80%), strangers (51%) [12] [17] [13]. In our study, a positive point is that adolescents gave priority to trust in professional workers (8 points out of 10), parents and elders in the family (6.4 and 5.15, respectively). Fewer adolescents discuss RH issues with strangers, however, the fact that getting elderly girls start to consult with strangers (regression coefficient 0.7 at  $p = 0.03$ ) should cause the trouble among authorities. By researches of Siddiqui M. (2020), Alomair N. (2020), teaching and observation of adolescents in special medical centers is directly related to the revealing of early disorders of RH, the detection of inflammatory diseases of the reproductive organs and early pregnancy [24] [11] [20] [18]. According to Diniz (2020), both adolescents (81.1%) and their families - parents (88.1%) noted the need for a special institution for the protection of RH and expressed a desire to visit it [14]. Our research has shown that Youth health centers are not popular enough among adolescents (more than 30% do not know about its existence), and most girls believe that visiting a specialist should only be as needed (69% -100%). At the same time, satisfaction from visiting remains low, especially among the younger group of 16-year-old respondents - 1.8 points out of 10, which may

indicate that younger adolescents are not ready to trust medical specialists.

#### Conclusion

Adolescence considerably founded as essential due to the increasing hormonal impact and susceptibility of the reproductive system during this time. Lack of information leads to unsafe sexual behavior, which turns to impaired reproductive functions in adulthood. The study showed a satisfactory level of awareness of RH among female medical college students aged 17-18 years, while the level of awareness among adolescents 15-16 years old remains insufficient. It has been found that adolescents have an incomplete understanding of the meaning of RH and tend to trust strangers rather than professionals. The establishment of youth health centers aims to ensure access to quality health care for young people and is an important aspect of their reproductive education. In our study, the level of satisfaction of adolescents from visiting the Youth health centers is set as low (2-3 points), which indicates the need to popularize the Youth health centers and the services they provide among adolescents and young people.

#### No conflict of interest.

**Authors' Contribution:** All authors contributed equally to the writing of the article.

Khassenova M.N. – idea of research; survey development; ethical committee approval; data collection;

Khamidullina Z.G., Abd rashidova S., Kokisheva G.A., Isayeva E.I., Tursunbekova Zh.U. – survey development; data collection; qualitative analysis and interpretation of results;

Mukasheva K.M., Markhanova N.T., Aldabekova G.U. – survey development; data collection; qualitative analysis and interpretation of results; literature review;

Aketayeva A.S. - idea and administrative support of research; interpretation of results;

Khassenova A.Zh. - quantitative analysis, formulation of outcomes and conclusion.

**Funding:** There were no third-party funding sources for the work.

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

#### References:

- Агарков Н.М., Коровин Е.Н., Охотников О.И., и др. Моделирование диагностики острого сальпингоофорита по наиболее информативным показателям клеточного и гуморального иммунитета // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т.18, №5. С.42–47;
- Бюро Национальной Статистики, Численность детей по полу и возрасту. Нур-Султан, 2020. <https://bala.stat.gov.kz/chislennost-detej-po-polu-i-vozrastu/> (Дата обращения 10.06.2021);

3. Дуглас Н.И. Гинекологическая заболеваемость девочек-подростков Республики Саха (Якутия) // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина, 2008. №1, С.51-56.
4. Маркина А. Анализ структуры и распространенности гинекологической заболеваемости у детей и подростков в Республике Мордовия // Детская и подростковая реабилитация. 2020. 1(41). С.45-51.
5. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Колтунов И.Е., и др. Анализ гинекологической заболеваемости девочек и девушек в Москве // Проблемы репродукции. 2017. 23(6). С.60-65.
6. Приказ Министра Здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении правил организации медицинской помощи по охране репродуктивного и психического здоровья несовершеннолетних в возрасте от десяти до восемнадцати // № ҚРДСМ-285/2020 от 20.12.2020.
7. Клинический Протокол Диагностики и Лечения. Воспалительные заболевания малого таза N70.1 20.11.2015.
8. Клинический Протокол Диагностики и Лечения. Женское бесплодие N97. 15.02.2019.
9. Клинический Протокол Диагностики и Лечения. Добропачественное новообразование яичника D27. 19.09.2013.
10. UNFPA. Социологическое исследование по изучению состояния репродуктивного здоровья подростков и молодых людей 15-19 лет, их сексуального поведения, и доступа к услугам и информации по репродуктивному здоровью. 2018. Алматы; <https://kazakhstan.unfpa.org/ru/publications/> (Дата обращения 10.06.2021).
11. Alomair N., Alageel S., Davies N. et al. Factors influencing sexual and reproductive health of Muslim women: a systematic review // Reprod Health. 2020. 17:33-41.
12. Badu E., Mensah I., Gyamfi N. et al. Knowledge and sources of accessing sexual and reproductive health information among visually impaired women in Ghana // BMC Research Notes. 2019. 12: 529-539.
13. Deshmukh D., Chaniara S. Knowledge About Sexual and Reproductive Health in Adolescent School-Going Children of 8th, 9th, and 10th Standards // Journal of psychosexual health. 2020. 22-1: 56-62.
14. Diniz D., Ali M., Ambrogi I., Brito L. Understanding sexual and reproductive health needs of young women living in Zika affected regions: a qualitative study in northeastern Brazil // Reprod Health. 2020. 17: 21-23.
15. George A.S., Jacobs T., Kinney M.V. Are rhetorical commitments to adolescents reflected in planning documents? An exploratory content analysis of adolescent sexual and reproductive health in Global Financing Facility country plans // Reprod Health. 2020. 18: 14-18.
16. Geranmayeh M., Zareyan A., Moghadam B., Mirghafourvand M., Sanaati F. Designing and psychometric of reproductive health related behaviors assessment tool in Iranian males: an exploratory mixed method study protocol // Reprod Health. 2020. 1: 118-124.
17. Kim M., Spivey C., Simpson T. Source of sexual health information in adolescence is associated with beliefs and knowledge of reproductive health issues in young adults // Journal of adolescent health. 2005. 23: 147-155.
18. Kusheta S., Bancha B., Habtu Y. Adolescent-parent communication on sexual and reproductive health issues and its factors among secondary and preparatory school students in Hadiya Zone, Southern Ethiopia: institution based cross sectional study // BMC Pediatr. 2019; 19: 9 – 21.
19. Krokiri E.E. et al. Development of an international sexual and reproductive health survey instrument: results from a pilot WHO/HRP consultative Delphi process // BMJ Journals Sexually Transmitted Infections. 2021. 0: 1-6.
20. Lopez J., Mukaire P., Mataya R.H. Characteristics of youth sexual and reproductive health and risky behaviors in two rural provinces of Cambodia // Reprod Health. 2015. 12, 83-88.
21. Pourkazemi R., Janighorban M., et al. A comprehensive reproductive health program for vulnerable adolescent girls // Reprod Health. 2020. 17: 213-218.
22. Rehana A., Salam, Faqqah A., Sajjad N. et al. Improving Adolescent Sexual and Reproductive Health: A Systematic Review of Potential Interventions // Journal of Adolescents Health. 2016, 59(4 Suppl): 11–28.
23. Sevgi O., Aral et al. Pelvic Inflammatory Disease: Guidelines for Prevention and Management // Centers for Disease Control and Prevention, 1991 Atlanta.
24. Siddiqui M., Kataria I., Watson K. et al. A systematic review of the evidence on peer education programmes for promoting the sexual and reproductive health of young people in India // Sex Reprod Health Matters. 2020. 228-1:
25. Vanderkruik R., Gonsalves L., Kapustianyk G. et al., Mental health of adolescents associated with sexual and reproductive outcomes: a systematic review // Bulletin WHO. 2021. 99(5): 359-373.

#### References:

- Agarkov N.M., Korovin Ye.N., Okhotnikov O.I., et al. Modelirovaniye diagnostiki ostrogo salpingoophorita po naibolye informativnym pokazatelyam kletchnogo i humorallnogo immuniteta. [Modelling of acute salpingoophoritis by the most informative indicators of cell and humoral immunity]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Annals of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. 2019. 18-5, pp.42-47. [in Russian]
- Buro natsionalnoi statistiki. Chislennost detei po polu i vozrastu [Bureau of National Statistics, Number of children by sex and age]. Nur-Sultan, 2020. <https://bala.stat.gov.kz/chislenost-detej-po-polu-i-vozrastu/> (Access date 10.06.2021). [in Russian]
- Duglas N.I. Ginekologicheskaya zabolevaemost devochek-podrostkov Respubliki Sakha Yakutiya [Gynecology morbidity of girl adolescents in Republic of Sakha (Yakutia)]. Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seria. Meditsina [Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine] 2008. 1: pp.51-56. [in Russian]
- Markina A., Analiz struktury i rasprostranennosti gynekologicheskoi zabolevaemosti u detei i podrostkov v Respublike Mordoviya [Analysis of structure and prevalence of gynecology morbidity among children and adolescents in Republic of Mordovia]. Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya [Children and adolescent rehabilitation]. 2020. 1(41). pp. 45-51. [in Russian]

5. Sibirskaya Ye.V., Adamyan L.V., Koltunov I.Ye. et al. Analiz ginekologicheskoi zabolеваemosti devochek i devushek v Moskve [Analysis of gynecology morbidity of girl adolescents in Moscow]. Problemy reproduktsii [Problems of reproduction]. 2017. 23(6), pp.60-65. [in Russian]
6. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan «Ob utverzhdenii pravil organizatsii meditsinskoi pomoschi po okhrane reproduktivnogo i psikhologicheskogo zdorovia nesovershennoletnikh v vozraste ot desyati do vosemnadtsati» [Order of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan "On approval of Rules of healthcare in protection of reproductive and mental health of minors aged from ten to eighteen years"]. № КР ДСМ-285/2020 от 20.12.2020. [in Russian]
7. Klinicheskii protokol diagnostiki i lechenija. Vospalitelnye zabolevaniya malogo taza N70.1 [Clinical guideline for diagnostics and treatment. Pelvic inflammatory disease]. 20.11.2015. [in Russian]
8. Klinicheskii protokol diagnostiki i lechenija. Zhenskoye besplodiye N97 [Clinical guideline for diagnostics and treatment. Women infertility]. 15.02.2019. [in Russian]
9. Klinicheskii protokol diagnostiki i lechenija. Dobrokachestvennoye novoobrazovaniye yaichnikov D27 [Clinical guideline for diagnostics and treatment. Benign neoplasm of the ovary]. 19.09.2013. [in Russian]
10. UNFPA. Sotsiologicheskoye issledovaniye po izucheniyu sostoyaniya reproductivnogo zdorovia podrostkov i molodyykh lyudei 15-19 let, ich seksualnogo povedeniya i dostupa k uslugam i informatsii po reproduktivnomu zdoroviyu [Social research of the reproductive health state of adolescents and young people 15-19 years old, their sexual behaviour, and access to information and services in reproductive health] 2018. Almaty; <https://kazakhstan.unfpa.org/ru/publications/> (Дата обращения 10.06.2021). [in Russian]
11. Alomair N., Alageel S., Davies N. et al., Factors influencing sexual and reproductive health of Muslim women: a systematic review. *Reprod Health.* 2020. 17, pp.33-41.
12. Badu E., Mensah I., Gyamfi N. et al., Knowledge and sources of accessing sexual and reproductive health information among visually impaired women in Ghana. *BMC Research Notes.* 2019. 12, pp.529-539.
13. Deshmukh D., Chaniana S. Knowledge About Sexual and Reproductive Health in Adolescent School-Going Children of 8th, 9th, and 10th Standards. *Journal of psychosexual health.* 2020. 22-1, pp.56-62.
14. Diniz D., Ali M., Ambrogi I., Brito L. Understanding sexual and reproductive health needs of young women living in Zika affected regions: a qualitative study in northeastern Brazil. *Reprod Health.* 2020. 17: 21-23.
15. George A.S., Jacobs T., Kinney M.V. Are rhetorical commitments to adolescents reflected in planning documents? An exploratory content analysis of adolescent sexual and reproductive health in Global Financing Facility country plans. *Reprod Health.* 2020. 18: 14-18.
16. Geranmayeh M., Zareyan A., Moghadam B., Mirghafourvand M., Sanaati F. Designing and psychometric of reproductive health related behaviors assessment tool in Iranian males: an exploratory mixed method study protocol. *Reprod Health.* 2020. 1: 118-124.
17. Kim M., Spivey C., Simpson T. Source of sexual health information in adolescence is associated with beliefs and knowledge of reproductive health issues in young adults. *Journal of adolescent health.* 2005. 23: 147-155.
18. Kusheta S., Bancha B., Habtu Y. Adolescent-parent communication on sexual and reproductive health issues and its factors among secondary and preparatory school students in Hadiya Zone, Southern Ethiopia: institution based cross sectional study. *BMC Pediatr.* 2019; 19: 9 – 21.
19. Kpokiri E.E. et al. Development of an international sexual and reproductive health survey instrument: results from a pilot WHO/HRP consultative Delphi process. *BMJ Journals Sexually Transmitted infections.* 2021. 0: 1-6.
20. Lopez J., Mukaire P., Mataya R.H. Characteristics of youth sexual and reproductive health and risky behaviors in two rural provinces of Cambodia. *Reprod Health.* 2015. 12, 83-88.
21. Pourkazemi R., Janighorban M., et al. A comprehensive reproductive health program for vulnerable adolescent girls. *Reprod Health.* 2020. 17: 213-218.
22. Rehana A. Salam, Faqqah A., Sajjad N. et al. Improving Adolescent Sexual and Reproductive Health: A Systematic Review of Potential Interventions. *Journal of Adolescents Health.* 2016, 59(4 Suppl): 11–28.
23. Sevgi O. Aral et al. *Pelvic Inflammatory Disease: Guidelines for Prevention and Management.* Centers for Disease Control and Prevention, 1991 Atlanta.
24. Siddiqui M., Kataria I., Watson K. et al. A systematic review of the evidence on peer education programmes for promoting the sexual and reproductive health of young people in India. *Sex Reprod Health Matters.* 2020. 228-1.
25. Vanderkruik R., Gonsalves L., Kapustianyk G. et al., Mental health of adolescents associated with sexual and reproductive outcomes: a systematic review. *Bulletin WHO.* 2021. 99(5): 359–373.

**Coresponding Author:**

**Khassenova Assel Zh.** – vice-dean school of Public Health Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

**Postal address:** Almaty, Kazakhstan, 050012, Tole Bi str., 94;

**Phone number:** +7 (701) 777 2275393,

**E-mail:** khassenovaassel@gmail.com

Получена: 26 августа 2021 / Принята: 02 сентября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

**DOI 10.34689/SN.2021.23.5.008**

**УДК 616-002.5:614.2(574)**

## **УРОВЕНЬ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ В ВОПРОСАХ ТУБЕРКУЛЕЗА НАСЕЛЕНИЯ И КЛЮЧЕВЫХ ГРУПП РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

**Алтын М. Арингазина<sup>1</sup>, Надира Н. Айтамбаева<sup>1</sup>, Ләйла З. Назарова<sup>1</sup>,  
Гульжан Т. Алимбекова<sup>2</sup>, Шахимурат Ш. Исмаилов<sup>3</sup>,  
Малик М. Аденов<sup>4</sup>, Панагуль М. Джазыбекова<sup>4</sup>,  
Гульназ А. Мусабекова<sup>3</sup>, Эльмира А. Аликеева<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Центр изучения общественного мнения, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Группа реализации Проекта Глобального Фонда, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> ГРП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение:** Туберкулез остается одной из актуальных проблем здравоохранения, как во всем мире, так и в Казахстане. Несмотря на положительную динамику эпидемиологической ситуации по туберкулезу, в Казахстане остаются нерешенными проблемы роста случаев лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, регистрация запущенных случаев, отрывы от лечения. Определенные трудности оказания медицинской помощи регистрируются и в ключевых группах населения. Исследование уровня осведомленности о туберкулезе населения в целом и отдельных его групп позволит оптимизировать вопросы информирования населения о туберкулезе с целью изменения отношения и поведения жителей страны к туберкулезу, снижению стигмы и дискриминации.

**Цель** - изучить уровень осведомленности, отношения, поведения населения Республики Казахстан в вопросах туберкулеза.

**Материалы и методы:** Данное исследование является одномоментным социологическим исследованием методом опроса с заполнением анкет и методом глубинного интервьюирования. За основу в качестве инструмента исследования взят пример опросника, рекомендованный ВОЗ в Руководстве «A guide to developing knowledge, attitude and practice surveys» (2008г.). Анкеты разработаны отдельно для каждой группы респондентов и представлены на казахском и русском языках. Количество респондентов - 3700 человек: общее население; лица, живущие с ВИЧ (ЛЖВ); лица, употребляющие наркотики (ЛУН); внутренние мигранты (ВМ); медицинские работники (МР). Статистический анализ - Stata: Release 15. Категориальные переменные рассчитывались как доли (%) и количественные непрерывные переменные – как средние величины.

**Результаты:** Оценки, свидетельствующие о понимании серьёзности проблемы заболевания туберкулёз, значительно чаще распространены среди ЛЖВ (77%) и ЛУН (86%), чем среди внутренних мигрантов (64%) и общего населения (69%). Представители ЛЖВ (71%) и ЛУН (75%) сообществ чаще, чем общее население (57%) и внутренние мигранты (58%), оценивают проблему туберкулёза в Казахстане, как «очень серьёзную». Осведомленность об основных симптомах и признаках туберкулёза выше среди ЛЖВ и ЛУН, они значительно чаще, чем общее население и внутренние мигранты называли основные симптомы заболевания. ЛЖВ и ЛУН чаще называли воздушно-капельный путь передачи заболевания (94%), чем респонденты из числа общего населения (79%) и внутренних мигрантов (78%). О передачи заболевания через общую посуду и через совместное поедание одного блюда, чаще отмечали ЛЖВ, ЛУН и общее население, чем внутренние мигранты. Тот факт, что любой человек может быть инфицирован туберкулёзом, чаще отмечали ЛЖВ (93%) и ЛУН (89%), чем общее население (86%) и внутренние мигранты (73%).

**Выводы:** Результаты исследования осведомленности населения о ТБ показали, что в целом население имеет определенные знания о туберкулезе, и отмечают основными источниками информации о ТБ телевидение, медицинских работников, членов семьи и друзей. Это свидетельствует о том, что для усиления информирования населения о ТБ необходимо делать упор на данные методы информирования. Исследование показало, что доминирующее большинство целевых групп исследования (82%-95%) обращаются в медицинские организации в случае подозрения на туберкулёз. Также почти каждый десятый ЛЖВ (12,5%) обращается в Центры СПИД по своему месту жительства. Сравнительно низкая обращаемость в медицинские организации наблюдается среди внутренних мигрантов, несмотря на то, что 82% обращаются в медицинские организации, 10% займутся самолечением, 6% обращаются к целителям, ещё 6% пойдут за лекарствами в аптеку, т.е. по сути так же займутся самолечением.

**Ключевые слова:** туберкулез, население, ключевые группы населения, уровень осведомленности, заболеваемость.

**Abstract****AWARENESS LEVEL OF THE POPULATION AND KEY GROUPS OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN IN MATTERS OF TUBERCULOSIS**

**Altyn Aringazina<sup>1</sup>, Nadira Aitambaeva<sup>1</sup>, Layla Nazarova<sup>1</sup>,**  
**Gulzhan Alimbekova<sup>2</sup>, Shakhimurat Ismailov<sup>3</sup>, Malik Adenov<sup>4</sup>,**  
**Panagul Jazybekova<sup>4</sup>, Gulnaz Musabekova<sup>4</sup>, Elmira Alikeyeva<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Kazakhstan's medical university "KSPH", Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Public Opinion Research Center, Almaty city, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> the Global Fund Project Implementation Unit on the "Tuberculosis in Republic of Kazakhstan" component (GF PIU on TB in RK), Almaty city, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Republican state enterprise on the right of economic management "National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Tuberculosis remains one of the pressing health problems, both throughout the world and in Kazakhstan. Despite the positive dynamics of the epidemiological situation with regard to tuberculosis, in Kazakhstan there are still unresolved problems of an increase in cases of drug-resistant forms of tuberculosis, registration of neglected cases, and treatment interruptions. Certain difficulties in the provision of medical care are also recorded in key populations. The study of the level of awareness of tuberculosis among the population in general and its individual groups will optimize the issues of informing the population about tuberculosis in order to change the attitude and behavior of residents of the country towards tuberculosis, reduce stigma and discrimination.

**The aim** is to study the level of awareness, attitudes, behavior of the population of the Republic of Kazakhstan in matters of tuberculosis.

**Materials and Methods:** This study is a one-stage sociological study using the survey method with filling out questionnaires and the method of in-depth interviewing. The research tool is based on an example of a questionnaire recommended by WHO in "A guide to developing knowledge, attitude and practice surveys" (2008). The questionnaires were developed separately for each group of respondents and are presented in Kazakh and Russian languages. Number of respondents - 3700 people: general population; people living with HIV (PLHIV); people who use drugs (PWUD); internal migrants (BM); medical professionals (MR). Statistical analysis - Stata: Release 15. Categorical variables were calculated as shares (%) and quantitative continuous variables - as averages.

**Results:** Assessments indicating an understanding of the severity of the problem of tuberculosis are much more common among PLHIV (77%) and PWUD (86%) than among internal migrants (64%) and the general population (69%). Representatives of PLHIV (71%) and PWUD (75%) communities more often than the general population (57%) and internal migrants (58%) assess the problem of tuberculosis in Kazakhstan as "very serious". Awareness of the main symptoms and signs of tuberculosis is higher among PLHIV and PWUD, they were much more likely than the general population and internal migrants to name the main symptoms of the disease. PLHIV and PWUD more often named airborne transmission of the disease (94%) than respondents from the general population (79%) and internal migrants (78%). The transmission of the disease through shared dishes and through joint eating of one dish was more often reported by PLHIV, PWUD and the general population than by internal migrants. The fact that anyone can be infected with tuberculosis was more often reported by PLHIV (93%) and PWUD (89%) than by the general population (86%) and internal migrants (73%).

**Conclusions:** The results of the TB awareness survey showed that the general population has some knowledge about TB, and the main sources of information about TB are indicated by television, health workers, family members and friends. This indicates that in order to strengthen the awareness of the population about TB, it is necessary to focus on these methods of communication. The study showed that the overwhelming majority of the target groups of the study (82% -95%) will turn to medical organizations in case of suspicion of tuberculosis. Also, almost every tenth PLHIV (12.5%) will turn to AIDS Centers at their place of residence. A relatively low number of visits to medical organizations is observed among internal migrants, despite the fact that 82% will turn to medical organizations, 10% will self-medicate, 6% will turn to healers, another 6% will go to the pharmacy for medicines, i.e. in fact, they will also self-medicate.

**Key words:** tuberculosis, population, key population groups, awareness level, morbidity.

**Түйндеңме****ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ХАЛҚЫНЫҢ  
ЖӘНЕ НЕГІЗГІ ТОПТАРДЫҢ ТУБЕРКУЛЕЗ МӘСЕЛЕЛЕРИ  
БОЙЫНША ХАБАРДАР БОЛУ ДЕНГЕЙІ**

**Алтын М. Арингазина<sup>1</sup>, Надира Н. Айтамбаева<sup>1</sup>, Ләйла З. Назарова<sup>1</sup>,**  
**Гульжан Т. Алимбекова<sup>2</sup>, Шахимурат Ш. Исмаилов<sup>3</sup>,**  
**Малик М. Аденов<sup>4</sup>, Панагуль М. Джазыбекова<sup>4</sup>,**  
**Гульназ А. Мусабекова<sup>3</sup>, Эльмира А. Аликеева<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> «ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Қоғамдық пікірді зерттеу орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Жаһандық қор жобаларын іске асыру тобы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік көсіпорын «Қазақстан Республикасы»

Ұлттық ғылыми фтизиопульмонаология орталығы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Туберкулез бүкіл әлемде, сондай-ақ Қазақстанда да денсаулық сақтаудың өзекті мәселелерінің бірі болып қалуда. Туберкулез бойынша эпидемиологиялық жағдайдың он динамикасына қарамастан, Қазақстанда туберкулездің дәріге тәзімді түрлері жағдайларының өсу проблемалары, ақынған жағдайларды тіркеу, емдеуден қол үзы жағдайлары шешілмеген күйінде қалып отыр. Халықтың негізгі топтарында медициналық көмек көрсетудің белгілі бір қыындықтары тіркеледі. Жалпы халықтың және оның жекелеген топтарының туберкулез туралы хабардар болу деңгейін зерттеу ел тұрғындарының туберкулезге қатынасы мен мінез-құлқын өзгерту, стигма мен кемітшілікті азайту мақсатында халықты туберкулез туралы хабардар ету мәселелерін онтайландашураға мүмкіндік береді.

**Мақсаты** – Қазақстан Республикасы халқының туберкулез мәселелеріндегі хабардарлық деңгейін, қарым-қатынасын, мінез-құлқын зерделеу.

**Материалдар мен әдістер:** Бұл зерттеу сауалнамаларды толтыру және терең сұхбаттасу әдісі арқылы бір мезеттік әлеуметтік зерттеу болып табылады. Зерттеу құралы ретінде ДДҰ-ның «A Guide to developing knowledge, attitude and practice surveys» (2008ж.) нұсқаулығында ұсынылған сауалнамасы мысал негізінде алынды. Сауалнама респонденттердің әрбір тобы үшін жеке әзірленді және қазақ және орыс тілдерінде ұсынылды. Жалпы респонденттердің саны - 3700 адам; АИТВ-мен өмір сүретін адамдар (АИТВӘ); есірткі қолданатын адамдар (ЕҚА); ішкі мигранттар (ІМ); медицина қызметкерлері (МҚ). Статистикалық талдау үшін Stata: Release 15 пакеті қолданылды. Категориялдық айнымалылар үлес (%) және сандық үздіксіз айнымалылар – орташа мәндер ретінде есептелді.

**Нәтижелері:** Туберкулез ауруы проблемасының ауырлығын түсінетіндігін күеландыратын бағалау бойынша – ішкі мигранттар (64%) мен жалпы халық (69%) арасындағы көрсеткіштерге қарағанда АИТВӘ (77%) және ЕҚА (86%) үлесі едәуір жоғары. АИТВӘ (71%) және ЕҚА (75%) қоғамдастықтарының өкілдері жалпы халықта (57%) және ішкі мигранттарға (58%) Қарағанда Қазақстандағы туберкулез проблемасын «өте ауыр» деп бағалайды. Туберкулездің негізгі белгілері мен симптомдары туралы ақпарат АИТВӘ мен ЕҚА арасында жоғары, олар жалпы халық пен ішкі мигранттарға қарағанда аурудың негізгі белгілерін жиі атады. Жалпы халықтың (79%) және ішкі мигранттар (78%) арасындағы респонденттерге қарағанда АИТВӘ мен ЕҚА аурудың ауалы-тамшылы жолын жиі атады (94%). Аурудың жалпы ыдыс-аяқ арқылы және бір тағамды бірге жеу арқылы таралуын ішкі мигранттармен салыстырғанда АИТВӘ, ЕҚА және жалпы халық жиі атап өтті. Кез-келген адамның туберкулезben ауыруы мүмкін екендігі туралы жалпы халықта (86%) және ішкі мигранттарға (73%) қарағанда, АИТВӘ (93%) және ЕҚА (89%) хабардар екендігі байқалды.

**Қорытынды:** халықтың ТБ туралы хабардарлығын зерттеу нәтижелері жалпы халықтың туберкулез туралы белгілі бір білімі бар екенин көрсетті және ТБ туралы негізгі ақпараттың көздері теледидар, медицина қызметкерлері, отбасы мүшелері мен достары екендігін атап өтті. Бұл халықты ТБ туралы ақпараттандыруды күшайту үшін ақпараттандырудың осы атап-таптың әдістеріне баса назар аудару қажеттілігін айқындаиды. Зерттеу нәтижелері мақсатты зерттеу топтарының басым көшпілігі (82%-95%) туберкулезге құдік туындаған жағдайда ғана медициналық үйімдарға жүгінетінін көрсетті. Сондай-ақ әрбір оныншы АИТВӘ (12,5%) өздерінің тұрғылықты жері бойынша ЖИТС орталықтарына жүгінеді. Респонденттердің 82% медициналық үйімдарға жүгінгенін атап өтсе де, медициналық үйімдарға жүгінудің салыстырмалы түрде төмен деңгейі ішкі мигранттар арасында байқалады, олардың 10% өзін-өзі емдеумен айналысады, 6% емшілерге жүгінеді, тағы 6% дәрі-дәрмектер үшін тікелей дәріханаға жүгінеді, яғни іс жүзінде олар өздігінен емделушілер болып саналады.

**Түйінді сөздер:** туберкулез, халық, халықтың негізгі зерттеу топтары, ақпараттылық деңгейі, аурушаңдық.

#### Библиографическая ссылка:

Арингазина А.М., Айтамбаева Н.Н., Назарова Л.З., Алимбекова Г.Т., Исламов Ш.Ш., Аденов М.М., Джазыбекова П.М., Мусабекова Г.А., Аликеева Э.А. Уровень осведомленности в вопросах туберкулеза населения и ключевых групп Республики Казахстан // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 67-77. doi 10.34689/SN.2021.23.5.008

Aringazina A., Aitambaeva N., Nazarova L., Alimbekova G., Ismailov Sh., Adenov M., Jazybekova P., Musabekova G., Alikeyeva E. Awareness level of the population and key groups of the Republic of Kazakhstan in matters of tuberculosis // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 67-77. doi 10.34689/SN.2021.23.5.008

Арингазина А.М., Айтамбаева Н.Н., Назарова Л.З., Алимбекова Г.Т., Исламов Ш.Ш., Аденов М.М., Джазыбекова П.М., Мусабекова Г.А., Аликеева Э.А. Қазақстан Республикасы халқының және негізгі топтардың туберкулез мәселелері бойынша хабардар болу деңгейі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 67-77. doi 10.34689/SN.2021.23.5.008

**Актуальность.**

Туберкулез – распространенное социально-значимое инфекционное заболевание, при котором могут быть поражены любые органы и ткани человеческого тела. Туберкулез влияет на уклад жизни больного, изменяя его отношение к жизненным ценностям. Потеря работы, понижение социального статуса и положения в обществе, возникновение социальной дезадаптации являются базисом постоянного стресса больного, нивелируют эффективность проводимой химиотерапии. В литературе последних лет появилось множество работ, посвященных исследованию качества жизни больных туберкулезом [1,7,2,3,8], тем не менее, эта проблема остается по-прежнему важной. Изучение нами литературы по исследуемой проблеме показало отсутствие сравнительных данных качества жизни у пациентов, страдающих различными формами туберкулеза в Казахстане, что важно для более дифференцированного подхода к оказанию помощи и предупреждению различных осложнений. В 2019 г. во всем мире от туберкулеза умерло в общей сложности 1,4 миллиона человек (в том числе 208 000 человек с ВИЧ-инфекцией). Во всем мире туберкулез является одной из 10 основных причин смерти. Смертность от туберкулеза в Казахстане за 10 лет снизилась в шесть раз и по итогам 2019 года составила 2 случая на 100 тыс. населения. По сравнению с 2019 годом, в 2020г. заболеваемость туберкулезом в Казахстане снизилась на 5,4% и составила 45,6 случая на 100 тыс. населения. Информированность населения в данном контексте играет важную роль, т.к. формирует отношение населения и отдельных его групп к туберкулезу и определяет поведение. Данное исследование направлено на выяснение осведомленности о туберкулезе, отношение и поведение общего населения, уязвимых групп населения, медицинских работников, лиц, принимающих решения. Исследование, проведенное посредством анкетирования, позволило определить уровень знаний и общее отношение к туберкулезу населения и уязвимых его групп, уровень стигмы и дискриминации, что в свою очередь позволило провести корреляцию с эпидемиологической ситуацией в исследуемых регионах. Также определились эффективные каналы и формы информации для каждой группы. Анкетирование медицинских работников позволило определить их пригодность в качестве источника информации и определить их отношение к туберкулезу и больным туберкулезом[4,5,6]. Ожидается, что результаты исследования инициируют изменения в политике НТП, позволят разработать и внедрить новые проекты и программы, направленные на устранение выявленных барьеров. По результатам исследования ожидается улучшение работы по информированию населения по вопросам туберкулеза.

**Цель исследования** - изучить уровень осведомленности, отношения, поведения населения Республики Казахстан в вопросах туберкулеза для определения наиболее эффективных путей и инструментов повышения знаний о туберкулезе и изменения поведения жителей Казахстана.

**Дизайн исследования.** Данное исследование является одномоментным социологическим исследованием методом опроса с заполнением анкет и методом глубинного интервьюирования. Исследование проводилось в 6 регионах Казахстана, при этом из каждого региона взят один крупный город и 2 села. Для обеспечения репрезентативности выборки области для исследования выбирались из 5 частей Казахстана: южной, северной, западной, восточной и центральной части страны. При этом была учтена эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Казахстане по итогам 2019г. Так, в западной части Казахстана для исследования взяты г. Актобе и 2 района Актюбинской области, т.к. так данная область вошла в число регионов с наибольшим уровнем распространенности туберкулеза: 81,1 на 100 тыс. населения. В северной части страны взяты город Петропавловск и 2 района С-Казахстанской области, где также отмечается высокая распространенность туберкулеза – 88,9 на 100 тыс. населения. На востоке для исследования выбраны город Семей и 2 района области, где распространенность туберкулеза составила 69,3 на 100 тысяч населения. Несмотря на то, что эпидемиологические показатели в ВКО значительно ниже, чем в областях, выбранных в западной и северной части Казахстана, они превышают среднереспубликанские значения. В южной части Казахстана для исследования выбраны город Кызылорда и 2 района Кызылординской области, т.к. в этой области зарегистрирован самый высокий по стране уровень распространенности туберкулеза – 115,0 на 100 тысяч населения. Из центральной части Казахстана выбраны г. Караганда и 2 района Карагандинской области, где распространенность ТБ ниже республиканского показателя – 55,0 на 100 тыс. населения, однако, в этом регионе самый высокий, после С-Казахстанской области, показатель смертности от ТБ – 3,8 на 100 тыс. населения. Г. Алматы включен в исследование как мегаполис страны. Также в исследование включены 2 района Алматинской области. Проведенная выборка городов, в которых было проведено исследование, обеспечила равномерное распределение респондентов во всех шести регионах Казахстана. Социологический опрос был проведен среди общего населения, уязвимых групп населения и медицинских работников. Общая выборка составила 3718 человек.

**Инструмент исследования.** За основу в качестве инструмента исследования взят пример опросника, рекомендованный ВОЗ в Руководстве «A guide to developing knowledge, attitude and practice surveys» (2008г.). Анкеты разработаны отдельно для каждой группы респондентов и представлены на казахском и русском языках (Анкета для общего населения, Анкета для ЛЖВ, Анкета для ЛУН, Анкета для внутренних мигрантов, Анкета для анкетирования медицинских работников, Программа глубинного интервью). Перед проведением опроса от каждого респондента было получено Информированное согласие.

Анкетирование проводилось на бумажных носителях, которые заполнялись респондентами самостоятельно. При этом респондентам из уязвимых

групп населения было предусмотрено поощрение за участие в интервью.

**Результаты исследования.** Согласно полученным данным основными источниками информации о туберкулезе для значительной части общего являются: телевидение - 22,4%, медицинские работники (20,0%) и семья, друзья, соседи или коллеги (15,6%). Реже всего общим населением в качестве источников информации были отмечены билборды (2,5%), радио (5,8%), религиозные представители (0,3%).

Для мигрантов первоочередным источником информации о туберкулезе являются учителя (32,2%), в 27,5% респондентов получают сведения о ТБ от семьи, друзей, соседей и коллег, от медицинских работников получают информацию о ТБ 19,2% мигрантов. При этом среди мигрантов неактуальными в качестве источников информации о ТБ являются газеты и журналы (2,7%), радио (3,3%), билборды (2,1%), религиозные представители (1,8%).

Лица, живущие с ВИЧ, отмечают основным источником информации о ТБ медицинских работников (25,8%), телевидение (21,0%), семья, друзья, соседи или коллеги (17,5%), газеты и журналы, информационно-образовательный материал (брошюры, буклеты) в 6,0% и 6,4%, исправительное учреждение – 6,0%. Меньше всего в качестве источников информации среди ЛЖВ отмечены билборды (3,0%), учителя (1,3%),

Лица, употребляющие наркотики отметили, что получают информацию о ТБ из телевидения (35,5%), от семьи и друзей (34,0%), от медицинских работников (29,5%).

Так, среди всех респондентов наиболее часто как источник информации о ТБ отмечены телевидение, медицинские работники, семья и друзья.

В таблице 1 представлены наиболее распространённые источники информации о туберкулёзе.

Таблица 1.

#### Источники информации о туберкулезе.

(Table 1.- Sources of information on tuberculosis)

	Население		Мигранты		ЛЖВ		ЛУН	
	n	"% к «всего», X±SX"	n	"% к «всего», X±SX"	n	"% к «всего», X±SX"	n	"% к «всего», X±SX"
<b>Всего</b>	<b>2405</b>	<b>100%</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>	<b>400</b>	<b>100%</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>
Газеты или журналы	542	11,3±0,46	9	2,7±0,88	40	6±0,92	19	9,5±2,07
Радио	279	5,8±0,34	11	3,3±0,97	29	4,3±0,79	10	5±1,54
Телевидение	1071	22,4±0,6	24	7,1±1,4	140	21±1,58	71	35,5±3,38
Билборды	122	2,5±0,23	7	2,1±0,78	20	3±0,66	9	4,5±1,47
Брошюры, постеры и другие печатные материалы	398	8,3±0,4	14	4,1±1,08	43	6,4±0,95	14	7±1,8
Медицинские работники	956	20±0,58	65	19,2±2,14	172	25,8±1,69	59	29,5±3,22
Семья, друзья, соседи или коллеги	747	15,6±0,52	93	27,5±2,43	117	17,5±1,47	68	34±3,35
Религиозные представители	15	0,3±0,08	6	1,8±0,72	-	-	-	-
Учителя	659	13,8±0,5	109	32,2±2,54	88	1,3±0,44	41	4,5±1,47
Сам болел ТБ	-	-	-	-	9	1,3±0,44	9	6,5±1,74
В исправительном учреждении	-	-	-	-	9	6±0,92	13	9,5±2,07

Опрос продемонстрировал, что каждая группа респондентов считает ТБ серьезной проблемой. При этом, туберкулез считают очень серьезной проблемой

чаще ЛЖВ (77%) и ЛУН (86%), чем внутренние мигранты (64%) и общее население (69%) (рисунок 1).

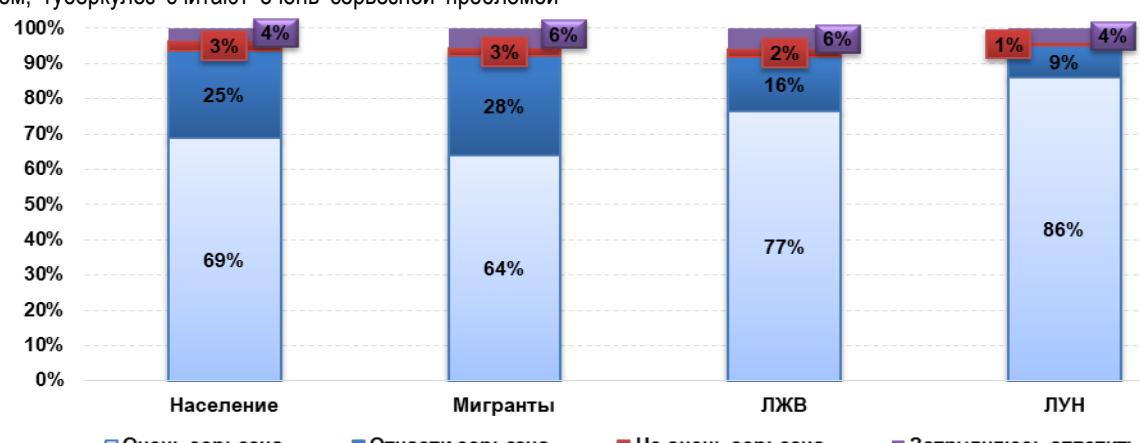
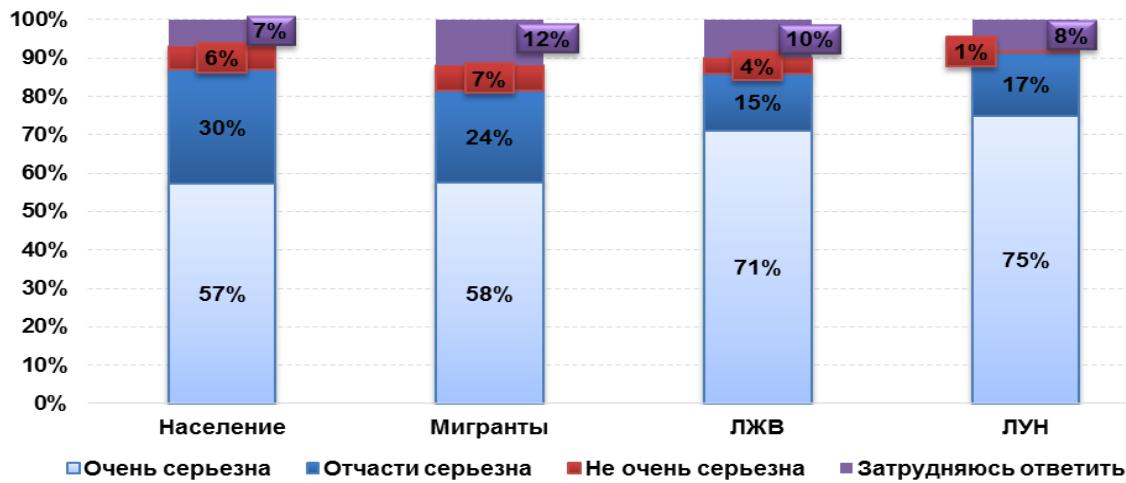


Рисунок 1. Оценка респондентами степени серьёзности заболевания туберкулозом.  
(Picture 1. Respondents' assessment of the severity of tuberculosis).

Представители ЛЖВ (71%) и ЛУН (75%) сообщества чаще, чем другие группы населения, оценивают проблему туберкулёза в Казахстане, как «очень серьёзную». Среди общего населения (57%) и

внутренних мигрантов (58%) чаще распространены ответы «проблема туберкулёза в Казахстане отчасти серьёзна» (рисунок 2).



**Рисунок 2. Оценка респондентами степени серьёзности проблемы заболевания туберкулёзом в Казахстане.**  
(Figure 2. Respondents' assessment of the severity of the problem of tuberculosis in Kazakhstan).

Осведомленность об основных симптомах и признаках туберкулёза выше среди ЛЖВ и ЛУН, они значительно чаще, чем общее население и внутренние мигранты называли такие симптомы, как «потеря веса», «кашель, который длится более двух недель», «температура», «температура без особой причины, которая длится более 7 дней» и «потливость». Так, кашель более 2x недель как симптом туберкулеза был отмечен ЛУН в 59,0% и ЛЖВ в 56,5%, тогда как общее население отметили данный симптом в 51,3%, а

мигранты в 43,5%. Потерю веса как симптомом ТБ отметили 59,5% ЛУН, 57,3% ЛЖВ, 41% мигрантов и 39,8% общего населения. Продолжительную усталость отметили 23% ЛУН, 25% ЛЖВ, 20,7% общее население, 19,0% - мигранты. Как симптом туберкулеза была отмечена температура среди всех респондентов в 30-40%. О потливости как симптоме ТБ знает 11,5% ЛУН, 8,5% ЛЖВ, 0,4% общего населения. Мигранты о потливости как симптоме ТБ не знают. (таблица 2).

Таблица 2.

#### Осведомленность различных групп населения о симптомах туберкулеза.

(Table 2. Awareness of various groups of the population about the symptoms of tuberculosis).

	Население		Мигранты		ЛЖВ		ЛУН	
	n	"% к «всего», X±cX"	n	"% к «всего», X±cX"	n	"% к «всего», X±cX"	n	"% к «всего», X±cX"
<b>Всего</b>	<b>2405</b>	<b>100%</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>	<b>400</b>	<b>100%</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>
Потеря веса	956	39,8±1	82	41±3,48	229	57,3±2,47	119	59,5±3,47
Кашель, который длится более двух недель	1233	51,3±1,02	87	43,5±3,51	226	56,5±2,48	118	59±3,48
Кашель с кровью	1086	45,2±1,01	79	39,5±3,46	151	37,8±2,42	93	46,5±3,53
Температура без особой причины, которая длится более 7 дней	836	34,8±0,97	53	26,5±3,12	165	41,3±2,46	82	41±3,48
Температура	677	28,1±0,92	51	25,5±3,08	166	41,5±2,46	80	40±3,46
Кашель	928	38,6±0,99	79	39,5±3,46	166	41,5±2,46	77	38,5±3,44
Одышка	588	24,4±0,88	50	25±3,06	100	25±2,17	58	29±3,21
Боль в груди	762	31,7±0,95	70	35±3,37	108	27±2,22	53	26,5±3,12
Продолжительная усталость	498	20,7±0,83	38	19±2,77	100	25±2,17	46	23±2,98
Потливость	10	0,4±0,13	-	-	34	8,5±1,39	23	11,5±2,26
Головная боль	329	13,7±0,7	20	10±2,12	41	10,3±1,52	21	10,5±2,17
Тошнота	218	9,1±0,59	31	15,5±2,56	42	10,5±1,53	11	5,5±1,61
Пропадает аппетит	-	3,3±0,36	-	-	12	3±0,85	5	2,5±1,1
Сыпь	80	2,5±0,32	11	5,5±1,61	4	1±0,5	-	-
Не знаю	61	39,8±1	14	7±1,8	7	1,8±0,66	4	2±0,99

На вопрос о путях передачи туберкулёза, большинство респондентов из всех целевых групп исследования в первую очередь назвали воздушный путь, т.е. через воздух, когда человек с ТБ кашляет или чихает. ЛЖВ и ЛУН чаще называли данный путь передачи заболевания (94%), чем респонденты из числа общего населения (79%) и внутренних мигрантов (78%).

Считают, что ТБ может передаваться через общую посуду 47% ЛУН, 41,8% ЛЖВ, 41,6% общее население и 35% мигрантов.

Вариант передачи ТБ «через совместное поедание одного блюда» - отметили общее население (32%),

ЛЖВ (29%) и ЛУН (25%). Внутренние мигранты лишь в 16% случаев считают, что можно заразиться ТБ при совместном поедании одного блюда.

Все респонденты считают, что через прикосновение к общим предметам в общественных местах можно заразиться ТБ. Среди ЛУН данное мнение распространено 29,5%, среди ЛЖВ в 27,5%, среди населения в 24,9% и среди мигрантов в 18,0% случаев. Респонденты среди общего населения также считают, что ТБ можно заразиться через рукопожатия (14,5%). Считают, что ТБ передается половым путем 2% респондентов из числа ЛЖВ. Результаты опроса о путях передачи туберкулёза представлены в таблице 3.

Таблица 3.

#### Осведомленность различных групп населения о путях передачи туберкулеза.

(Table 3. Awareness of various groups of the population about the modes of transmission of tuberculosis).

	Население		Мигранты		ЛЖВ		ЛУН	
	n	"% к «всего», X±SX"	n	"% к «всего», X±SX"	n	"% к «всего», X±SX"	n	"% к «всего», X±SX"
<b>Всего</b>	<b>2405</b>	<b>100%</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>	<b>400</b>	<b>100%</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>
Через воздух, когда человек с ТБ кашляет или чихает	1904	79,2±0,83	156	78±2,93	374	93,5±1,23	187	93,5±1,74
Через общую посуду	1001	41,6±1,01	70	35±3,37	167	41,8±2,47	94	47±3,53
Через совместное поедание одного блюда	779	32,4±0,95	32	16±2,59	116	29±2,27	49	24,5±3,04
Через прикосновение к общим предметам в общественных местах (дверные ручки, поручни и др.)	598	24,9±0,88	36	18±2,72	110	27,5±2,23	59	29,5±3,22
Через рукопожатия	492	20,5±0,82	29	14,5±2,49	46	11,5±1,6	22	11±2,21
Не знаю	122	5,1±0,45	14	7±1,8	16	4±0,98	8	4±1,39
Повторное использование уколов и шприцов	2	0,1±0,06	1	0,5±0,5	-	-	-	-
Слабый иммунитет	2	0,1±0,06	1	0,5±0,5	-	-	-	-
Через кровь	1	0±0	-	-	-	-	1	0,5±0,5
Половой путь	-	-	-	-	2	0,5±0,35	-	-

Основными мерами защиты от туберкулёза, названными значительной частью всех исследованных групп населения, являются:

- Прикрывать рот и нос, когда люди чихают или кашляют – об этой мере чаще говорили респонденты из числа общего населения (65%) и представители ЛУН (63%), другие группы также обозначали данную меру, но реже: представители внутренних мигрантов (52%) и ЛЖВ (55%);

- Мыть руки после общественных мест – данную меру чаще называли общее население (54%), ЛЖВ (52%) и ЛУН (50%), чем внутренние мигранты (42%);

- Проходить профилактические осмотры – о данной мере чаще отмечали респонденты из числа ЛУН (55%) и ЛЖВ (52%); реже о данной мере говорили респонденты из числа общего населения (47%), ещё реже данную меру обозначали внутренние мигранты (29%).

Также представители ЛЖВ (32%) и ЛУН (30%) чаще отмечали о необходимости сбалансированно питаться, чтобы защититься от туберкулёза. В то же время,

респонденты из числа общего населения (34%) и внутренних мигрантов (40%) чаще говорили о необходимости избегать поедания общих блюд. Подробные данные ответов респондентов на вопрос «Как человек может защититься от туберкулёза?» представлены в таблице 4.

Доминирующее большинство всех групп исследования считают, что любой человек может заболеть туберкулёзом, однако чаще отметили данный ответ ЛЖВ (93%), ЛУН (89%) и общее население (85,6%). Внутренние мигранты разделяют данное мнение в 73% случаев. Также респонденты часто упоминали, что быть инфицированными туберкулёзом могут быть люди, бывшие в местах лишения свободы. Данное мнение распространено среди мигрантов в 32%, среди общего населения в 13,5%, среди ЛУН в 10%; при этом ЛЖВ разделяют данное мнение только в 1,8% случаев.

Подобные данные ответов на вопрос «По вашему мнению, кто может быть инфицирован туберкулёзом?» представлены в таблице 5.

Таблица 4.

**Осведомленность различных групп населения о мерах защиты от туберкулеза.**

(Table 4. Awareness of various groups of the population about measures of protection against tuberculosis).

	Население		Мигранты		ЛЖВ		ЛУН	
	n	"% к «всего», $X \pm \sqrt{X}$ "	n	"% к «всего», $X \pm \sqrt{X}$ "	n	"% к «всего», $X \pm \sqrt{X}$ "	n	"% к «всего», $X \pm \sqrt{X}$ "
<b>Всего</b>	<b>2405</b>	<b>100%</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>	<b>400</b>	<b>100%</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>
Избегать рукопожатий	524	21,8±0,84	25	12,5±2,34	44	11±1,56	18	9±2,02
<i>Прикрывать рот и нос, когда чихает или кашляет</i>	<i>1567</i>	<i>65,2±0,97</i>	<i>104</i>	<i>52±3,53</i>	<i>220</i>	<i>55±2,49</i>	<i>125</i>	<i>62,5±3,42</i>
Избегать поедания общих блюд	814	33,8±0,96	80	40±3,46	81	20,3±2,01	47	23,5±3
<i>Мыть руки после общественных мест</i>	<i>1305</i>	<i>54,3±1,02</i>	<i>84</i>	<i>42±3,49</i>	<i>208</i>	<i>52±2,5</i>	<i>100</i>	<i>50±3,54</i>
Закрывать окна в доме	96	4±0,4	10	5±1,54	13	3,3±0,89	2	1±0,7
Сбалансированно питаться	530	22±0,84	32	16±2,59	127	31,8±2,33	60	30±3,24
Получать профилактическое лечение	506	21±0,83	36	18±2,72	79	19,8±1,99	63	31,5±3,28
<i>Проходить профилакти- ческие осмотры</i>	<i>1124</i>	<i>46,7±1,02</i>	<i>58</i>	<i>29±3,21</i>	<i>208</i>	<i>52±2,5</i>	<i>109</i>	<i>54,5±3,52</i>
Молиться	63	2,6±0,32	5	2,5±1,1	16	4±0,98	14	7±1,8
Не знаю	75	3,1±0,35	9	4,5±1,47	21	5,3±1,12	10	5±1,54
Надо носить маски	4	0,2±0,09	-	-	20	5±1,09	9	4,5±1,47
Собачий или барсучий жир, животный жир	1	0±0	-	-	-	-	-	-
Не посещать общественные места	4	0,2±0,09	-	-	-	-	-	-
Укреплять и повышать иммунитет	4	0,2±0,09	-	-	-	-	-	-
Не контактировать с больными ТБ	1	0±0	-	-	11	3%	4	2%
Соблюдать тщательно личную гигиену	2	0,1±0,06	-	-	6	2%	1	1%
Никак, это неизлечимо	1	0±0	-	-	-	-	-	-
Заниматься спортом / Вести постоянно здоровый образ жизни	2	0,1±0,06	-	-	-	-	12	6%

Таблица 5.

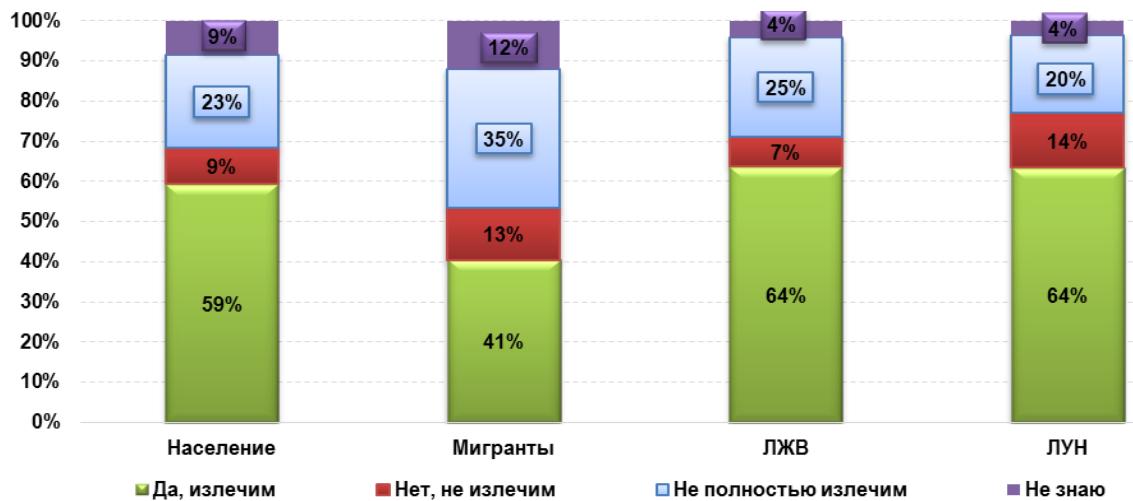
**Осведомленность различных групп населения о группах риска, уязвимых к туберкулезу.**

(Table 5. Awareness of different population groups about the risk groups vulnerable to tuberculosis).

	Население		Мигранты		ЛЖВ		ЛУН	
	n	"% к «всего», $X \pm \sqrt{X}$ "	n	"% к «всего», $X \pm \sqrt{X}$ "	n	"% к «всего», $X \pm \sqrt{X}$ "	n	"% к «всего», $X \pm \sqrt{X}$ "
<b>Всего</b>	<b>2405</b>	<b>100±0</b>	<b>200</b>	<b>100±0</b>	<b>400</b>	<b>100±0</b>	<b>200</b>	<b>100±0</b>
<b>Любой</b>	<b>2058</b>	<b>85,6±0,72</b>	<b>145</b>	<b>72,5±3,16</b>	<b>372</b>	<b>93±1,28</b>	<b>178</b>	<b>89±2,21</b>
Только бедные люди	109	4,5±0,42	23	11,5±2,26	13	3,3±0,89	17	8,5±1,97
Только бездомные люди	205	8,5±0,57	27	13,5±2,42	11	2,8±0,82	13	6,5±1,74
Только люди, страдающие алкоголизмом	143	5,9±0,48	15	7,5±1,86	7	1,8±0,66	8	4±1,39
Только люди, потребляющие наркотики	182	7,6±0,54	17	8,5±1,97	13	3,3±0,89	12	6±1,68
Только люди, живущие с ВИЧ	164	6,8±0,51	15	7,5±1,86	7	1,8±0,66	11	5,5±1,61
<i>Только люди, бывшие в тюрьме</i>	<i>325</i>	<i>13,5±0,7</i>	<i>64</i>	<i>32±3,3</i>	<i>19</i>	<i>4,8±1,07</i>	<i>20</i>	<i>10±2,12</i>
Со слабым иммунитетом люди	10	0,4±0,13	-	-	1	0,3±0,27	-	-
Социальные работники	1	0±0	-	-	-	-	-	-
Курящие	1	0±0	-	-	-	-	-	-

Осведомленность об излечимости заболевания туберкулёзом выше среди представителей ЛЖВ (64%) и ЛУН (64%) ответили, что данное заболевание излечимо, также среди данных групп наименьшее количество респондентов, ответивших «не знаю» (по 4%). Среди общего населения 59% ответили, что данное заболевание излечимо. Наименьший уровень

осведомленности об излечимости туберкулёза наблюдается среди внутренних мигрантов – 41% ответили, что данное заболевание излечимо, 13% ответили, что нет, 35% считают, что туберкулёз излечим неполностью. Полное распределение ответов на вопрос «Как вы думаете, туберкулёз излечим?» представлено на рисунке 3.



**Рисунок 3. Осведомленность респондентов о степени излечимости заболевания туберкулёзом.**  
(Figure 3. Awareness of respondents about the degree of curability of tuberculosis disease)

Таблица 6.

#### Осведомленность различных групп населения о методах лечения туберкулеза.

(Table 6. Awareness of various groups of the population about the methods of treatment of tuberculosis).

	Население		Мигранты		ЛЖВ		ЛУН	
	n	"% к «всего», X±SX"	n	"% к «всего», X±SX"	n	"% к «всего», X±SX"	n	"% к «всего», X±SX"
<b>Всего</b>	<b>2405</b>	<b>100±0</b>	<b>200</b>	<b>100±0</b>	<b>400</b>	<b>100±0</b>	<b>200</b>	<b>100±0</b>
Травяное лекарство	367	15,3±0,73	29	14,5±2,49	32	8±1,36	14	3,5±0,92
Домашний отдых без лекарственных средств	100	4,2±0,41	16	8±1,92	2	0,5±0,35	2	0,5±0,35
Молитвами	94	3,9±0,39	4	2±0,99	24	6±1,19	15	3,8±0,96
<b>Лекарствами от туберкулеза выданными в больнице</b>	<b>2135</b>	<b>88,8±0,64</b>	<b>169</b>	<b>84,5±2,56</b>	<b>385</b>	<b>96,3±0,94</b>	<b>185</b>	<b>46,3±2,49</b>
Не знаю	127	5,3±0,46	15	7,5±1,86	12	3±0,85	11	2,8±0,82
Народная медицина, есть и пить животный жир	4	0,2±0,09	1	0,5±0,5	1	0,3±0,27	-	-
Собачий жир	7	0,3±0,11	1	0,5±0,5	1	0,3±0,27	1	0,3±0,27
Лечение живой или мертвый водой	1	0±0	-	-	-	-	-	-
Кымыз, шубат, саумал	2	0,1±0,06	1	0,5±0,5	-	-	-	-
Барсучий жир	1	0±0	-	-	-	-	-	-
ТБ не лечиться	2	0,1±0,06	-	-	-	-	-	-
Если будет комплексное лечение, включая санаторно-курортное	1	0±0	-	-	-	-	-	-
Амбулаторное лечение	6	0,2±0,09	-	-	-	-	-	-
Стационарное лечение	4	0,2±0,09	-	-	-	-	1	0,3±0,27
Шанс вылечиться только в начальной стадии болезни	1	0±0	-	-	-	-	-	-
Нет лекарств для лечения ТБ	1	0±0	-	-	-	-	-	-
Все в руках Бога	1	0±0	-	-	-	-	-	-

Анализ уровня осведомленности респондентов о методах лечения туберкулёза показал, что ЛЖВ больше, чем остальные респонденты, осведомлены в данном вопросе. Так, считают, что ТБ лечится лекарственными препаратами от туберкулеза, выданными в больнице, 96,3% ЛЖВ, 88,8% общего населения и 84,5% мигрантов. Респонденты из числа общего населения (15%) и внутренних мигрантов (15%) чаще, чем ЛЖВ (8%) и ЛУН (7%) отвечали, что больной туберкулезом может быть излечен травяными лекарствами. Также респонденты из числа общего населения чаще отмечали о других методах лечения туберкулёза, таких как молитвы (3,9%), домашний отдых (4,2%). На вопрос о методах лечения ТБ отметили ответ «не знаю» 5,3% населения, 7,5% мигрантов, 3%ЛЖВ, 2,8% внутренних мигрантов.

#### **Обсуждение результатов исследования:**

Так, проведенное исследование, направленное на выяснение уровня осведомленности населения и отдельных его групп к ТБ, показало следующее:

- Основным источником информации о ТБ для всех групп респондентов является телевидение, семья и друзья, а также медицинские работники.

- Каждая группа респондентов считает ТБ серьезной проблемой. При этом, туберкулез считают очень серьезной проблемой чаще ЛЖВ (77%) и ЛУН (86%).

- Осведомленность об основных симптомах и признаках туберкулёза выше среди ЛЖВ и ЛУН, они значительно чаще, чем общее население и внутренние мигранты называли такие симптомы, как «потеря веса», «кашель, который длится более двух недель», «температура», «температура без особой причины, которая длится более 7 дней» и «потливость». Так, кашель более 2x недель как симптом туберкулеза был отмечен ЛУН в 59,0% и ЛЖВ в 56,5%, тогда как общее население отметили данный симптом в 51,3%, а мигранты в 43,5%

- Большая часть респондентов осведомлены о путях передачи ТБ. При этом, в первую очередь назвали воздушный путь, т.е. через воздух, когда человек с ТБ кашляет или чихает 94% ЛЖВ и ЛУН, 79% общего населения и 78% внутренних мигрантов.

- Основными мерами защиты от туберкулёза, по мнению респондентов, является этикет кашля, который отметили общее население в 65% и представители ЛУН в 63%, другие группы также обозначали данную меру, но реже: представители внутренних мигрантов (52%) и ЛЖВ (55%). Гигиену рук как меру защиты от ТБ отметило общее население в 54% случаев, ЛЖВ в 52% случаев, ЛУН в 50% случаев и внутренними мигрантами в 42% случаев. Профилактические осмотры как меру защиты от ТБ отметили ЛУН (55%) и ЛЖВ (52%); реже о данной мере говорили респонденты из числа общего населения (47%), еще реже данную меру обозначали внутренние мигранты (29%).

- Доминирующее большинство всех групп исследования считают, что любой человек может заболеть туберкулёзом, однако чаще отметили данный ответ ЛЖВ (93%), ЛУН (89%) и общее население (85,6%).

- Осведомленность об излечимости заболевания туберкулёзом выше среди представителей ЛЖВ (64%)

и ЛУН (64%). Среди общего населения 59% ответили, что туберкулез излечим. Среди внутренних мигрантов – 41% ответили, что данное заболевание излечимо. При этом, считают, что ТБ лечится лекарственными препаратами от туберкулеза, выданными в больнице, 96,3% ЛЖВ, 88,8% общего населения и 84,5% мигрантов.

#### **Заключение.**

Результаты исследования осведомленности населения о ТБ показали, что в целом население имеет определенные знания о туберкулезе, и отмечают основными источниками информации о ТБ телевидение, медицинских работников, членов семьи и друзей. Это свидетельствует о том, что для усиления информирования населения о ТБ необходимо делать упор на данные методы информирования. Однако ЛЖВ и ЛУН больше осведомлены о симптомах ТБ, риске заболевания, мерах профилактики и способах лечения, по сравнению с общим населением и мигрантами. Возможно, это связано с тем, что данные группы населения чаще сталкиваются с медицинскими работниками, а также с работой НПО. Полученные данные об уровне осведомленности различных групп населения по вопросам ТБ свидетельствуют о необходимости проведения информационно-образовательных мероприятий по ТБ среди общего населения и мигрантов.

#### **Благодарности**

Публикация подготовлена по результатам операционного исследования «Туберкулез в Казахстане – знания и отношение к заболеванию, практическое поведение населения и среди уязвимых групп», проведенного в рамках реализации гранта Глобального Фонда KAZ-T-NCPT «Эффективные меры реагирования на лекарственно-устойчивый туберкулез в Казахстане» на 2020 – 2022гг.

**Вклад авторов:** Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования, анализе и написании статьи.

**Конфликт интересов:** Конфликт интересов не заявлен.

**Сведения о публикации:** результаты исследования не были опубликованы ранее в других журналах и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

#### **Литература:**

1. Аликеева Э.А., Арингазина А.М., Берикова Э.А., Джазыбекова П.М., Рыскулов Г.П. Особенности туберкулезной инфекции на современном этапе развития // Фтизиопульмонология. 2017. №2 (30). С.19 – 22.
2. Белиловский Е.М., Фаворов М.О. Выявление туберкулеза в странах Центральной Азии по данным электронной системы надзора // Проблема туберкулеза и болезней легких. 2008. (9): 6-10.
3. Валиев Р.Ш. Методология образовательных программ для населения в вопросах туберкулеза для организации противотуберкулезных мероприятий. В кн:

Материалы VII Рос. съезда фтизиатров. Москва, 2003. С. 186.

4. Плеханова М.А., Мордык А.В., Подкопаева Т.Г. Оценка санитарной грамотности подростков по вопросам туберкулеза // Сибирское медицинское обозрение. 2012. Т. 73 (1):55-57.

5. Нечаева О.Б., Эйсмонт Н.В. Хирургическая помощь больным туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2012. (3):24-30.

6. Ayik S., Tavusbay N., Alpte-Kin S. Knowledge of high school students about tuberculosis // Eur. Resp. J 2005. - Vol. 26: 1254p.

7. Guidance «A guide to developing knowledge, attitude and practice surveys». 2008, 18p.

8. Mishkin K., Alaei K., Paynter K., Alikeeva E.A., Aringazina A., Alaei A. The association between ARV and TB drug resistance on TB treatment outcome among Kazakh TB/HIV patients // Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2018, 14 p. 104-108

#### References:

1. Alikeeva E.A., Aringazina A.M., Berikova E.A., Dzhazybekova P.M., Ryskulov G.P. Osobennosti tuberkuleznoi infektsii na sovremennom etape razvitiya [Features of tuberculosis infection at the present stage of development. *Ftiziopul'monologiya* [Phthisiopulmonology]. 2017. №2 (30). pp.19–22. [in Russian]
2. Belilovskii E.M., Favorov M.O. Vyyavlenie tuberkuleza v stranakh Tsentral'noi Azii po dannym elektronnoi sistemy nadzora [Detection of tuberculosis in the countries of Central Asia according to the data of the electronic surveillance system]. *Problema tuberkuleza i*

*bolezni legkikh* [The problem of tuberculosis and lung disease]. 2008; ( 9): 6-10. [in Russian]

3. Valiev R.Sh. *Metodologiya obrazovatel'nykh programm dlya naseleniya v voprosakh tuberkuleza dlya organizatsii protivotuberkuleznykh meropriyatiy*. V kn: *Materialy VII Ros. s"ezda ftiziatrirov* [Methodology of educational programs for the population in tuberculosis issues for organizing anti-tuberculosis activities. Materials VII Ros. congress of phthisiatricians]. Moscow Moskva, 2003. pp. 186. [in Russian]

4. Plekhanova M.A., Mordyk A.V., Podkopaeva T.G. Otsenka sanitarnoi gramotnosti podrostkov po voprosam tuberkuleza [Assessment of health literacy of adolescents on tuberculosis]. *Sibirskoe meditsinskoе obozrenie*. [Siberian Medical Review] 2012. T. 73 (1): 55-57. [in Russian]

5. Nechaeva O.B., Eismont N.V. Khirurgicheskaya pomoshch' bol'nym tuberkulezom pri sochetanii s VICh-infektsiei [Surgical care for patients with tuberculosis in combination with HIV infection]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung disease] 2012 (3): 24-30. [in Russian]

6. Ayik S., Tavusbay N., Alpte-Kin S. Knowledge of high school students about tuberculosis. *Eur. Resp. J* 2005. - Vol. 26: 1254p.

7. Guidance «A guide to developing knowledge, attitude and practice surveys» 2008, 18p.

8. Mishkin K., Alaei K., Paynter K., Alikeeva E.A., Aringazina A., Alaei A. The association between ARV and TB drug resistance on TB treatment outcome among Kazakh TB/HIV patients. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2018, 14 p. 104-108

#### Контактная информация:

**Айтамбаева Надира Нурбековна** – магистр медицинских наук, старший преподаватель кафедры «Общественное здоровье и социальные науки» КМУ «ВШОЗ», г. Алматы, Республика Казахстан

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050067, г. Алматы, Досмухamedова 60, квартира 27.

**E-mail:** aitambaeva.nadira@gmail.ru

**Телефон:** моб.: 8 708 949 41 89

Получена: 18 мая 2021 / Принята: 02 июля 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/SIH.2021.23.5.009

УДК 616.12-008.331.1-616-008

## ПРОГРАММА ВЫЯВЛЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ И ВЕРИФИКАЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ КАЗАХСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ С ПОМОЩЬЮ АПОЛИПОПРОТЕИНОВ В И А1

**Дана К. Кожахметова<sup>1</sup>, Алма У. Нуртазина<sup>1</sup>, Даulet Х. Даутов<sup>2</sup>,**  
**Максут С. Казымов<sup>1</sup>, Салтанат М. Адильгожина<sup>1</sup>, Дастан Н. Сайдуалиев<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

### Резюме

**Введение.** Исследование посвящено вопросам совершенствования диагностики МС у больных АГ путем включения в алгоритм верификации МС отношения апоВ/апоА1. Актуальность темы обусловлена широкой распространенностью МС и АГ. Совершенствование действующего алгоритма диагностики МС (IDF, 2005) у лиц казахской национальности с АГ позволит улучшить лечебно-профилактические мероприятия.

**Цель** - разработать программу выявления характера дислипидемии и верификации МС с помощью апоВ и апоА1 у больных АГ казахской национальности.

**Материалы и методы.** Исследование поперечное, одобрено Этическим комитетом ГМУ г. Семей (2015). Отбор двухуровневый: 1-й этап – отбор ЦПМСП, 2-й – отбор участников по критериям включения. Исследование общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, апоВ и апоА1, глюкозы - лаборатория «Олимп» (ISO 15189:2012). Статистический анализ - Stata: Release 15. Категориальные переменные рассчитывались как доли (%) и количественные непрерывные переменные – как средние величины. Критерий Х<sup>2</sup> или точный критерий Фишера использованы для анализа качественных переменных. Сравнение средних величин компонентов МС между квартилями лабораторных параметров - однофакторный дисперсионный анализ. Тренд переменных компонентов МС по квартилям лабораторных показателей рассчитан с помощью Х<sup>2</sup> линейного тренда. Для определения связи между показателями липидного профиля и МС была моделирована множественная логистическая регрессия с ОШ с 95% ДИ. Значимость ковариат оценена с помощью теста отношения правдоподобия.

**Результаты.** МС выявлен у 54,5% участников, из них 62,8% - женщины; распространенность МС и гендерное распределение схожи с данными общей популяции. Независимо от пола наиболее часто выявлялись АО и гипергликемия. Между мужчинами и женщинами статистически значимые различия по уровню: ЛПВП ( $p=0,0001$ ), апоА1 ( $p=0,0001$ ), апоВ ( $p=0,0001$ ), апоВ/апоА1 ( $p=0,0001$ ). Установлено, что отношение апоВ/апоА1=0,66 (чувствительность 70,1%, специфичность 57,8%) является точкой отсечения (cut off point) для верификации МС у казахов с АГ после учета потенциальных вмешивающихся факторов.

### Выводы:

1. 54,5% участников имели МС, из них 62,8% - женщины; полученные данные схожи с данными в общей популяции. Независимо от пола наиболее часто у казахов с АГ выявлялись такие компоненты МС, как абдоминальное ожирение и гипергликемия;

2. Комплексная программа выявления дислипидемии и верификации МС у казахов с АГ включает клиническое обследование с выявлением факторов риска МС, и лабораторное (ТГ, ЛПВП, апоВ, апоА1, расчет апоВ/апоА1). При апоВ/апоА1 $\geq 0,66$  независимо от наличия других критериев МС считается подтвержденным.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, дислипидемия, метаболический синдром, казахская популяция.

### Abstract

## PROGRAM FOR DETECTING DYSLIPIDEMIA AND VERIFICATION OF METABOLIC SYNDROME IN KAZAKH PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION USING APOLIPOPROTEINS B AND A1

**Dana Kozhakhmetova<sup>1</sup>, Alma Nurtazina<sup>1</sup>, Daulet Dautov<sup>2</sup>,**  
**Maksut Kazymov<sup>1</sup>, Saltanat Adilgozhina<sup>1</sup>, Dastan Saidualiev<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty city, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Our study is devoted to the issues of improving the diagnosis of MS in patients with AH by including the apoB / apoA1 ratio in the MS verification algorithm. The relevance of the study is based on the widespread prevalence of MS

and AH. Improvement of the current algorithm for the diagnosis of MS (IDF, 2005) in Kazakhs with hypertension will improve treatment and prophylactic measures.

**The purpose of the study** is to develop a program for identifying the nature of dyslipidemia and verifying MS using apoB and apoA1 in Kazakhs.

**Materials and methods.** A cross-sectional study was approved by the Ethics Committee of the Semey State Medical University (2015). Selection into the sample is two-level: 1st stage - selection of primary health care facilities, 2nd - selection of participants according to inclusion criteria. The level of total cholesterol, LDL, HDL, TG, apoB and apoA1, glucose was determined in the laboratory "Olympus" (ISO 15189: 2012). Statistical analysis - Stata: Release 15. Categorical variables were calculated as% and quantitative continuous variables as averages. The X<sup>2</sup> test or Fisher's exact test was used to analyze qualitative variables. Comparison of the mean values of MS components between quartiles of laboratory parameters was carried out using one-way ANOVA. The trend of the variable components of MS by quartiles of laboratory parameters was calculated using the X<sup>2</sup> linear trend. To determine the relationship between lipid profile and MS, multiple logistic regression was modeled with OR with 95% CI. The significance of the covariates was assessed using a likelihood ratio test.

**Results.** MS was detected in 54.5% of the participants, among them 62.8% were women; MS prevalence and gender distribution are similar to those of the general population. Regardless of gender, abdominal obesity and hyperglycemia were most often detected in patients. Statistically significant differences were revealed between men and women in terms of: HDL ( $p = 0.0001$ ), apoA1 ( $p = 0.0001$ ), apoB ( $p = 0.0001$ ), apoB / apoA1 ( $p = 0.0001$ ). It was found that the ratio apoB / apoA1 = 0.66 (sensitivity 70.1%, specificity 57.8%) is a cut off point for verifying MS in Kazakhs with AH after taking into account potential confounding factors.

#### Conclusions:

1. 54.5% of the study participants had MS, among them 62.8% were women; the findings are similar to those in the general population. Regardless of gender, the most common MS components in Kazakhs with AH were abdominal obesity and hyperglycemia;

2. A comprehensive program for the detection of dyslipidemia and verification of MS in Kazakhs with AH includes a clinical examination with the identification of risk factors for MS, and laboratory tests (TG, HDL, apoB, apoA1, calculation of apoB / apoA1). The index apoB / apoA1 $\geq$ 0.66, regardless of the presence of other criteria, confirms MS in this category of patients.

**Key words:** arterial hypertension, dyslipidemia, metabolic syndrome, Kazakh population

#### Түйінде

## В ЖӘНЕ А1 АПОЛИПОПРОТЕИНДЕРІН ҚОЛДАНАТЫН ҚАЗАК ҰЛТЫНЫҢ АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДА ДИСЛИПИДЕМИЯНЫ АНЫҚТАУ ЖӘНЕ МЕТАБОЛИКАЛЫҚ СИНДРОМДЫ ТЕКСЕРУ БАҒДАРЛАМАСЫ

**Дана К. Кожахметова 1, Алма У. Нуртазина 1, Даulet Х. Даутов 2,  
Максут С. Казымов 1, Салтанат М. Адильгожина 1, Дастан Н. Сайдуалиев 1**

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

<sup>2</sup> С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Зерттеу МС тексеру алгоритміне apoB/apoA1 қатынасын қосу арқылы АГ бар науқастарда МС диагностикасын жақсарту мәселелеріне арналған. Тақырыптың өзектілігі МС және АГ кең таралуына байланысты. АГ бар науқастарда МС (IDF, 2005) дәлелдеу алгоритмін жетілдіру емдеу-профилактикалық шараларды жақсартуға мүмкіндік береді. Жұмыс мақсаты: қазақ популяциясында АГ бар науқастарда apoB және apoA1 көмегімен дислипидемияны сипаттап, МС дәлелдеу үшін бағдарлама дайында.

**Материалдар мен әдістер.** Көлденең зерттеу протоколы Семей мемлекеттік медицина университетінің Этика комитетімен бекітілген (2015). Таңдау екі деңгейлі: 1-кезең – алғашқы медициналық-санитарлық көмек көрсету мекемелерін таңдау, 2-ші – қосу критерийлері бойынша науқастарды таңдау. Жалпы холестерин, LDL, HDL, TG, apoB және apoA1, глюкозаны зерттеу «Олимп» зертханасында жүргізілді (ISO 15189: 2012). Статистикалық талдау - Stata: Release 15. Категориялық айнымалылар үлестер (%) және сандық үздіксіз айнымалылар - орташа мәндер ретінде есептелді. Сапалық айнымалыларды талдау үшін X<sup>2</sup> сынағы немесе Фишердің нақты сынағы пайдаланылды. Зертханалық параметрлердің квартиль арасындағы МС компоненттерінің орташа мәндерін салыстыру –бірфакторлы дисперсиялық анализ. Зертханалық параметрлердің квартилдері бойынша МС компоненттерінің треді X<sup>2</sup> желілік трендінің көмегімен есептелді. Липидті профиль мен МС арасындағы байланысты анықтау үшін OR 95% сенім интервалымен көптік логистикалық регрессия модельденді. Ковариаттардың маңыздылығы ықтималдық қатынасы сынағы арқылы бағаланды.

**Нәтижелер.** Қатысушылардың 54,5%-да МС анықталды, арасында 62,8% әйелдер; Таңдамада МС таралуы мен жыныс бойынша бөлінуі жалпы популяцияға ұқсас. Жынысқа қарамастан, абдоминальді семіру және гипергликемия жиі анықталды. Ерлер мен әйелдер арасындағы деңгейде статистикалық маңызды айырмашылықтар келесі

көрсеткіштерде табылды: HDL ( $p=0,0001$ ), апоA1 ( $p=0,0001$ ), апоB ( $p=0,0001$ ), апоB/апоA1 ( $p=0,0001$ ). Қазақ популяциясында апоB/апоA1 қатынасының 0,66 тең деңгейі (сезімталдық 70,1%, спецификалық 57,8%) ықтимал шатастыратын факторларды ескере отырғанда, АГ бар науқастарда МС дәлелдеу нүктесі болып табылатыны анықталды.

### Қорытындылар:

1. Қатысушылардың 54,5% МС табылды, арасында 62,8% әйелдер; алынған нәтижелер жалпы популяцияның көрсеткіштеріне ұксас. Зерттелген таңдамда жынысына қарамастан, АГ бар науқастарда жиі кездесетін МС компоненттері абдоминальды семіру және гипергликемия болды;

2. Қазақ популяциясында АГ бар науқастарда дислипидемияны анықтау және МС дәлелдеу көшенді бағдарламасына клиникалық және зертханалық (TG, HDL, апоB, апоA1, апоB/апоA1 қатынасын есептеу) зерттеулер кіреді. АпоB/апоA1 қатынасыны 0,66 тең немесе артық болғанда, МС-ның басқа критерийлердің болмауына қарамастан, МС расталған болып саналады.

**Түйінді сөздер:** артериялық гипертензия, дислипидемия, метаболикалық синдром, қазақ популяциясы.

### Библиографическая ссылка:

Кожахметова Д.К., Нуртазина А.У., Даутов Д.Х., Казымов М.С., Адильгожина С.М., Сайдуалиев Д.Н. Программа выявления дислипидемии и верификации метаболического синдрома у больных артериальной гипертензией казахской национальности с помощью аполипопротеинов В и А1 // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 78-84. doi 10.34689/SN.2021.23.5.009

Kozhakhmetova D., Nurtazina A., Dautov D., Kazymov M., Adilgozhina S., Saidualiev D. Program for detecting dyslipidemia and verification of metabolic syndrome in Kazakh patients with arterial hypertension using apolipoproteins B and A1 // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 78-84. doi 10.34689/SN.2021.23.5.009

Кожахметова Д.К., Нуртазина А.У., Даутов Д.Х., Казымов М.С., Адильгожина С.М., Сайдуалиев Д.Н. В және А1 аполипопротеиндерін қолданатын қазақ ұлтының артериялық гипертензиясы бар науқастарда дислипидемияны анықтау және метаболикалық синдромды тексеру бағдарламасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 78-84. doi 10.34689/SN.2021.23.5.009

### Введение

Как известно, артериальная гипертензия (АГ) относится к группе к социально значимых заболеваний, так как распространенность ее в популяции, как и значительная доля ежегодно регистрируемых фатальных исходов вследствие осложнений АГ требуют вмешательства на всех уровнях медицинской помощи [18,21,24]. В рецензируемой литературе описывается ряд факторов, влияющих на течение и прогнозы больных АГ, среди которых особое место занимает метаболический синдром (МС). Не оставляют сомнения общие патогенетические механизмы обоих состояний, сочетание которых значительно повышает сердечно-сосудистый риск у пациентов [1,5,13,22]. В связи с этим своевременная диагностика МС является эффективной мерой предупреждения сердечно-сосудистых событий у больных АГ. Наиболее часто используемыми инструментами диагностики МС в настоящее время являются критерии верификации МС, разработанные Международной Федерацией Диабета (IDF) в 2005, и критерии III Комиссии Национальной Образовательной Программы по Холестерину (NCEP:ATP III - National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) [9,19,25]. Согласно действующему в Казахстане протоколу диагностики МС в клинической практике широко используются критерии IDF 2005 г. [2]. Эффективность критериев IDF, тем не менее, могла бы быть повышена путем введения в предложенный федерацией в 2005 г. критериальный набор дополнительных чувствительных маркеров дислипидемии, изучению свойств которых посвящено достаточно много работ – речь идет об

аполипопротеинах В и А1 (апоB, апоA1) [3,4,7,10,11,16,20]. Таким образом, учитывая актуальность и перспективность выбранного направления исследования, нами было запланировано изучение атерогенного потенциала отношения апоB/апоA1 в выявлении МС у больных АГ казахской национальности.

**Цель исследования** – разработка комплексной программы, включающей клиническое и лабораторное обследование пациентов с АГ казахской национальности для выявления характера дислипидемии и верификации МС с помощью аполипопротеинов В и А1.

### Задачи:

1) Описать характер дислипидемии и особенности МС у больных АГ казахской национальности;

2) Разработать алгоритмы клинического и лабораторного обследования пациентов с АГ (с использованием отношения апоB/апоA1) для выявления МС.

### Материалы и методы исследования.

Исследование поперечное, проводилось в лечебных учреждениях г. Семей, Казахстан, в период с апреля 2015 по декабрь 2017 гг. в рамках гранта МЗСР и МОН РК «Частота нарушений липидного обмена у больных АГ в казахской популяции» на базе кафедры общей врачебной практики Государственного медицинского университета г. Семей. Диагноз АГ ставился согласно рекомендациям ESC [14] после исключения симптоматической АГ. МС диагностировался по критериям IDF 2005 г [6]. В обработку включены материалы обследования 704 пациентов. У всех

участников исследования на этапе включения в выборку получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии включения:** лица казахской национальности 25-75 лет (национальность верифицировалась по свидетельству о рождении – если родители казахи, пациент считался казахом); подтвержденный диагноз АГ.

**Критерии исключения:** перенесенные ранее острые нарушения мозгового кровотока, инфаркт миокарда, имеющиеся сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз, доброкачественные и злокачественные новообразования. Исключались пациенты, принимавшие статины менее чем за 6 месяцев до вовлечения в исследование (по материалам амбулаторных карт пациентов/опроса), беременные, кормящие.

Использовался двухуровневый отбор участников: 1-й этап – отбор единиц выборки 1-го уровня – Центров ПМСП. 2-ой этап - отбор единиц выборки 2-го уровня – больных АГ согласно критериям включения в каждом ЦПМСП. Рандомизация проводилась с помощью компьютерной программы генерирования случайных чисел.

Интервью, осмотр и антропометрия проводились в условиях ЦПМСП. Лабораторное обследование (уровень общего холестерина (ОХ), ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, апоВ и апоА1, глюкозы) проводились в клинико-диагностической лаборатории «Олимп» (аккредитована ISO 15189:2012).

Статистический анализ - программное обеспечение Stata-15. Категориальные переменные рассчитывались как доли (%). Критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера использованы для анализа качественных переменных: групп лабораторных данных и статуса МС для предварительной оценки взаимосвязи между ними.

Сравнение средних величин компонентов МС (окружность талии, триглицериды, ЛПВП и глюкоза сыворотки крови) между группами лабораторных показателей проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Одновременно исследовался тренд переменных компонентов МС по квартилям лабораторных показателей с помощью  $X^2$  линейного тренда. Отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ) было рассчитано для определения связи между показателями липидного профиля и МС методом множественной логистической регрессии. Значимость ковариат, включенных в окончательную модель логистической регрессии, также оценивали с помощью теста отношения правдоподобия. ROC-анализ использовался для оценки диагностической значимости апоВ/апоА1 при МС, а также диагностической значимости окончательной модели множественной логистической регрессии с учетом потенциальных вмешивающихся факторов и определения точек отсечения (cut off points).

**Результаты.** При обследовании 704 участников выборки критериям МС соответствовало 384 человека (54,5%), в том числе женщин 241 (62,8% лиц с МС), мужчин 143 (37,2% лиц с МС).

**Характер дислипидемии и особенности МС у больных АГ казахской национальности.**

В таблице 1 показаны средние величины исследуемых биохимических показателей пациентов. Приведена статистика раздельно по полу ввиду исходных различий для уровня апоА1, апоВ, ТГ у мужчин и женщин. Как следует из таблицы 1, в выборке выявлены статистически значимые различия между мужчинами и женщинами по уровню ЛПВП ( $p=0,0001$ ), апоА1 ( $p=0,0001$ ), апоВ ( $p=0,0001$ ), апоВ/апоА1 ( $p=0,0001$ ).

Таблица 1.

#### Биохимические показатели пациентов с учетом пола (n=704) \*

(Table 1 - Biochemical parameters of patients by gender (n = 704) \*)

ТЕСТ	Мужчины (N=314)	95 % ДИ	Женщины (N=390)	95% ДИ	P
ОХ, ммоль/л	5,09±1,01	4,98-5,20	4,97±0,89	4,88-5,06	0,0989
ЛПНП, ммоль/л	3,47±0,93	3,37-3,58	3,49±0,88	3,40-3,57	0,8404
ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,40	1,26-1,35	1,55±0,40	1,51-1,59	0,0001
ТГ, ммоль/л	1,58±1,14	1,45-1,71	1,49±5,15	0,98-2,00	0,7803
АПОА1, г/л	1,39±0,24	1,36-1,42	1,52±0,25	1,49-1,55	0,0001
АПОВ, г/л	1,08±0,28	1,05-1,12	1,00±0,23	0,98-1,02	0,0001
АПОВ / АПОА1	0,80±0,24	0,77-0,83	0,68±0,19	0,66-0,69	0,0001
ГЛЮКОЗА, ммоль/л	5,71±1,32	5,56-5,85	5,59±0,83	5,50-5,67	0,1357

Примечание: \* по данным t-критерия Стьюдента

ДИ - доверительный интервал 95%

Для изучения связи между компонентами МС и показателями липидного профиля проведено квартильное разделение - представлено в таблице 2.

Результаты оценки связи квартирелей биохимических показателей и компонентов МС, а также результаты множественной логистической регрессии, теста отношения правдоподобия и ROC-анализа с учетом потенциальных вмешивающихся факторов,

определение точек отсечения (cut off points) представлены в одной из ранее опубликованных работ [15].

Установлено, что отношение апоВ/апоА1=0,66 (чувствительность 70,1%, специфичность 57,8%) – cut off point для верификации МС у лиц с АГ казахской национальности после учета потенциальных вмешивающихся факторов.

Таблица 2.

**Квартили биохимических показателей (n=704).**

(Table 2 - Quartiles of biochemical parameters (n = 704)

ПОКАЗАТЕЛЬ	1 КВАРТИЛЬ	2 КВАРТИЛЬ	3 КВАРТИЛЬ	4 КВАРТИЛЬ
ОХ, ммоль/л	≤ 4,330 (N=176)	4,331-4,945 (N=176)	4,945-5,620 (N=176)	≥ 5,621 (N=176)
ЛПНП, ммоль/л	≤ 2,840 (N=173)	2,850-3,420 (N=177)	3,430-4,080 (N=176)	≥ 4,090 (N=178)
ЛПВП, ммоль/л	≤ 1,149 (N=174)	1,150-1,384 (N=178)	1,385-1,670 (N=172)	≥ 1,680 (N=180)
ТГ, ммоль/л	≤ 0,849 (N=173)	0,850-1,140 (N=178)	1,141-1,690 (N=175)	≥ 1,691 (N=178)
АпоA1, г/л	≤ 1,290 (N=183)	1,291-1,440 (N=175)	1,441-1,620 (N=173)	≥ 1,621 (N=173)
АпоB, г/л	≤ 0,854 (N=176)	0,855-1,000 (N=179)	1,010-1,180 (N=179)	≥ 1,190 (N=170)
АпоB/апоА1	≤ 0,560 (N=176)	0,570-0,700 (N=176)	0,710-0,840 (N=176)	≥ 0,850 (N=176)

В таблице 3 ниже показано распределение пола наиболее часто выявлялись абдоминальное компонентов МС в изучаемой выборке. Независимо от ожирение (АО) и гипергликемия.

Таблица 3.

**Распределение компонентов МС в выборке (n=704)** (Table 3 - Distribution of MS components in the sample (n = 704).

Компонент МС	Мужчины, N=314 АБС.ЧИСЛО / %	Женщины, N=390 АБС.ЧИСЛО / %
ОКРУЖНОСТЬ ТАЛИИ ≥ 94 СМ У МУЖЧИН ≥ 80 СМ У ЖЕНЩИН	201 / 64,0	365 / 93,6
ТРИГЛИЦЕРИДЫ ≥ 1,69 ммоль/л	101 / 32,2	72 / 18,5
ЛПВП Мужчины < 1,03 ммоль/л Женщины < 1,29 ммоль/л	79 / 25,2	115 / 29,5
Глюкоза ≥ 5,6 ммоль/л	172 / 54,8	191 / 48,9

Примечание: приведены данные по 4 параметрам, так как пятый критерий - АГ - имеется у всех обследуемых

**Обсуждение.** В исследуемой выборке 54,5% участников имели МС, из них 62,8% составили женщины; полученные о распространенности МС и гендерном распределении данные схожи с данными в общей популяции. Независимо от пола наиболее часто у пациентов выявлялись АО и гипергликемия, тогда как в общей популяции наиболее типично сочетание АО и дислипидемии. Причина, вероятно, в том, что при АГ высок риск гипергликемии [8,23]. Рассчитанное нами в ходе исследования значение апоB/апоА1 (0,66) приближено к показателю апоB/апоА1, используемому для верификации МС у корейцев (cut off point = 0,65) [12, с.701], но ниже, чем рекомендуется для греков (cut off point = 0,72) [17, с.340] и китайцев (cut off point 0,82) [11, с.5]. Различия можно объяснить более низкой распространностью МС и более низким средним значением апоB в казахской популяции по сравнению с китайцами и греками. Для подтверждения результатов нашего исследования необходимы дальнейшие более масштабные эпидемиологические исследования.

На основе полученных данных были разработаны алгоритмы клинического обследования пациентов с АГ казахской национальности (свидетельство о гос.регистрации прав на объект авторского права №1892 от 14.06.2018, Астана, РК) и лабораторного их обследования (свидетельство о гос.регистрации прав на объект авторского права №2999, от 03.10.18, Астана, РК) для выявления МС. Оба алгоритма вошли в комплексную программу выявления дислипидемии и верификации МС у больных АГ казахской националь-

ности. Программа была внедрена в 16 лечебных учреждениях г.Семей участниками исследовательской группы.

**Выводы:**

1. В исследуемой выборке 54,5% участников имели МС, из них 62,8% составили женщины; полученные о распространенности МС и гендерном распределении данные схожи с данными в общей популяции. Независимо от пола наиболее часто у пациентов с АГ казахской национальности выявлялись такие компоненты МС, как абдоминальное ожирение и гипергликемия;

2. Комплексная программа выявления дислипидемии и верификации МС у больных АГ казахской национальности включает клиническое обследование больных с выявлением факторов риска МС, и лабораторное обследование с оценкой уровней ТГ, ЛПВП, апоB, апоA1, расчетом отношения апоB/апоА1. При значении апоB/апоА1≥0,66 независимо от наличия других критериев МС считается подтвержденным.

**Вклад авторов:** Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования, анализе и написании статьи.

**Конфликт интересов:** Конфликт интересов не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках гранта МЗСР и МОН РК «Частота нарушений липидного обмена у больных АГ в казахской популяции» (№ гос.регистрации 0115РК1862, МРНТИ 76.29.30).

**Сведения о публикации:** результаты исследования не были опубликованы ранее в других журналах и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

**Литература:**

1. Гринштейн Ю.И. et al. Распространенность сочетания артериальной гипертонии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточно-Сибирского региона // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Vol.20, №4. P.19–25.
2. Клинический протокол диагностики и лечения РК. Морбидное ожирение. Метаболический синдром. "MedElement". (дата обращения: 18.09.2020) <https://diseases.medelement.com/disease/BC-2019/16480#>
3. Кожахметова Д.К., Нуртазина А.У., Даутов Д.Х. Влияет ли уровень аполипопротеина В на сердечно-сосудистый риск у больных артериальной гипертензией казахской национальности // Материалы XIII Международной научно – практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье», им. Б. Атчабарова. 2017. С. 101.
4. Найденова-Атанасова В. Исследование ассоциации соотношений между АпоB/АпоA1, TC/HDL-C, LDL-C и триглицеридами / HDL-C и метаболическим синдромом в болгарской популяции // Евразийский Союз Ученых. 2016. Vol. 5, №26. P. 52–60.
5. Шаханова А.Т., Кожахметова Д.К., Нуртазина А.У. Роль дислипидемии, избыточной массы тела и характера питания в формировании сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2017. №2. С. 144-158.
6. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation // Diabetic Medicine. 2006. Vol. 23, № 5. P. 469–480.
7. Chou Y.C. et al. Predictive value of serum apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio in metabolic syndrome risk: a Chinese cohort study // Endocrine. Humana Press Inc. - 2015. - Vol. 49, № 2. - P. 404–414.
8. Cubeddu L.X., Hoffmann I.S. Insulin resistance and upper-normal glucose levels in hypertension: A review // J. Hum. Hypertens. 2002. Vol.16. P.S52-S55.
9. Fava M.C., Agius R. Obesity and cardio-metabolic health. // Br J Hosp Med (Lond). - Published Online: 22 Aug 2019 <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.8.466>.
10. Huang F. et al. Both Serum Apolipoprotein B and the Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I Ratio Are Associated with Carotid Intima-Media Thickness // PLoS One. 2013. Vol. 8, № 1. P. 1–7.
11. Jing F., Mao Y., Guo J. et al. The value of Apolipoprotein B/Apolipoprotein A1 ratio for metabolic syndrome diagnosis in a Chinese population: a cross-sectional study // Lipids Health Dis 13, 81 (2014). <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-81>.
12. Jung C.H. et al. The value of apolipoprotein B/A1 ratio in the diagnosis of metabolic syndrome in a Korean population // Clin. Endocrinol. (Oxf). John Wiley & Sons, Ltd. 2012. Vol.77, № 5. P. 699–706.
13. Liu L. et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease mortality in the united states and in Japan // Am. J. Cardiol. Excerpta Medica. - 2014. - Vol. 113, № 1. - P. 84–89.
14. Mancia G. et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology // J. Hypertens. 2013. Vol.31, №10. P.1925-1938.
15. Nurtazina A., Kozhakhmetova D. et al. Apolipoprotein B/A1 ratio as a diagnostic alternative to triglycerides and HDL-cholesterol for the prediction of metabolic syndrome among hypertensives in Kazakhstan // Diagnostics. MDPI AG. - Published online: 23 July 2020. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080510>.
16. Onat A. et al. Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension and diabetes, independent of markers of central obesity and inflammation // Int. J. Obes. (Lond). 2007. Vol. 31, № 7. P. 1119–1125.
17. Pitsavos C. et al. Risk stratification of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, and apolipoprotein B/AI ratio on the prevalence of the metabolic syndrome: The ATTICA study // Angiology. 2008. Vol. 59, № 3. P. 335–341.
18. Rapsomaniki E. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people // Lancet. 2014. Vol. 383, № 9932. P.1899-1911.
19. Rosenzweig J.L. et al. Primary Prevention of ASCVD and T2DM in Patients at Metabolic Risk: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. The Endocrine Society. 2019. Vol. 104, № 9. P.3939–3985.
20. Sniderman A.D. et al. Age and cardiovascular risk attributable to apolipoprotein b, low-density lipoprotein cholesterol or non-high-density lipoprotein cholesterol // J. Am. Heart Assoc. John Wiley and Sons Inc. Published online 2016 Oct 13. doi: 10.1161/JAHA.116.003665.
21. Townsend N. et al. Cardiovascular disease in Europe - Epidemiological update 2015 // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36, № 40. P. 2696–2705.
22. Tune J.D. et al. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome // Transl. Res. Elsevier Ltd. 2017. Vol. 183. P. 57–70.
23. Zhang F. et al. The association of triglyceride and glucose index, and triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with prehypertension and hypertension in normoglycemic subjects: A large cross-sectional population study // J. Clin. Hypertens. 2021. Vol.23, №7. P. 1405–1412.
24. Zhou B. et al. 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. Vol. 398, № 10304.
25. Zhu L. et al. The IDF Definition Is Better Suited for Screening Metabolic Syndrome and Estimating Risks of Diabetes in Asian American Adults: Evidence from NHANES 2011–2016 // J. Clin. Med. MDPI AG. 2020. Vol.9, № 12. P.3871.

**References:**

1. Grinshteyn Yu.I. et al. Rasprostranennost' sochetaniya arterial'noi gipertonii i dislipidemii sredi vzroslogo naseleniya krupnogo Vostochno-sibirskogo regiona [Prevalence of a combination of arterial hypertension and dyslipidemia among the adult population of a large East Siberian region]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. 2021. Vol. 20, № 4. P.19–25. [in Russian].
2. Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniya RK. "Morbidnoe ozhireniye. Metabolicheskii sindrom". [Clinical protocol for diagnosis and treatment of the Republic of Kazakhstan. "Morbid obesity. Metabolic syndrome"]. "MedElement" (attachments 18.09.2020.) [in Russian]. <https://diseases.medelement.com/disease/BC-2019/16480#>

3. Kozhakmetova D.K., Nurtazina A.U., Dautov D.Kh. Vliyayet li uroven' apolipoproteina V na serdechno-sosudistyj risk u bol'nykh arterialnoj gipertenzije kazakhskoi natsional'nosti? [Does the level of apolipoprotein B affect the value of cardiovascular risk in Kazaks with arterial hypertension?] // Materialy XIII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoi konferencii «Ekologija. Radiatsija. Zdorove» im. B. Atchabarova [Materials of the XIII International Scientific and Practical Conference "Ecology. Radiation. Health", named after academician B. Atchabarov]. 2017. P.101. [in Russian].
4. Naidenova-Atanasova V. Issledovaniye assotsiatsii sootnoshenyi mezhdu apoB/apoA1, TC/HDL-C, LDL-C i trigliseridami/HDL-C i metabolicheskim sindromom v bolgarskoj populatsii [Study of the association of ratios apoB / apoA1, TC / HDL-C, LDL-C and triglycerides/HDL-C and metabolic syndrome in the Bulgarian population]. Evrazyiski Soyuz Uchenykh [Eurasian Union of Scientists]. 2016. Vol. 5, № 26. P. 52–60. [in Russian].
5. Shakhanova A.T., Kozhakmetova D.K., Nurtazina A.U. Rol' dislipidemii, izbytochnoi massy tela i kharaktera pitanija v formirovani serdechno-sosudistogo riska pri arterial'noj gipertenzii. Obzor literature [The role of dyslipidemia, overweight and dietary patterns in the formation of cardiovascular risk in hypertension. Review] // Nauka i zdorovookhraneniye [Science and healthcare]. 2017. № 2. P. 144–158. [in Russian].
6. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*. 2006. Vol. 23, № 5. P. 469–480.
7. Chou Y.C. et al. Predictive value of serum apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio in metabolic syndrome risk: a Chinese cohort study. *Endocrine. Humana Press Inc.* 2015. Vol. 49, № 2. P. 404–414.
8. Cubeddu L.X., Hoffmann I.S. Insulin resistance and upper-normal glucose levels in hypertension: A review. *J. Hum. Hypertens.* 2002. Vol.16. P.S52-S55.
9. Fava M.C., Agius R. Obesity and cardio-metabolic health. *Br J Hosp Med (Lond)*. - Published Online: 22 Aug 2019 <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.8.466>.
10. Huang F. et al. Both Serum Apolipoprotein B and the Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I Ratio Are Associated with Carotid Intima-Media Thickness. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, №1. P. 1–7.
11. Jing F., Mao Y., Guo J. et al. The value of Apolipoprotein B/Apolipoprotein A1 ratio for metabolic syndrome diagnosis in a Chinese population: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* 13, 81 (2014). <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-81>.
12. Jung C.H. et al. The value of apolipoprotein B/A1 ratio in the diagnosis of metabolic syndrome in a Korean population. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. John Wiley & Sons, Ltd. 2012. Vol. 77, № 5. P. 699–706.
13. Liu L. et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease mortality in the united states and in Japan. *Am. J. Cardiol. Excerpta Medica*. 2014. Vol. 113, №1. P. 84–89.
14. Mancia G. et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *J. Hypertens.* 2013. Vol.31, №10. P.1925–1938.
15. Nurtazina A., Kozhakmetova D. et al. Apolipoprotein B/A1 ratio as a diagnostic alternative to triglycerides and HDL-cholesterol for the prediction of metabolic syndrome among hypertensives in Kazakhstan. *Diagnostics. MDPI AG*. - Published online: 23 July 2020. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080510>.
16. Onat A. et al. Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension and diabetes, independent of markers of central obesity and inflammation. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2007. Vol. 31, № 7. P. 1119–1125.
17. Pitsavos C. et al. Risk stratification of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, and apolipoprotein B/AI ratio on the prevalence of the metabolic syndrome: The ATTICA study. *Angiology*. 2008. Vol. 59, № 3. P. 335–341.
18. Rapsomaniki E. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014. Vol. 383, № 9932. P.1899-1911.
19. Rosenzweig J.L. et al. Primary Prevention of ASCVD and T2DM in Patients at Metabolic Risk: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab. The Endocrine Society*. 2019. Vol. 104, № 9. P.3939–3985.
20. Sniderman A.D. et al. Age and cardiovascular risk attributable to apolipoprotein b, low-density lipoprotein cholesterol or non-high-density lipoprotein cholesterol. *J. Am. Heart Assoc. John Wiley and Sons Inc.* Published online 2016 Oct 13. doi: 10.1161/JAHA.116.003665.
21. Townsend N. et al. Cardiovascular disease in Europe - Epidemiological update 2015. *Eur. Heart J*. 2015. - Vol. 36, № 40. P. 2696–2705.
22. Tune J.D. et al. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl. Res. Elsevier Ltd*. 2017. Vol. 183. P. 57–70.
23. Zhang F. et al. The association of triglyceride and glucose index, and triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with prehypertension and hypertension in normoglycemic subjects: A large cross-sectional population study. *J. Clin. Hypertens.* 2021. Vol.23, №7. P. 1405–1412.
24. Zhou B. et al. 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. Vol. 398, №10304.
25. Zhu L. et al. The IDF Definition Is Better Suited for Screening Metabolic Syndrome and Estimating Risks of Diabetes in Asian American Adults: Evidence from NHANES 2011–2016. *J. Clin. Med. MDPI AG*. 2020. Vol.9, № 12. P.3871.

**Контактная информация:**

**Кожахметова Дана Кенжебаевна** – PhD докторант 3-го года обучения по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 140010, г. Семей, ВКО, РК, 15 микрорайон, дом 18, квартира 43.

**E-mail:** dana\_ken@mail.ru

**Телефон:** моб.: 8 702 705 14 03

Получена: 04 июля 2021 / Принята: 29 сентября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/SN.2021.23.5.010

УДК 616.36-005.8 612.82

## ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ТЕХНИКАХ МОНИТОРИНГА СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Идалия Р. Рахимова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9011-2879>

Талгат Н. Хайбуллин<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

Жанар С. Абдрахманова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1890-0862>

Владимир В. Ковальчук<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1004-2162>

Аян С. Абдрахманов<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

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

<sup>2</sup>НАО «Медицинский университет Астани», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>Городская больница №38 им. Н.А. Семашко, г.Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Национальный научный кардиохирургический центр, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Скрытые формы фибрилляции предсердий могут быть причиной ишемического инсульта неопределенной этиологии у одной трети пациентов, ввиду процессов тромбообразования в камерах сердца. Методики мониторинга ритма сердца сегодня представлены широко, однако не существует унитарного подхода к этому вопросу.

**Цель исследования.** Снизить количество повторных инсультов, путем выявления фибрилляции предсердий.

**Материалы и методы.** Исследование «случай-контроль» включало 288 пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии. 155 из которых был проведен непрерывный мониторинг сердечного ритма в течение 48 часов. Группа исследования (n=133) была подвергнута мониторингу сердечного ритма при помощи устройства на базе смартфона.

**Статистический анализ.** Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (используемый при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>). 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. При анализе зависимых совокупностей использовался тест Мак-Немара. Сравнение процентных долей при анализе многополных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (используемого при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (используемого при значениях ожидаемого явления более 10).

**Результаты.** Фибрилляция предсердий была обнаружена у 4 (2,6%) пациентов при мониторинге ритма сердца в течение 24 часов, в следующие 24 часа было обнаружено дополнительно 3 пациента с фибрилляцией предсердий, итого 7 (4,5%) пациентов при 48-часовом мониторинге. Интерmittирующая запись ЭКГ при помощи устройства на базе смартфона позволила зафиксировать фибрилляцию предсердий у 11 (8,3%) пациентов. Статистически значимые различия частоты выявления фибрилляции предсердий были получены в паре сравнения 24-часового Холтеровского мониторинга(2,6% ) и мониторинга при помощи устройства на базе смартфона(8,3%) ( $p=0,035$ ). При сравнении пола, возраста, доли пациентов с ишемической болезнью сердца, баллов по шкале CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc в зависимости от наличия фибрилляции предсердий на любом устройстве, нами были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,003$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,042$ ,  $p < 0,001$  соответственно).

**Выводы.** Запись ЭКГ в течение всего времени пребывания в стационаре у пациентов с криптогенным инсультом при помощи устройства на базе смартфона в течении 30 секунд трижды в день и при наличии симптомов, показала лучшую выявляемость фибрилляции предсердий, по сравнению с непрерывной, но короткой (24-48 часов) записью ЭКГ. В результате обнаружения данного нарушения ритма врач принимает важное решение о назначении антиаритмических и антикоагулянтных средств, для предотвращения повторного инсульта, который может закончиться инвалидизацией или смертью пациента. Внедрение в рутинную практику использования устройства на базе смартфона не представляет технической сложности, а результатом является спасение жизни и сохранение трудоспособности пациента.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ишемический инсульт неопределенной этиологии, криптогенный инсульт, методы мониторинга сердечного ритма.

**Abstract****DETECTION OF ATRIAL FIBRILLATION WITH PROLONGED  
HEART RATE MONITORING IN PATIENTS  
WITH ISCHEMIC STROKE OF UNDETERMINED ETIOLOGY****Idaliya R. Rakhimova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9011-2879>****Talgat N. Khaibullin<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>****Zhanar S. Abdrahmanova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1890-0862>****Vladimir V. Kovalchuk<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1004-2162>****Ayan S. Abdrahmanov<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>**<sup>1</sup>NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup>NJSC "Astana Medical University", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;<sup>3</sup>City hospital №38 named after O.N. Semashko, Saint Petersburg, Russian Federation;<sup>4</sup>National Scientific Cardiac Surgery Center, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Latent forms of atrial fibrillation can be the cause of ischemic stroke of undetermined etiology in one third of patients, due to thrombus formation in the heart chambers. Methods for heart rate monitoring are widely presented today, but there is no unitary approach to this issue.

**Aim of the study.** To reduce the number of recurrent strokes by detecting atrial fibrillation.

**Methods.** The «case-control» study included 288 patients with ischemic stroke of undetermined etiology. 155 of which were continuously monitored for heart rhythm for 48 hours. The study group ( $n = 133$ ) underwent heart rate monitoring using a smartphone-based device.

**Statistical analysis.** Quantitative variables were assessed for normality using the Kolmogorov-Smirnov test (when the number of subjects was more than 50). Quantitative variables following non normal distribution were described using median (Me) and lower and upper quartiles (Q1 – Q3). Mann-Whitney U-test was used to compare two groups on a quantitative variable whose distribution differed from the normal distribution. Categorical data were described with absolute and relative frequencies. When analyzing dependent variable between two related groups, the McNemar test was used. Comparison of frequencies in the analysis of multifield contingency tables was performed using Fisher's exact test (for expected values less than 10). Comparison of frequencies in the analysis of 2 by 2 contingency tables was performed using Pearson's chi-square test (for expected values greater than 10).

**Results.** Atrial fibrillation was detected in 4 (2.6%) patients with heart rate monitoring for 24 hours, in the next 24 hours an additional 3 patients with atrial fibrillation were detected, for a total of 7 (4.5%) patients with 48-hour monitoring. Intermittent ECG recording using a smartphone-based device made it possible to record atrial fibrillation in 11 (8.3%) patients. Statistically significant differences in the incidence of atrial fibrillation were obtained in a pair of comparison between 24-hour Holter monitoring (2.6%) and monitoring using a smartphone-based device (8.3%) ( $p = 0.035$ ). When comparing gender, age, proportion of patients with coronary heart disease, CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VA<sub>Sc</sub> scores depending on the presence of atrial fibrillation on any device, we found statistically significant differences ( $p = 0.003$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.042$ ,  $p < 0.001$ , respectively )

**Results.** ECG recording during the entire hospital stay in patients with cryptogenic stroke using a smartphone-based device for 30 seconds three times a day and in the presence of symptoms showed a better detectability of atrial fibrillation, compared with continuous, but short (24-48 hours ) recording an ECG. As a result of the detection of this rhythm disturbance, the doctor makes an important decision on the prescription of antiarrhythmic and anticoagulant drugs to prevent a recurrent stroke, which may result in disability or death of the patient. The implementation of a smartphone-based device into the routine practice is not technically difficult, and the result is saving the life and prevention of patient disability.

**Key words:** atrial fibrillation, ischemic stroke of undetermined etiology, cryptogenic stroke, methods of heart rate monitoring.

Түйінде

**ЭТИОЛОГИЯСЫ АНЫҚТАЛМАҒАН ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТПЕН  
АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ЖҮРЕК СОҒУ ЖИІЛІГІН ҰЗАҚ БАҚЫЛАУ  
ӘДІСТЕРІН ҚОЛДАNU АРҚЫЛЫ ЖҮРЕКШЕЛЕРДІҢ  
ФИБРИЛЛЯЦИЯСЫН АНЫҚТАУ**

**Идалия Р. Рахимова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9011-2879>****Талгат Н. Хайбуллин<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>****Жанар С. Абдрахманова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1890-0862>****Владимир В. Ковалчук<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1004-2162>****Аян С. Абдрахманов<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>**

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

<sup>2</sup> «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Н.А. Семашко атындағы №38 Қалалық аурұхана, Санкт-Петербург қ., Ресей Федерациясы;

<sup>4</sup> Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Жүрек камераларында тромб түзілуіне байланысты пациенттердің үштен бірінде белгісіз этиологияның ишемиялық инсультының себебі атриальды фибрилляцияның жасырын түрлері болуы мүмкін. Бүгінде жүрек соғу жылдамдығын бақылау әдістері көнінен ұсынылған, бірақ бұл мәселеге бірыңғай көзқарас жоқ.

**Зерттеу мақсаты.** Жүрекшелер фибрилляциясын анықтау арқылы қайталанатын инсульт санын азайту.

**Материалдар мен әдістер.** «Кейс-бақылау» зерттеуге этиологиясы анықталмаған ишемиялық инсульті бар 288 науқас қатысты. Оның 155-і 48 сағат бойы үздіксіз бақыланды. Зерттеу тобы ( $n = 133$ ) смартфонға негізделген құрылғының көмегімен жүрек соғу жылдамдығын бақылаудан өткізdi.

**Статистикалық талдау.** Сандық көрсеткіштер Колмогоров-Смирнов сынағы арқылы қалыпты үлестірімге сәйкестікке бағаланды (сыналушылардың саны 50-ден астам болған кезде қолданылады). Қалыпты таралу болмаған жағдайда, сандық деректер медиана (Me) және төменгі және жоғарғы квартилдер (Q1-Q3) арқылы сипатталды. Таралуы қалыптыдан өзгеше болған екі топты сандық көрсеткіш бойынша салыстыру Mann-Whitney U-тестінің көмегімен жүргізілді. Категориялық деректер абсолютті мәндөрмен және пайыздармен сипатталды. Тәуелді популяцияларды талдау кезінде МакНемар сынағы қолданылды. Қөп өрісті кестелерін талдау кезінде пайыздарды салыстыру Фишердің нақты сынағы арқылы орындалды (кутілетін құбылыстың мәндөрі 10-нан аз болғанда қолданылады). Төрт өрісті кестесін талдаудағы пайыздарды салыстыру Пирсон хи-квадрат сынағы арқылы орындалды (кутілетін құбылыстың мәндөрі 10-нан жоғары болғанда қолданылады).

**Нәтижелер.** 24 сағат ішінде жүрек ырғағын бақылайтын 4 (2,6%) пациенттен жүрекше фибрилляциясы анықталды, келесі 24 сағат ішінде қосымша 3 жүрекше фибрилляциясы бар науқас анықталды, барлығы 7 (4,5%) 48 сағаттық бақылаумен. Смартфонға негізделген құрылғының көмегімен ЭКГ жазуы 11 (8,3%) пациентте жүрекше фибрилляциясын жазуға мүмкіндік берді. Атриальды фибрилляция жиілігінің статистикалық маңызды айырмашылықтары 24 сағаттық Холтер мониторингі (2,6%) мен смартфонға негізделген қондырғы (8,3%) көмегімен бақылаулар арасындағы салыстыру жұбында алынды ( $p = 0,035$ ). Жүрекше фибрилляциясы бар және онсыз науқастардың топтарын жынысы, жасы, жүректің ишемиялық ауруы, CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc баллдары бойынша салыстыру кезінде біз статистикалық маңызды айырмашылықтарды таптық (сәйкесінше  $p = 0,003$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,042$ ,  $p < 0,001$ )

**Қорытындылар.** Криптогендік инсультпен ауыратын науқастардың бүкіл аурұханада болған уақытында ЭКГ-ны смартфон құрылғысы арқылы бақылау жүрекшелер фибрилляциясын үздіксіз, бірақ қысқа (24-48 сағат) жазумен салыстырғанда жақсы анықтады. Осы ырғақтың бұзылуын анықтау нәтижесінде дәрігер мүгедектікке немесе науқастың қайтыс болуына жол бермеу үшін инсульттің қайталануын болдырмау үшін антиаритмиялық және антикоагулянтық препараттарды тағайындау туралы маңызды шешім қабылдайды. Смартфонға негізделген құрылғыны қолданудың күнделікті тәжірибесіне енгізу техникалық жағынан қыын емес, нәтиже науқастың өмірін сақтап, жұмыс қабілеттілігін сақтап қалады.

**Түйінді сөздер:** атриальды фибрилляция, этиологиясы анықталмаған ишемиялық инсульті, криптогендік инсульт, жүрек соғу жиілігін бақылау әдістері.

#### Библиографическая ссылка:

Рахимова И.Р., Хайбуллин Т.Н., Абдрахманова Ж.С., Ковалчук В.В., Абдрахманов А.С. Выявляемость фибрилляции предсердий при пролонгированных техниках мониторинга сердечного ритма у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 85-92. doi 10.34689/SN.2021.23.5.010

Rakhimova I.R., Khaibullin T.N., Abdrazhanova Zh.S., Kovalchuk V.V., Abdrazhanov A.S. Detection of atrial fibrillation with prolonged heart rate monitoring in patients with ischemic stroke of undetermined etiology // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 85-92. doi 10.34689/SN.2021.23.5.010

Рахимова И.Р., Хайбуллин Т.Н., Абдрахманова Ж.С., Ковалчук В.В., Абдрахманов А.С. Этиологиясы анықталмаған ишемиялық инсультпен ауыратын науқастарда жүрек соғу жиілігін ұзақ бақылау әдістерін қолдану арқылы жүрекшелердің фибрилляциясын анықтау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 85-92. doi 10.34689/SN.2021.23.5.010

#### Актуальность

Инсульт является второй ведущей причиной смерти по всему миру. Также инсульт является виновником большинства случаев нетрудоспособности среди взрослого населения, что ведет к потере продуктивности и большим социальному-экономическим

проблемам. Затраты на лечение и восстановление трудоспособности таких пациентов тяжелым бременем ложатся на экономику страны[14]. Всемирная организация инсульта утверждает, что среди людей старше 25 лет, один из четырех перенесет инсульт в своей жизни. Только в текущем году почти 14 млн

людей пострадают от своего первого инсульта. По данным за 2019 год в мире живут 80 млн. людей ставших жертвами инсульта[22].

Согласно классификации ишемических инсультов (ИИ)TOAST, выделяют пять патофизиологических механизмов развития инсульта: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, инсульт другой установленной этиологии и инсульт неопределенной этиологии [1]. Последний, по данным разных авторов, может составлять до 30% от всех ишемических инсультов [6, 2-4, 24, 25].

Незарегистрированная фибрилляция предсердий(ФП) может становиться причиной инсульта неопределенной этиологии у около 25-30 % пациентов [6, 3, 15]. При вышеупомянутом нарушении ритма в камерах сердца запускается патологический механизм тромбообразования, вызванный гемодинамическими нарушениями, проявляющимися застоем крови в левом предсердии, повреждением эндотелия сосудов и аномальными изменениями в компонентах крови, включающими в себя запуск процессов гемостаза и активации тромбоцитов (триада Вирхова) [21]. В ситуации , когда фибрилляция предсердий носит пароксизмальный характер, то есть, имеет внезапное начало и окончание и является кратковременной, становится невозможным ее задокументировать при помощи рутинных практик (12-канальной записи ЭКГ и 24-часового Холтеровского мониторирования). В таком случае инсульт так и остается инсультом неопределенной этиологии, при котором невозможно проведение целенаправленной профилактики повторного цереброваскулярного события.

Методики мониторирования сердечного ритма у данной когорты пациентов варьируются от общепринятой записи электрокардиограммы (ЭКГ) и до непрерывной записи ЭКГ на протяжении до 3-х лет, путем внедрения под кожу груди имплантируемого сердечного монитора [5]. Однако, на сегодняшний день не существует «золотого стандарта» среди методик мониторирования сердечного ритма у пациентов с криптогенным инсультом.

**Цель.** Предотвратить повторное цереброваскулярное событие у пациентов с ИИ, путем достижения большей выявляемости ФП у пациентов с инсультом неопределенной этиологии при использовании устройства для записи ЭКГ на базе смартфона.

#### Материалы и методы.

Исследование проводилось на базе КГП на ПХВ «БСМП г.Семей» и включало 288 пациентов с ИИ неопределенной этиологии. Исследование было одобрено этическим комитетом НАО МУС (протокол №3, 30 мая 2019 г.). Всеми участниками исследования или их законными представителями было дано письменное информированное согласие на участие в исследовании. Все принципы конфиденциальности, согласно Хельсинкской декларации были соблюдены. Тип исследования «случай-контроль». Отбор пациентов в группу контроля и в исследуемую группу производился сплошным последовательным методом. Сначала производился набор в группу контроля (n=155), далее в группу вмешательства (n=133). Всем пациентам для подтверждения диагноза были проведены

компьютерная томография (КТ) или магнитно-ядерная резонансная томография (МРТ) головного мозга, стандартная 12-канальная запись ЭКГ и осмотр невролога. ИИ определялся как клинический синдром, представленный очаговыми и/или общемозговыми нарушениями, развивающийся внезапно вследствие прекращения кровоснабжения определенного его отдела в результате окклюзии артерий головы/шеи с гибелью ткани головного мозга. Инсульт неопределенной этиологии был определен как инфаркт, у которого могут быть две или более вероятной этиологии, а также этиология не установлена при полном обследовании или обусловленный недостаточным обследованием [10]. Контрольная группа пациентов была обследована при помощи Холтеровского мониторирования в течение 48 часов (155 пациентов). Отдельно были учтены эпизоды, выявленные в первые 24 часа, что отражало рутинную практику. Для мониторирования использовались 3-канальные аппараты Полиспектр и Валента. В группе исследования мы использовали интермиттирующую запись ЭКГ при помощи устройства на базе смартфона. Устройство представляет собой портативный электрокардиограф AliveCor KardiaMobile EKG для iOS/Android. Датчик выглядит как небольшая прямоугольная пластина с двумя металлическими датчиками. Работает устройство от батарейного элемента CR2016, полного заряда которого хватает на 12000 измерений продолжительностью не более 30 секунд каждое. Методика записи ЭКГ при помощи устройства достаточно проста и доступна для понимания. Так, для начала записи необходимо запустить приложение AliveECG для iOS/Android и приложить пальцы обеих рук к металлическим пластинам. Принцип передачи данных на смартфон основан на ультразвуковых колебаниях, распознаваемых микрофоном коммуникатора[23].

Персонал инсультного центра делал запись сердечного ритма в течение 30 секунд как минимум 3 раза в день и при обнаружении нарушения ритма сердца, отправлял отчет врачу для верификации ФП. Специального обучения персонала не требовалось, так как программа оснащена опцией распознавания вероятной ФП. Мониторинг проводился каждый день в течение всего периода пребывания пациента на стационарном лечении (в среднем 7-10 дней).

Пациенты были оценены с точки зрения наличия следующих сопутствующих заболеваний: наличие и степень артериальной гипертензии(АГ), наличие ишемической болезни сердца(ИБС), сахарного диабета(СД), функциональный класс хронической сердечной недостаточности(ФК ХСН) . ФП была определена как задокументированная с помощью ЭКГ аритмия, демонстрирующая типичную картину ФП: нерегулярные интервалы RR и отсутствие четко выраженных зубцов Р. По общепринятым правилам диагностическим считается эпизод продолжительностью не менее 30 сек [18].

#### Статистическая обработка:

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия) и SPSS 20 версии.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (используемый при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы ( $M_e$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1-Q_3$ ). 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. При анализе зависимых совокупностей использовался тест Мак-Немара. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (используемого при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение

процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (используемого при значениях ожидаемого явления более 10).

#### Результаты:

Как показано в таблице 1 пациенты в группах с разными методами мониторирования были сопоставимы по социально-демографическим и клиническим данным. Доказательством чему служит отсутствие статистически значимых различий между группами при анализе пола, возраста, АГ, ИБС, ФК ХСН, СД в зависимости от метода мониторирования ( $p = 0,848$ ,  $p = 0,066$ ,  $p = 0,717$ ,  $p = 0,778$ ,  $p = 0,425$ ,  $p = 0,349$ ,  $p = 0,135$  соответственно) (используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона, U-критерий Манна-Уитни, Точный критерий Фишера для многопольных таблиц).

Таблица 1.

#### Анализ факторов в зависимости от метода мониторирования.

(Table 1. Analysis of factors depending on the monitoring method).

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Метод мониторирования		$p$
		48-часовое мониторирование ЭКГ( $n=155$ )	Мониторирование ЭКГ на устройстве( $n=133$ )	
Пол, абр. (%)	Женщины	74 (47,74)	65 (48,87)	0,848
	Мужчины	81 (52,26)	68 (51,13)	
Возраст, $M_e$ [Q1-Q3]	лет	62 [56 - 72]	66 [60 - 75]	0,066
АГ, абр. (%)	Отсутствие АГ	2 (1,29)	3 (2,26)	0,717
	АГ I степени	1 (0,65)	2 (1,5)	
	АГ II степени	10 (6,45)	6 (4,51)	
	АГ III степени	142 (91,61)	122 (91,73)	
ИБС, абр. (%)	Отсутствие ИБС	138 (89,03)	117 (87,97)	0,778
	Наличие ИБС	17 (10,97)	16 (12,03)	
ФК ХСН, абр. (%)	Отсутствие ХСН	142 (91,61)	120 (90,23)	0,425
	ХСН I ФК	—	2 (1,5)	
	ХСН II ФК	13 (8,39)	11 (8,27)	
СД, абр. (%)	Отсутствие СД	128 (82,58)	104 (78,2)	0,349
	Наличие СД	27 (17,42)	29 (21,8)	

АГ-артериальная гипертензия,  
ИБС-ишемическая болезнь сердца,  
ФК ХСН - функциональный класс хронической сердечной недостаточности,  
СД-сахарный диабет.

ФП была обнаружена у 4 (2,6%) пациентов при записи ритма сердца в течение 24 часов, последующие 24 часа мониторинга выявили дополнительно 3 пациентов с ФП (итого 7 (4,5%) пациентов при 48-часовом мониторировании). Интерmittирующая запись ЭКГ при помощи устройства на базе смартфона позволила задокументировать ФП у 11 (8,3%) пациентов. На рисунке 1 представлена ЭКГ запись пациента с фибрилляцией предсердий, распознанной программой.

Статистически значимые различия частоты выявления ФП были получены в паре сравнения 24 ХМ (2,6%) и мониторинга при помощи устройства на базе смартфона(8,3%) ( $p=0,035$ ). Рисунок 2 демонстрирует частоту выявленной ФП при различных подходах записи ритма сердца.

Нами был выполнен анализ ряда факторов в зависимости от наличия ФП на любом из 2-х устройств. Результаты которого представлены в таблице 2.

При сравнении пола, возраста, ИБС, баллов по шкале CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc в зависимости от наличия ФП на любом устройстве, нами были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,003$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,042$ ,  $p < 0,001$  соответственно) (используемые методы: Точный критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни)

При сопоставлении АГ, ФК ХСН, СД в зависимости от наличия ФП на любом устройстве, не удалось установить статистически значимых различий ( $p = 0,763$ ,  $p = 0,122$ ,  $p = 1$  соответственно) (используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц, Точный критерий Фишера).



**Рисунок 2. Доля выявленной фибрилляции предсердий при мониторировании ЭКГ различными методами.**

(Figure 2. The proportion of atrial fibrillation detected by ECG monitoring by various methods)

Таблица 2.

**Анализ факторов в зависимости от наличия ФП на любом устройстве.**

(Table 2. Analysis of factors depending on the presence of AF on any device).

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Наличие ФП на любом устройстве		p
		Отсутствие ФП	Наличие ФП	
Пол, абс. (%)	Женщины	124 (45,93)	15 (83,33)	0,003*
	Мужчины	146 (54,07)	3 (16,67)	
Возраст, Me [Q1-Q3]	лет	63 [57 - 72]	78 [72 - 80]	< 0,001*
АГ, абс. (%)	Отсутствие АГ	5 (1,85)	-	0,763
	АГ I степени	3 (1,11)	-	
	АГ II степени	16 (5,93)	-	
	АГ III степени	246 (91,11)	18 (100)	
ИБС, абс. (%)	Отсутствие ИБС	242 (89,63)	13 (72,22)	0,042*
	Наличие ИБС	28 (10,37)	5 (27,78)	
ФК ХСН, абс. (%)	Отсутствие ХСН	248 (91,85)	14 (77,78)	0,122
	ХСН I ФК	2 (0,74)	-	
	ХСН II ФК	20 (7,41)	4 (22,22)	
СД, абс. (%)	Отсутствие СД	217 (80,37)	15 (83,33)	1
	Наличие СД	53 (19,63)	3 (16,67)	
CHAD <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc, Me [Q1-Q3]	баллов	2 [1 - 3]	4 [3 - 5]	< 0,001*

АГ - артериальная гипертензия,

ИБС - ишемическая болезнь сердца,

ФК ХСН - функциональный класс хронической сердечной недостаточности,

СД - сахарный диабет,

CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc - шкала оценки риска инсульта у пациентов с ФП.

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

**Обсуждение результатов.**

ФП в нашем исследовании была выявлена у 2,6% пациентов с ИИ неопределенной этиологии при непрерывном мониторировании сердечного ритма в течение 24 часов. Выявляемость повысилась до 4,5% при

продлении мониторинга до 48 часов. Прирост случаев вновь выявленной ФП при 48 часовом ЭКГ был статистически незначим ( $p>0,05$ ).

Тем не менее, в данном случае каждый выявленный случай важен, и не следует рассматривать продление

непрерывного мониторинга как неэффективную меру диагностики [20]. Большой выявляемости удалось добиться при интермиттирующей записи на протяжении всего времени пребывания пациента в стационаре одноканальной ЭКГ при помощи устройства на базе смартфона Alivecor. Доля зафиксированной ФП при этой технике составила 8,3%.

Пациенты с выявленной фибрилляции предсердий статистически значимо отличались от пациентов без фибрилляции предсердий по ряду факторов. Так, в группе с фибрилляцией предсердий было зарегистрировано больше женщин, пациенты в целом были старше, чаще встречались пациенты с ИБС, а также баллы по шкале CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC у них были выше.

Наше исследование, наряду с достоинствами, имеет и ряд недостатков. Так, в нем не учтено время начала мониторирования от момента поступления. Также мы не имели возможности провести пациентам чреспищеводную эхокардиографию, ввиду отсутствия необходимого оборудования.

Ряд авторов, описывающих исследования по поиску ФП у пациентов с криптогенным инсультом или транзиторной ишемической атакой при помощи 24-часового Холтеровского мониторирования, заявляют о нахождении данного нарушения ритма от нуля до 5% [19,16,12,17,8,9].

Достаточно ожидаемым является тот факт, что при продлении времени наблюдения за сердечным ритмом улучшается выявляемость ФП. Так, у группы ученых проводивших 48-часовое мониторирование ритма было задокументировано 15,5% случаев ФП среди пациентов с криптогенным инсультом. Однако, такая высокая доля выявленной ФП, путём мониторирования в течение 2 суток скорее является редкостью, и в данном случае, вероятно, обусловлена более старшим возрастом пациентов в исследовании (средний возраст был равен  $72,8 \pm 7,7$  лет) [18].

В другом исследовании включавшем 375 пациентов с инсультом и транзиторной ишемической атакой ученые сравнили непрерывную запись ЭКГ в течении 48 часов и прерывающуюся запись ЭКГ при помощи устройства на базе смартфона Zenicor EKG-2. Запись ЭКГ на смартфон производилась дважды в день, продолжительностью по 30 секунд, в течение 3 недель. Такой продолжительный мониторинг, по-видимому, и привел к достаточно большой частоте выявленной ФП в 11,4%. Скрининг же в течение 48 часов продемонстрировал неожиданно низкие результаты обнаружения ФП всего в 2,8% случаев. Ученые, проводившие данную работу отмечают, что при записи ЭКГ в течении 48 часов были эпизоды ФП длительностью менее 30 сек., что не позволило включить их в статистику выявленных случаев [13].

Еще одно исследование по поиску ФП у пациентов с некардиоэмбolicким инсультом проводилось при помощи портативного электрокардиографа с 4-мя грудными электродами, производящего запись ЭКГ после нажатия кнопки устройства пациентом. Частота записи в данном исследовании составляла 1 раз в день, а также дополнительно, при наличии симптомов, длительность записи-32 секунды. Период наблюдения

длился один месяц. Вышеописанное исследование показало результат в 9,2% вновь выявленной ФП [7].

В недавнем исследовании, направленном на уточнение доли выявления ФП при помощи устройства на базе смартфона Alivecor, ученые выявили скрытую ФП в 9,5% случаях ИИ неопределенной этиологии, в то время как наблюдение за записью ЭКГ при помощи 24-часового Холтеровского мониторирования показало выявляемость в 2,0%. В данной работе запись ЭКГ на смартфон производилась трижды в сутки, длительностью 30 сек, на протяжении 30 дней. Что, возможно, и объясняет большую долю обнаружения ФП, по сравнению с нашим исследованием [11].

Как можно видеть, частота обнаружения ФП очень варьируется от метода к методу. Однако общей закономерностью, позволяющей получить большую выявляемость ФП является более длительное мониторирование.

### **Заключение.**

Интермиттирующая запись ЭКГ в течение всего времени пребывания в стационаре у пациентов с криптогенным инсультом показала лучшую выявляемость ФП по сравнению с непрерывной, но короткой (24-48 часов) записью ЭКГ. В результате обнаружения ФП врачом принимается важное стратегическое решение о назначении антиаритмических и антикоагулянтных средств, для предотвращения повторного инсульта, зачастую имеющего фатальные последствия. Внедрение в практику использования устройства на базе смартфона не представляет технической сложности, а результатом является спасение жизни и сохранение трудоспособности пациента.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования и написании данной статьи.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов не заявлен.

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

**Сведения о публикации.** Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не был частично или полностью скопирован из других источников.

### **Литература:**

1. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial // Stroke. 1993. № 1 (24). C. 35–41.
2. AHA/ASA Understanding Diagnosis and Treatment of Cryptogenic Stroke 2015. C. 24. <https://www.stroke.org/-/media/stroke-files/cryptogenic-professional-resource-files/cryptogenic-professional-guide-ucm-477051.pdf?la=en> (accessed 07 April 2021).
3. Bettin M. et al. Extended ECG monitoring with an implantable loop recorder in patients with cryptogenic stroke: time schedule, reasons for explantation and incidental findings (results from the TRACK-AF trial) //

- Clinical Research in Cardiology. 2019. № 3 (108). C. 309–314.
4. Böttger P. et al. Ten key messages regarding embolic stroke of undetermined source and cryptogenic stroke // Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2018. № 8 (113). C. 664–671.
  5. Choe W.C. et al. A Comparison of Atrial Fibrillation Monitoring Strategies After Cryptogenic Stroke (from the Cryptogenic Stroke and Underlying AF Trial) // American Journal of Cardiology. 2015. № 6 (116). C. 889–893.
  6. Dussault C. et al. Electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2015. № 2 (8). C. 263–269.
  7. Gaillard N., Deltour S., Vilotijevic B., Hornych A., Crozier S., Leger A., Frank R.S. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients // Neurology. 2010. (74(21):166).
  8. Hornig C.R. et al. Specific cardiological evaluation after focal cerebral ischemia // Acta Neurologica Scandinavica. 2009. № 4 (93). C. 297–302.
  9. Jabaoudon D. et al. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack // Stroke. 2004. № 7 (35). C. 1647–1651.
  10. Keluarga D.D. Clinical protocol KZ ischemic stroke 2016. C. 1–45. <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B8%D1%88%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9-%D0%B8%D0%BD%D1%81%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%82-2016/14928>(accessed 07 April 2021)
  11. Koh K. T. et al. Smartphone electrocardiogram for detecting atrial fibrillation after a cerebral ischaemic event: a multicentre randomized controlled trial // EP Europace. 2021.
  12. Koudstaal P.J. et al. Holter monitoring in patients with transient and focal ischemic attacks of the brain // Stroke. 1986. № 2 (17). C. 192–195.
  13. Orrsjö G. et al. Screening of Paroxysmal Atrial Fibrillation after Ischemic Stroke: 48-Hour Holter Monitoring versus Prolonged Intermittent ECG Recording // ISRN Stroke. 2014. (2014). C. 1–6.
  14. Pistoia F. et al. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke // Cardiology Clinics. 2016. № 2 (34). C. 255–268.
  15. Rizos T., Rasch C., Jenetzky E., Hametner C., et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients. Cerebrovasc Dis. 2010;30(4):410-7. doi: 10.1159/000316885. Epub 2010 Aug 18. PMID: 20720410.
  16. Schaer B. et al. Cardiological diagnostic work-up in stroke patients - A comprehensive study of test results and therapeutic implications // European Journal of Neurology. 2009. № 2 (16). C. 268–273.
  17. Schuchert A., Behrens G., Meinertz T. Impact of long-term ECG recording on the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients after an acute ischemic stroke // PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology. 1999. № 7 (22). C. 1082–1084.
  18. Sejri M.H. et al. External continuous ECG versus loop recording for atrial fibrillation detection in patients who had a stroke // Heart. 2019. № 11 (105). C. 848–854.
  19. Shafqat S., Kelly P.J., Furie K.L. Holter monitoring in the diagnosis of stroke mechanism // Internal Medicine Journal. 2004. № 6 (34). C. 305–309.
  20. Valentin Amrhein S.G. Retire statistical significance Valentin Amrhein, Sander Greenland, Blake McShane and more than 800 signatories // Nature. 2019. (567). C. 305–307.
  21. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // The Lancet. 2009. № 9658 (373). C. 155–166.
  22. World Stroke Organization (WSO). <https://www.world-stroke.org/> (accessed 07 April 2021)
  23. www.alivecor.com. <https://www.alivecor.com/> (accessed 07 April 2021).
  24. Yaghi S. et al. Cryptogenic Stroke: Research and Practice // Circulation Research. 2017. № 3 (120). C. 527–540.
  25. Zhang L.F. et al. Proportion of different subtypes of stroke in China // Stroke. 2003. № 9 (34). C. 2091–2096.

#### Контактная информация:

**Рахимова Идалия Рафаиловна** - докторант по специальности Медицина НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

**E-mail:** idalya11@mail.ru

**Тел.:** +7 771 275 17 04

Received: 15 September 2021 / Accepted: 26 September 2021 / Published online: 31 October 2021

DOI 10.34689/SN.2021.23.5.011

UDC 618.19-006.55

## LUMINAL B IS THE MOST COMMON BREAST CANCER SUBTYPE IN PATIENTS OF ALMATY ONCOLOGY CENTER

**Maryam Zabihi 1, Mahboba Islami 2,**

**Natalya Glushkova 3, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>, Ainash Altayeva 4**

<sup>1</sup> Herat University, Medical Faculty, Department of histopathology, Herat, Afghanistan;

<sup>2</sup> Kabul University of Medical science, Department of anesthesiology, Kabul, Afghanistan;

<sup>3</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Department of Epidemiology, Biostatistics & Evidence Based Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Department of Clinical Disciplines, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction:** Breast cancer is a heterogenous group of disease that is most prevalent malignant disease of female population of Kazakhstan.

**Aim of study:** to find most common pathologic type and molecular subtype of breast cancer cases in the Almaty oncology center and evaluate association among molecular subtype with different pathological type, tumor characteristics and Participant's criteria

**Materials and methods:** A cross sectional-study was conducted at Almaty oncology center, Kazakhstan between January and December 2020. We studied medical records of 818 breast cancer cases and included data of 622 cases in this study. Data about pathologic type, grade, stage, estrogen (ER), progesterone (PR) HER2 overexpression and ki67 were analyzed. Molecular subtype determination in this center was done by using immunohistochemistry and this Criteria ('Luminal A-like' ER/PR +, HER2-, Ki67 low) ('Luminal B-like' ER/PR +, HER2 ± and Ki67 high) ('HER2-positive' HER2+ ER and PR -) (Triple-negative ER and PR absent HER2-). The association were evaluated among molecular subtype with different pathological type, tumor characteristics and Participant's criteria using Chi square test

**Results:** Most common pathologic type of tumor in this study was NST (85.3%), ILC (3.8%) and DCIS (2.1%) respectively. Most prevalent molecular subtype of tumors: Luminal B (57.6%), luminal A (22.2%), triple negative (12%) and HER2 enriched (8.3%). There was statistically significant association ( $p$ -value  $<0.05$ ) between Molecular subtype and pathologic type of tumor, grade, stage, size, hormone receptors, HER2 over expression and mitotic rate.

**Conclusion:** luminal B was the most prevalent subtype and HER2 positive was the least prevalent and it is better to work more for finding better treatment for luminal B. A significant association among molecular subtype of tumor and pathologic subtype, grade, stage, size, hormone receptors, HER2 over expression and mitotic rate were found.

**Key words:** breast cancer, molecular subtype, immunohistochemistry, Almaty.

### Резюме

## LUMINAL B - САМЫЙ РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПОДТИП РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ АЛМАТИНСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

**Марьям Забихи<sup>1</sup>, Махбоба Ислами<sup>2</sup>,**

**Наталья Глушкова<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>, Айнаш Алтаева<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Университет Герата, Медицинский факультет, Кафедра гистопатологии, г. Герат, Афганистан;

<sup>2</sup> Кабульский университет медицинских наук, Кафедра анестезиологии, г. Кабул, Афганистан;

<sup>3</sup> Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, Кафедра эпидемиологии, биостатистики и доказательной медицины, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, Кафедра клинических дисциплин, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение:** Рак груди - разнородная группа заболеваний, которая является наиболее распространенным злокачественным заболеванием женского населения Казахстана.

**Цель исследования:** найти наиболее распространенный патологический тип и молекулярный подтип случаев рака груди в онкологическом центре Алматы в течение 2020 года и оценить связь между молекулярным подтипов с различным патологическим типом, характеристиками опухоли и критериями участника.

**Материалы и методы:** это поперечное аналитическое и описательное исследование с января 2020 года по декабрь 2020 года было проведено в онкологическом центре Алматы, Казахстан. Мы изучили медицинские записи о 818 случаях рака груди и включили в это исследование данные о 622 случаях. Были проанализированы данные о патологическом типе, степени, стадии, гиперэкспрессии HER2 эстрогена (ER), прогестерона (PR) и ki67. Определение молекулярного подтипа в этом центре проводилось с использованием иммуногистохимии и следующих критериев («Luminal A-like» ER / PR +, HER2-, Ki67 low) («Luminal B-like» ER / PR +, HER2 ± и Ki67 high) («HER2-

положительный» HER2 + ER и PR -) (тройной отрицательный ER и PR без HER2-). Связь оценивалась среди молекулярных подтипов с различным патологическим типом, характеристиками опухоли и критериями участника с использованием критерия хи-квадрат.

**Результаты.** Наиболее частым патологическим типом опухоли в этом исследовании был NST (85,3%), ILC (3,8%) и DCIS (2,1%) соответственно. Наиболее распространенный молекулярный подтип опухолей: просвет В (57,6%), просвет А (22,2%), тройной отрицательный (12%) и обогащенный HER / 2 (8,3%). Обнаружена статистически значимая связь (значение  $p < 0,05$ ) между молекулярным подтипов и патологическим типом опухоли, степенью, стадией, размером, рецепторами гормонов, сверхэкспрессией HER / 2 и скоростью митоза.

**Заключение:** просвет В был наиболее распространенным подтипов, а HER2-положительный - наименее распространенным. Была обнаружена значимая связь между молекулярным подтипов опухоли и патологическим подтипов, степенью, стадией, размером, рецепторами гормонов, сверхэкспрессией HER 2 и скоростью митоза.

**Ключевые слова:** рак груди, молекулярный подтип, иммуногистохимия, Алматы.

Түйінде

## **LUMINAL B - АЛМАТЫ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫНЫҢ ПАЦИЕНТТЕРІНДЕ СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫНЫҢ ЕҢ КӨП ТАРАЛҒАН КІШІ ТҮРІ**

**Марьям Забихи<sup>1</sup>, Махбоба Ислами<sup>2</sup>,**

**Наталья Глушкова<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>, Айнаш Алтаева<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Герат университеті, Медициналық факультет, Гистопатология кафедрасы, Герат қ., Ауғанстан;

<sup>2</sup> Медициналық ғылымдар Кабул университеті, Анестезиология кафедрасы, Кабул қ., Ауғанстан;

<sup>3</sup> Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Эпидемиология, биостатистика және дәлелді медицина кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Клиничалық пәндер кафедрасы, Алматық қ., Қазақстан Республикасы;

**Кіріспе:** Сүт безінің қатерлі ісіргі-бұл Қазақстан әйелдерінің ең көп таралған қатерлі ауруы болып табылатын аурулардың түрлі тобы.

**Зерттеу мақсаты:** 2020 жылы Алматы қаласының Онкологиялық орталығында сүт безі обрының ең көп таралған патологиялық түрін және молекулярлық кіші түрін табу және молекулярлық кіші түрі мен түрлі патологиялық типтің, ісік сипаттамаларының және қатысушы өлшемдерінің арасындағы байланысты бағалау.

**Материалдар мен әдістер:** бұл көлденең аналитикалық және сипаттамалық зерттеу 2020 жылдың қантарынан 2020 жылдың желтоқсанына дейін Қазақстан, Алматы онкологиялық орталығында жүргізілді. Біз сүт безі қатерлі ісігінің 818 жағдайы туралы медициналық жазбаларды зерттедік және осы зерттеуге 622 жағдай туралы мәліметтерді енгіздік. HER2 эстрогеннің (ER), прогестеронның (PR) және Ki67 патологиялық түрі, дәрежесі, сатысы, гиперэкспрессиясы туралы деректер талданды. Бұл орталықтағы молекулалық кіші түрді анықтау иммуногистохимия және келесі критерийлер бойынша жүргізілді («Luminal A-like» ER / PR +, HER2-, Ki67 low) («Luminal B-like» ER / PR +, HER2 ± и Ki67 high) ("HER 2-оң" HER2 + ER және PR -) (HER2-жоқ үштік теріс ER және PR). Байланыс молекулалық кіші түрлер арасында әр түрлі патологиялық типтермен, ісік сипаттамасымен және қатысушы критерийлерімен хи-квадрат критерийін қолдана отырып бағаланды.

**Нәтижелері.** Бұл зерттеуде ісіктің жиі кездесетін патологиялық түрі сәйкесінше NST (85,3%), ILC (3,8%) және DCIS (2,1%) болды. Ісіктердің ең көп таралған молекулалық кіші түрі: в люмені (57,6%), а люмені (22,2%), үштік теріс (12%) және HER / 2 (8,3%) байытылған. Молекулалық кіші тип пен ісіктің патологиялық түрі, дәрежесі, сатысы, мөлшері, гормон рецепторлары, HER / 2 шамадан тыс экспрессиясы және митоз жылдамдығы арасында маңызды байланыс ( $p < 0,05$  мәні) табылды.

**Қорытынды:** в люмені ең көп таралған кіші тип болды, ал HER2 оң - ең аз таралған. Ісіктің молекулалық кіші түрі мен патологиялық кіші түрі, дәрежесі, сатысы, мөлшері, гормон рецепторлары, HER / 2 суперэкспрессиясы және митоз жылдамдығы арасында маңызды байланыс табылды.

**Түйінді сөздер:** сүт безінің қатерлі ісігі, молекулалық кіші түрі, иммуногистохимия, Алматы.

### Bibliographic citation:

Zabihi M., Islami M., Glushkova N., Altayeva A. Luminal B is the most common breast cancer subtype in patients of Almaty oncology center // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 93-100. doi 10.34689/SN.2021.23.5.011

Забихи М., Ислами М., Глушкова Н., Алтаева А. Luminal B - самый распространенный подтип рака молочной железы у пациентов Алматинского онкологического центра // Наука и Здравоохранение. 2021. 5 (T.23). С. 93-100. doi 10.34689/SN.2021.23.5.011

Забихи М., Ислами М., Глушкова Н., Алтаева А. Luminal B - Алматы онкологиялық орталығының пациенттерінде сүт безі обрының ең көп таралған кіші түрі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (T.23). Б. 93-100. doi 10.34689/SN.2021.23.5.011

### **Introduction**

Breast cancer is the most prevalent cause of cancer death in women [1] and the second cause of cancer death in both sexes after Lung cancer in Asia [2]. For several years, cancer has been the third cause of death in Kazakhstan [3, 4]. BC is the most common malignant disease among the female population of this country [4]. It has had highest incidence of malignant disease in both sexes since 2004. During last years, breast cancer incidence in Kazakhstan increase, although mortality tended to decrease [5, 6].

Breast cancer is a heterogenous group of disease with different risk factors, natural history and response to treatment. The most common classification for breast cancer are pathologic classification and molecular subtyping based on gene expression pattern. Molecular classification has prognostic value in addition to determining treatment plan. There is a simplified classification for molecular subtyping based on IHC marker according to the 2015 St Gallen Consensus Conference. This classification divides breast carcinoma into luminal A, luminal B, HER2+, and triple-negative sub types based on expression of ER, PgR, HER2, and Ki-67.

Gold standard in breast lesions diagnosis is histologic classification [7] and Most common types of invasive breast cancer is carcinoma of non-specific type (NST) (70% - 75%) and Invasive lobular carcinomas (ILC) (5% - 15%) [8] and other types are less common.

In the present study, we aimed to research on the prevalence of breast cancer subtypes in patients referred to Almaty oncology center and finding association between molecular subtype of BC with different criteria of breast cancer, and characteristics of patients in Almaty city.

### **Material and methods**

**Type of study and Participants:** A cross sectional study was done on breast cancer cases of female that referred to Almaty oncology center during the year 2020 (from first of January to end of December 2020).

**Inclusion criteria:** female with breast cancer referred to Almaty oncology center during the year 2020 with recorded results of pathologic and immunohistochemical test in Almaty oncology center.

**Exclusion criteria:** male patients and patients with incomplete recorded results of pathologic and immunohistochemical test in Almaty oncology center and patients referred before or after year 2020

**Ethical consideration:** This research was conducted with prior approval from Al-Farabi Kazakh national university ethical committee (IRB-286/08.04.2021)

**Data source:** Information about breast cancer case was requested from department of statistics of Almaty oncology center then Information about histopathologic examination and IHC result were added to previous data from records in IHC laboratory. Cases without pathologic diagnosis and IHC test results were omitted.

**Specimen preparation:** The specimens of Almaty oncology center, were taken from patients in Almaty oncology center via core needle biopsy or resected tumor via surgery in Pathological Bureau during year 2020 (from first of January to end of December).

Histological preparation of slides was done in Pathological Bureau and immunohistochemical preparation

and study was done in IHC laboratory of Almaty oncology center. For identification of tumor type and histologic grade based on WHO classification [9] hematoxylin and eosin stains were used. Immunohistochemical staining was done by VENTANA automatic machine and all regents used in staining are products of this company. Tumors with  $\geq 1\%$  positively nuclear-stained cells were considered positive for both ER and PgR expression [10]. Allred scoring system used for evaluation of ER and PR expression. Besides, HER2 positive was scored if the staining occurred for  $> 10\%$  of tumor cells [11] ki 67 marker was product of VENTANA company and used based on manufacturer instruction. Tumors with  $\geq 20\%$  nuclear positivity in staining considered high-rate proliferation and tumors with  $< 20\%$  positivity considered low proliferation rate.

**SISH test:** The entire procedure was carried out on an automated staining system (VENTANA bench mark ULTRA Staining System) according to the manufacturer's instructions. Positive and negative controls were used for each staining run.

**Statistical analysis:** Statistical analysis was done by IBM SPSS statistic (version 26). Mean  $\pm$  standard deviation was used for continuous variables and frequencies & percentages for categorical variables. Pearson chi square test and Fisher exact test were run for evaluating association between different categorical factors. In cases that frequency of each cell in contingency table was less than five in more than 20% of cells, fisher exact test was used instead of Pearson chi square test.

### **Result**

The total number of patients that recourse to Almaty oncology center during the year 2020 was 818, 622 cases with available IHC test results were included in the study. Patients with incomplete tests result or medical records were excluded from this research.

Included women were from 23 different ethnicities with mean age of participants was  $57.4 \pm 13.10$  range from (24-93). grade II was more common (51.2%) than other grades and 60% were in stage II. 61% of tumors in this study had (2-5 cm) size in greater dimension. 94% of them did not have metastasis. More information about these criteria is presented in table number one. Carcinoma of non-specific type (NST) composed 85.3% of all tumors. More detail about percentage of different type of tumor is presented in figure 1. High percentage of tumors were ER/PgR positive (79.7%) and HER2 negative (79%) with high proliferation rate (75.6%). Details of immunohistochemical test results is presented in table 2. Most common intrinsic subtype of tumor was luminal B, percentage of each molecular subtype is presented in figure 2

Luminal A subtype has smaller size tumors in comparison to triple negative and HER2 positive tumors

Because of important role of molecular sub types of breast cancer in determining plane of treatment and prognosis of disease, a chi square test was conducted for finding association of molecular subtypes with different clinical and immunohistochemical factors. P-value  $< 0.05$  considered significant. Pearson chi square test or fisher exact test was significant for association among molecular sub type of tumor and pathologic type of tumor, grade, stage, size, hormone receptors, HER2 over expression and mitotic rate. Details are presented in table 3.

Table 1.

**Social Characteristics of Patients and criteria of tumors (n= 622)**

Characteristics		Count	Percentage
Ages(years)	Mean ± SD	57.4± 13.10	
	Min – Max	24-93	
	<50	195	31.4
	≥50	427	68.6
Ethnicity	Kazakh	269	46.2
	Russian	192	33
	other	121	20.8
Histologic grade	1	49	8.4
	2	298	51.2
	3	235	40.4
Tumor stage	0	17	3
	1	116	20.7
	2	337	60.1
	3	60	10.7
	4	31	5.5
Tumor size	T0	20	3.5
	T1	128	22.6
	T2	345	61
	T3	19	3.4
	T4	54	9.5
Lymph node status	N0	65	10.5
	N1	88	14.1
	N2	25	4.0
	N3	8	1.3
	NX	436	70.1
Metastasis	M0	531	94.0
	M1	34	6.0

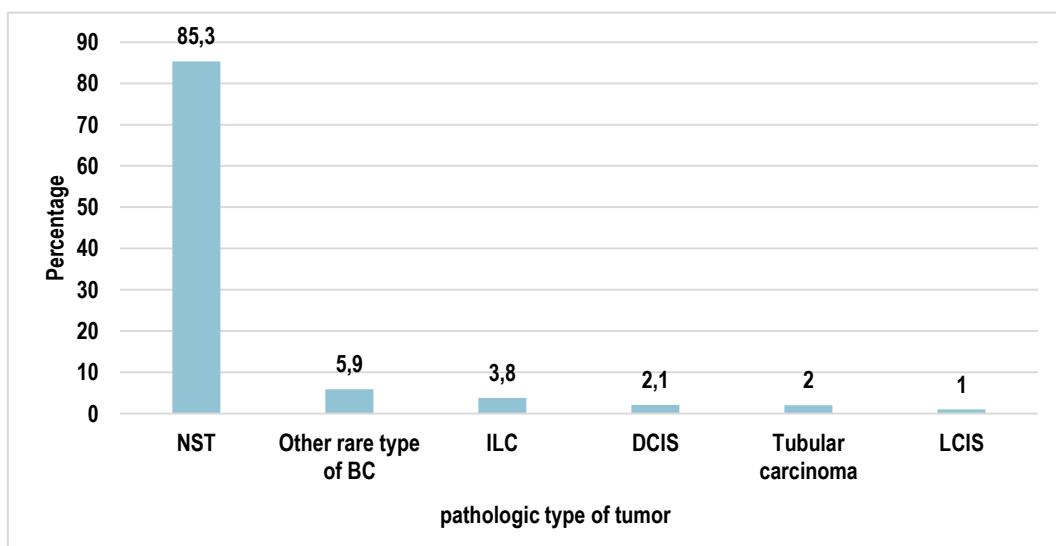


Figure 1 - pathologic types of tumors in 6 groups

Table 2.. Immunohistochemical test results (n=622).

Characteristics		Count	Percentage
ER (in Allred scoring system)	Negative (0 and 2)	154	25.1
	Low (3 and 4)	41	31.8
	Intermediate (5 and 6)	27	36.2
	High (7 and 8)	391	63.8
PgR (in Allred scoring system)	Negative (0 and 2)	218	36.3
	Low (3 and 4)	72	12
	Intermediate (5 and 6)	92	15.3
	High (7 and 8)	218	36.3
HER2	Positive	121	21.0
	Negative	455	79.0
Ki67	Low (<20%)	150	24.4
	High (≥20%)	465	75.6

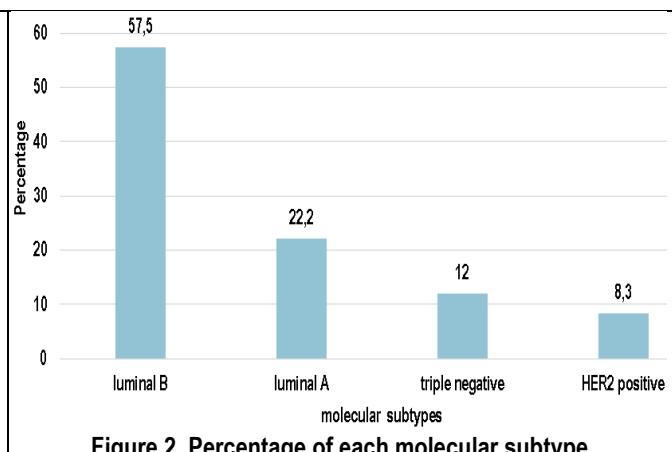


Figure 2. Percentage of each molecular subtype.

Table 3. Association between Clinical and Immunohistochemical Factors with Intrinsic Molecular Subtypes.

Characteristics		Luminal A	Luminal B	Triple negative	HER2+	All cases	Chi square	P value
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Age (years)	<50	32 (24.2)	113 (32.8)	22 (30.0)	18 (36.0)	185 (30.9)	3.909	0.271
	≥50	100 (75.8)	232 (67.2)	50 (69.4)	32 (64.0)	414 (69.1)		
Ethnicity	Kazakh	58(47.2)	150(46.4)	26(37.7)	23(50.0)	257(45.8)	5.105	0.530
	Russian	44(35.8)	103 (31.9)	29(42.0)	12 (26.1)	188(35.5)		
	Other	21(17.1)	70 (21.7)	14(20.3)	11(23.9)	116(20.7)		
Grade	1	33 (27.0)	13 (3.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	47 (8.2)	120.9	<0.001
	2	73 (59.8)	185 (55.2)	24 (34.3)	14 (30.4)	296 (51.7)		
	3	16 (13.1)	137 (40.9)	45 (64.3)	32 (69.6)	230 (40.1)		
Tumor size	T0	5(4.3)	4 (1.3)	2 (2.9)	2(4.5)	13(2.4)	38.09	<0.001
	T1	47 (40.2)	62 (19.5)	13 (18.8)	4(9.1)	126 (23.0)		
	T2	58 (49.6)	206 (64.8)	46 (66.7)	28 (63.6)	338 (61.7)		
	T3	2 (1.7)	11 (3.5)	3 (4.3)	2 (4.5)	18 (3.3)		
	T4	5 (4.3)	35 (11.0)	5 (7.2)	8 (18.2)	53 (9.7)		
N	N0	13 (9.8)	33 (9.6)	14 (19.4)	5 (10.0)	65 (10.9)	12.2	0.43
	N1	15(11.4)	52 (15.1)	9 (12.5)	9 (18.0)	85 (14.2)		
	N2	5 (3.8)	15 (4.3)	3 (4.2)	2 (4.0)	25 (4.2)		
	N3	1 (0.8)	5 (1.4)	0 (0.0)	2 (4.0)	8 (1.3)		
	NX	98(74.2)	240 (69.6)	46 (63.9)	32 (64.0)	416 (69.4)		
M	M0	113 (96.6)	297 (93.7)	66 (95.7)	38 (86.4)	515 (93.8)	6.28	0.09
	M1	4 (3.1)	20 (6.6)	3 (4.3)	6 (13.6)	33 (6.0)		
Stage	0	5 (4.3)	4(1.3)	0 (0.0)	2 (4.5)	11 (2.0)	52.235	<0.001
	1	47 (40.2)	55 (17.4)	10 (15.2)	2 (4.5)	114 (20.9)		
	2	57 (48.7)	202 (63.7)	45 (68.2)	27 (61.4)	331 (60.8)		
	3	4 (3.4)	38 (12.0)	8 (12.1)	8 (18.2)	58 (10.7)		
	4	4 (3.4)	18 (5.7)	3 (4.5)	5 (11.4)	30 (5.5)		
Pathologic sub type	NST	102 (70.8)	305 (93.6)	68 (94.4)	42 (85.7)	517 (87.5)	46.97	<0.001
	ILC	12 (8.3)	9 (2.8)	0 (0.0)	2 (4.1)	23 (3.9)		
	Other	30 (20.8)	12 (3.7)	4 (5.6)	5 (10.2)	51 (8.6)		

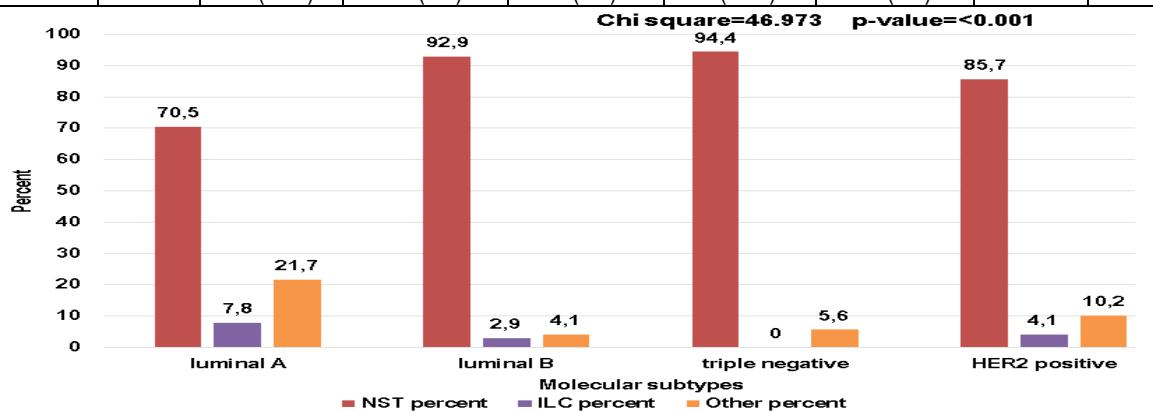


Figure 3. Association of molecular subtype of tumor with pathologic type.

### Discussion

Taking account to heterogenous nature of breast cancer, determining most common and less common BC types and associated factors are important for improving preventing programs . identification of most common and less common BC types help health care provider to guide investment in treatment researches. There is no study that evaluate most common cancer type in Almaty city and investigate association of different clinicopathological criteria with molecular subtype of tumors. Molecular subtype of tumor determine treatment plane. For example luminal cancers are treated by hormone therapy, HER2 positive tumors by targeted therapy and Based on available data BC is very common in Almaty city, there for study about cancer types is a must. For this reason we studied all female breast cancer cases referred to Almaty oncology center (main center for diagnosis of cancer for citizen of Almaty city) since first of January to end of December 2020 to determine pathologic and molecular subtype of tumors and find associated factors to molecular subtypes.

#### Pathologic type of tumors:

In gathered data there were 21 types of cancer. For better presentation we classified types that composed less than one percent of all cases, in a single group and called it

other rare type. NST with 523 cases was most prevalent type of cancer in this study that composed 85.3% of all cases. ILC and DCIS with 23(3.7%) and 13 (2.1%) cases have second and third position.

In previous studies, NST is most frequent type and ILC is second one, for example study of Abiltayeva and colleagues in North East of Kazakhstan [12], Al-thoubaity in Saudi Arabia [13], Caldarella and colleagues in Italy [14], Badowska-Kozakiewicz and teammates in Poland [15].

#### Molecular subtype of tumors:

In this study we found luminal B, most prevalent type (57.5%) of tumors. There is similar finding (56.5%) in study of Thang et al in Vietnam [16] and Mandaliya and colleagues in Australia (51%) [17]. Some authors like Fatemi et al [18], San et al [19] and Paramita and colleagues [20] found luminal B more prevalent than other types.

A study that was conducted in Semey and Pavlodar cities and include 253 cases from 10 years, reported luminal A is most prevalent. Difference in results may be due to different study setting or different ethnicity of participants. In our study 33% of participants are Russian while in their study this percentage is 58.1

### APPENDIX A

#### Variable coding

**Table A.1. Variable coding used for SPSS.**

No	Variable	Code
1	Age	<50 =1, >50 =2
2	Ethnicity	Kazakh =1, Russian =2, other =3
3	Tumor size	T0 =1, T1 =2, T2 =3, T3=4, T4=5
4	Lymph node invasion	N0 =1, N1 =2, N2=3, N3=4, NX =0
5	Metastasis	M0 =1, M1=2
6	Pathologic type of tumor	NST =1, ILC =2, DCIS=3, Other=4
7	Histologic grade	G1 =1, G2=2, G3=3
8	Stage	I =1, II =2, III =3
9	Estrogen receptor status	Negative =1, Positive =2
10	Estrogen expression level	Negative =1, low =2, intermediate =3, high =4
11	Estrogen expression score	Non =0, 2 =2score, 3 =3score, 4=4 score, 5 =5 score, 6 =6 score, 7= 7score, 8 = 8 score
12	Progesterone receptor status	Negative =1, Positive =2
13	Progesterone expression level	Negative =1, low =2, intermediate =3, high =4
14	Progesterone expression score	Non =0, 2 =2score, 3 =3score, 4=4 score, 5 =5 score, 6 =6 score, 7= 7score, 8 = 8 score
15	HER2 over expression	Negative =1, Positive =2
16	Ki67 level	<20% =1 ≥20% =2
17	SISH result	Negative =1, Positive =2
18	Molecular subtype	Luminal A =1, Luminal B =2, Triple negative =3, HER2 positive = 4

### **Association among clinical and immunohistochemical factors and molecular subtypes**

In our finding, tumor size, grade, stage and pathologic type of tumor have statistically significant association with molecular subtype of tumors. In next lines similar results in previous studies are presented.

**Grade of tumor:** Statistical analysis showed that molecular subtype of tumor is associated with grade of tumor with p-value <0.001. In our study luminal A tumors have mostly grade I and II, while grade III is seen predominantly in luminal B, triple negative and HER2/ positive sub types. These results is similar finding of San and teammate in Myanmar [19], Paramita et al [20] and Setyawati and colleagues [21] in Indonesia, Li and his group in China [22]. In the study of El Fatemi et al in Morocco [18], study in Kazakhstan [12] and study of Hashmi and colleagues in Pakistan [23], there is a small difference, in their samples, more than half of HER2/ positive cases are in grade II, while in our study are in grade III. This differences maybe related to different study setting, screening program situation and ethnicity.

**Ki67:** In our study tumors with high proliferation rate are mostly in triple negative and HER2/ positive groups. This finding is in accordance with result of previously mentioned study in Indonesia. In Myanmar and Pakistan studies, mean of ki67 in triple negative and HER2/ positive is higher than luminal subtypes that is proving our findings.

**Tumor size:** small size tumors (<2cm) composed around 90% of luminal A cases and frequency of tumors (>5cm or extended to chest wall) in HER2/ and triple negative sub type is more. T2 (2-5 cm) is most frequent size in all groups. It means that luminal A has smaller size tumors in comparison to triple negative and HER2/ positive tumors.

This finding is similar to results of Liu et al study in China [24],study of Zavyalova and teammate in Russia [25], Study of El Fatemi and colleagues in Morocco in north Africa with P=0,0003 for association of tumor size and molecular subtype [18]. In El Fatemi study also T2 is most prevalent and highest percentage of T3 and T4 is in HER2/ positive and triple negative subtypes. San and colleagues in Myanmar found that tumors larger than 2 cm were more in HER2 and triple negative subtype [19]. Caldarella et al in Italy, concluded there is significant association for tumor size and luminal B HER2/ negative, triple negative and HER2/ positive subtypes [14].

**Stage of tumor:** Most of tumors in our study were in stage II, and in all sub type the highest percentage belongs to this stage. Stage III and IV are most frequent in non-luminal A subtypes while stage I and II composed 88% of luminal A tumors.

Same distribution of stage in different molecular groups was found in study of Zavyalova and teammate in Russia. In this research 87% of luminal A are in stage I and II, and triple negative and HER2/ positives tumor have more stage III than other subtypes [25]. In the study of Mehdi and colleagues in Oman, patients with HER2/ sub type and basal cell like (BCL) tumors had higher stage while early stages were observed in luminal types tumors [26] Study of Caldarella et al in Italy found a significant association between molecular sub types and tumor stage [14] In participants of research in China that was conducted by Li

et al, stage 0,I and II composed around 90% of all luminal A cases and stage III is most prevalent in HER2 positive and BCL tumors [22]. Study in Myanmar showed BCL tumors and HER2, are diagnosed with more advanced stages (stage II, III and IV) [19]. All of this finding are similar to our findings.

**Pathologic type of tumor:** In our finding percentage of NST in luminal A subtype is less than other three groups and in luminal B is more than other group and most of ILC are in luminal A, and other rare histologic type of tumor has higher percentage in luminal A group. (as presented in figure 3)

In study of Al-thoubaita [13] and Alnegheimish et al [27] in Saudi Arabia similar to these results were found. NST is more frequent in non- luminal A and ILC tumors mostly are luminal A. In Italy, similar to our study ILC and tubular carcinoma are more frequent in luminal A group [14] El Fatemi and colleagues found that there is a significant association between molecular and histologic types of tumor (p<0.00001).in their study similar to our results, ILC percentage in luminal A subtype is higher than other sub types [18]

**Study strengths and limitations:** One of the strengths of this study is that it is believed to be the first study in Almaty that investigated breast cancer subtypes and the association of determining factors with each other by completing electronic data base information from paper-based data.

**Limitations:** First of all, the study was done by using medical records and some important information about patients' medical history like menopausal status and obstetric and gynecologic data was not available. Second, data recorded in the electronic data base did not include IHC test results and researcher had to investigate paper based medical records for them. This method tend to omitting around 200 cases from study (in the cases of unsuccessful search) and having a low amount of information about lymph node invasion and distant metastasis of tumor. Third: having no control group

### **Conclusion**

Most common Pathologic type of tumor in this study was NST, ILC and DCIS respectively. Most prevalent molecular subtype of tumors: Luminal B, luminal A, triple negative, HER2/ . There was statistically significant association (p-value <0.05) between Molecular subtype and pathologic type of tumor, grade, stage, size and mitotic rate

### **References:**

1. Azamjah N., Soltan-Zadeh Y., Zayeri F. Global trend of breast cancer mortality rate: A 25-year study // Asian Pacific J. Cancer Prev. 2019. Vol. 20, № 7. P. 2015–2020.
2. Abe O. et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials // Lancet. Elsevier Ltd, 2011. Vol. 378, № 9793. P. 771–784.
3. Globocan Observatory 2019 W.I., (IARC) I.A. for R. on C., (WHO) W.H.O. Breast Cancer. Source: Globocan 2018 // World Heal. Organ. Int. Agency Res. Cancer. 2019. Vol. 876. P. 2018–2019.
4. Igissinov N. et al. Breast cancer in megapolises of

- Kazakhstan: Epidemiological assessment of incidence and mortality // Iran. J. Public Health. 2019. Vol. 48, № 7. P. 1257–1264.
5. Pokazateli onkologicheskoi sluzhby Respubliki Kazahstan za 2019 god. [Electronic resource]. URL: [https://onco.kz/wp-content/uploads/2021/02/Pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-Respubliki-Kazahstan-za-2019-g\\_09.02.2021\\_compressed-1.pdf](https://onco.kz/wp-content/uploads/2021/02/Pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-Respubliki-Kazahstan-za-2019-g_09.02.2021_compressed-1.pdf) (accessed: 07.06.2021).
  6. Kaidarova D., Zhylkaidarova A., Saktaganov M. 12-Years results of the Kazakhstan breast cancer screening programme. 2020. Vol. 30, № Suppl 4. P. 3–4.
  7. Moschetta M. et al. Comparison between fine needle aspiration cytology (FNAC) and core needle biopsy (CNB) in the diagnosis of breast lesions // G. di Chir. 2014. Vol. 35, № 7–8. P. 171–176.
  8. Han E.S., goleman, daniel; boyatzis, Richard; McKee A. biopsy interpretation of breast // wolters kluwer. 3rd ed. wolters kluwer, 2019.
  9. Ohm V.D. et al. WHO classification of Tumors. Breast Tumours // Breast Tumours. 2019. 284 p.
  10. Allison K.H. et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update // J. Clin. Oncol. 2020. Vol. 38, № 12. P. 1346–1366.
  11. Wolff A.C. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/ college of American pathologists clinical practice guideline focused update // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36, № 20. P. 2105–2122.
  12. Abiltayeva A. et al. Clinical, Histopathological and Molecular Characteristics of Metastatic Breast Cancer in North-Eastern Kazakhstan: a 10 Year Retrospective Study // Asian Pacific J. Cancer Prev. 2016. Vol. 17, № 10. P. 4797–4802.
  13. Al-thoubaity F.K. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study // Ann. Med. Surg. 2020. Vol. 49, № October 2019. P. 44–48.
  14. Caldarella A. et al. Invasive breast cancer: A significant correlation between histological types and molecular subgroups // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2013. Vol. 139, № 4. P. 617–623.
  15. Badowska-Kozakiewicz A.M. et al. The role of oestrogen and progesterone receptors in breast cancer - Immunohistochemical evaluation of oestrogen and progesterone receptor expression in invasive breast cancer in women // Wspolczesna Onkol. 2015. Vol. 19, № 3. P. 220–225.
  16. Thang V.H. et al. Cell proliferation measured by Ki67 staining and correlation to clinicopathological parameters in operable breast carcinomas from vietnamese and Swedish patients // J. Anal. Oncol. 2015. Vol. 4, № 2. P. 58–68.
  17. Mandaliya H.A. et al. Breast cancer demographics, screening and survival outcome at a regional Australian cancer centre: a retrospective study // Ann. Oncol. Elsevier Masson SAS, 2016. Vol. 27, № Supplement 6. P. vi479.
  18. El Fatemi H. et al. Luminal B tumors are the most frequent molecular subtype in breast cancer of North African women: An immunohistochemical profile study from Morocco // Diagn. Pathol. Diagnostic Pathology, 2012. Vol. 7, № 1. P. 1.
  19. San T.H. et al. Molecular subtypes of breast cancers from Myanmar women: A study of 91 cases at two pathology centers // Asian Pacific J. Cancer Prev. 2017. Vol. 18, № 6. P. 1617–1621.
  20. Paramita S. et al. Luminal B is the most common intrinsic molecular subtypes of invasive ductal breast carcinoma patients in East Kalimantan, Indonesia // Asian Pacific J. Cancer Prev. 2019. Vol. 20, № 8. P. 2247–2252.
  21. Setyawati Y. et al. The association between molecular subtypes of breast cancer with histological grade and lymph node metastases in Indonesian woman // Asian Pacific J. Cancer Prev. 2018. Vol. 19, № 5. P. 1263–1268.
  22. Li J. et al. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015. Vol. 8, № 7. P. 8500–8505.
  23. Hashmi A.A. et al. Molecular subtypes of breast cancer in south Asian population by immunohistochemical profile and her2neu gene amplification by fish technique: Association with other clinicopathologic parameters // Breast J. Blackwell Publishing Inc., 2014. Vol. 20, № 6. P. 578–585.
  24. Liu Y.H. et al. Unexpected features of breast cancer subtype // World J. Surg. Oncol. World Journal of Surgical Oncology, 2015. Vol. 13, № 1. P. 1–5.
  25. Zavyalova M. et al. Clinicopathological features of nonspecific invasive breast cancer according to its molecular subtypes // Exp. Oncol. 2016. Vol. 38, № 2. P. 122–127.
  26. Mehdi I., Abdulmasood A. a., Al Bahrani B.J. Breast cancer molecular subtypes in Omani patients: Correlation with age, histology, stage distribution, and outcome—An analysis of 542 cases. // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29, № 27\_suppl. P. 219–219.
  27. Alnegheimish N.A. et al. Molecular subtypes of breast carcinoma in Saudi Arabia: A retrospective study // Saudi Med. J. 2016. Vol. 37, № 5. P. 506–512.

**\*Corresponding author:**

Maryam Zabihi - MMSc, MD, Lecturer at Dept. of histopathology of Medical Faculty of Herat University, Herat, Afghanistan  
 E-mail: maryam.zabihi1400@gmail.com  
 Phone: +93782994124

Received: 28 August 2021 / Accepted: 30 September 2021 / Published online: 31 October 2021

DOI 10.34689/SN.2021.23.5.012

UDC 616.61-009.7:614.76

## RELATIONSHIP BETWEEN THE PREVALENCE OF UROLITHIASIS AND WATER QUALITY

**Reza A. Fatkhi<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5372-3155>

**Shora M. Seidinov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4236-3526>

<sup>1</sup> Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University,  
Turkestan, Republic of Kazakhstan.

### **Abstract**

**Background:** Quality of drinking water affects the general metabolism, and especially in the occurrence of urological diseases. Kidney stones mainly contain minerals, which usually depend on the water state.

**Aim:** to study the relationship between the epidemiology of urolithiasis and the state of drinking water in the Turkestan oblast.

**Methods:** For the evaluation of the water quality physical, chemical and microbiological tests of water were performed in two regions of Turkestan oblast: Saryagash region and Turkestan city. Secondary educational and higher educational institutions, residential buildings, municipal public spheres, medical institutions and water supply sources were among the objects of research. Protocols for the study of drinking water samples from centralized and non-centralized water supply No. 2020/00/00 were used. Statistical analyses were conducted using R Studio software (Integrated Development Environment, Boston, USA).

**Results:** The main comparative differences were noted in pH, oxidizability and total hardness of the water, as well as in the content of such minerals as residual, free and combined chlorine, ammonia nitrogen, nitrite and nitrate, chloride and copper. In all these parameters, the content of indicators is higher in the drinking water of Turkestan city, which may indicate a potential threat to the growth of urolithiasis in the regional centre. Microbiological data of both the city of Turkestan and the Saryagash region comply with state standards.

**Conclusion:** The study results confirm the combined effect of differences in water physical and chemical parameters on the prevalence of urolithiasis in the regions of the Turkestan oblast.

**Key words:** water quality, urolithiasis, epidemiology, Turkestan region.

### **Резюме**

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И КАЧЕСТВОМ ВОДЫ**

**Реза А. Фатхи<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5372-3155>

**Шора М. Сейдинов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4236-3526>

<sup>1</sup> Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави,  
г. Туркестан, Республика Казахстан.

**Актуальность:** Качество питьевой воды влияет на общий обмен веществ, особенно при возникновении урологических заболеваний. Камни в почках в основном содержат минералы, количество которых обычно зависит от состояния воды.

**Цель:** изучить взаимосвязь эпидемиологии мочекаменной болезни и состояния питьевой воды в Туркестанской области.

**Материалы и методы исследования:** Для оценки качества воды были проведены физико-химические и микробиологические исследования воды в двух регионах Туркестанской области: Сарыагашском районе и городе Туркестан. Объектами исследования были средние и высшие учебные заведения, жилые дома, муниципальные и медицинские учреждения, а также источники водоснабжения. Использованы протоколы исследования проб питьевой воды централизованного и нецентрализованного водоснабжения № 2020/00/00. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения R Studio (Integrated Development Environment, Бостон, США).

**Результаты:** Основные сравнительные различия были отмечены в pH, окисляемости и общей жесткости воды, а также в содержании таких минералов, как остаточный, свободный и связанный хлор, аммиачный азот, нитрит и нитрат, хлорид и медь. По всем этим параметрам содержание показателей выше в питьевой воде города Туркестан, что может свидетельствовать о потенциальной угрозе роста мочекаменной болезни в областном центре. Микробиологические данные города Туркестан и Сарыагашского района соответствуют государственным стандартам.

**Заключение:** Результаты исследования подтверждают совокупное влияние различий физико-химических показателей воды на распространенность мочекаменной болезни в регионах Туркестанской области.

**Ключевые слова:** качество воды, мочекаменная болезнь, эпидемиология, Туркестанская область.

## Түйінде

## НЕСЕП-ТАС АУРУЫНЫҢ ТАРАЛУЫМЕН СУДЫҢ САПАСЫНЫҢ БАЙЛАНЫСЫ

**Реза А. Фатхі<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5372-3155>**

**Шора М. Сейдинов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4236-3526>**

<sup>1</sup> Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-турік университеті,  
Түркістан қ., Қазақстан Республикасы.

**Әзектілігі:** Бұйректердегі тастардың көбісі минералдардан тұратын болғандықтан ауыз су сапасы ағзаның жалпы зат алмасуна, сонымен қатар урологиялық аурулардың пайда болуына әсер етеді.

**Мақсаты:** Несеп-тас ауруының эпидемиологиясына ауыз судың сапасының байланысын Түркістан облысы бойынша зерттеу.

**Зерттеу әдістері:** Түркістан облысындағы екі елді-мекендердің (Сарыагаш ауданы және Түркістан қаласы) су сапасын тексеру үшін физико-химиялық және микробиологиялық зерттеулер жүргізілді. Тексеру объектілері қатарына орта және жоғары оқу мекемелері, тұрғын үйлер, муниципалды және медициналық мекемелері, сонымен қатар сүмен жабдықтау көздері кіргізілді. № 2020/00/00 орталықтандырылған және орталықтандырылмаған сүмен жабдықтаудың ауыз су сынамаларын зерттеу хаттамалары пайдаланылды. Статистикалық талдау R Studio (Integrated Development Environment, Бостон, АҚШ) бағдарламалық жасақтамасының көмегімен жүргізілді.

**Нәтижелер:** Негізгі салыстырмалы айырмашылықтар pH, tottyғу және судың жалпы қаттылығында, қалдық, бос және байланысқан хлор, аммиак азоты, нитрит және нитрат, хлорид және мыс сияқты минералдардың құрамында байқалды. Барлық осы параметрлер бойынша көрсеткіштердің құрамы Түркістан қаласының ауыз сүйнде жоғары, бұл облыс орталығында несеп-тас ауруының өсуінің ықтимал қаупін көрсетуі мүмкін. Түркістан қаласы мен Сарыагаш ауданының микробиологиялық деректері мемлекеттік стандарттарға сәйкес келеді.

**Көрінісіндегі:** Зерттеу нәтижелері судың физико-химиялық көрсеткіштері айырмашылықтарының Түркістан облысының аймақтарында несеп-тас ауруының таралуына жиынтық әсерін растайды.

**Негізгі сөздер:** судың сапасы, несеп-тас ауруы, эпидемиология, Түркістан облысы.

### Bibliographic citation:

Fatkh R.A., Seidinov Sh.M. Relationship between the prevalence of urolithiasis and water quality // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 101-108. doi 10.34689/SN.2021.23.5.012

Фатхі Р.А., Сейдинов Ш.М. Взаимосвязь между распространенностью мочекаменной болезни и качеством воды // Наука и Здравоохранение. 2021. 5 (T.23). С. 101-108. doi 10.34689/SN.2021.23.5.012

Фатхі Р.А., Сейдинов Ш.М. Несеп-тас ауруының таралуымен судың сапасының байланысы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (T.23). Б. 101-108. doi 10.34689/SN.2021.23.5.012

### Introduction

There are many different endogenous and exogenous factors affecting the occurrence of urolithiasis [1, 9, 12]. Among exogenous agents, special attention is paid to those related to the consumption of water and nutrients [5, 7, 8, 11]. Drinking a lot of fluids is the basis for the prevention of urolithiasis as it increases volume and decreases urine oversaturation (Figure 1) [6]. The latter affects the occurrence of almost all types of stones.

Moreover, increased fluid intake leads to an increase in the frequency of urination, which is also desirable to prevent the retention of precipitated solutes. Increased urine output is also helpful in preventing urinary tract infections [2]. In this respect, water is the most important of all liquids as it is economical and affordable.

In addition to the quantity and quality of water, the degree of pollution of water sources plays an important role in the development of urolithiasis. So, in a large study with the participation of more than 38 thousand people, of which 30% were from the city and the rest from the countryside, 118 water samples were taken from three sources: a water supply system, a hand pump and a well. The researchers

analysed the hardness, Ca, Mg, Na, K, iP, SiO<sub>3</sub>, SO<sub>4</sub>, Cl, F, Cu, Zn and Mn in liquids and concluded that tap water was the softest [13].

As well as the amount of water consumed, the composition and pH of the liquid are the subjects of constant controversy among researchers. The role of water pH was also shown in an Iranian study among the adult male population in 2017-2018. (120 adult men with kidney stones and 240 healthy controls). The average pH value of daily water consumption was  $7.1 \pm 250.3$  and  $7.4 \pm 250.3$  in the experimental and control groups, respectively. Multivariate logistic regression analysis, after adjusting the covariate, found a significant relationship between the pH of drinking water (not with other fluids) and nephrolithiasis. Study findings support the potential protective effects of drinking higher pH drinking water for preventing kidney stones [4].

The main factors of water that contribute to stone formation are mineral and electrolyte content, pH, microbiological state and the ability of water to induce or inhibit the formation of calculi.

The purpose of this article is to establish a link between the epidemiology of urolithiasis and the state of drinking water in the Turkestan region (Figure 1). For this, the

indicators of physicochemical and microbiological studies of water in two regions of this region were used: the city of Turkestan and the Saryagash region.

Границы Туркестанской области

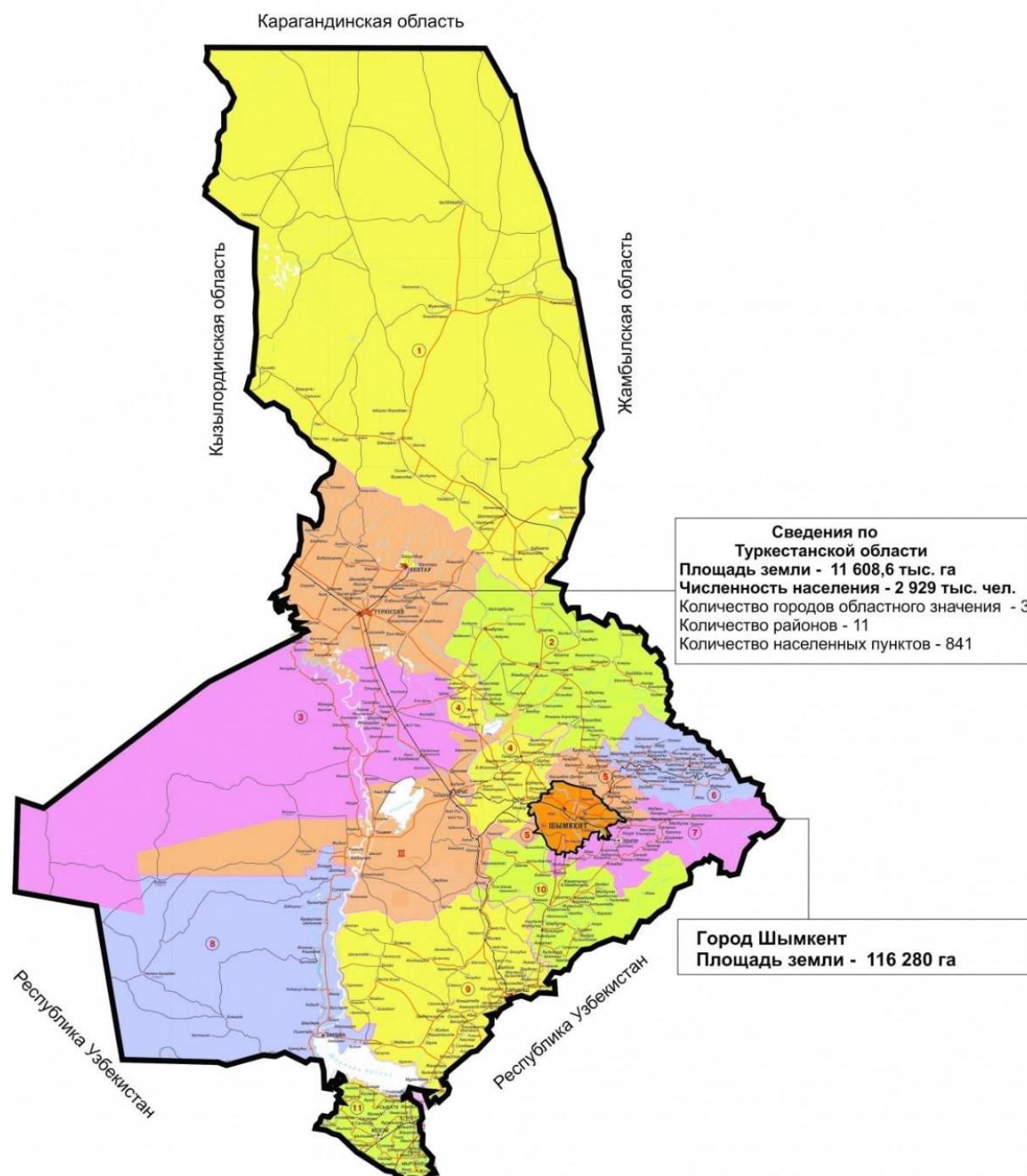


Figure 1. Turkestan region. The state of drinking water in the city of Turkestan, which has a more central location relative to the territory of the region (highlighted in orange), and the Saryagash region, located in a more southern direction and bordering the Republic of Uzbekistan (number 9, highlighted in yellow), were investigated.

#### Materials and methods

The dataset for this population-based study were collected from various institutions in both regions: secondary educational institutions (secondary school named after S. Seifullin, secondary schools No. 23 and No. 17, No. 21 of the city of Turkestan, secondary schools and gymnasiums No. 10, No. 24, No. 28, No. 29, No. 32, No. 45, No. 51 and No. 74 of the

Saryagash region), higher educational institutions (educational building, male and female dormitories of the International Kazakh-Turkish University), medical institutions (Regional Perinatal Center No. 3 of the city of Turkestan), residential buildings (microdistrict No. 1, the city of Turkestan, the hotel "Eurasia"), municipal public spheres (Employment Center of the Turkestan region, Railway station in Turkestan, the Ministry

of Emergency Situations of the city of Turkestan), as well as water supply sources ("Telman" water supplier). In the structure of the Saryagash region, waters were taken from the city of Saryagash, Zhaleb Zholy, Kaplanbek, Akzhar, Zhartytobe, Kurkeles, Zhylga, Dastan, Kanagat and Atameken districts.

Places of sampling in the above objects were centralized water supply pipes, table drinking water. To extract the data in Table 1, Protocols for the study of drinking water samples from centralized and non-centralized water supply No. 2020/00/00 were used. The volume of water taken was 1.5 litres. Statistical analyses were conducted using R Programming Package and R

Studio software (Integrated Development Environment, Boston, USA) using the RCran library resources.

**Results.** The choice of these regions was justified by the fact that, according to common and proven facts, the quality of drinking water was significantly different from each other. In particular, the city of Saryagash, which is popular in the country, and its medical sanatorium-resort institutions, first of all, has a reputation for the usefulness of water for the rehabilitation of patients with various pathologies, including urological and gastro-enteric diseases. Table 1 shows indicators of physical and chemical analysis of water in both regions of the Turkestan region.

Table 1.

#### Average indicators of physical and chemical observation of water in the regions of the Turkestan oblast.

Indicators	Detected concentration		Normative indicators	The name of the current RLA*
	Turkestan city	Saryagash region		
odour at 20°C	0.0	0.0	2.0	STATE STANDARD 3351-74
odour at 60°C	0.0	0.0	2.0	STATE STANDARD 3351-74
taste at 20°C	0.0	0.0	2.0	STATE STANDARD 3351-74
colour at 35°C	0.0	0.0	20	STATE STANDARD 31868-2012
turbidity, mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	1.5	STATE STANDARD 3351-74
pH	7.5	7.4	6-9	STATE STANDARD 26449.1-85
residual chlorine, mg/dm <sup>3</sup>	0.5	0.3	0.3-0.5	STATE STANDARD 18190-72
free chlorine, mg/dm <sup>3</sup>	0.1	0.0	0.3-0.5	STATE STANDARD 18190-72
combined chlorine, mg/dm <sup>3</sup>	0.1	0.0	0.8-1.2	STATE STANDARD 18190-72
residual ozone, mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.3	STATE STANDARD 18301-72
oxidizability, mgO <sub>2</sub> /dm <sup>3</sup>	1.3	1.1	5.0	STATE STANDARD 55684-2013
ammonia nitrogen, mg/dm <sup>3</sup>	0.1	0.0	2.0	STATE STANDARD 33045-2014
nitrogen nitrite, mg/dm <sup>3</sup>	0.1	0.0	3.0	STATE STANDARD 33045-2014
nitrogen nitrates, mg/dm <sup>3</sup>	28.4	28.0	45.0	STATE STANDARD 33045-2014
overall hardness, mol/dm	5.5	4.9	7.0	STATE STANDARD 31954-2012
dry residue, mg/dm <sup>3</sup>	540	410	1000	STATE STANDARD 18164-72
chlorides, mg/dm <sup>3</sup>	36.0	31.0	350.0	STATE STANDARD 4245-72
sulphates, mg/dm <sup>3</sup>	182.0	182.0	500.0	CTPK 1015-2000
iron, mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.3	STATE STANDARD 4011-72
copper, mg/dm <sup>3</sup>	0.3	0.0	1.0	STATE STANDARD 31866-2012
beryllium (Be <sup>2+</sup> ), mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.0002	STATE STANDARD 18294-89
boron (B), mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.5	M 01-09-2010
cobalt, mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.1	STATE STANDARD 31870-2012
selenium (Se), mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.01	STATE STANDARD 31866-2012
chromium (Cr <sup>6+</sup> ), mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.05	STATE STANDARD 31866-2012
nickel (Ni), mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.1	STATE STANDARD 31870-2012
cadmium, mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.001	STATE STANDARD 31866-2012
petroleum products, mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.1	M 01-05-2012
zinc, mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	5.0	STATE STANDARD 31866-2012
molybdenum, mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.25	STATE STANDARD 18308-72
arsenic, mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.05	STATE STANDARD 31866-2012
lead, mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.03	STATE STANDARD P 31866-2012
fluorine, mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	1.2-1.5	STATE STANDARD 4386-89
residual aluminium, mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.5	STATE STANDARD 18165-2014
anionic surfactants, mg/l	0.0	0.0	0.5	STATE STANDARD P 51211-2003
polyphosphates, mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	3.5	STATE STANDARD 18309-72
manganese, mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.1	STATE STANDARD 31866-2012
mercury, mg/dm <sup>3</sup>	0.0	0.0	0.0005	STATE STANDARD 31866-2012
calcium, mg/dm <sup>3</sup>	-	-	-	STATE STANDARD 23268.5-78
magnesium, mg/dm <sup>3</sup>	-	-	-	STATE STANDARD 23268.5-78
hydrocarbonates, mg/dm <sup>3</sup>	-	-	-	STATE STANDARD 31957-2012

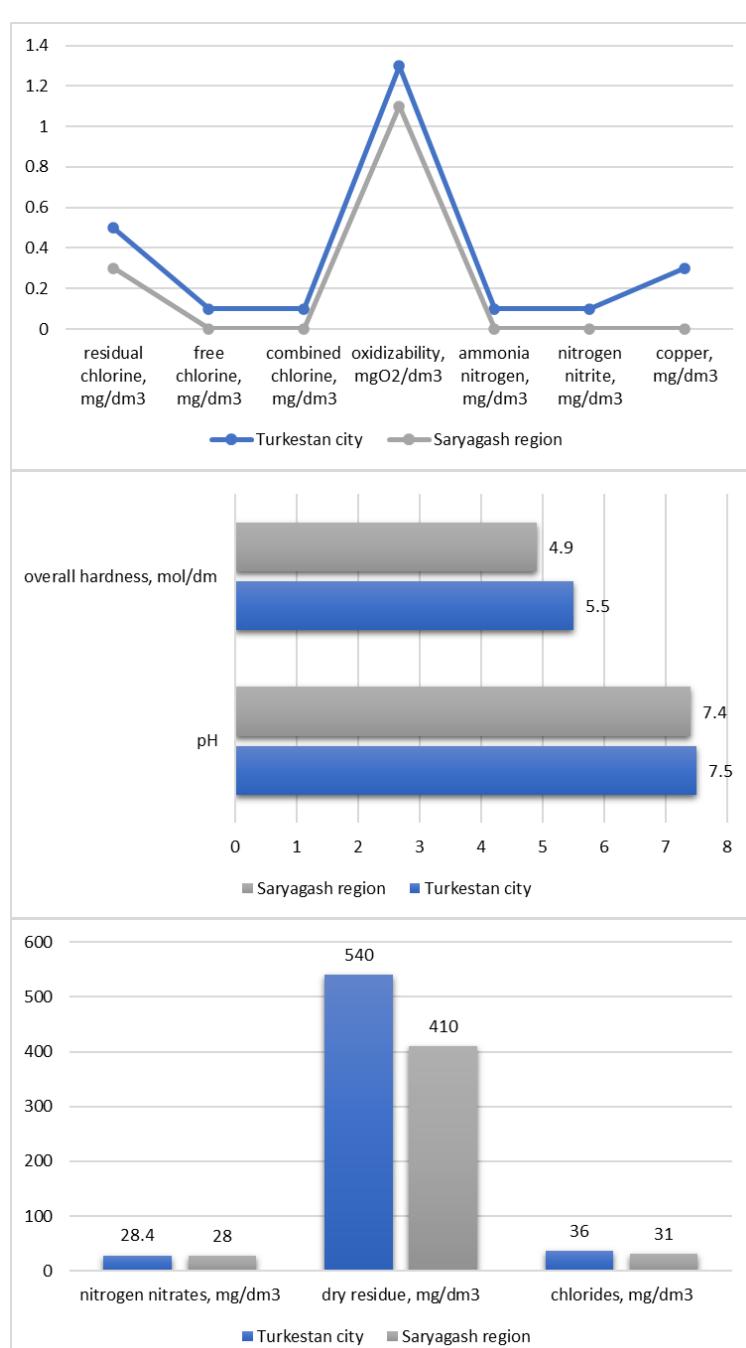
\*RLA – regulatory legal acts.

As can be seen from the table, the physicochemical indicators of water in the Saryagash region have more acceptable and closer to the normative indicators data established by the regulatory legal acts indicated in the fifth column of the table. Compared to the indicators of the Saryagash region and generally recognized norms, the water in Turkestan lags in quality indicators (Table 1). This can contribute in the long term to an increase in stone formation, subsequently to an increase in the occurrence of urolithiasis and other calculi-forming diseases.

In particular, the odour, taste, colour and turbidity of water at different temperatures were normal in both regions. Also, approximately the same indicators corresponding to the standards were noted in the level of residual ozone,

sulphates, iron, beryllium, boron, cobalt, selenium, chromium, nickel, cadmium, petroleum products, zinc, molybdenum, arsenic, lead, fluorine, residual aluminium, anionic surfactants (surfactants), polyphosphates, manganese, and mercury.

The main comparative differences were noted in pH, oxidizability and total hardness of the water, as well as in the content of such minerals as residual, free and combined chlorine, ammonia nitrogen, nitrite and nitrate, chloride and copper (Figure 2). In all these parameters, the content of indicators is higher in the drinking water of the city of Turkestan, which may indicate a potential threat to the growth of urolithiasis in the regional centre.



**Figure 2. Distinctive parameters of the physical state and chemical composition of the waters of the city of Turkestan and the Saryagash region**

In repeated studies, the pH of the water was equal to 7.4 and 7.6 in most cases (Table 2). However, a relatively high pH level in the water of the Turkestan Railway Station (pH = 7.8) was repeatedly noted, although it meets the standards.

In addition to studying the physical and chemical state of water, an analysis of the microbiological composition of water sources in both regions of the Turkestan region was carried out. The results of the study are shown in Table 3. Places of sampling were table drinking water from the centralized water supply pipelines. The volume of water for this study was 0.5 litres. According to the Medical Documentation Form No. 123 / y and the Protocol of microbiological examination of water, the total microbial count, total coliform bacteria and thermotolerant coliform bacteria were studied.

**Table 2. Indicators of water pH in various objects of the city of Turkestan, at normal pH values = 6-9.**

Object name	pH of water
"Employment Centre of the Turkestan Region"	7.6
"Secondary school named after S. Seifullin city of Turkestan"	7.4
"Regional Perinatal Center No. 3 of the city of Turkestan"	7.6
"Turkestan city, 1 micro district, 30-12"	7.6
"IKTU, men's dormitory"	7.4
"IKTU, women's dormitory"	7.4
"IKTU, academic building"	7.4
"Turkestan Railway Station"	7.8
"Telman water supplier"	7.4
"Secondary school number 23"	7.4
"Secondary school number 17"	7.4
"Ministry of Emergency Situations of Turkestan"	7.4
"Secondary school number 21"	7.6
"Hotel Eurasia"	7.6

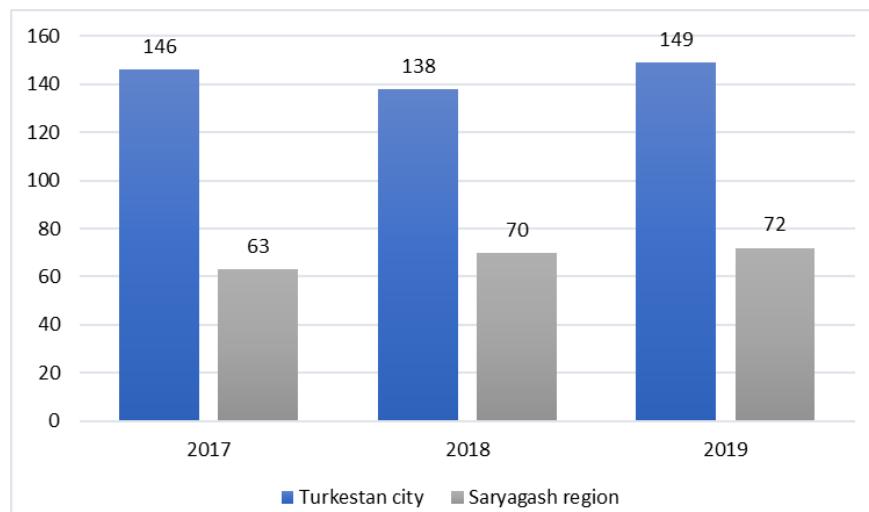
**Table 3.**

**Average indicators of microbiological observation of water in the regions of the Turkestan region.**

Indicators	Unit of measurement	Normal values	Test results		Test method
			Turkestan city	Saryagash region	
Total microbial count	1 ml	no more than 50	27	11	STATE STANDARD 18963-73
Total coliform bacteria	100 ml	absence	not found	not found	STATE STANDARD 18963-73
Thermotolerant coliform bacteria	100 ml	absence	not found	not found	STATE STANDARD 18963-73

Microbiological data of both the city of Turkestan and the Saryagash region comply with state standards STATE STANDARD 18963-73 and correspond to population epidemiological studies of the spread of urolithiasis by struvite stones, which are often caused by infectious agents.

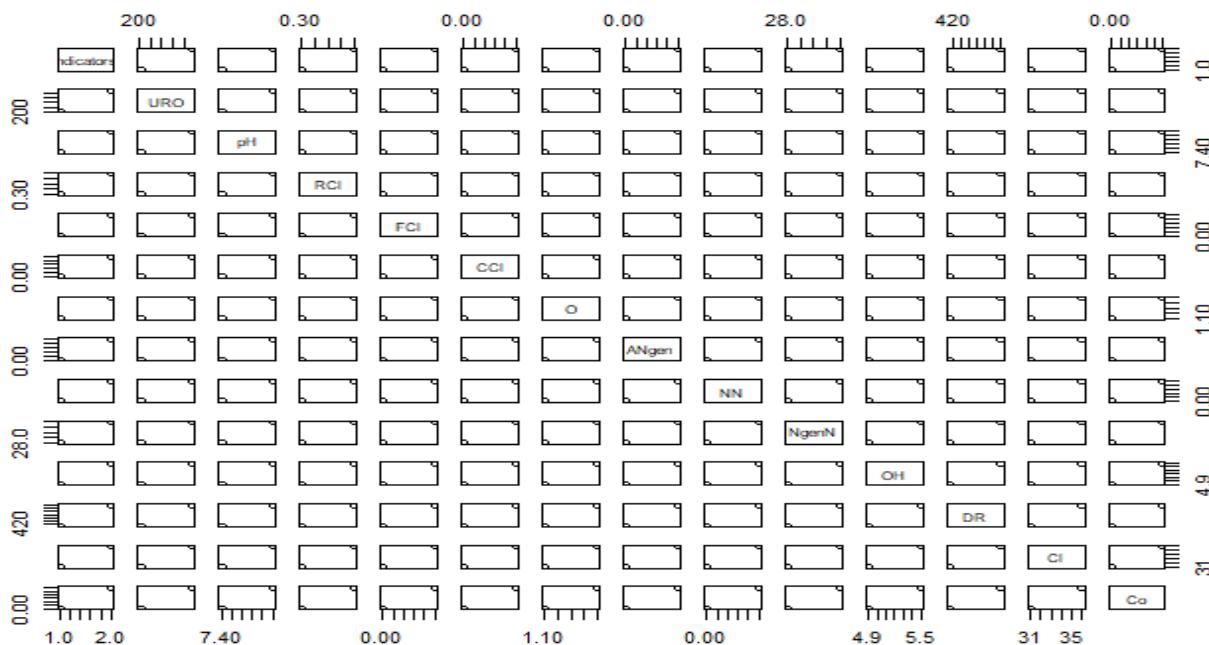
Figure 3 shows data on the incidence of urolithiasis in the regional centre and the Saryagash region. The data was taken for the period 2017-2019. According to the data, in the city of Turkestan, the prevalence of stones of the kidneys and urinary system is 2 times higher than in the compared region.



**Figure 3. Prevalence of urolithiasis in the city of Turkestan and Saryagash region for the period 2017-2019.**

Combining the data on the composition of water and epidemiologic studies, we obtain the graph shown in Figure 4. This correlation analysis was performed using the R Studio software (Integrated Development Environment, Boston, USA) using the correlation matrix from the RCran

library. The results of the obtained statistical analyses confirm the combined effect of differences in water physical and chemical parameters on the prevalence of urolithiasis in the regions of the Turkestan oblast.



**Figure 4. Influence of distinctive indicators of water composition on the prevalence of urolithiasis.**

URO - Urolithiasis; RCI - residual chlorine; FCI - free chlorine; CCI - combined chlorine;

O - oxidizability; ANgen - ammonia nitrogen; NN - nitrogen nitrite; NgenN - nitrogen nitrates;

OH - overall hardness; DR - dry residue; Cl - chlorides (chlorides); Co - copper.

### Discussion

Various studies analyze not only drinking water but also the pH of urine. Thus, the alkaline pH of urine promotes the crystallization of calcium and phosphate-containing stones, while acidic urine promotes the formation of uric acid or cystine stones. The activity of many calcium, citrate and phosphate transporters is sensitive to changes in systemic or local pH, as shown for the NaDC1 and TRPV5 transporters [14]. Violations of urine acidification (active release of alkali) contribute to the development of kidney stones. Also, the low excretion of ammonium in patients with metabolic syndrome leads to acidification of the urine and a higher incidence of uric acid stones. In this condition, insulin resistance can reduce the proximal tubular excretion of ammonium. On the other hand, defence mechanisms may prevent kidney stones from forming in conditions such as hypercalciuria, where high luminal calcium concentrations stimulate urine acidification and decrease urinary concentrations through the calcium-sensitive receptor, resulting in acidic and dilute urine excretion.

There is conflicting evidence from clinical and epidemiological studies on the effects of different beverages on the risk of urinary stones. When evaluating the results of a prospective mail survey of 21 specific beverage types, the risk of stone formation was found to be reduced by daily consumption of caffeinated and decaffeinated coffee by 10%, tea (14%), beer (21%) and wine (39%) [3]. While beer consumption can reduce the risk of stone formation [10], then drinking apple and grapefruit juice can increase the risk of stones by 35% and 37%, respectively [3].

### Conclusion

The results of studies of the relationship between drinking-water hardness and urolithiasis are highly controversial. Despite the data obtained, one should also take into account the influence of other factors of lithogenesis, population migration and the composition of

food consumed. These studies are the subject of future studies of the prevalence of urolithiasis and its risk factors. But despite this, there is a strong and significant relationship between the composition of water and the epidemiology of urolithiasis.

A small example in the Turkestan region clearly demonstrates the statistically significant differences between the two neighbouring regions. A similar study on a national scale is required to study in detail both the prevalence of kidney and urinary tract stones and its risk factors, in particular, the mineral and microbiologic content of water. This will help not only to precisely prevent urolithiasis in the republic but also reduce healthcare costs.

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

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

**Contribution of the authors to the study:**

Sh.M. Seidinov was responsible for conceptualization, methodology, investigation, data curation, formal analysis and project administration.

R.A. Fatkhi was responsible for visualization, writing, reviewing, and editing.

All authors attest that they meet the current ICMJE requirements to qualify as authors.

### References:

1. Abou-Elela A. Epidemiology, pathophysiology, and management of uric acid urolithiasis: A narrative review // Journal of Advanced Research. 2017. N 8(5). P. 513-527.
2. Bartges J.W., Callens A.J. Urolithiasis // Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2015. N 45(4). P. 747-768.
3. Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B., Spiegelman D., Stampfer M.J. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones // American Journal of Epidemiology. 1996. N 143(3). P. 240-247.

4. Esnaasharan F., Alizadeh M., Ayremlou P., Zarrin R. The positive effect of the pH and volume of fluid intake on kidney stones in adult men // Nutrition & Food Science (ahead-of-print).
5. Ferraro P.M., Bargagli M., Trinchieri A., Gambaro G. Risk of Kidney Stones: Influence of Dietary Factors, Dietary Patterns, and Vegetarian–Vegan Diets // Nutrients. 2020. N 12(3).
6. Finlayson B. Physicochemical aspects of urolithiasis // Kidney International. 1978. N 13(5). P. 344-360.
7. Han H., Segal A.M., Seifter J.L., Dwyer J.T. Nutritional Management of Kidney Stones (Nephrolithiasis) // Clinical nutrition research. 2015. N 4(3). P. 137-152.
8. Icer M.A., Gezmen-Karadag M. The potential effects of dietary food and beverage intakes on the risk of kidney stone formation // Revista de Nutrição. 2019. N 32.
9. Koval'chuk V.K., Luchaninova V.N., Koldaev V.M. Complex hygiene evaluation of the influence of exogenous and endogenous factors on the occurrence of urolithiasis in the children of the Primorye Territory // Hygiene and Sanitary. 2005. N 4. P. 25-28.
10. Krieger J.N., Kronmal R.A., Coxon V., Wortley P., Thompson L., Sherrard D.J. Dietary and behavioral risk factors for urolithiasis: potential implications for prevention // American Journal of Kidney Diseases. 1996. N 28(2). P. 195-201.
11. Lin B.B., Lin M.E., Huang R.H., Hong Y.K., Lin B.L., He X.J. Dietary and lifestyle factors for primary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis // BMC Nephrology. 2020. N 21(1). P. 267.
12. Parmar M.S. Kidney stones // British Medical Journal (Clinical research ed). 2004. N 328(7453). P. 1420-1424.
13. Singh P.P., Kiran R. Are we overstressing water quality in urinary stone disease? // International Urology and Nephrology. 1993. N 25(1). P. 29-36.
14. Wagner C.A., Mohebbi N. Urinary pH and stone formation // Journal of Nephrology. 2010. N 23(16). P. 165-169.

**Corresponding author:**

Reza Fatkhi – PhD candidate at Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan

**Mailing address:** 29 B.Sattarkhanov Ave, Turkestan, Turkestan region

**E-mail:** reza.fatkhi@bk.ru

**Phone:** +7 775 897 2891

Получена: 02 июля 2021 / Принята: 02 сентября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/SN.2021.23.5.013

УДК 616.36-008.5-616.361-089

## **ОДНОМОМЕНТНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА – КАК СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА В СОЧЕТАНИИ С ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ**

**Дәурен Т. Жұматаев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8077-0336>**

**Абылай Н. Баймакханов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2826-7594>**

**Алибек М. Смагулов<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5799-4179>**

**Улан К. Алматаев<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2373-9732>**

**Гиедриус Бараускас<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4321-7280>**

**Баглан Т. Аскеев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3695-7811>**

<sup>1</sup> Кафедра хирургических болезней, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №4» УОЗ г.Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Департамент хирургии, Каунасская клиника Литовского университета наук здоровья, г.Каунас, Литва

### Резюме

**Введение:** Конкременты общего желчного протока (холедохолитиаз) встречаются от 8% до 20% у пациентов с острым холециститом. Данная патология требует решения проблемы со стороны желчного пузыря и общего желчного протока одновременно.

**Цель:** Обосновать эффективность (койко-дней, частота осложнений, продолжительность наркоза, лабораторные данные) применения ОМ тактики лечения при остром холецистите сочетающимся с холедохолитиазом.

**Методы исследования:** Мы ретроспективно проанализировали историю болезни 135 пациентов, перенесших ЭРХПГ+ЭПСТ с последующей ЛХЭ по поводу острого холецистита в сочетании с холедохолитиазом с января 2016 по март 2021 года. Пациенты перенесшие одномоментную (ОМ) тактику лечения (ЭРХПГ+ЭПСТ+ЛХЭ под одним наркозом) отнесены к основной группе ( $n = 63$ ), пациенты перенесшие двухэтапную (ДЭ) тактику лечения (ЭРХПГ+ЭПСТ+ЛХЭ на 3-4-е сутки в одной госпитализации) были отнесены к сравнительной группе ( $n = 72$ ). Все эндоскопические процедуры в обеих группах выполнялись одним и тем же эндоскопистом с использованием одинаковой техники.

**Результаты:** Мы сравнили результаты лечения пациентов между двумя группами. В сравнительной группе холецистэктомия была выполнена на 3-4-е сутки после ЭРХПГ+ЭПСТ в рамках одной госпитализации. Были выявлены существенные различия между группами по времени наркоза, в динамике снижения общего билирубина и лейкоцита крови в послеоперационном периоде, частоте послеоперационных осложнений и среднего пребывания пациента в стационаре. При этом в исследуемых группах летальных случаев не было зарегистрированы.

**Выводы:** ОМ тактика лечения является безопасным и оптимальным методом лечения острого холецистита сочетающегося с холедохолитиазом, отличающаяся коротким пребыванием пациента в стационаре, низким показателем эпизодов острого холецистита и рехоледохолитиаза, нередко возникающих при ДЭ тактике лечения.

**Ключевые слова:** острый холецистит, холедохолитиаз, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, лапароскопическая холецистэктомия.

### Abstract

## **ONE-STAGE SURGICAL TACTICS - AS A MODERN APPROACH IN THE TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS IN COMBINATION WITH CHOLEDODCHOLITHIASIS**

**Dauren T. Zhumatayev<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8077-0336>**

**Abylai N. Baimakhanov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2826-7594>**

**Alibek M. Smagulov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5799-4179>**

**Ulan K. Almatayev<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2373-9732>**

**Giedrius Barauskas<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4321-7280>**

**Baglan T. Askeyev<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3695-7811>**

<sup>1</sup> Department of Surgery, NCJSC «Kazakh National Medical University named after Asfendiyarov», Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Almaty City Hospital No.4, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Department of Surgery, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

**Introduction:** Stones of the common bile duct (choledocholithiasis) occur from 8% to 20% in patients with acute cholecystitis. This pathology requires solving the problem from the side of the gallbladder and the common bile duct at the same time.

**Aim:** To substantiate the effectiveness (bed-days, frequency of complications, duration of anesthesia, laboratory data) of the use of single-stage surgical treatment tactics for acute cholecystitis combined with choledocholithiasis.

**Research methods:** We retrospectively analyzed the medical histories of 135 patients who underwent ERCP+EPST followed by LC for acute cholecystitis in combination with choledocholithiasis from January 2016 to March 2021. Patients who underwent one-stage treatment tactics (ERCP+EPST+LC under one anesthesia) were assigned to the main group ( $n = 63$ ), patients who underwent two-stage treatment tactics (ERCP+EPST+LC on the 3rd-4th day in one hospitalization) were assigned to the comparative group ( $n = 72$ ). All endoscopic procedures in both groups were performed by the same endoscopist using the same technique.

**Results:** We compared the results of treatment of patients between the two groups. In the comparative group, cholecystectomy was performed on the 3rd-4th day after ERCP+EPST within the framework of one hospitalization. There were significant differences between the groups in the time of anesthesia, in the dynamics of a decrease in total bilirubin and blood leukocyte in the postoperative period, the frequency of postoperative complications and the average patient stay in the hospital. At the same time, no fatal cases were registered in the studied groups.

**Conclusions:** Single-stage surgical treatment tactics is a safe and optimal method for the treatment of acute cholecystitis combined with choledocholithiasis, characterized by a short stay of the patient in the hospital, a low rate of episodes of acute cholecystitis and recholedocholithiasis, which often occur with two-stage treatment tactics.

**Key words:** acute cholecystitis, choledocholithiasis, endoscopic papillotomy, laparoscopic cholecystectomy.

#### Түйінде

## БІРМЕЗЕТТІ ХИРУРГИЯЛЫҚ ТАКТИКА - ЖЕДЕЛ ХОЛЕЦИСТИТТІҢ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗБЕН ҚОСАРЛАСУЫ КЕЗІНДЕГІ ЕМГЕ ЗАМАНАУИ ҚАДАМ

**Дәурен Т. Жұматаев<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-8077-0336>

**Абылай Н. Баймаханов<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-2826-7594>

**Алибек М. Смагулов<sup>2</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-5799-4179>

**Улан К. Алматаев<sup>2</sup>,** <http://orcid.org/0000-0003-2373-9732>

**Гиедриус Бараускас<sup>3</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-4321-7280>

**Баглан Т. Аскеев<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-3695-7811>

<sup>1</sup> Хирургиялық аурулар кафедрасы, «С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» ҚеАҚ,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> ШЖҚ ҚҚҚ «№4 Қалалық клиникалық ауруханасы», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Денсаулық ғылымы бойынша Литва университеті, Каунас клиникасының хирургия департаменті,  
Каунас, Литва.

**Кіріспе:** Конкременты общего желчного протока (холедохолитиаз) встречаются от 8% до 20% у пациентов с острым холециститом. Данная патология требует решения проблемы со стороны желчного пузыря и общего желчного протока одновременно.

**Мақсаты:** Обосновать эффективность (койко-дней, частота осложнений, продолжительность наркоза, лабораторные данные) применения ОМ тактики лечения при остром холецистите сочетающиеся с холедохолитиазом.

**Зерттеу әдістері:** Мы ретроспективно проанализировали истории болезни 135 пациентов, перенесших ЭРХПГ+ЭПСТ с последующей ЛХЭ по поводу острого холецистита в сочетании с холедохолитиазом с января 2016 по март 2021 года. Пациенты перенесшие одномоментную (ОМ) тактику лечения (ЭРХПГ+ЭПСТ+ЛХЭ под одним наркозом) отнесены к основной группе ( $n = 63$ ), пациенты перенесшие двухэтапную (ДЭ) тактику лечения (ЭРХПГ+ЭПСТ+ЛХЭ на 3-4-е сутки в одной госпитализации) были отнесены к сравнительной группе ( $n = 72$ ). Все эндоскопические процедуры в обеих группах выполнялись одним и тем же эндоскопистом с использованием одинаковой техники.

**Нәтижелері:** Мы сравнили результаты лечения пациентов между двумя группами. В сравнительной группе холецистэктомия была выполнена на 3-4-е сутки после ЭРХПГ+ЭПСТ в рамках одной госпитализации. Были выявлены существенные различия между группами по времени наркоза, в динамике снижения общего билирубина и лейкоцита крови в послеоперационном периоде, частоте послеоперационных осложнений и среднего пребывания пациента в стационаре. При этом в исследуемых группах летальных случаев не было зарегистрированы.

**Корытынды:** ОМ тактика лечения является безопасным и оптимальным методом лечения острого холецистита сочетающиеся с холедохолитиазом, отличающиеся с коротким пребыванием пациента в стационаре, низкой показателю эпизодов острого холецистита и рехоледохолитиаза, нередко возникающих при ДЭ тактике лечения.

**Түйінді сөздер:** острый холецистит, холедохолитиаз, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, лапароскопическая холецистэктомия.

#### Библиографическая ссылка:

Жұматайев Д.Т., Баймаханов А.Н., Смагулов А.М., Алматайев У.К., Бараускас Г., Аскеев Б.Т. Одномоментная хирургическая тактика – как современный подход в лечении острого холецистита в сочетании с холедохолитиазом // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 109-117. doi 10.34689/SN.2021.23.5.013

Zhumataev D.T., Baimakhanov A.N., Smagulov A.M., Almatayev U.K., Barauskas G., Askeyev B.T. One-stage surgical tactics - as a modern approach in the treatment of acute cholecystitis in combination with choledocholithiasis // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 109-117. doi 10.34689/SN.2021.23.5.013

Жұматайев Д.Т., Баймаханов А.Н., Смагулов А.М., Алматайев У.К., Бараускас Г., Аскеев Б.Т. Бірмезетті хирургиялық тактика - жедел холециститтің холедохолитиазбен қосарласуы кезіндегі емге заманауи қадам // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 109-117. doi 10.34689/SN.2021.23.5.013

#### Введение

В последние годы сочетание острого холецистита и холедохолитиаза становится более актуальной и не до конца решенной проблемой в экстренной желчной хирургии. Конкременты общего желчного протока (ОЖП) встречаются от 8% до 20% у пациентов с острым холециститом [1,2]. Несмотря на то, что проблема острого холецистита в сочетании с холедохолитиазом изучается многими зарубежными исследователями, до настоящего времени не существует четких доказательств относительно безопасного временного интервала между эндоскопическими и лапароскопическими вмешательствами. По данным Allen N. и др. (2006) если после разрешения холедохолитиаза не проведена радикальная холецистэктомия, то частота дальнейших осложнений желчнокаменной болезни (ЖКБ) варьирует от 11 до 47% [3]. При длительном течении внутрипротоковой билиарной гипертензии, вызванной конкрементами ОЖП, риск развития холангита крайне высокий. А это обстоятельство в свою очередь может к привести быстрому ухудшению состояния пациента и летальный исход может наступить в короткие сроки. Поэтому данная патология требует решения проблемы со стороны желчного пузыря и ОЖП одновременно [4].

Большая часть расходов среди медицинских услуг приходится на стационарное лечение и оптимизация расходов в этом направлении является одной из наиболее актуальных проблем. Одним из эффективных методов снижения затрат является уменьшение продолжительности пребывания пациента в стационаре. Выполнение ОМ тактики лечения - эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, холедохолиэктракция с последующей лапароскопической холецистэктомией (ЭРХПГ+ЭПСТ+ХЛЭ+ЛХЭ) под одним наркозом является одним из оптимальных методов уменьшения продолжительности пребывания пациента в стационаре и частот рехоледохолитиазов с последующим снижением расходов на данную категорию пациентов. Несколько европейских исследо-

ваний показали удовлетворительные результаты при ОМ выполнении ЭРХПГ+ЭПСТ+ХЛЭ+ЛХЭ под одним наркозом по сравнению с традиционным ДЭ лечением (ЭРХПГ+ЭПСТ+ХЛЭ+ЛХЭ через 1-3 месяца) [5,6,7]. Учитывая широкое распространение ЖКБ и ее осложнения холедохолитиазом, рост оперативных вмешательств, а также широкое внедрение новых технологий, очевидна актуальность дальнейшего изучения, оптимизации лечебной тактики и определения эффективности современных малоинвазивных оперативных вмешательств.

**Цель исследования:** Обоснование эффективности (како-дней, частота осложнений, продолжительность наркоза, лабораторные данные) применения ОМ тактики лечения при остром холецистите сочетающимся с холедохолитиазом.

**Материалы и методы исследования.** Работа основана на анализе результатов лечения 135 пациентов с острым холециститом в сочетании с холедохолитиазом находившихся на лечении в Городской клинической больнице №4 города Алматы за период с января 2016 г. по март 2021г. Протокол исследования был одобрен Этической комиссией НАО «КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова» (протокол №13 от 25.11.2020г.). Информированное добровольное согласие пациентов на проведение обследования и лечения имеется.

**Критериями включения** были возраст с 16 лет, камни желчного протока размером до 15 мм, острый холецистит (без перфорации желчного пузыря), отсутствие подозрений или подтвержденных злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны и отсутствие противопоказаний для лапароскопической холецистэктомии, физический статус пациентов по классификации American Society of Anesthesiologist (ASA) I, II, III.

**Критериями исключения** были возраст до 16 лет, «крупные» конкременты холедоха (15 мм и более), поздние сроки беременности, рак желчного пузыря, сморщеный желчный пузырь, диффузный перитонит, перфорация желчного пузыря, ASA IV, V. Также были

исключены пациенты, которым не удалось завершить ЭРХПГ+ЭПСТ успешно. Каждый пациент перед операцией консультировался мультидисциплинарной бригадой специалистов, таких как: эндоскопист, хирург, анестезиолог, терапевт, кардиолог и другими узкими специалистами в зависимости от наличия того или иного сопутствующего заболевания.

Все пациенты оперированы в экстренном порядке. В зависимости от тактики хирургического лечения пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты с ОМ тактикой лечения под одним наркозом отнесены к основной группе ( $n=63$ ). Данным пациентам одновременно производили ЭРХПГ+ЭПСТ+ХЛЭ+ЛХЭ под одним наркозом. Пациенты с ДЭ тактикой лечения были отнесены к сравнительной группе ( $n=73$ ). В данной группе между эндоскопическим и лапароскопическим этапами хирургического лечения имеется временной интервал 48-72 часов.

Процесс исследования включал сравнение лабораторных параметров (уровень общего билирубина, аланинаминотрансфераза (АлТ), аспартатаминотрансфераза (АсТ), амилазу, лейкоцитов), продолжительности анестезии, продолжительности пребывания в стационаре, клинические исходы лечения и осложнения (рехоледохолитиаз).

#### Хирургическая тактика

Применяемая нами ОМ тактика лечения острого холецистита сочетающегося с холедохолитиазом в последние годы широко внедряется в хирургическую практику медицинских учреждений в большинстве зарубежных стран и их результаты подробно описаны в множественных научных исследованиях [8,9,10,11]. Но в Республике Казахстан первые данные о применении данной тактики упомянуты в мае 2020 года [12], а начали внедрять в нашей клинике с января 2018 года. При ОМ тактике лечения ЭРХПГ+ЭПСТ+ХЛЭ использовалась первым этапом у данной категории пациентов. С целью профилактики постканюляционного панкреатита, за час до вмешательства больным было сделано нестероидное противовоспалительное средство (НПВС). В условиях операционной после предоперационной подготовки под тотальной внутривенной анестезией с искусственной вентиляцией легких, больному в положении прон-позиции под контролем электронного оптического прибора (Siemens Siremobil Compact L) выполняется ЭРХПГ+ЭПСТ (Pentax ED-3490TK), ХЛЭ с помощью корзины Дормиа. Производится интубация дуоденоскопа в нисходящий отдел двенадцатиперстной кишки. Ретроградно вводится папиллотом в большой дуоденальный сосок (БДС). После, с помощью проводника оценивается катетеризация холедоха, после чего производится контрастирование холедоха и обнаружение конкриментов, далее с помощью папиллотома производят папиллосфинктеротомию, устанавливая середину режущей струны у БДС на 11 - 13 часе его окружности. Натяжением рукоятки режущая часть приближается к передневерхней стенке БДС. Папиллотомию производят путем серии коротких подач тока в смешанном режиме коагуляции и резания или только резания, постепенно вытаскивая папиллотом.

Далее корзиной Дормиа производится литоэкстракция. После производится ревизия желчных протоков корзиной Дормиа либо баллонным экстрактором. Далее проводится контрольное контрастирование желчных путей, убедившись в отсутствие конкриментов контрастное вещество аспирируется и желчные протоки промываются теплым физиологическим раствором. В завершении процедуры проводится аспирация воздуха из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), далее для эвакуации воздуха и с целью профилактики ятрогенного повреждения кишечника устанавливается назогастроуденальный зонд. После этого для выполнения второго этапа положение больного меняется на спину. После обработки операционного поля устанавливаются рабочие троакары в типичных точках Калька и выполняется ЛХЭ. При ДЭ тактике лечения техника проведения ЭРХПГ+ЭПСТ и ЛХЭ остаются идентичными, как и при ОМ тактике.

#### Статистическая обработка

По общепринятой статистической методике массив данных, полученных при обследовании пациентов, обработаны и вычислены с использованием статистической программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США) с применением современных методов параметрической и непараметрической статистики (Mann-Whitney). Все непрерывные переменные были представлены в виде среднего±стандартного отклонения. Все категориальные переменные были представлены в виде частот (в процентах). Для проверки статистической значимости различий в измеряемых переменных между двумя группами был использован t-критерий Стьюдента. Если вариация значений высока для какой-либо переменной применялся критерий Mann-Whitney. Для проверки статистической значимости различий в качественных данных между двумя исследуемыми группами был использован точный критерий Фишера. При этом в исследовании был использован общепринятый уровень значимости –  $p<0,05$ .

#### Результаты

Между демографическими параметрами как средний возраст и пол пациентов двух групп статистической значительной разницы не выявлено. 38 пациентов с основной группой поступили с жалобами на желтушность кожных покровов, а в сравнительной группе данную жалобу озвучили 58 пациентов, что показывает статистическую значимую разницу ( $p>0,05$ ). Средняя длительность желтухи в основной группе ( $48,6\pm32,7$  час) была значительно больше по сравнению с группой сравнения ( $35,2\pm35,4$  час). У 13 пациентов основной группы были признаки холангита, в группе сравнения холангит наблюдался у 7 пациентов, однако эта разница не была статистической значимой. У большинства пациентов в обеих группах интраоперационно выявлен острый обтурационный холецистит. Все перечисленные показатели приведены в таблице 1. Среднее время наблюдения пациентов после операции составило  $11,4\pm5,1$  месяцев.

В нескольких лабораторных данных были выявлены значительные статистические значимые разницы (Таблица 2).

Таблица 1.

**Основные параметры исследуемых групп.**

(Table 1. Main parameters of the studied groups).

Параметры	Основная группа	Сравнительная группа	p value
	(n = 63)	(n = 72)	
	medium (min-max)	medium (min-max)	
Возраст (лет)	54,04 (23-88)	54,08 (26-84)	ns
Пол (м/ж)	(19/44)	(17/55)	ns
Механическая желтуха	38	58	p>0,05
Длительность приступа острого холецистита	49,6±20,2	46,0±19,2	ns
Размер конкрементов в холедохе (мм)	8,1±3,2	9,2±3,6	ns
Холангит	13	7	ns
Длительность желтухи (час)	35,2±35,4	48,6±32,7	p>0,05
Количество конкрементов			
Одинарные	26	32	ns
Множественные	37	40	ns
Клинико-морфологические формы острого холецистита			
Острый обтурационный холецистит	49	45	ns
Острый флегмонозный холецистит	16	23	ns
Острый гангренозный холецистит	2	0	ns

Таблица 2.

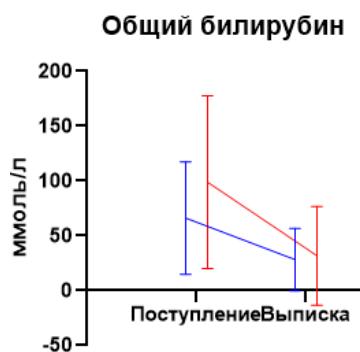
**Лабораторные данные исследуемых групп.**

(Table 2. Laboratory data of the studied groups).

Параметры	Основная группа	Сравнительная группа	p value
Общий билирубин перед операцией	66,2±51,28	98,7±78,8	p>0,05
Общий билирубин при выписке	28,2±28,5	31,8±44,9	p>0,05
АлТ перед операцией	225,5±183,4	203,0±173,5	ns
АлТ при выписке	85,5±57,0	87,6±91,6	ns
АсТ перед операцией	173,0±168,4	157,8±141,3	ns
АсТ при выписке	55,4±39,4	53,2±37,0	ns
Амилаза перед операцией	264,4±751,3 (53,4%)	144,3±256,1 (64%)	ns
Амилаза при выписке	66,6±44,3	56,9±24,9	ns
Лейкоциты перед операцией	13,1±3,2	12,0±2,8	ns
Лейкоциты на 3-е сутки	10,8±9,0	12,1±2,5	p>0,05
Лейкоциты 5-е сутки	8,9±9,1	10,2±2,1	p>0,05

Общий билирубин при поступлении и во время выписки показал значительную значимую разницу между группами (Рис. 1).

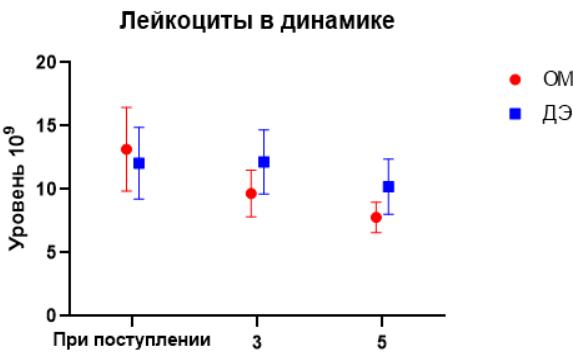
Динамика снижения показатели лейкоцитов крови в послеоперационном периоде в основной группе была значительно быстрее чем в группе сравнения (Рис. 2).



**Рисунок 1. Динамика показателей общего билирубина**  
(Figure 1. Dynamics of indicators of total bilirubin).

Показатели уровней АлТ, АсТ и амилазы при поступлении и во время выписки между группами не имеют статистической значимой разницы.

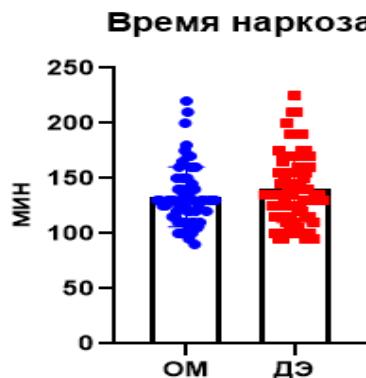
Длительность наркоза в основной группе была меньше ( $133,0\pm27,2$ ) чем в сравнительной группе



**Рисунок 2. Динамика показателей лейкоцитов**  
(Figure 2. Dynamics of leukocyte counts).

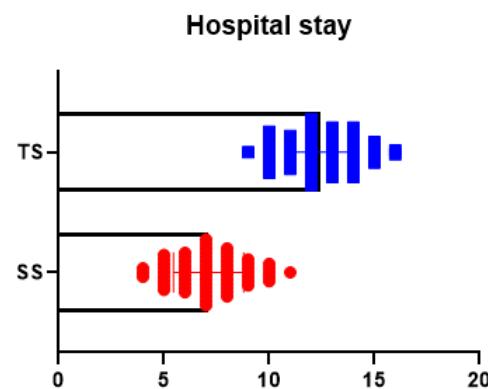
( $145,6\pm35,0$ ), однако значительной значимой разницы не выявлено (Рис. 3).

Как показал анализ продолжительности нахождения пациентов в стационаре, койко-дней в основной группе были в два раза меньше, чем в группе сравнения (Рис. 4).



**Рисунок 3. Продолжительность наркоза в исследуемых группах.**

(Figure 3. Duration of anesthesia in the study groups).



**Рисунок 4. Продолжительность койко-дней (SS-single stage, TS-two stage).**

(Figure 4. Duration of bed-days (SS-single stage, TS-two stage)).

В нашей практике успешность канюляции и санации общего желчного протока составила 99,8% и случаев рехоледохолитиаза в основной группе не было, так как желчный пузырь с конкрементами удален сразу же после ЭРХПГ+ЭПСТ под одним наркозом, тогда как в группе сравнения частота рехоледохолитиаза составила 7 случаев, что показало статистически значимую разницу между двумя группами ( $p>0.05$ ). Осложнения после ЭРХПГ в сравнительной группе развились у 18 больных, в основной группе у 5 больных. Из них острый панкреатит в основной группе развился у 3 пациентов, в сравнительной группе у 9 пациентов. Все случаи острого панкреатита были пролечены консервативно. Кровотечение в области БДС по 2 пациента в каждой группе. Кровотечение было

остановлено эндоскопическим путем. Данные виды осложнений не имеют статистически значимой разницы между группами.

Осложнениями после проведения ЛХЭ были кровотечение из культи пузырной артерии в основной группе - 2 случая, в группе сравнения - 3 случая. В одном случае наблюдалось желчеистечение в основной группе и в группе сравнения - 2 случая. Желчеистечение остановилось самостоятельно на 3-е сутки после операции. Вышеуказанные осложнения не имеют статистически значимой разницы между группами (Таблица 3).

При этом в обеих исследуемых группах летальные исходы не были зарегистрированы.

**Таблица 3.**

**Распределение частот осложнений между группами.**  
(Table 3. Distribution of complication frequencies between groups).

Осложнения	Основная группа	Сравнительная группа	p value
<b>Осложнения ЭРХПГ</b>			
Рехоледохолитиаз	0	7	p<0,0146
Острый панкреатит	3	9	ns
Кровотечение в области БДС	2	2	ns
<b>Осложнения ЛХЭ</b>			
Кровотечение из культи пузырной артерии	2	3	ns
Желчеистечение	1	2	ns
Кровотечение из ложа	1	2	ns

### Обсуждение

По мнению некоторых авторов ЭРХПГ+ЭПСТ+ХЛЭ+ЛХЭ под одним наркозом являются лучшим решением по отношению к данной категории пациентов, так как с диагностического ЭРХПГ можно переходить на лечебную при обнаружении конкрементов и устранить блок в холедохе с минимальной агрессией на организм пациента [13].

*Friis и др.* (2007) в систематическом обзоре показали, что ранняя ЛХЭ после эндоскопической холедохолитэкстракции значительно уменьшает летальность, риск рецидива острого холецистита и продолжительность пребывания пациента в стационаре по сравнению с отсроченной ЛХЭ [14]. И пришли к выводу, что в идеале пациенты должны быть прооперированы в течение 24 часов после

ЭРХПГ+ЭПСТ или, по крайней мере, в течение первых нескольких дней. Следует отметить, что в данном исследовании не были включены пациенты с острым холециститом. В нашем же исследовании мы использовали критерии эффективности ОМ тактики (лабораторные данные, риск рехоледохолитиаза, продолжительность пребывания пациента в стационаре) относительно к пациентам, именно с острым холециститом, в сочетании с холедохолитиазом.

*Terauchi и др.* (2019) провели анализ результатов лечения 119 пациентов с острым холециститом в сочетании с холедохолитиазом [15]. В отношении 106 пациентов применяли ОМ тактику лечения, а 13 пациентов подвергли ДЭ тактике. Сравнение двух групп не выявило существенных различий по времени

операции, частоте послеоперационных осложнений и по койко-дням.

В свою очередь *Rabago и др.* (2006) сообщили об успешности в группе ЭРХПГ+ЭПСТ+ЛХЭ 96,6% и 90,2% в группе ЛХЭ+лапароскопическая санация холедоха [16]. Однако ЛХЭ с одномоментным лапароскопическим устранением холедохолитиаза все еще не получила широкого применения, поскольку данный метод требует высокого уровня технической подготовки хирурга в плане лапароскопических навыков и специальных видеоэндоскопических оборудований [17]. Если медицинское учреждение не соответствует вышеуказанным требованиям, то *Vecchio и MacFadyen* (2002) рекомендуют прибегнуть к ЭРХПГ+ЭПСТ+ХЛЭ+ЛХЭ под одним наркозом, не уступающим по эффективности лапароскопической санации общего желчного протока [18]. В нашем исследовании, был привлечен высокоспециализированный опытный хирург и эндоскопист. Все операции были выполнены одиними и теми же специалистами.

Оптимальное ведение пациентов с острым холециститом в сочетании с холедохолитиазом во многом зависит от профессионального уровня медицинского персонала, мультидисциплинарности (рентгенолог, эндоскопист, хирург, анестезиолог) и технической оснащенности медицинского учреждения [19]. В нашей практике мы не испытывали трудности в организационных вопросах проведения этапов ОМ тактики.

В рандомизированном исследовании *Muhammedoğlu и Kale* (2020) пациенты с острым холециститом в сочетании с холедохолитиазом были разделены на 2 группы с участием 119 пациентов, которым применялись ОМ тактика лечения и ДЭ тактика с отсроченной ЛХЭ [20]. Результаты исследования показывают, что ОМ тактика имеет наибольший успех в лечении острого холецистита в сочетании холедохолитиазом, преимущества в отношении продолжительности и стоимости госпитализации, коротким периодом длительности наркоза. Самым большим преимуществом ОМ тактики является проведение процедуры в одном этапе, в том же медицинском учреждении, отсутствие риска повторных эпизодов острого холецистита и реходохолитиаза. *Williams и Vellacot* (2001) утверждают, что количество койко-дней можно значительно сократить именно путем применения ЭРХПГ+ЭПСТ+ХЛЭ+ЛХЭ под одним наркозом [21], чем ДЭ оперативных вмешательств. *Jones и др.* (2012) в своих исследованиях сравнили эффективность между ОМ и ДЭ тактик на основе лечения 20 пациентов [22]. В результате обнаружили статистически значимую разницу между методами в отношении расходов ( $p=0,033$ ), хотя в показателях продолжительности пребывания в стационаре и осложнений не было выявлено статистически значимых различий. В нашем же исследовании статистически значимые различия были выявлены в показателях времени наркоза, в динамике снижения общего билирубина и лейкоцитов крови после операции и среднего пребывания пациента в стационаре в пользу ОМ тактики лечения.

*Enochsson и др.* (2004) сообщили, что у пациентов в положении, лежа на спине, канюляция общего желчного протока во время ЭРХПГ может быть более сложной [23]. Для селективной канюляции холедоха *Pesce и др.* (2017) оценили эффективность так называемой «rendez-vous» технологии, при которой антеградно в ДПК заводился проводник, который под контролем дуоденоскопа извлекался через рот, по нему в БДС устанавливается папиллотом и выполнялась папиллосфинктеротомия [24]. Благодаря данной методике исключается слепая катетеризация БДС и как следствие, наблюдается снижение количества осложнений. Данная методика в свою очередь является рутинной процедурой, требует хорошей технической оснащенности и высокого профессионализма и опыта. В нескольких зарубежных статьях сообщалось о некоторых технических трудностях во время ЛХЭ после проведения ЭРХПГ из-за пневматоза ДПК и прокимсального отдела тощей кишки [23]. В нашей практике в завершении процедуры ЭРХПГ+ЭПСТ проводится аспирация воздуха из верхних отделов ЖКТ, далее для эвакуации воздуха и с целью профилактики ятрогенного повреждения во время ЛХЭ кишечника устанавливается назогастроуденальный зонд [10].

*Zang и др.* (2013) в своих исследованиях оценили эффективность и безопасность проведения ОМ тактики у 91 пациента (группа А) и ДЭ (группа В) тактики у 65 пациентов [25]. Средняя продолжительность эндоскопических вмешательств в группе А составила 34,9 мин, в группе В-35,3 мин. При этом статистически значимых различий между группами в успешности проведения ЭРХПГ+ЭПСТ не наблюдалось (97,8% для группы А против 98,5% для группы В). Авторы пришли к выводу, что одномоментное разрешение холецистохоледохолитиаза можно проводить под одним наркозом и оно безопасно в отношении пациентов. В нашей практике среднее время ЭРХПГ+ЭПСТ+ХЛЭ занимало в группе А  $51,3\pm23,2$  мин и в группе В  $51,8\pm21,9$ , а при ЛХЭ  $73,5\pm20,5$  мин и  $80,0\pm25,9$  мин соответственно. Как показали наши наблюдения, время работы во многом зависит от состояния БДС, размера конкремента и профессионального уровня специалиста. Чем больше диаметр конкремента диаметра ОЖП, тем ЭРХПГ+ЭПСТ+ХЛЭ занимает больше времени. Несмотря на разные факторы, значимых статистических разниц по продолжительности ЭРХПГ+ЭПСТ+ХЛЭ и ЛХЭ в нашей работе не выявлено. Нельзя не отметить роль профилактических работ так называемого посканюляционного панкреатита. Частота развития острого панкреатита после ЭРХПГ+ЭПСТ составляет от 1 до 12% и развивается в течении 24 часов после эндоскопической процедуры [26]. С профилактической целью мы проводим комплексную консервативную терапию, включающую препараты, угнетающие секрецию поджелудочной железы, ингибиторы протеаз и НПВС. В ряде зарубежных источников приведены тактические приемы для предотвращения острого панкреатита, как селективная канюляция холедоха, стентирование главного панкреатического протока, дозированное введение контрастных веществ и только

в разведенном виде с последующей полной аспирацией [27].

Не менее важный момент при проведении ЭРХПГ+ЭПСТ – это положение пациента на операционном столе. Мы в своей практике для оптимальной и безопасной канюляции холедоха используем положение на животе (prone-позиция) [12]. Данное положение облегчает проведение селективной канюляции холедоха, обеспечивает удобное изображение билиарного дерева и предотвращает аспирацию желудочного содержимого в дыхательные пути.

В большинстве медицинских учреждений, тактика ведения пациентов с острым холециститом, сочетающимся с холедохолитиазом носит более избирательный характер, что в свою очередь не позволяет на большом количестве пациентов проводить сравнительный анализ применения различных методик.

В нашей работе имеются некоторые ограничения в виде индивидуального характера в отношении пациентов и короткого срока наблюдения пациентов после операции. Согласно общепринятым нормам, для достоверного рассуждения отдаленных результатов понадобится не менее 5-10 и более лет.

**Выводы.** Оба подхода к лечению острого холецистита сочетающегося с холедохолитиазом соответствуют требованиям миниинвазивной хирургии, таким как снижение травматичности операции, высокий лечебный и косметический эффект, ранняя реабилитация пациента, уменьшение болевого синдрома. Несмотря на то что, для каждого метода имеются свои показания и противопоказания, наиболее предпочтительным для данной категории пациентов представляется ОМ тактика лечения, применение которой позволяет получить вполне удовлетворительные результаты. Одномоментное разрешение острого холецистита и холедохолитиаза сопровождается снижением моральной и психологической травмы у пациента, материальных и экономических затрат за счет сокращения послеоперационных осложнений (рехоледохолиаза) и пребывания пациента в медицинском учреждении, введением меньших доз лекарственных средств (один наркоз вместо двух), дает возможность ранней реабилитации пациентов, сокращение срока нетрудоспособности населения. Необходимы дальнейшее накопление опыта и совершенствование данных методик, оценка ближайших и отдаленных результатов, что позволит более эффективно проводить лечение пациентов с острым холециститом в сочетании с холедохолитиазом с использованием малоинвазивных и эндовидеохирургических методов.

**Вклад авторов.** Жұматаев Д.Т., Баймаханов А.Н., Смагулов А.М., Алматеев У.К., Асқеев Б.Т. проводили выборку больных и их оперативное лечение, а также принимали участие в разработке плана статьи и редактировании текста статьи. Гиәдриус Бараускас принимал участие в редактировании и утверждении окончательного варианта статьи.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов не заявлено.

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

**Сведения о публикации.** Результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других журналах и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература:

- Zhu H.Y., Xu M., Shen H.J., Yang C., Li F., Li K.W. A meta-analysis of singlestage versus two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones // *Clinics Research Hepatoogy andl Gastroenterology*, 2015. 39(5), 584–593. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.02.002>
- Chapuis-Roux E., Berthou J.C., Pellissier L., Browet F., Delcenserie R., Cosse C. How can recovery be enhanced after single-stage laparoscopic management of CBD stones? Endoscopic treatment versus laparoscopic surgery // *Digestive and Liver Disease*, 2017. 49(7), 773–779. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.dld.2017.02.016>
- Allen N., Leeth R., Finan K., Tishler D., Vickers S., Wilcox C., Hawn M. Outcomes of Cholecystectomy After Endoscopic Sphincterotomy for Choledocholithiasis // *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2006. 10(2), 292–296. <https://doi.org/10.1016/j.jgassur.2005.05.013>
- Reinders J.S.K., Goud A., Timmer R., Kruyt P. M., Witteman B.J.M., Smakman N., Boerma D. Early Laparoscopic Cholecystectomy Improves Outcomes After Endoscopic Sphincterotomy for Choledochocystolithiasis // *Gastroenterology*, 2010. 138(7), 2315–2320. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.02.052>
- Liverani A., Muroni M., Santi F., Neri T., Anastasio G., Moretti M., Favi F., Solinas L. One-step laparoscopic and endoscopic treatment of gallbladder and common bile duct stones: our experience of the last 9 years in a retrospective study // *The American Surgeon*, 2013. 79(12), 1243-1247. <https://doi.org/10.1177/000313481307901213>
- Saccomani G., Durante V., Magnolia M.R., Ghezzo L., Lombezzi R., Esercizio L., Arezzo A. Combined endoscopic treatment for cholelithiasis associated with choledocholithiasis // *Surgical Endoscopy*, 2005. 19(7), 910–914. <https://doi.org/10.1007/s00464-003-9314-3>
- Rábago L., Vicente C., Soler F., Delgado M., Moral I., Guerra I., Gea F. Two-stage treatment with preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) compared with single-stage treatment with intraoperative ERCP for patients with symptomatic cholelithiasis with possible choledocholithiasis // *Endoscopy*, 2006. 38(8), 779–786. <https://doi.org/10.1055/s-2006-944617>
- Lyu Y., Cheng Y., Li T., Cheng B., Jin X. Laparoscopic common bile duct exploration plus cholecystectomy versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for cholecystocholedocholithiasis: a meta-analysis // *Surgical Endoscopy*. 2018. 33:3275–3286. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-06613-w>
- Lu J., Cheng Y., Xiong X.Z., Lin YX., Wu S.J., Cheng N.S. Two-stage vs single-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones // *World Journal of Gastroenterology*, 2012. 18(24): 3156-3166. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i24.3156>

10. Li Z.Q., Sun J.X., Li B., Dai X.Q., Yu A.X., Li Z.F. Meta-analysis of single-stage versus two-staged management for concomitant gallstones and common bile duct stones // *Journal of Minimal Access Surgery*, 2020. 16(3):206-214. [https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS\\_146\\_18](https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS_146_18)
11. Bass G.A., Pourlotfi A., Donnelly M., Ahl R., McIntyre C., Flod S., Cao Y. et al Bile duct clearance and cholecystectomy for choledocholithiasis: Definitive single-stage laparoscopic cholecystectomy with intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus staged procedures // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2021. 1:90(2):240-248. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002988>
12. Zhumataev D.T., Baimakhanov A.N., Abdykadyrov, M.K., Nurmakov D.A., Raimkhanov A.D., Smagulov A.M., Abdiyev N.M. Simultaneous Surgical Treatment Tactics of Acute Destructive Cholecystitis Combined with Choledocholithiasis: A Case Report // *International Journal of Surgery Case Reports*, 2020. (70), 230-233. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.04.081>
13. Sarli L., Costi R., Gobbi S., Iusco D., Sgobba G., Roncoroni L. Scoring system to predict asymptomatic choledocholithiasis before laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy*, 2003. 17(9), 1396–1403. <https://doi.org/10.1007/s00464-002-9200-4>
14. Friis C., Rothman J. P., Burcharth J., Rosenberg J. Optimal Timing for Laparoscopic Cholecystectomy After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Systematic Review // *Scandinavian Journal of Surgery*, 2017. 107(2), 99–106. <https://doi.org/10.1177/1457496917748224>
15. Terauchi T., Shinozaki H., Shinozaki S., Sasakura Y., Kimata M., Furukawa J., Lefor A.K., Ogata Y., Kobayashi K. Single-stage endoscopic stone extraction and cholecystectomy during the same hospitalization, *Clinical Endoscopy*, 2019. 52(1), 59–64. <https://doi.org/10.5946/ce.2018.107>
16. Rábago L., Vicente C., Soler F., Delgado M., Moral I., Guerra I., Gea F. Two-stage treatment with preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) compared with single-stage treatment with intraoperative ERCP for patients with symptomatic cholelithiasis with possible choledocholithiasis // *Endoscopy*, 2006. 38(8), 779–786. <https://doi.org/10.1055/s-2006-944617>
17. Costi R., Gnocchi A., Di Mario F., Sarli L. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy // *World Journal of Gastroenterology*, 2014. 20(37), 13382-13401. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i37>
18. Vecchio R., MacFadyen B. Laparoscopic common bile duct exploration // *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2002. 387(1), 45–54. <https://doi.org/10.1007/s00423-002-0289-7>
19. Bove A., Di Renzo R.M., Palone G., Testa D.C., Malerba V., Bongarzoni G. Single-stage procedure for the treatment of cholecysto-choledocolithiasis: a surgical procedures review // *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2018. 14, 305–312. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s146461>
20. Muhammedoğlu B., Kale I.T. Comparison of the safety and efficacy of single-stage endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy versus two-stage ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy six-to-eight weeks later: A randomized controlled trial // *International Journal of Surgery*, 2020. 76, 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.021>
21. Williams G.L., Vellacott K.D. Selective operative cholangiography and Perioperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) during laparoscopic cholecystectomy // *Surgical Endoscopy and other Interventional Techniques*, 2001. 16(3), 465– 467. <https://doi.org/10.1007/s00464-001-9051-4>
22. Jones M., Johnson M., Samourjian E., Slauch K., Ozobia N. ERCP and laparoscopic cholecystectomy in a combined (one-step) procedure: a random comparison to the standard (two-step) procedure // *Surgical Endoscopy*, 2012. 27(6), 1907–1912. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2647-z>
23. Enochsson L., Lindberg B., Swahn F., Arnelo U. Intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) to remove common bile duct stones during routine laparoscopic cholecystectomy does not prolong hospitalization: a 2-year experience // *Surgical Endoscopy*, 2004. 18(3), 367–371. <https://doi.org/10.1007/s00464-003-9021-0>
24. Pesce A., Greca G., Latteri S., Guardabasso V., Di Marco F., Di Blasi M., Russello D., Puleo S. Laparo-endoscopic rendez-vous versus sequential "delayed" approach in patients with choledocholithiasis, *Minerva Chirurgica*, 2017. 72(2), 98-102. <https://doi.org/10.23736/S0026-4733.16.07248-5>
25. Zang J.F., Zhang C., Gao J.Y. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and laparoscopic cholecystectomy during the same session: feasibility and safety. 2013. *World Journal of Gastroenterology*, 19(36), 6093–6097. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i36.6093>
26. Anderson M.A., Fisher L., Jain R., Evans J.A., Appalaneni V., Ben-Menachem T., Dominitz J.A.. Complications of ERCP // *Gastrointestinal Endoscopy*, 2012, 75(3), 467–473. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.07.010>
27. Cotton P.B., Garrow D.A., Gallagher J., Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years // *Gastrointestinal Endoscopy*, 2009. 70(1), 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.10.039>

**Контактная информация:**

**Жұматаев Дәурен Талғатұлы** – ассистент кафедры хирургических болезней НАО «Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 055551, г. Алматы, Алатауский район, мкр. Аккент 54, кв.58.

**E-mail:** dake\_24@mail.ru

**Тел.:** +7 707 331 95 92, +7 708 160 85 94

Received: 15 September 2021 / Accepted: 10 October 2021 / Published online: 31 October 2021

DOI 10.34689/S.2021.23.5.014

UDC 616-002.5:614.2(574)

## TREATMENT OF HEEL PAIN WITH MINERAL SALTS EXCHANGE: PROTOCOL FOR A CLINICAL PILOT STUDY

**Kundan Singh Dhillon<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-4038-3248>

**Jasmer Singh<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-3103-4698>

**Salvatore Chirumbolo<sup>3</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-1789-8307>

**Max Stanley Chartrand<sup>4</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-0613-0215>

**Jarnail Singh Lyall<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-7439-5955>

**Geir Bjørklund<sup>5\*</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-2632-3935>

<sup>1</sup> Punjab Agricultural University, Ludhiana, Punjab, India;

<sup>2</sup> Guru Angad Dev Veterinary and Animal Sciences University, Ludhiana, India;

<sup>3</sup> Department of Neurological and Movement Sciences, University of Verona, Verona, Italy;

<sup>4</sup> DigiCare Institute for Behavioral Research, Casa Grande, AZ, USA;

<sup>5</sup> Council for Nutritional and Environmental Medicine, Mo i Rana, Norway.

### Abstract

**Introduction:** The pain of the Achilles tendon and heel (ATHP) is a major concern, particularly for athletes, military people, and ordinary workers badly using inferior arts. Mineral displacement therapy to rescue the correct mineral balance in the osteoarticular districts can ameliorate heel pain.

**Methods:** The present study investigated if treatment with mineral salts in subjects suffering from ATHP can rescue their normal health and decrease pain. A cohort of 15 persons, aged 50-65 years equally sex distributed, suffering from chronic heel pain, underwent the administration of 5.0 mg copper sulfate and 200 mg disodium-hydrogen-orthophosphate (with 500 mg of ascorbate) dissolved separately in 100 ml of drinking water as a daily beverage, morning/evening one hour after meals for three weeks. In the study, pain perception was the main outcome measure.

**Results:** Mineral treatment improved ATHP with a different trend according to age and sex distribution. The scores of pain perception showed differential sensitivity among different genders. No one of the patients in the study experienced a relapse during the two years of follow-up.

**Conclusions:** The present study showed that the therapeutic supplementation with displaced minerals might address the concern of heel pain in males and females with encouraging results in the early elderly population. Placebo-controlled such trials involving large populations with monitoring of blood/hair mineral profiles are suggested and further recommended. Monitoring of quantitative mineral profiles in blood and hair should be considered during medications for any ill effects.

**Key words:** heel pain; Achilles tendon; plantar fascia; pain treatment; therapy; copper; phosphate; vitamin C.

### Резюме

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ В ПЯТКЕ МИНЕРАЛЬНЫМИ СОЛЯМИ:

## ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

**Кундан Сингх Диллон<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-4038-3248>

**Джасмер Сингх<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-3103-4698>

**Сальваторе Чирумболо<sup>3</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-1789-8307>

**Макс Стэнли Чартранд<sup>4</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-0613-0215>

**Джарнаил Сингх Лайал<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-7439-5955>

**Гейр Бьёрклунд<sup>5\*</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-2632-3935>

<sup>1</sup> Сельскохозяйственный университет Пунджаб, Лудиана, Пунджаб, Индия;

<sup>2</sup> Университет ветеринарии и наук о животных Гуро Ангад Дев, Лудхiana, Индия;

<sup>3</sup> Университет Вероны, Департамент неврологии и наук о движении, г. Верона, Италия;

<sup>4</sup> Институт исследования поведения DigiCare, Каса Гранде, АЗ, Соединенные Штаты Америки;

<sup>5</sup> Совет по питательной и экологической медицине, Мо-и-Рана, Норвегия.

**Введение:** Боль в ахилловом сухожилии и пятке является серьезной проблемой, особенно для спортсменов, военных и рабочих. Минеральная терапия для восстановления правильного минерального баланса в костно-суставных тканях может облегчить боль в пятке.

**Методы.** В настоящем исследовании изучена эффективность лечения минеральными солями лиц, страдающих болью в ахилловом сухожилии и пятке, в отношении снижения боли. Когорта из 15 человек в возрасте 50-65 лет, распределенных по полу, страдающих хронической болью в пятке, подверглась следующему лечению: введение 5,0

мг сульфата меди и 200 мг динатрий-водород-ортофосфата (с 500 мг аскорбата), растворенных отдельно в 100 мл раствора, перорально ежедневно утром / вечером через час после еды в течение трех недель. Основным критерием оценки эффективности лечения было восприятие боли.

**Результаты:** Минеральная добавка улучшила течение заболевания с различной тенденцией в зависимости от возраста и пола. Оценка восприятия боли показала различную чувствительность у разных полов. Ни у одного из пациентов в исследовании не было рецидива в течение двух лет наблюдения.

**Выводы.** Настоящее исследование показало, что терапевтическая добавка минералов может решить проблему боли в пятке у мужчин и женщин с обнадеживающими результатами у людей преклонного возраста. Необходимо проведение плацебо-контролируемых испытаний с участием больших популяций с мониторингом минеральных профилей крови/волос. Во время приема лекарств для изучения любых побочных эффектов следует учитывать количественный мониторинг минеральных профилей в крови и волосах.

**Ключевые слова:** боль в пятке; пяточное сухожилие; подошвенная фасция; лечение боли; терапия; медь; фосфат; витамин С.

#### Түйіндеме

## ӨКШЕ АУЫРСЫНЫН МИНЕРАЛДЫ ТҮЗДАРДЫ ҚОЛДАНУ АРҚЫЛЫ ЕМДЕУ: КЛИНИКАЛЫҚ ПИЛОТТЫҚ ЗЕРТТЕУ ХАТТАМАСЫ

**Кундан Сингх Диллон<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4038-3248>**

**Джасмер Сингх<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3103-4698>**

**Сальваторе Чирумболо<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1789-8307>**

**Макс Стэнли Чартранд<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0613-0215>**

**Джарнаил Сингх Лайал<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7439-5955>**

**Гейр Бъёрклунд<sup>5\*</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2632-3935>**

<sup>1</sup> Ауылшаруашылық университеті Пенджаб, Пудиана, Пенджаб, Индия;

<sup>2</sup> Жануарлар туралы ғылым және ветеринария университеті, Гуру Ангад Дев, Пудхиана, Индия;

<sup>3</sup> Верона Университеті, Қозғалыс туралы ғылым және неврология Департаменті, Верона қ., Италия;

<sup>4</sup> DigiCare Miñez құлықты зерттеу институты, Каса Гранде, АЗ, Америка Құрама штаттары;

<sup>5</sup> Тамақтану және экологиялық медицина бойынша Кеңес, Мо-и-Рана, Норвегия.

**Кіріспе:** Ахиллес сінірі мен өкшедегі ауырсыну, әсіресе спортшылар, әскери және жұмысшылар үшін үлкен мәселе болып табылады. Сүйек-буын тіндеріндегі дұрыс минералды тепе-тендікті қалпына келтіруге арналған минералды терапия өкшедегі ауырсынуды жөнілдетеуді.

**Әдістері.** Бұл зерттеу ауырсынуды азайтуға қатысты Ахиллес сінірі мен өкшедегі ауырсынумен ауыратын адамдардың минералды түздармен емдеудің тиімділігін зерттеді. 50-65 жас аралығындағы 15 адамның жынысы бойынша бөлінген, созылмалы өкшелік ауырсынумен ауыратын когорт келесі емдеуден өтті: 5,0 мг мыс сульфаты және 200 мг динатрий-сүтегі-ортофосфат (500 мг аскорбат бар), 100 мл ерітіндіде бөлек ерітілген, үш апта бойы тاماқтанғаннан кейін құн сайын таңертең/кешке ауызға. Емдеудің тиімділігін бағалаудың негізгі критерийі ауырсынуды қабылдау болды.

**Нәтижелері:** Минералды қоспалар аурудың ағымын жасына және жынысына байланысты әр түрлі тенденциямен жақсартты. Ауырсынуды қабылдауды бағалау әр түрлі жыныстағы әртүрлі сезімталдықты көрсетті. Зерттеудегі пациенттердің ешқайсысында екі жылдық бақылау кезінде рецидив болған жоқ.

#### Қорытындылары.

Бұл зерттеу минералды терапевтік қоспалар егде жастағы адамдарда жігерлендіретін нәтижелері бар ерлер мен әйелдердің өкшелік ауырсыну мәселеін шеше алатындығын көрсетті. Қаннныңшаштың минералды бейіндерін мониторингілөй отырып, үлкен популяциялардың қатысуымен плацебо-бақыланатын сынақтар жүргізу қажет. Кез-келген жанама әсерлерді зерттеу үшін дәрі қабылдау кезінде қан мен шаштағы минералды профильдердің сандық мониторингін ескеру қажет.

**Түйінді сөздер:** өкшедегі ауырсыну; өкше сінірі; табан фасциасы; ауырсынуды емдеу; терапия; мыс; фосфат; С дәрумені.

#### Bibliographic citation:

Dhillon K.S., Singh J., Chirumbolo S., Chartrand M.S., Lyall J.S., Bjørklund G. Treatment of heel pain with mineral salts exchange: protocol for a clinical pilot study // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 118-124. doi 10.34689/SN.2021.23.5.014

Диллон К.С., Сингх Дж., Чирумболо С., Чартранд М.С., Сингх Л.Дж., Бъёрклунд Г. Лечение боли в пятке минеральными солями: протокол клинического пилотного исследования // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 118-124. doi 10.34689/SN.2021.23.5.014

Диллон К.С., Сингх Дж., Чирумболо С., Чартранд М.С., Сингх Л.Дж., Бъёрклунд Г. Өкше ауырсынуын минералды түздарды қолдану арқылы емдеу: клиникалық пилоттық зерттеу хаттамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 118-124. doi 10.34689/SN.2021.23.5.014

## Introduction

Athletes, military people, and conventional workers wrongly using inferior arts frequently experience Achilles tendon and heel pain (ATHP). The conceptualized "enthuses organ" comprises Achilles tendon (AT) fibrocartilages, bursa, Kager's fat pad, calcaneus, and plantar fascia. All these components work in concert to dissipate pressure exerted through the variable intensity of physical activity. However, under pathological conditions as tendinosis/plantar fasciitis, normal functioning is usually damaged. Therefore, the hallmark of heel pain is very frequently represented by a slow degeneration of AT and or plantar fascia within 2-6 cm of their attachment with calcaneus.

Bone mineralization and the homeostasis of minerals in the plantar tasca or other articular districts may cause acute heel pain [18]. Being chief weight-bearing tissues, plantar fascia and AT get damaged through repetitive heavy loading, and mechanoreceptive Kager's fat pad manifests heel pain.

Mineral displacement therapy, which rescues the correct mineral balance in the osteoarticular districts, can ameliorate heel pain. Particularly in the case of anti-copper drugs, molybdenum is known to cause concentration-dependent competitive inhibition of certain minerals and induce dyshomeostasis resulting in the defective synthesis of collagen, degeneration, and bone resorption [6, 4, 14]. Copper is part of lysyl oxidase and tripeptide-GHK, which form covalent collagen cross-links giving tremendous strength to AT and plantar fascia comparable to steel. Normally fully hydroxylated collagen is resistant to most proteases. However, in the compromised integrity of extracellular matrix components, they are attacked by matrix metalloproteinases (MMPs), which are calcium-containing zinc-dependent endopeptidases. Molybdenum enhances zinc absorption, thus upregulating the activity of matrix metalloproteinases [11]. The role of minerals also regards the Achilles tendon.

The tendon to bone insertion is a complex interface biochemically, compositionally, and structurally comprising four different zones vs. tendon, fibrocartilage, mineralized fibrocartilage, and bone, i.e., these tissues are in a transition from soft tissue to bone. The deepest fibrocartilage is calcified as the adjoining hyaline cartilages, which remain attached at the insertion site even after maceration. There is a clear demarcation between the two regions called basophilic 'tide mark', probably due to calcium hydroxyapatite. These structures provide much-needed protection from wear and tear and ensure that the AT does not bend, splay out, or compress. Further, the magnetic resonance imaging reveals that the distal part of AT directly persists with the plantar fascia, and the heel fat pad is wedged in to provide compression tolerance in the adult stage [3]. The fat pad contains macrophages, fibroblasts, mast cells, and rarely fibrocartilage cells and might have some immunological implications. The Kager's fat pad is richly supplied with nerve fibers, which may be logically nociceptive and mechanoreceptive that monitor the changes in pressure around the AT insertional angle that is the source of pain in tendon injuries [16].

Normal tendons of humans comprise 30% as a dry mass, while the rest 70% is water. The dry mass of tendons

consists of 86 % collagen, 2% elastin, 1-5% proteoglycan, and 0.2% inorganic minerals, including copper, magnesium, calcium, and sulfate. Collagen is of 28 types, but most of the collagen portion comprises type-I, with small portions of other types presented with increasing complexity [15]. The communication between cells occurs through gap junctions that respond to mechanical loading signals [8]. Tendinopathies can be acute or chronic and may be inflicted by intrinsic or extrinsic factors singly or in combinations. The insertion of AT and its adjoining tissues are most vulnerable to degeneration through dyshomeostasis of various minerals, which are intricately involved in its development and structural integrity. Different minerals, including calcium, magnesium, iron, manganese, copper, zinc, and molybdenum, play crucial roles at the molecular level for synthesis/degeneration/regeneration of the extracellular matrix and collagen. The most common pathological afflictions involving AT occur within 2-6 cm from the insertion at the calcaneus and are in athletes the most frequent diagnosed manifestation of posterior heel pain [1].

Similarly, degeneration of plantar fascia within 2-4 cm of its origin has been implicated in the lower, medial aspect of heel pain. Primarily the heel pain has been ascribed to degenerative changes at the site rather than inflammatory changes [10, 13]. The primary causes of mineral imbalances are usually nutritional in origin. However, their interactions *in vivo* do play an abiding role in their homeostasis. The interactions of most relevant minerals implicated in these processes are dealt with precisely in this paper.

## Materials and methods

### Design

Observational clinical study on 15 enrolled consensual patients suffering from chronic heel pain, dependent variables pain scores on a standardized questionnaire (total heel pain reduction, THPR), independent variables outcome score.

### Patients

Patients were recruited following a signed consent according to the ethical committee of Punjab Agricultural University, which was granted for the research study, according to the approved guidelines. In the spirit of the Declaration of Helsinki [5], the Local Committee approved the experimental protocol. This study represents a first preliminary pilot investigation involving 15 persons encompassing an adult age range from 50 to 65 years, equally sex distributed, and suffering from chronic heel pain, treated as per the following schedule.

### Procedures

Each patient undertook 5.0 mg of copper sulfate ( $\text{CuSO}_4$ ), dissolved in about 100 ml of water once daily, orally one hour after morning meals for three weeks. Furthermore, each person received 200 mg of disodium hydrogen orthophosphate (anhydrous;  $\text{Na}_2\text{HPO}_3$ ) dissolved in about 100 ml of water and given once daily orally one hour after dinner for three weeks. Then, about 500 mg of vitamin C was given once daily for three weeks to each patient. During these three weeks, all the patients were contacted weekly and enquired about their health regarding heel pain and any side effects of the medication. The

treatment was adopted conceptually and logically based on the hypothesis that molybdenum induces dyshomeostasis in minerals, which play pivotal roles in restoring the functional integrity of tissues comprising AT entheses organ complex. Keeping in view these preliminary observations involving the treatment of heel pain, a further randomized, double-blind controlled trial vs. placebo has been planned on larger populations before implementing in the clinical practice.

A self-perception score, based on the ability of the enrolled subjects to have a standardized walk for a defined time, allowed us to conceive a percentage of reduction of the pain during the treatment, where either the ability to complete the walking path amount or the time to complete it, were related to the reduction of the pain (i.e., the patient able to complete the exercise quite easily was attributed the "no pain" scoring).

#### Statistics

Conversely, a residual pain percentage (RPP) was calculated based on the scoring evaluation to elaborate covariance statistics in the experimental cohort. Covariance analysis and Pearson's tests were applied to RPP for separate groups. In the case of pairs coming from a non-correlated bivariate normal distribution, the distribution of samples for a certain function of the Pearson's correlation follows the Student's t-test distribution with degrees of freedom -2, i.e., the variable has a Student's distribution in

the  $H_0$  hypothesis, which could also be approximated for non-normally distributed samples if their sizes are not so small ( $\geq 30$ ). When occurring, for very small sizes, a Spearman test was considered. For both tests, with a statistical significance of  $p < 0.05$ , a Jarque-Bera and an Anderson-Darling Normality Tests were used.

#### Results

At the end of three weeks, a subtle relief from heel pain in some cases was observed, and subjects showed no ill effects from the medication. After a gap of two days from this treatment, one more similar schedule was repeated. After completing both the medication schedules, the patients reported that they felt a little pain in the heel and experienced no side effects from the medication whatsoever. However, all the patients were administered another course of the same treatment as above for three more weeks to recover from heel pain completely. All these patients were followed up for two years to see the untoward effect, if any, of the treatment or recurrence of the ailment, which proved negative, and the process was considered a cinch.

Table 1 shows the pain scores for the description addressed in Methods. Data report that the outcome evaluation increases if the pain disappears (0, gray area, Table 1) more rapidly following treatments and with increasing ages.

Table 1.

#### Pain score evaluation panel of heel pain in the investigated cohort of patients.

N	PATIENT'S SEX-AGE	TIME WITH HEEL PAIN	1 TREATMENT (1)	2 TREATMENT (2)	3 TREATMENT (3)	4 TREATMENT (4)	TOTAL SCORE PAIN REDUCTION (TSPR)	OUTCOME % (5)	OUTCOME SCORE (6)
1	male, 55	5	0	0	0	0	4	73.3	4.889
2	female, 54	6	0.6	0.4	0.1	0	2.9	52.2	1.135
3	female, 51	4	0.7	0.5	0.2	0	2.6	44.2	0.902
4	male, 65	1	0	0	0	0	4	86.7	7.428
5	female, 62	6	0.8	0.5	0.3	0	2.4	49.6	1.305
6	female, 65	2	n.d.	0.7	0.3	(mild)	n.d.	n.d.	n.d.
7	male, 55	3	0.7	0.6	0	0	2.7	49.5	1.650
8	female, 60	6	0.6	0.2	0	0	3.2	64	2.400
9	male, 56	4	0.2	0	0	0	3.8	70.9	4.836
10	male, 53	3	0.1	0	0	0	3.9	68.9	4.398
11	female, 59	6	0.2	0	0	0	3.8	74.7	5.468
12	female, 64	3	0.7	0.4	0	0	2.9	61.9	2.578
13	male, 62	5	0.5	0.3	0	0	3.2	66.1	2.610
14	male, 60	2	0.2	0	0	0	3.8	74	5.700
15	male, 69	1	0	0	0	0	4	92	8.903

(1) after 1<sup>st</sup> three week schedule; (2) after 2<sup>nd</sup> three-week schedule; (3) after 3<sup>rd</sup> three-week schedule; (4) after two years (5) is calculated as the following: OC = [(TSPR/n) x (age/100)]x100, where TSPR = [4 - (sum of pain scores)], and n = number of treatments before success, where the number of treatments considered = 3,

(6) outcome score: OS). This score is calculated as follows: [OC\*/(100-age)], where OC\* is calculated on the effective number of treatments before 0. OS has a cut off of 10, calculated on the IC<sub>95</sub> of the healthy population undergoing the risk of heel pain and encompassing the range 36-90 years.

Higher ages should prevent a good outcome with lesser therapy interventions, and therefore the older patient able to get pain resolution with lesser treatments in the time has the best score. A score indicating the residual pain before the complete disappearance of the same is indicated for each treatment. The outcome score senses the effect of the number of treatments, e.g., patients 14, 13, and 5 have similar ages and decreasing OS values, quite perfectly in a proportional linear fashion (Table 1). The evaluation does not take account of sex differences, e.g., patients 12 and 13 have similar OS values (Table 1).

When covariance analysis and correlation tests were performed, a difference in the ability of males and females to respond to the mineral therapy surprisingly occurred.

The age distribution between males and females in the subject cohort is homogeneously dispersed (means, male =  $58.125 \pm 4.086$  SD and females =  $59.286 \pm 5.155$  SD). However, while a difference between female and male patients has been observed neither in the first ( $p = 0.6288$ ), nor in the second ( $p = 0.5940$ ), nor the third treatment ( $p = 0.4481$ ), the overall evaluation should suggest that males appeared to respond better to the therapy, needing a much lesser extent of treatment time than females ( $p = 0.009$ ).

Male and female subjects respond to the therapy in a different way (Spearman correlation test ( $\rho$ )  $\rho = 0.08571$ ,  $p = 0.0919$ , linear regression  $p = 0.0203$ , Durbin Watson = 1.6216, non-Neumann ratio = 1.9459). Table 2 summarizes these results.

Table 2.

#### Data analysis of the research study.

PATIENT DISTRIBUTION		TREATMENT STATISTICS (Pearson ungrouped data)		
Equally, sex distributed		After 1 <sup>st</sup> three-week schedule		After 2 <sup>nd</sup> three-week schedule
mean age ± SD		Covariance: -0.014 Correlation: -0.2529 2-sided P = 0.6288		Covariance: -0.018 Correlation: -0.2777 2-sided P = 0.5941
males	$58.125 \pm 4.086$	MALE VS FEMALES (OS)		
females	$59.286 \pm 5.155$	Pearson ungrouped data $p = 0.0098$ (2-sided) Spearman correlation test $p = 0.9194$		
Use of selective drugs		Linear regression data		
males	None reported	Beta = 0.0106	Durbin-Watson 1.6216	H0 TEST $P = 0.0203$
females	1 exclusion	elasticity = 0.0040	Von Neumann Ratio: 1.9459	
		rho (acc. Goldberger) -0.1727	Tails 2	

Based on the clinical observations in the present study and other scientific investigations into heel pain, the nub of this illness, in essence, primarily converges to a mineral imbalance. Therefore, fifteen patients suffering from chronic heel pain were included in this pilot study and treated with copper sulfate, disodium hydrogen orthophosphate (anhydrous), and vitamin C. The recovery was spectacular at the end of the 3×3-week schedule of this treatment. This procedure proved a cinch as all the patients felt no pain even during the two-year follow-up period.

#### Discussion

Although the number of subjects recruited in the study is quite small, the results suggest that most probably there are fundamental factors to be considered in order to prevent the possibility of bias in the largest prospective and randomized controlled vs. placebo trials, which should be addressed in forthcoming projects. The first encouraging evidence is that mineral displacement therapy via a dietary assumption reached efficacy in all the patients (with one exception) investigated in the study.

First, female subjects are usually subjected to bone demineralization much more frequently than males. Second, pain perception in females is much lower than in males. Third, most probably muscular and tendinous

strength and resistance in males are higher than in females. The heel pain, either acute or chronic, is caused by extrinsic and or intrinsic factors. Biochemically and structurally, the AT enthuses organ' constituents are primarily composed of collagen type-I (over 95%), elastin, and minerals. The homeostasis of the latter is fundamental also to prevent inflammatory immune responses. The cells of these tissues are exclusively in charge of the synthesis and renewal of extracellular macromolecules as collagen, elastin, proteoglycans, and glycoproteins. These molecules are the determinants of the structural integrity of AT enthuses organ tissues, as the biosynthesis and metabolism of collagen-I are very complex, involving intra- and extracellular phases precisely regulated by metalloenzymes involving copper, sulfur, calcium, phosphate, zinc, manganese, magnesium, iron and molybdenum as cofactors.

In this context, molybdenum is implicated in gout and aching joints in people exposed to its high levels of foods/water in certain areas. Higher levels of molybdenum per se may not be the direct cause of these pathologies, but its interference in the homeostasis of other minerals mentioned above might be a possible cause. The present study hypothesized that mineral imbalance and altered catalytic activities of metalloproteases (calcium and zinc-containing endopeptidases), molybdenum, xanthine

oxidase, copper, lysyl oxidase, alkaline phosphatase, etc., would be implicated at the molecular level culminating in degeneration of tissues leading to heel pain. The results of the present study appear encouraging, but they need further insightful confirmation. Heel pain/Achilles heel is probably the most common complaint reported to foot and ankle specialists, which varies from 11 to 15% in adult human beings and affects individuals usually between 35 to 65 years of age [12]. This pain has been referred to as a range of undifferentiated conditions. Recently, the terms plantar fasciitis/tendinosis/tendinopathies have been proposed to de-emphasize its possible inflammatory cause rather than stress upon the degenerative conditions and subsequent mechanical pressure resulting in variable afflictions. The pathological descriptions of pain along the plantar fascia/tendon attachments around the calcaneal bone are almost similar. The most common cause of heel pain has been claimed to be the biomechanical and strenuous effect on or around the calcaneal tuberosity. The causal factors usually quoted are obesity, working nature, windlass mechanisms, or tension of the plantar fascia in stance and gait [17]. While delving into the literature disparately, the attachment of the Achilles tendon (AT) and plantar fascia at calcaneus appears to be implicated in the cause of heel pain. However, this factor alone cannot be regarded as the focal point of pain, but other structures around the calcaneus might contribute to this pathology. All these structures function in concert to dissipate pressure exerted by physical activity, and all together, they form the "AT enthuses organ". This organ comprises AT, opposing sesamoid and periosteal fibrocartilages, bursa, Kager's fat pad, and plantar fascia.

The present study demonstrated that the treatment heals patients from the pain and that this outcome does not depend on the age if this one is in the range of 50-70 years. This would rely on the different lifestyles of subjects, and the best performances of individuals with respect to some decades ago, particularly due to an increase in life expectancy. Heel pain is represented by four types of nerve endings, i.e., Ruffini corpuscles, free nerve endings, Pacini corpuscles at tendon site, and Golgi tendon organs at muscle site [7].

However, the source of pain could be mechanical or biochemical, which may be induced by tendon degeneration and collagen breakdown. Nevertheless, the biochemical mechanisms appear more appealing as the chemical irritants and neurotransmitters might be generated at the injury site. Glutamate has been invariably found in high concentrations at the Achilles tendinopathies [2]. AT showed normal levels of prostaglandin E2, albeit no sign of inflammatory reaction was observed. Chondroitin sulfate and substance P may also be involved in these morbidities, but the exact origin of the pain is yet inconclusive [9].

Nevertheless, adipose tissue at the enthuses revealed major innervations which appear to play a proprioceptive role through monitoring changes in pressure at the insertional angle of AT and might be a source of the pain of tendon injuries [16]. Moreover, the Kager's fat pad might play an immunoprotective role in removing debris from the wear and tear of surrounding parts of the enthuses. Henceforth, injury at the 'enthesis organ' may lead to an inflammatory reaction with an immunological response in

certain diseases. Such intricacies have a bearing and are worth consideration in heel pain and the pathogenesis of spondyloarthropathies.

The present study showed that the therapeutic supplementation with displaced minerals might address the concern of heel pain in males and females with encouraging results in the early elderly population. Placebo-controlled such trials involving large populations with monitoring of blood/hair mineral profiles are suggested and further recommended. Monitoring quantitative mineral profiles in blood and hair should be considered during medications for any ill effects.

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

**Ethical approval:** All procedures performed were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee, and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent:** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**Funding:** No funding to declare.

#### References:

1. Alfredson H. Chronic midportion Achilles tendinopathy: an update on research and treatment // Clin Sports Med. 2003. № 22. P. 727-741.
2. Alfredson H., Thorsen K., Lorentzon R. In situ microdialysis in tendon tissue: high levels of glutamate, but not prostaglandin E2 in chronic Achilles tendon pain // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 1999. №7. P.378-381.
3. Benjamin M., Moriggl B., Brenner E., Emery P., McGonagle D., Redman S. The "enthesis organ" concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders // Arthritis Rheum. 2004. №50. P. 3306-3313.
4. Brewer G.J. Zinc and tetrathiomolybdate for the treatment of Wilson's disease and the potential efficacy of anticopper therapy in a wide variety of diseases // Metallomics. 2009. №1. P. 199-206.
5. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // J Am Coll Dent. 2014. №81. P. 14-18.
6. Hou G., Dick R., Brewer G.J. Improvement in dissolution of liver fibrosis in an animal model by tetrathiomolybdate // Exp Biol Med (Maywood). 2009. № 234. P. 662-665.
7. Jozsa L., Balint J., Kannus P., Jarvinen M., Lehto M. Mechanoreceptors in human myotendinous junction // Muscle Nerve. 1993. №16. P. 453-457.
8. Karousou E., Ronga M., Vigetti D., Passi A., Maffulli N. Collagens, proteoglycans, MMP-2, MMP-9 and TIMPs in human achilles tendon rupture // Clin Orthop Relat Res. 2008. № 466. P. 1577-1582.
9. Khan K.M., Cook J.L., Maffulli N., Kannus P. Where is the pain coming from in tendinopathy? It may be biochemical, not only structural, in origin // Br J Sports Med. 2000. № 34. 81-83.
10. Lemont H., Ammirati K.M., Usen N. Plantar fasciitis: a degenerative process (fasciosis) without inflammation // J Am Podiatr Med Assoc. 2003. № 93. P. 234-237.

11. Mendel R.R. The molybdenum cofactor // J Biol Chem. 2013. №288. P. 13165-13172.
12. Phillips A., McClinton S. Gait deviations associated with plantar heel pain: A systematic review // Clin Biomech (Bristol, Avon). 2017. №42. P. 55-64.
13. Pingel J., Fredberg U., Qvortrup K., Larsen J.O., Schjerling P., Heinemeier K. Local biochemical and morphological differences in human Achilles tendinopathy: a case control study // BMC Musculoskeletal Disord. 2012. №13. P. 53.
14. Quemeneur A.S., Trocello J.M., Ea H.K., Ostertag A., Leyendecker A., Duclos-Vallee J.C. Bone status and fractures in 85 adults with Wilson's disease // Osteoporos Int. 2014. № 25. P. 2573-2580.
15. Sharma P., Maffulli N. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling // J Musculoskelet Neuronal Interact. 2006. № 6. P. 181-190.
16. Shaw H.M., Santer R.M. Watson A.H., Benjamin M. Adipose tissue at entheses: the innervation and cell composition of the retromalleolar fat pad associated with the rat Achilles tendon // J Anat. 2007. №211. P. 436-443.
17. Thomas J.L., Christensen J.C., Kravitz S.R., Mendicino R.W., Schuberth J.M., Vanore J.V. The diagnosis and treatment of heel pain: a clinical practice guideline-revision // J Foot Ankle Surg 2010. 49. S1-19.
18. Van Linthoudt D., Gerster J.C. Acute heel pain related to apatite deposition in the plantar fascia // Joint Bone Spine. 2013. № 80. P. 344-345.

**\*Corresponding author:**

Geir Bjørklund - Council for Nutritional and Environmental Medicine, Mo i Rana, Norway.  
Toften 24, 8610 Mo i Rana, Norway

E-mail: [bjorklund@conem.org](mailto:bjorklund@conem.org)  
<http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Received: 07 September 2021 / Accepted: 12 October 2021 / Published online: 31 October 2021

DOI 10.34689/SN.2021.23.5.015

UDC 616.69-083-056.52

## **THE RELATIONSHIP BETWEEN TYPES OF OBESITY AND TESTOSTERONE LEVELS IN MEN WITH AGE-RELATED HYPOGONADISM FROM KAZAKH POPULATION**

**Merkhat N. Akkaliev<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3122-7411>**

**Nurlan Ye. Aukenev<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>**

**Meruyert R. Massabayeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8240-361X>**

**Saule O. Rakhyzhanova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5507-0610>**

**Bakytbek A. Apsalikov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6983-9224>**

**Ainur S. Krykpayeva<sup>1</sup>, Nariman M. Sadykov<sup>3</sup>,**

**Muratkhan T. Kuderbaev<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7431-6273>**

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

<sup>2</sup> Department of Health and Human Resources, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan,

Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Pavlodar Branch of the Semey Medical University, Pavlodar, Republic of Kazakhstan.

### **Abstract**

**Introduction.** Overweight and obesity are stated to be pressing clinical and social health problems around the world. This is a complex disease that develops as a result of genetic factors and environmental factors. At the same time, an important feature of obesity in men is a change in the metabolism of sex hormones. Age-related hypogonadism against the background of overweight is a clinical and biochemical syndrome that leads to a significant decrease in the quality of life and negatively affects the function of many systems and organs of an aging organism.

**The study under consideration is aimed** at assessing the effect of excess weight on the level of testosterone fraction and lipid metabolism in older men of the Kazakh population. In total, the study included 300 men who underwent a comprehensive clinical examination to determine the presence of hypogonadism. The surveyed were stratified by BMI, and divided into 3 groups: with a normal BMI up to 25 kg / m<sup>2</sup> (group 1, n = 145), with an overweight BMI from 25-29.9 kg / m<sup>2</sup> (group 2, n = 70) and with obesity BMI from 30 kg / m<sup>2</sup> and more (group 3, n = 85).

**Results.** Total testosterone levels are directly related to SHBG concentration, so changes in blood SHBG levels affect plasma distribution of testosterone and its availability to target tissues and cells. In our studies, the percentage of free testosterone correlated negatively with total testosterone, SHBG, and BMI. But by the outcomes of the study, the calculated free testosterone was stated higher in groups with high BMI. But the reference value of free testosterone according to the literature data was directly proportional to the level of total testosterone and BMI. Our study has revealed a direct correlation between BMI and triglyceride and LDL levels, and an inverse relationship with HDL levels.

**Conclusion.** Overweight and obesity are accompanied by a decrease in SHBG and total testosterone levels and their decrease correlates to obesity degree. Although the calculated free testosterone do not have a solid biological basis, they are entirely suitable to be applied in andrological practice. Lipid metabolism disorders are more often caused by lifestyle and ethnic food habits.

**Key words:** men of the kazakh population, age-related hypogonadism, obesity, testosterone.

### **Резюме**

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ ВИДОВ ОЖИРЕНИЯ И УРОВНЯ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН С ВОЗРАСТНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

**Мерхат Н. Аккалиев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3122-7411>**

**Нурлан Е. Аукенов<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>**

**Меруерт Р. Масабаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8240-361X>**

**Сауле О. Рахыжанова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5507-0610>**

**Бахытбек А. Апсаликов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6983-9224>**

**Айнур С. Крыкпаева<sup>1</sup>, Нариман М. Садыков<sup>3</sup>,**

**Муратхан Т. Кудербаев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7431-6273>**

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

<sup>2</sup> Управление науки и новых технологий департамента науки и человеческих ресурсов МЗ РК, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

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

**Введение.** Избыточный вес и ожирение являются актуальной клинической и общественной проблемами для здоровья во всем мире. Это комплексное мультифакториальное заболевание, которое развивается вследствие действия генетических факторов и факторов внешней среды. При этом важной особенностью ожирения у мужчин является изменение метаболизма половых гормонов. Возрастной гипогонадизм на фоне избыточного веса является клиническим и биохимическим синдромом, который приводит к значительному снижению качества жизни и отрицательно влияет на функцию множества систем и органов стареющего организма

**Цель исследования.** Оценить влияние избыточного веса на уровень фракции тестостерона и липидного обмена у мужчин казахской популяции старшего возраста.

**Материалы и методы.** Всего в исследование включены 300 мужчин, прошедших комплексное клиническое обследование с определением наличия гипогонадизма. Обследованные стратифицированы по индексу массы тела (ИМТ), распределены на 3 группы: с нормальным ИМТ до 25 кг/м<sup>2</sup> (группа 1, n=145), с избыточной массой тела ИМТ от 25- 29,9 кг/м<sup>2</sup> (группа 2, n=70) и с ожирением ИМТ от 30 кг/м<sup>2</sup> и выше (группа 3, n=85).

**Результаты.** Уровень общего тестостерона напрямую связан с концентрацией глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Изменение уровней ГСПГ в крови влияет на распределение в плазме тестостерона и доступность его к тканям и клеткам-мишеням. В нашем исследовании процентное содержание свободного тестостерона отрицательно коррелировало с общим тестостероном, ГСПГ и ИМТ. Но по результатам исследования расчетный свободный тестостерон оказался выше в группах с высоким ИМТ. Но референсное значение свободного тестостерона соответственно литературным данным было прямо пропорционально уровню общего тестостерона и ИМТ. В нашем исследовании выявлена прямая корреляция между ИМТ и уровнем триглицеридов и ЛПНП, и обратная связь с уровнем ЛПВП.

**Выводы.** Избыточный вес и ожирение сопровождаются снижением уровня ГСПГ и общего тестостерона и их снижение пропорционально степени ожирения. Расчетные цифры свободного тестостерона хоть и не имеют прочной биологической основы, но вполне пригодны для применения в андрологической практике. Нарушение обмена липидов чаще обусловлено образом жизни и этническими пищевыми привычками.

**Ключевые слова:** мужчины казахской популяции, возрастной гипогонадизм, ожирение, тестостерон.

## Түйінде

# ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫ ЕРЛЕРІНІҢ ЖАСЫНА БАЙЛАНЫСТЫ ГИПОГОНАДИЗМІ БАР СЕМІЗДІК ТҮРЛЕРІ МЕН ТЕСТОСТЕРОН ДЕҢГЕЙІНІҢ АРАСЫНДАҒЫ БАЙЛАНЫС

**Мерхат Н. Аккалиев<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-3122-7411>

**Нурлан Е. Аукенов<sup>2</sup>,** <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>

**Меруерт Р. Масабаева<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-8240-361X>

**Сауле О. Рахыжанова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-5507-0610>

**Бахытбек А. Апсаликов<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-6983-9224>

**Айнур С. Крыкпаева<sup>1</sup>, Нариман М. Садыков<sup>3</sup>,**

**Муратхан Т. Кудербаев<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-7431-6273>

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

<sup>2</sup>ҚР ДМ Ғылым мен адами ресурстар департаментінің ғылым мен жаңа технологиялар басқармасы,

Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>Павлодар филиалы КеАҚ, «Семей медицина университеті», Павлодар қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Артық салмақ пен семіздік-бүкіл әлемдегі денсаулық үшін өзекті клиникалық және әлеуметтік проблемалар. Бұл кешенді мультифакториальное ауру, генетикалық факторлар және сыртқы орта факторларының салдарынан дамиды. Бұл жағдайда ерлердегі семіздіктің маңызды ерекшелігі жыныстық гормондардың метаболизмінің өзгеруі болып табылады. Артық салмақ фонда жасқа байланысты гипогонадизм клиникалық және биохимиялық синдром болып табылады. Бұл өмір сапасының едәуір төмендеуіне әкеледі және қартаю ағзасының көптеген жүйелері мен мүшелеңінің жұмысына теріс әсер етеді.

**Зерттеу мақсаты.** Егер жастағы қазақ популяцияндағы ерлердегі тестостерон фракциясы мен липидтер алмасуының деңгейіне артық салмақтың әсерін бағалау.

**Материалдар мен әдістер.** Зерттеуге гипогонадизмнің бар-жоғын анықтай отырып, кешенді клиникалық тексеруден өткен 300 ер адам кіреді. Тексерілгендер дene салмағы индексы (ДСИ) бойынша стратификацияланған,

3 топқа бөлінген: қалыпты ДСИ-мен 25 кг / м<sup>2</sup> дейін (1-топ, n=145), артық дene салмағымен ДСИ - мен 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> (2-топ, n=70) және семіздікпен ДСИ-мен 30 кг/м<sup>2</sup> және одан жоғары (3-топ, n=85).

**Нәтижелері.** Жалпы тестостерон деңгейі жыныс гормандарын байланыстырушы глобулин (ЖГБГ) концентрациясына тікелей байланысты. Қандағы жыныс гормандарын байланыстырушы глобулин деңгейінің өзгеруі тестостерон плазмасының таралуына және оның мақсатты тіндер мен жасушаларға қол жетімділігіне әсер етеді. Біздің зерттеулерімізде бос тестостеронның пайызы жалпы тестостеронмен, жыныс гормандарын байланыстырушы глобулин және ДСИ-мен теріс байланысты. Бірақ зерттеу нәтижелері бойынша есептелген еркін тестостерон жоғары ДСИ топтарында жоғары болды. Бірақ әдеби мәліметтерге сәйкес еркін тестостеронның анықтамалық мәні жалпы тестостерон мен ДСИ деңгейіне тікелей пропорционалды болды. Біздің зерттеулерімізде ДСИ мен триглицеридтер, ТТЛП арасындағы тікелей байланыс және ТЖЛП деңгейімен көрі байланыс анықталды.

**Тұжырымдар.** Артық салмақ пен семіздік жыныс гормандарын байланыстырушы глобулин және жалпы тестостерон деңгейінің тәмендеуімен және олардың семіздік деңгейіне пропорционалды тәмендеуімен бірге жүреді. Бос тестостеронның есептелген көрсеткіштерінің күшті биологиялық негізі болмаса да, андрологиялық тәжірибеде қолдануға жарамды. Липидтер алмасуының бұзылуы көбінесе өмір салты мен этникалық тамақтану әдептеріне байланысты.

**Түйінді сөздер:** қазақ популяциясының еркектері, жасқа байланысты гипогонадизм, семіздік, тестостерон.

#### Bibliographic citation:

Akkaliev M.N., Aukenov N.Ye., Massabayeva M.R., Rakhyzhanova S.O., Apsalikov B.A., Krykpayeva A.S., Sadykov N.M., Kuderbaev M.T. The relationship between types of obesity and testosterone levels in men with age-related hypogonadism from Kazakh population // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 125-131. doi 10.34689/SN.2021.23.5.015

Аккалиев М.Н., Ауkenов Н.Е., Масабаева М.Р., Рахыжанова С.О., Апсаликов Б.А., Крыкпаева А.С., Садыков Н.М., Кудербаев М.Т. Взаимосвязь видов ожирения и уровня тестостерона у мужчин с возрастным гипогонадизмом в казахской популяции // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 125-131. doi 10.34689/SN.2021.23.5.015

Аккалиев М.Н., Ауkenов Н.Е., Масабаева М.Р., Рахыжанова С.О., Апсаликов Б.А., Крыкпаева А.С., Садыков Н.М., Кудербаев М.Т. Қазақ популяциясы ерлерінің жасына байланысты гипогонадизмі бар семіздік түрлері мен тестостерон деңгейінің арасындағы байланыс // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 125-131. doi 10.34689/SN.2021.23.5.015

#### Relevance

Number of overweight and obese people is growing at an alarming rate in developed[16] and developing countries around the world[8,10], and the disease is treated as one of the pressing clinical and social health issues of global scale. This is a complex disease considered to be caused by genetic and environmental factors [22]. Currently, 33.0% or 1.3 billion people of the adult population is overweight. If this trend continues, then by 2030 up to 57.8% of the world's adult population or 3.3 billion people is expected to be overweight or obese [21]. At the same time, an important feature of obesity in men is a change in the metabolism of sex hormones [14]. In men, the deposition of adipose tissue occurs mainly in the abdominal part. This is the most important risk factor for the development of hormonal and metabolic disorders, which leads to the development of hypogonadism. [15, 20].

Sex hormones can be one of the factors that determine the distribution of body fat. Current research shows a direct link between hypogonadism and overweight. Obesity is the main reason for the aggravating physiological course of age-related decline in the level of total testosterone and its bioavailable fraction [13]. In the development of obesity, genetic and population factors play an important role (mentality of the population, geographic location, diet and dietary habits) [28, 29].

The real prevalence of obesity among middle-aged and older men is higher. But this category of people is outside the field of urologists. This is due to the low prevalence of older men. A possible reason for the progressive development of complications of the disease in men is the

lack of aesthetic claims to the problem of excess weight. Age-related hypogonadism against the background of overweight is a clinical and biochemical syndrome leading to a significant decrease in the quality of life and that negatively affects the function of many systems and organs of an aging organism [5].

**The aim** is an assessment of the effect of excess weight on the level of testosterone fraction and lipid metabolism in older men of the Kazakh population.

#### Materials and Methods

##### Subjects

In total, the study included 300 men who underwent a comprehensive clinical examination to determine the presence of hypogonadism.

##### Inclusion criteria:

- male;
- age from 35 to 65 years old;
- availability of informed consent to participate in the study.

##### Exclusion criteria:

- the presence of severe somatic, oncological, and chronic infectious diseases that have a pronounced negative effect on the state of a body;
- a history of acute disorders of the coronary, cerebral, and renal circulation;
- the presence of mental illness, acute conditions;
- the presence of acute infectious diseases in genital and non-sexual spheres at the time of the initial examination;
- BMI indicators below normal weight (<18.5);
- refusal to participate in the study at any stage before the completion of the statistical analysis of the results.

The surveyed were stratified by BMI, divided into 3 groups: with a normal BMI up to 25 kg / m<sup>2</sup> (group 1, n = 145), with an overweight BMI from 25-29.9 kg / m<sup>2</sup> (group 2, n = 70) and with obesity BMI from 30 kg / m<sup>2</sup> and more (group 3, n = 85). BMI was calculated by dividing body weight in kilograms by height in square meters. Weighing was carried out in underwear and socks. The waist circumference was measured directly on the skin at the level of the navel in a standing position. The body mass index (BMI) was calculated as the body weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

Erectile dysfunction was classified based on the International Index of Erectile Function (IIEF-5), where there is no erectile dysfunction (26-30), mild (22-25), mild to moderate (17-21), moderate (11-16), severe (6-10).

#### *Ethics approval and consent to participate*

Informed consent to participate in the study was obtained from all participants in the study in accordance with the Protocol of the Ethical Committee of the Medical University of Semey (No of registration 11) and the requirements of the World Medical Association of Helsinki Declaration.

#### *Laboratory experiments*

The level of HDL, LDL, triglycerides, and albumins in biochemical analyzes was determined by commercial kits

obtained from Abbott (Abbott Laboratories, USA) and an Architect C8000 analyzers instrument (Abbott Laboratories, USA). Reference values are HDL (0.78-2.2 mM/L, LDL (2.33-5.31 mM/L), triglycerides (1.7-2.25 mM/L), albumin (35-55 g/L).

General testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG) and luteinizing hormone (LH) were tested on Architect i2000SR equipment (Abbott Laboratories, IL, USA) using commercial diagnostic kits (Abbott Laboratories, USA) according to the manufacturer's instruction.

Reference values for SHBG, LH and testosterone total are as follows 10-57 nM/L, 1.14-8.75 mIU/ml and 5.41-19.54 nM/L correspondingly.

Bioactive and Free testosterone was measured by online calculator <http://www.issam.ch/freetesto.htm> developed by Hormonology department, University Hospital of Ghent, Belgium, with inputting data for total testosterone, SHBG and albumin.

*Statistical processing* of the obtained data was carried out using the Statistica software package (StatSoft Inc. USA, version 7.0). Comparison of groups was performed by nonparametric methods using the Mann-Whitney U-test. The analysis of two quantitative features' relationship was done by the nonparametric method of rank correlation according to Spearman.

Table 1.

#### **Group characteristics.**

Parameters	1 <sup>st</sup> group	2 <sup>nd</sup> group rpyrnnna	3 <sup>rd</sup> group	p
	Up to 25 krg/m <sup>2</sup>	Up to 25- 29,9 kr/m <sup>2</sup>	30 kr/m <sup>2</sup> and higher	
Age	52,04±7,3	50,4±8,1	47,5±8,2	0,04
BMI	2,4±1,7	27,6±1,1	34,8±3,6	0,01
Waist	88,1±4,3	91,8±4,4	106,2±8,5	0,06
Weight	73,1±7,6	81,1±6,7	101,2±10,2	0,2
Hips	49,0±3,1	50,0±2,4	55,1±3,4	0,5
IIEF-5	26,4±2,5	22,7±4,3	14,2±4,6	0,2

The average age of the subjects comprised 49.9 + 1.43. It should be noted that the groups of men differed in age. If there was no significant difference between the first and second groups (2.04), then the average age of the group of obese men was significantly younger than the previous groups. The increase in BMI at a young age is explained by the influence of hypogonadism. When analyzing the data, it

is noticeable that the higher the degree of obesity (BMI), the lower the concentration of total testosterone in the serum of patients. The higher the BMI was, the more pronounced the problems with erectile dysfunction were, although without statistical significance. There were no statistically significant discrepancies between the groups ( $p = 0.86$ ).

Table 2.

#### **Androgenic status indicators.**

parameters	1 <sup>st</sup> group	2 <sup>nd</sup> group	3 <sup>rd</sup> group	p
	Up to 25 kr/m <sup>2</sup>	Up to 25- 29,9 kr/m <sup>2</sup>	30 kg/m <sup>2</sup> and over	
Total testosterone	12,05±3,4	11,8±3,4	9,02±2,5	0,06
SHBG	36,4±13,8	32,2±13,4	25,8±11,08	0,03
Albumin	42,4±3,8	42,2±5,8	44,5±4,8	0,009
LH	4,3±1,8	3,9±1,9	4,1±2,0	0,6
Free testosterone	1,92±0,5	2,01±0,6	2,24±0,5	0,1
Reference	0,231±0,04	0,221±0,08	0,202±0,05	0,004

Total testosterone in blood serum decreased in men in direct relation to body weight and BMI, although without statistical significance ( $p=0.06$ ). The level of SHBG negatively correlates with BMI level ( $p=0.03$ ); the higher the BMI was, the lower the level of SHBG was, so it undoubtedly affected the level of total testosterone. The albumin level in the analysis in all groups did not differ significantly. Luteinizing hormone was within the reference

value and had no significant difference between the groups. The value of free testosterone (in percentage and the value of the reference) was worth considering as it was naturally lower in group 2, but in group 3, where the BMI level was highest and the SHBG and total testosterone levels were low, it turned out to be high, although without statistical significance (0.1).

Table 3.

**Lipid metabolism indicators.**

parameters	1 <sup>st</sup> group	2 <sup>nd</sup> group	3 <sup>rd</sup> group	p
	up to 25 kg/m <sup>2</sup>	25 - 29,9 kg/m <sup>2</sup>	30 kg/m <sup>2</sup> and over	
Triglycerides	1,8±1,8	1, 9±1,9	2,7±1,5	0,3
LDL	3,2±0,7	3,37±0,6	3,8±0,7	0,08
HDL	1,6±1,6	1,19±0,39	1,3±1,3	0,001

The concentration of triglycerides and LDL in the serum of the subjects was higher than normal in direct proportion to the BMI. A negative correlation was observed in HDL and BMI indicators with statistical significance (0.001).

**Discussion**

It is known that most men accumulate visceral fat with age due to the maintenance of the usual diet and a decrease in physical activity. Results showing the negative effects of fat and obesity on total testosterone and SHBG can be found in many publications [11, 23].

In our study the total testosterone level decreased proportionally in direct relation to BMI. So, with overweight, it was lower than with normal one, and with obesity, the concentration of the hormone was significantly less relative to men, not only with normal, but also with overweight. We determined that the reason for the accumulation of visceral fat is not the calendar age itself, but the influence of androgenic status.

Total testosterone levels are directly related to SHBG concentration. Due to the very high ligand binding affinity, plasma SHBG is the main protein for testosterone transport. Changes in blood SHBG levels affect the distribution of testosterone in plasma and its availability to tissues and target cells [17].

Traditionally, SHBG is not considered as a risk factor for the development of any disease (e.g.: prostate cancer, type 2 diabetes, cardiovascular disease), as it is treated as a sequestration of hormones to control their bioavailability. In recent publications there are two opposite statements concerning the level of SHBG in hypogonadism [19]. So, with increasing calendar age the level of SHBG also expands, that causes a decrease in the free fraction T, while maintaining a normal level of total T. In obesity the concentration of SHBG decreases [6].

The results of our research have proved the validity of both statements. There is a significant negative correlation between SHBG and BMI and a positive relationship between SHBG and age. Thus, in group 1 with normal BMI, there was an increase in SHBG levels (36.4 + 13.8) with a decrease in the level of total testosterone to the lower limit of physiological parameters (12.05 + 3.4). And in the group with the maximum BMI, on the contrary there was a decrease in the concentration of SHBG (25.8 + 11.08). In both cases, there is a drop in the concentration of total testosterone (12.05 + 3.4; 11.8 + 3.4; 9.02 + 2.5).

The mechanism by which obesity is associated with a decreased level of SHBG is not fully understood, but it may include suppression of SHBG synthesis in the liver by increased insulin concentrations [2].

Accordingly, a decrease in the level of SHBG may be a predictor of the development of metabolic syndrome and diabetes mellitus [3] in combination with a decrease in total testosterone.

Recent studies have shown the existence of a SHBG gene polymorphism that functionally affects its affinity for androgens and estrogens. In polymorphic variants of SHBG, a decrease in other biochemical properties is also possible. A drop in the circulating SHBG carrier protein leads to a decline in the concentration of total testosterone [25].

An age-related increase in SHBG secretion leads to a slight decrease in the content of total testosterone in the blood serum, while as a result of a decline in testosterone secretion in the testes, the content of biologically active and free testosterone decreases, which accelerates androgen deficiency in body. The fraction of circulating testosterone that is not bound to any plasma protein is called the free testosterone fraction. The term *bioavailable testosterone* refers to the fraction of circulating testosterone that is not associated with SHBG, and is largely the sum of free testosterone and testosterone associated with albumin.

Testosterone has a weak affinity with albumin, which allows it to be easily cleaved (dissociated) in tissue capillaries and be effectively available for biological activity [4].

We calculated the levels of free and bioavailable testosterone based on measurements of total testosterone, SHBG and albumin using the formula for calculating free testosterone according to A. Vermeulen.

In our study the percentage of free testosterone correlated negatively with total testosterone, SHBG, and BMI. But the study has found that calculated free testosterone was higher in the high BMI groups. But the reference value of free testosterone according to the literature data was directly proportional to the level of total testosterone and BMI.

In all groups the reference value of free testosterone is directly correlated with erectile dysfunction, possibly due to a high degree of testosterone degradation and a small depot of total testosterone. Total testosterone in obesity decreases along with the concentration of SHBG, providing compensation for the bioavailable fraction [1, 26].

Adipose tissue has a complex organization, in which adipocytes interact with blood vessels and nerves that determines their high hormonal and metabolic activity. The cycle of converting testosterone to estradiol is taking place in fat cell.

The age-related decrease in total testosterone according to the feedback mechanism leads to an increase in luteinizing hormone. The LH level provides information about the functional status of the gonads. Our data show that this theory functions in men with normal weight. In excess weight, there is a decrease in luteinizing hormone and the aromatase activity of excess adipose tissue converts testosterone to estradiol. Estradiol has an inhibitory effect on LH and inhibits the secretion of

gonadotropic releasing hormone [7]. Ultimately, this is manifested by a decrease in the level of testosterone in the blood, in other words, by secondary hypogonadism [24].

Total testosterone and SHBG are significantly associated with abdominal obesity and high triglyceride concentrations [5]. It is known that an increase in insulin concentration expands the content of triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) and reduces the level of high density lipoprotein HDL cholesterol [12].

Our study has discovered a direct correlation between BMI and triglyceride and LDL levels, and an inverse relationship with HDL levels [27].

Low HDL concentrations are metabolically associated with high triglyceride and HDL concentrations.

HDL is considered to be an antiatherogenic factor. Low concentrations of HDL cholesterol may be associated not only with the early development of atherosclerosis, but also with a worsening prognosis for people with heart disease.

The negative effects of low HDL content depend on a variety of medico-social causes and are closely related to the overall risk of cardiovascular disease in urbanized societies where people are mostly keep sedentary lifestyles and consume large amounts of animal products.

Taking into account the mentality of the Kazakh population, increased consumption of animal fats and lipid profile changes are not surprising. There is a natural relationship with BMI noticed, when with increasing body weight the triglyceride and LDL levels also accelerate [18]. As for HDL, depending on weight its indicators are lower. The number of people living in cities, where there is an excess calorie content of food opposed to level of body energy consumption, is increasing year by year. Energy costs depend on the degree of activity (primarily physical) and person's lifestyle. Lack of physical activity is one of the important causes of obesity.

We believe that lipid metabolism disorders are a consequence of ethnic eating habits. Food is mainly represented by fatty meat food and limited consumption of plant foods. Currently, the nutrition of indigenous people is characterized by the presence of a large amount of canned and synthetic products [9], the consumption of foods with a high content of saturated and trans fats, which can lead to changes in lipid metabolism and contribute to the development of pathology, including obesity [30].

To summarize the results of our study, we can say that the value of SHBG is underestimated by urologists when treating older men with hypogonadism on the background of overweight. SHBG values can have diametrically opposite values. In older men at normal weight there is an increase in the concentration of SHBG, while in men with obesity a decrease in its concentration is noted. When interpreting the results, one cannot exclude the factor of SHBG protein polymorphism, which can be functionally inconsistent even at normal concentration. Not only a decrease in the level of SHBG as a depot of testosterone, but also a reduction in testosterone secretion and a deficiency of the bioavailable fraction are the causes of hypogonadism in older men.

Most formulas for calculating the bioavailable fraction of testosterone represent low level of accuracy, which must be taken into consideration by clinicians when diagnosing age-related hypogonadism. Reliable tests due to their complexity and cost are not always available to practicing clinicians.

Therefore, to make informed clinical decisions, algorithms based on available laboratory methods and clinical manifestations of hypogonadism are needed, considering the fact that testosterone deficiency itself in older men can occur under the guise of many somatic diseases. These steps will reduce the risk of misclassification of the disease and optimize clinical decision in treatment of androgenic disorders in older men with overweight and obesity.

### Conclusion

Overweight and obesity are accompanied by a decrease in SHBG and total testosterone levels and their decline correlates to the degree of obesity.

SHBG is the main driver of this relationship, taking into account its sensitivity to insulin levels. Despite of the fact that calculated figures of free testosterone do not have a solid biological basis, they are entirely suitable to be used in andrological practice. Clinicians need to consider errors when interpreting free and bioavailable testosterone levels. Lipid metabolism disorders are more often caused by lifestyle and ethnic eating habits.

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

**Informed consent:** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**Funding:** No funding to declare.

### References:

1. Anawalt B.D., Hotaling J.M., Walsh Th.J. et al. Performance of total testosterone measurement to predict free testosterone for the biochemical evaluation of male hypogonadism // J Urol. 2012. T187. №4. P 1369-1373. doi: 10.1016/j.juro.2011.11.095
2. Andreas P., Konstantinos K., Jürgen M., Fritz Sc. et al. Relationships of circulating sex hormone-binding globulin with metabolic traits in humans // Diabetes. 2010. T 59. №12. P 3167-73. doi: 10.2337/db10-01792.
3. Brand J.S., van der Tweel I., Grobbee D.E. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and metaanalysis of observational studies // Int J Epidemiol. 2011. T 40. № 1. P 189-207. doi: 10.1093/ije/dyq158.
4. Brian G.K., Adaway Jo. Assessment of free testosterone concentration // J Steroid Biochem Mol Biol. 2019. V 190. P 207-211. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.008
5. Chaoyang Li., Ford E.S., Benyi Li., Giles W.H., Simin Liu. Association of testosterone and sex hormone-binding globulin with metabolic syndrome and insulin resistance in men // Diabetes Care. 2010. T.33. №7. P 1618-24. doi: 10.2337/dc09-1788.
6. Daka B., Rosen T., Jansson P. A. et al. Inverse association between serum insulin and sex hormone-binding globulin in a population survey in Sweden // Endocrine Connections. 2012. T.2. №1. P 18-22. <https://doi.org/10.1530/EC-12-0057>
7. Marques P., Skorupskaite K., George J.T., Anderson R.A. Physiology of GNRH and Gonadotropin Secretion. Endotext // South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/>
8. Dinsa G.D., Goryakin Y., Fumagalli E., Sahrke M. Obesity and socioeconomic status in developing countries:

- a systematic review // *Obes Rev.* 2012. T.13. №11. P 1067-1079. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01017.x.
9. Ebbesson S.O.E., Tejero M.E., López-Alvarenga J.C., Harris W.S. et al. Individual saturated fatty acids are associated with different components of insulin resistance and glucose metabolism: the GOCADAN study // *International Journal of Circumpolar Health.* 2010. T 69. № 4. P 344. <https://doi.org/10.3402/IJCH.V69I4.17669>
  10. Ellulu M., Abed Y., Rahmat A., Ranneh Y., Ali F. Epidemiology of obesity in developing countries: challenges and prevention // *Global Epidemic Obesity.* 2014. T.2. № 1. P 1-6. <https://doi.org/10.7243/2052-5966-2-2>
  11. Emmanuela Quental Callou de Sá, Francisco Carleial Feijó de Sá, Kelly Cristina Oliveira et al. Association between sex hormone-binding globulin (SHBG) and metabolic syndrome among men // *Sao Paulo Med J.* 2014. T.132. №2. P.111-5. doi:10.1590/1516-3180.2014.1322666.
  12. Fernandez C.J., Chacko E.C., Pappachan J.M. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism – Pathophysiology, Clinical Implications and Management. 2019 // *European Endocrinology.* 2019. T.15. № 2. P. 83-90. <https://doi.org/10.17925/EE.2019.15.2.83>
  13. Frederick C.W., Tajar W.A., Pye S.R., Silman A.J. et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008. T.93. №7. P.2737-2745. doi: 10.1210/jc.2007-1972.
  14. Gusova Z.R., Dzantieva E.O. Importance of Visceral Obesity and Testosterone Deficiency in the formation of metabolic disorders in men // *Vestnik Urologii.* 2019. T 7. № 3. P 14-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-3-14-22>
  15. Grossmann Mathis. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018. T 89. № 1. P 11-21. doi: 10.1111/cen.13723.
  16. Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018 Key findings Data from the National Health and Nutrition Examination Survey. 2017. <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>.
  17. Hammond G.L. Access of reproductive steroids to target tissues // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 2002. T.29. №3. P.411–423. [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(02\)00008-6](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(02)00008-6)
  18. Haring R., Baumeister S.E., Völzke H., Kohlmann T., Marschall P., Flessa S., Nauck M., Wallaschofski H. Prospective association of low serum total testosterone levels with health care utilization and costs in a population-based cohort of men // *Int J Androl.* 2010. T 33. № 6. P 800-809. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.01029.x.
  19. Harman S.M. Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001. T 86. № 2. P 724–731. <https://doi.org/10.1210/JC.86.2.724>
  20. Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: Current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment // *Asian J Androl.* 2014. T16. №2. P 192–202. doi: 10.4103/1008-682X.122336
  21. Kelly T., Yang W., Chen C.S., Reynolds K., He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. // *Int J Obes (Lond).* 2008. T 32. № 9. P 1431-1437. doi: 10.1038/ijo.2008.102
  22. Kim K.B., Shin Y.A. Males with Obesity and Overweight // *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome.* 2020. T 29. № 1. P 18-25. <https://doi.org/10.7570/JOMES20008>.
  23. Lori A Cooper, Stephanie T Page, John K Amory, Bradley D Anawalt, Alvin M Matsumoto. The association of obesity with sex hormone-binding globulin is stronger than the association with ageing–implications for the interpretation of total testosterone measurements // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015. T.83. №6. P 828-833. doi:10.1111/cen.12768
  24. Li J.Y., Li X.Y., Li M., Zhang G.K., Ma F.L., Liu Z.M., Zhang N.Y., Meng P. Decline of serum levels of free testosterone in aging healthy Chinese men // *The Aging Male.* 2009. T.8. № 3–4. P.203–206. <https://doi.org/10.1080/13685530500356010>
  25. Osuna J.A., Gómez-Pérez R., Arata-Bellabarba G., Villaroel V. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormone-binding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men // *Arch Androl.* 2006. T 52. № 5. P 355-361. doi: 10.1080/01485010600692017
  26. Ramasamy R., Golan R., Wilken N., Scovell J.M., Lipshultz L.I. Association of Free Testosterone with Hypogonadal Symptoms in Men with Near-Normal Total Testosterone Levels // *Urology.* 2015. T 86 № 2. P 287- 290. <https://doi.org/10.1016/J.UROLOGY.2015.05.007>
  27. Sun K., Wang C., Lao G. et al. Lipid accumulation product and late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men: results from a cross-sectional study in China // *BMJ Open.* 2020. T.10. №2. P 1-7. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2019-033991>
  28. Tajar A., Forti G., O'Neill T.W., Lee D.M., Silman A.J. et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study // *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. T 95. P 1810-8.
  29. Tchernof A. Pathophysiology of human visceral obesity: an update // *Physiological Reviews.* 2013. Vol. 93. P. 359–404.
  30. Zhou Y.E., Kubow S., Egeland G.M. Highly unsaturated n-3 fatty acids status of canadian inuit: International Polar Year Inuit Health Survey, 2007-2008 // *International Journal of Circumpolar Health.* 2011. T.70. №.5. P 498–510. <https://doi.org/10.3402/IJCH.V70I5.17864>

**Corresponding author:**

**Akkaliev Merhat** – Assistant of the Department of Surgical Disciplines.

NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

**Mailing address:** Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, Abaya st., 103

**E-mail:** merhat.akkaliev@nao-mus.kz

**Phone:** +7 777 153 9854

Получена: 08 июля 2021 / Принята: 12 сентября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/S.2021.23.5.016

УДК 616.127:615.28:618.19-006-07

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ТРОПОНИНА В ДИАГНОСТИКЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ АНТРАЦИКЛИНАМИ И МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Женисгуль Ш. Тлегенова<sup>1</sup>,** <http://orcid.org/0000-0002-3707-7365>

**Бекболат К. Жолдин<sup>1</sup>,** <http://orcid.org/0000-0002-4245-9501>

**Геннадий Е. Гендлин<sup>2</sup>,** <http://orcid.org/0000-0002-7846-1611>

**Сауле К. Балмагамбетова<sup>1</sup>,** <http://orcid.org/0000-0003-4080-5383>

**Гульнара Л. Курманалина<sup>1</sup>,** <http://orcid.org/0000-0002-0937-2949>

**Илиада Ж. Талипова<sup>1</sup>,** <http://orcid.org/0000-0002-5450-7056>

<sup>1</sup> НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», г. Москва, Российская Федерация.

### Резюме

**Введение.** Рак молочной железы является чувствительным к определенным схемам химиотерапии, которые оказывают агрессивное действие на сердце и сосуды. Выделяют антрациклины - опосредованную необратимую кардиотоксичность первого типа и трастузумаб - опосредованную обратимую кардиотоксичность второго типа. Определение сывороточных биомаркеров является альтернативным подходом для ранней оценки дисфункции миокарда.

**Цель:** анализ прогностической значимости тропонина для раннего выявления кардиотоксических осложнений антрациклина и/или трастузумаба у больных раком молочной железы.

**Стратегия поиска.** Поиск осуществлялся в базах данных Pubmed, Web of Science, Scopus, eLIBRARY. Критериями для включения исследований в обзор были: рандомизированные клинические и проспективные исследования, датированные 2010 - 2020 гг. Использовались ключевые слова по следующим разделам: патология: «breast cancer», «breast»; лечение: «antracycline» «trastuzumab», «chemotherapy»; биомаркеры: «troponin», «troponin I», «troponin T», «high sensitive troponin»; осложнения химиотерапии: «cardiotoxicity», исследования: «controlled trial», «randomized controlled trial», «controlled clinical trial», «clinical trial». Отбор исследований производился методом триангуляции. Всего в обзор вошли 27 полнотекстовых исследований, полностью соответствующих критериям поиска. В списке литературы указаны также работы, не соответствовавшие критериям поиска, но иллюстрирующие актуальность темы.

**Результаты.** Повышение уровня тропонина является признаком развития сердечной дисфункции с неблагоприятным прогнозом, особенно при продолжающемся росте уровня тропонина. Прирост уровня тропонина и интеграл прироста от базового уровня являются более надежными предикторами, чем абсолютное значение тропонина.

**Выводы.** Пациенты с РМЖ, получающие терапию антрациклином и последующую терапию таргетными препаратами имеют наибольший риск развития кардиотоксических осложнений. Мониторирование уровня тропонина имеет прогностический потенциал и должно проводиться всем пациентам. Панель биомаркеров с включением тропонина может быть более полезной для раннего обнаружения дисфункции миокарда.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, тропонин, кардиотоксичность, химиотерапия, антрациклины, Трастузумаб.

### Abstract

## THE TROPONIN PROGNOSTIC CAPABILITY IN DIAGNOSING CARDIOTOXICITY DURING CHEMOTHERAPY WITH ANTHRACYCLINES AND MONOCLONAL ANTIBODIES IN BREAST CANCER PATIENTS

**Zhenisgul Sh. Tleganova<sup>1</sup>,** <http://orcid.org/0000-0002-3707-7365>

**Bekolat K. Zholdin<sup>1</sup>,** <http://orcid.org/0000-0002-4245-9501>

**Gennadij E. Gendlin<sup>2</sup>,** <http://orcid.org/0000-0002-7846-1611>

**Saule K. Balmagambetova<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4080-5383>**

**Gulnara L. Kurmanalina<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0937-2949>**

**Iliada Zh. Talipova<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5450-7056>**

<sup>1</sup> West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation.

**Introduction.** Breast cancer is sensitive to some schemes of chemotherapy known to be aggressive towards the cardiovascular system. There is anthracycline-mediated irreversible cardiotoxicity of the first type and trastuzumab-mediated reversible cardiotoxicity of the second type. The use of serum biomarkers capable of detecting myocardial injury before symptoms appear is an alternative approach to early diagnosis of the chemotherapy cardiotoxic complications.

**Aim:** analyze the prognostic value of troponin for the early detection of cardiotoxic complications caused by anthracycline and/or trastuzumab in breast cancer patients.

**Search strategy:** The search was carried out across the databases Pubmed, Web of Science, Scopus, e-LIBRARY. Criteria for inclusion in the review were: randomized controlled trials and prospective studies dated 2010–2020. The keywords were used according to the following sections: pathology: "breast cancer", "breast"; treatment: «anthracyclines», «trastuzumab», «chemotherapy»; biomarkers: «troponin», «troponin I», «troponin T», «high sensitive troponin»; complications of chemotherapy: "cardiotoxicity", studies: "controlled trial", "randomized controlled trial", "controlled clinical trial", "clinical trial". The selection of studies was carried out by the triangulation method. In total, the review included full-text 27 studies that completely met the search criteria. The list of references also contains researches that did not meet the search criteria, but illustrating the relevance of the topic.

**Results.** An increase in troponin levels may signify the development of cardiac dysfunction with a poor prognosis, especially if troponin levels continue to rise. The increase in the hs-troponin and the integral of the increase are more reliable predictors than the absolute value of troponin.

**Conclusions.** Breast cancer patients receiving anthracyclines and subsequent targeted chemotherapy have the highest risk of cardiotoxic complications. Troponin level monitoring has predictive potential and should be considered to all patients receiving chemotherapy. Troponin and the combination of several markers may turn out to be more sensitive in predicting cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines and trastuzumab.

**Key words:** breast cancer, troponin, cardiotoxicity, chemotherapy, anthracyclines, trastuzumab.

#### Түйінде

## **СҮТ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА АНТРАЦИКЛИНДЕР ЖӘНЕ МОНОКЛОНАЛДЫ АНТИДЕНЕЛЕРМЕН ХИМИОТЕРАПИЯ КЕЗІНДЕГІ КАРДИОУЫТТЫЛЫҚ ДИАГНОСТИКАСЫНДА ТРОПОНИННІҢ БОЛЖАМДЫ ПОТЕНЦИАЛЫ**

**Женисгуль Ш. Тлегенова<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3707-7365>**

**Бекболат К. Жолдин<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-4245-9501>**

**Геннадий Е. Гендлин<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7846-1611>**

**Сауле К. Балмагамбетова<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4080-5383>**

**Гульнара Л. Курманалина<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0937-2949>**

**Илиада Ж. Талипова<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5450-7056>**

<sup>1</sup> «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» ҚеАҚ,  
Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Н.И. Пирогов атындағы Ресей ұлттық ғылыми медициналық университеті,  
Мәскеу қ., Ресей Федерациясы.

**Кіріспе.** Сүт безінің қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда антрациклиның және трастузумабтың белгілі бір схемаларына сезімтал. Олар антрациклиндер – бірінші типтегі қайтыссыз кардиоуыттылық және трастузумаб – екінші типтегі қайтысмыз кардиоуыттылық болып бөлінеді. Симптомдар пайда болғанда дейін миокардтың зақымдануын анықтай алатын сарысу биомаркерлерін қолдану химиотерапияның кардиотоксикалық асқынударын ерте диагностикалаудың балама әдісі болып табылады.

**Мақсаты:** сүт безінің қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда антрациклиның және трастузумабтың кардиоуыттылық асқынударын ерте анықтау үшін тропониннің болжамды маңыздылығын талдау болып табылады.

**Іздеу стратегиясы.** Издеу PubMed, Web of Science, Scopus, , eLIBRARY дерекқорларында жүргізілді. Шолуға қосу критерийлері: 2010 - 2020 жж. даталанған рандомизирленген бақылау зерттеулер және проспективті зерттеулер. Мынадай бөлімдер бойынша түйінді сөздер қолданылды: патология: "breast cancer", "breast"; emi: "antracycline" "trastuzumab", "chemotherapy"; биомаркерлер: "troponin", "troponin I", "troponin T", "high sensitive troponin"; химиотерапияның асқынудары: "cardiotoxicity", зерттеулер: "controlled trial", «randomized controlled trial», «controlled clinical trial», «clinical trial». Зерттеулерді іріктеу триангуляция әдісімен жүргізілді. Шолуға іріктеу критерийлері

бойынша барлығы 27 толық мәтінді зерттеу енді. Сілтемелерге іздеу критерийлеріне сәйкес келмейтін, бірақ тақырыптың өзектілігін көрсететін зерттеулер да кірді.

**Нәтижелер.** Жалпы қорытынды - тропонин деңгейінің жоғарылауы, әсіресе тропонин деңгейінің тұрақты өсуі, қолайсыз болжаммен жүретін жүрек дисфункциясының дамуының белгісі болуы мүмкін. Тропонин деңгейінің өсуі және базалық деңгейдің өсу интегралы тропониннің абсолютті мәнінен гөрі сенімді предиктор болып табылады.

**Қорытындар.** Антрациклинермен және одан кеінгі таргетті химиотерапия алған сут безінің қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда кардиоуыттылық асқынудардың даму қаупі жоғары. Кардиоуыттылықты болжау ерте анықтау үшін тропонин деңгейін бақылау қажет. Тропонин қосылған биомаркерлер комбинациясы кардиоуыттылықты болжау ерте анықтау үшін пайдалы болуы мүнкін.

**Негізгі сөздер:** Сүт безі қатерлі ісігі, тропонин, кардиоуыттылық, химиотерапия, антрациклидер, трастузумаб.

#### Библиографическая ссылка:

Тлегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Гендлин Г.Е., Балмагамбетова С.К., Курманалина Г.Л., Талипова И.Ж. Прогностический потенциал тропонина в диагностике кардиотоксичности при химиотерапии антрациклинами и моноклональными антителами у больных раком молочной железы // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 132-148. doi 10.34689/SN.2021.23.5.016

Tleganova Zh.Sh., Zholdin B.K., Gendlin G.E., Balmagambetova S.K., Kurmanalina G.L., Talipova I.Zh. The Troponin prognostic capability in diagnosing cardiotoxicity during chemotherapy with anthracyclines and monoclonal antibodies in breast cancer patients // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 132-148. doi 10.34689/SN.2021.23.5.016

Тлегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Гендлин Г.Е., Балмагамбетова С.К., Курманалина Г.Л., Талипова И.Ж. Сүт безінің қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда антрациклидер және моноклоналды антиденелермен химиотерапия кезіндегі кардиоуыттылық диагностикасында тропониннің болжамды потенциалы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 132-148. doi 10.34689/SN.2021.23.5.016

#### Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием. По оценке международного агентства по изучению рака (МАИР) в 2020 г во всем мире было зарегистрировано 19,3 (95%ДИ: 19,0-19,6) миллиона новых случаев злокачественных новообразований. Первые три позиции в данном регистре занимают РМЖ - 2,26 миллиона случаев, рак легких - 2,21 миллиона и рак простаты - 1,41 миллиона [27]. Благодаря внедрению в онкологическую практику ранних методов диагностики и современных схем лечения, пятилетняя выживаемость пациентов с ранней стадией РМЖ в странах с высоким уровнем дохода стала достигать 90% и более [13]. Основные проблемы со здоровьем у пациентов, завершивших лечение РМЖ, связаны с сердечно-сосудистыми (СС) заболеваниями, а не опухолевым процессом [2].

Химиотерапия (ХТ), проводимая в составе комбинированных или последовательных схем, является одним из эффективных компонентов противоопухолевого лечения РМЖ. ХТ улучшает прогноз больных с РМЖ, но её клиническая эффективность часто оказывается ограниченной из-за кардиотоксического (КТ) влияния на сердце и сосуды с ускорением развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемии миокарда, миокардита, перикардита, легочной гипертензии, нарушений ритма и проводимости, склонности к тромбобразованиям [29].

Наибольшего внимания в плане развития КТ осложнений требуют пациенты с исходно высоким риском СС осложнений или уже имеющие в анамнезе предшествующие заболевания системы

кровообращения. Риск развития РМЖ, как и риск развития СС событий увеличиваются с возрастом, следовательно, можно ожидать, что большая часть пациентов с РМЖ будет нуждаться в пристальном внимании кардиологов и онкологов для соблюдения баланса между эффективностью противоопухолевой ХТ и риском кардиотоксических осложнений [45].

ХТ у больных РМЖ проводится с использованием следующих фармакологических групп препаратов: антрациклины, алкилирующие агенты, антиметаболиты, антимикробулярные агенты, моноклональные антитела, низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы протеасом. КТ осложнения могут возникать как во время ХТ, так и в ближайшем или отдаленном периоде после ХТ. Выделяют антрациклины - опосредованную необратимую кардиотоксичность 1 типа за счет гибели кардиомиоцитов, степень повреждения миокарда в этом случае зависит от кумулятивной дозы, и трастузумаб - опосредованную обратимую кардиотоксичность 2 типа за счет митохондриальных и протеиновых повреждений, эффект не зависит от дозы [3].

После манифестиации симптомов сердечной недостаточности прогноз пациентов ухудшается, выживаемости в течение 2-х лет составляет менее 50% [59].

Антрациклины, которые представлены доксорубицином, эпиребуцином, идарубицином относятся к группе наиболее часто применяемых ХТ препаратов в силу их высокой противоопухолевой активности. Анкетирование, в котором участвовало 100 онкологов из Испании, показало, что 80% пациентов с ранней стадией РМЖ получают антрациклины [28]. Пациенты, получающие лечение антрациклинами при

наиболее агрессивных формах РМЖ, прекращают лечение из-за развития КТ в 17% случаев [17]. Симптомную или асимптомную ХСН могут развить до 50% пациентов, получающих терапию антрациклином [60].

В зависимости от времени развития выделяют острую (после первой дозы), раннюю (в течение первого года), позднюю (через 1 год и более после окончания лечения) и отсроченную КТ (возникает через несколько лет после ХТ). У большинства пациентов, получавших антрациклины, осложнение развивается в течение первого года после прекращения ХТ и протекает как хроническая прогрессирующая сердечная недостаточность, вплоть до развития дилатационной кардиомиопатии [32]. Развитие осложнения может быть предотвращено при тщательном мониторинге и раннем лечении субклинической дисфункции миокарда.

Трастузумаб является основой терапии HER2 позитивного РМЖ. Смертность от РМЖ снизилась на треть после внедрения в практику таргетных препаратов, но надежды на отсутствие тяжелых кардиологических осложнений не оправдались. Таргетная противоопухолевая терапия приводит к венозным и артериальным тромбозам и тромбоэмболиям, артериальной гипертензии, симптомной и бессимптомной ХСН. В течение 3 лет после лечением Трастузумабом тяжелую степень кардиотоксических осложнений наблюдают у 3% (95%ДИ: 2,41;3,64) пациенток с РМЖ [37]. Необратимые КТ изменения наступают, если пациент получает длительное лечение (один год и более), имеет сопутствующую кардиальную патологию или получил курс ХТ сочетанием противоопухолевым препаратов. Лечение сочетанием атракциклина и трастузумаба приводит к 7-кратному увеличению риска развития ХСН [11].

Поражение сердца может возникать при назначении ингибиторов фактора роста (VEGF) и ингибиторов тирозинкиназ, которые имеют более широкий спектр токсических эффектов на систему кровообращения, включая развитие дисфункции ЛЖ, сосудистую токсичность, удлинение QT, развитие аритмий, развитие легочной гипертензии [42].

Отбор и мониторирование пациентов с высоким риском КТ осложнений позволяет своевременно начать кардиопротективное лечение для снижения риска развития ранней и поздней СС заболеваемости и смертности и предотвращения прерывания или прекращения спасительного противоопухолевого лечения [4].

В настоящее время широко применяемым методом для скрининга КТ является 2-Д трансторакальный эхокардиографический мониторинг фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до, во время и после ХТ. Снижение ФВ ЛЖ может быть классифицировано как обратимая, частично обратимая и необратимая. Наиболее часто используемым критерием КТ является снижение ФВ ЛЖ ≤ 50% или значительное снижение > 10% от исходного уровня с ФВ ЛЖ ниже 55% [23]. Снижение ФВ ЛЖ должно быть подтверждено проведением повторной эхокардиографии через 2-3 недели после базового исследования, при этом

измерения необходимо выполнять одному и тому же специалисту на том же оборудовании, чтобы свести к минимуму вариабельность результатов измерений [65]. Ограничением эхокардиографии является зависимость от качества изображения, опыта оператора и низкая чувствительность для прогнозирования ранней дисфункции миокарда. Снижение ФВ ЛЖ происходит на этапе значительного повреждения миокарда с истощением компенсаторных возможностей сердечной мышцы, когда улучшить прогноз пациента становится труднее, кроме того, нормальная ФВ ЛЖ в момент осмотра не исключает ухудшения её в будущем [33, 46]. Современные методы визуализации, такие как оценка глобальной продольной деформации сердца, магнитно-резонансная томография демонстрируют более высокую чувствительность для выявления ранней дисфункции миокарда, но высокая стоимость методик не позволяет рекомендовать их для мониторирования функционального состояния сердца в период ХТ[54].

Альтернативным подходом к ранней диагностике КТ осложнений ХТ является использование сывороточных биомаркеров, которые способны обнаруживать повреждение миокарда прежде, чем появится клиника ХСН, или бессимптомная дисфункция миокарда будет обнаружена на ЭХОКГ. Кардиоспецифические тропонины T, I и высокочувствительный тропонин (hs-cTn) рутинно используются в кардиологии для оценки повреждения миокарда. Выявление инфаркта миокарда без подъема сегмента ST с введением hs-cTn в ежедневную клиническую практику увеличилось на 47% [22]. Более высокий уровень hs-cTn ассоциируется с высоким риском смерти не только в когорте больных острым инфарктом миокарда, но и в общей популяции [25]. В данном контексте раннее обнаружение развития кардиотоксических осложнений ХТ с помощью тропонина представляет большой интерес, особенно у пациентов, имеющих СС заболевания или факторы риска. Установлено, что у пациентов без повышения уровня тропонина частота нежелательных сердечных явлений в течение первого года после ХТ очень низка. Однако пациенты с положительной реакцией на тропонин, особенно пациенты с постоянным повышением уровня тропонина, имеют высокий риск левожелудочковой недостаточности и серьезных прогностически неблагоприятных событий. Возможность определить пациентов с высоким риском КТ осложнений на основе определения уровня сердечных тропонинов позволит начать профилактические мероприятия, направленные на улучшение исходов [43]. Изменение дозировки и скорости введения противоопухолевого препарата, использование сопоставимого по эффективности, но менее КТ препарата, использование липосамальной формы доксорубицина, введение дексразоксана, применение кардиологических препаратов с доказанной кардиопротекцией, а также регулярные аэробные физические нагрузки относят к таким мероприятиям [56]. Проведение регулярной эхокардиографии позволяет обнаружить значимую дисфункцию миокарда левого желудочка у 98% пациентов в первый год ХТ, лечение с использованием ингибиторов АПФ и бетаблокаторов нормализует ФВ ЛЖ у 82% пациентов,

при этом 71% все, же не достигают исходной ФВ ЛЖ. Данное обстоятельство указывает на необходимость диагностики кардиотоксических осложнений ХТ до наступления снижения ФВ ЛЖ, но с другой стороны изменение лечения РМЖ на основе уровня тропонина требует высокой прогностической ценности этого биомаркера для ранней выявления дисфункции миокарда [17].

**Цель исследования:** анализ прогностической значимости тропонина для раннего выявления кардиотоксических осложнений антрациклина и/или трастузумаба у больных раком молочной железы.

**Стратегия поиска.** Систематический обзор.

При планировании и проведения исследования мы придерживались требований PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews) для систематических обзоров. Критериями для включения в обзор были: рандомизированные клинические исследования и проспективные когортные исследования, опубликованные в период с 2010 по 2020 гг. на английском или русском языке; пациенты с РМЖ в возрасте 18 лет и старше, которые получали неадьювантную или адьювантную химиотерапию антрациклином и/или таргетными препаратами; у пациентов проводили мониторирование уровня тропонина и выполняли эхокардиографию, в т. ч. оценивали глобальную продольную деформацию миокарда; количество пациентов с РМЖ не менее 30.

Поиск осуществлялся в базах данных Pubmed, Web of Science, SCOPUS, eLIBRARY. Использовались

ключевые слова по следующим разделам: патология: «breast cancer», «breast»; химио-терапевтическое лечение: «antracycline» «trastuzumab», «chemotherapy»; биомаркеры: «troponin», «troponin I», «troponin T», «high sensitive troponin»; осложнения химиотерапии: «cardiac toxicity», «cardio toxicity», исследования: «controlled trial», «randomized controlled trial», «controlled clinical trial», «clinical trial».

Результаты поиска были внесены в EndNote, дубликаты были удалены.

Два независимых исследователя (Т.Ж.Ш., Б.С.К.) осуществили отбор исследований, согласно критериям включения. Любые разногласия обсуждались с третьим исследователем (Ж.Б.К.) с принятием консенсусного решения.

Для каждого исследования была получена следующая информация: автор, год публикации, количество и возраст пациентов, проводимая химиотерапия, критерии кардиотоксичности, частота случаев кардиотоксичности, длительность наблюдения, тип тропонина и основные результаты. Стратегия поиска представлена в рисунке 1. Всего в анализ было включено 27 полнотекстовых исследований.

Исследование одобрено этическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова (заседание № 7 от 09 сентября 2020 г), проведено в соответствие со стандартами Надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации.

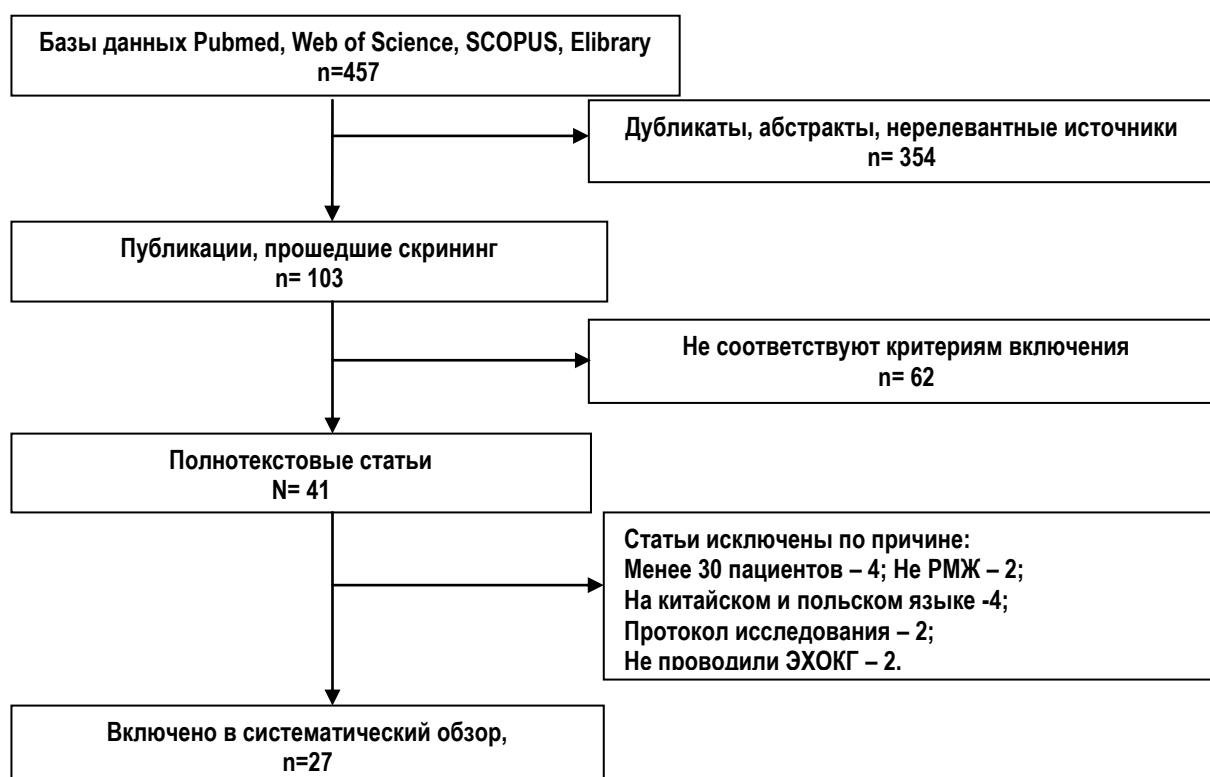


Рисунок 1. Стратегия поиска и отбора источников.

**Результаты исследования.**

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Клинические исследования тропонина в качестве маркера дисфункции миокарда у больных раком молочной железы.**

№	Автор, год	Описание популяции	Схема лечения	Тип тропонина	Кардиотоксичность	Комментарий (основной результат и вывод)
1	2	3	4	5	6	7
1	Cardinale D., et al, 2010 [16]	N=251; 50 (10) лет Длительность наблюдение 14 (1;79) месяцев после отмены Трастузумаба..	Трастузумаб;	TnI>0,08 ng/ml Уровень тропонина оценивали исходно, после каждого цикла и после завершения ХТ каждые 3 мес в первый год и далее каждые 6 мес.	Снижение ФВ ≥10% от исходного, либо снижение абсолютного значения ФВ< 50%. У 42 (17%) пациентов документировали КТ.	TnI + являлся предиктором развития кардиомиопатии ОР 17,6 (95% ДИ: 8,89;35,0), которая была обратима только в 60% случаев. Предшествующее лечение антрациклином почти значимый предиктор КТ: ОР 3,25 (95% ДИ: 0,93;11,4).
2	Morris P.G., et al, 2011 [41]	N=95; 46 (28;73) лет; Ме наблюдения - 22 мес.	Доксорубицин и Лапатиниб.	cTnI ≥0,04 ng/ml и CRP измеряли каждые 2 недели во время ХТ, затем через 6, 9 и 18 мес. Повышение уровня TnI наблюдали исходно – у 4%; через 2 мес – 11%; через 3 мес у 50% пациентов. Повышение CRP наблюдали у 74(78%).	ФВ ЛЖ оценивали на 0,2,6,9,18 месяцах У 3 (3%) пациентов наблюдали симптомную, у 9 (9%) - бессимптомную дисфункцию ЛЖ.	Повышение уровня cTnI и CRP часто обнаруживалось и могло предшествовать изменениям ФВ ЛЖ, но не коррелировали с развитием сердечной недостаточности.
3	Feola M., et al, 2011 [26]	n=53 55,3 (28;73) лет.	Адьювантная ХТ: Циклофосфамид 600mg/m <sup>2</sup> ; Эпирорубицин 90 mg/m <sup>2</sup> ; Флуороурацил 600 mg/m <sup>2</sup> .	TnI и BNP исходно, через 1 месяц (T1), 1 год (T2) и 2 года (T3) после ХТ.	К точке Т3 снижение ФВ≥10% от базового наблюдали у 13 (32,1%) пациентов, из них у 2 (15,3%) симптомное, у 11 бессимптомное. ФВ ЛЖ не вернулась к исходному уровню через 2 года после ХТ.	Возраст, базовая ФВ ЛЖ, АГ, уровень Hb, исходный уровень TnI, ЧСС не были предикторами развития дисфункции ЛЖ через 2 года после ХТ. Тенденцию продемонстрировал только исходный уровень BNP (p=0,07).
4	Sawaya H., et al, 2011 [52]	N=43 HER-2 позитивный РМЖ 49 (10) лет.	Антрациклины и Трастузумаб.	hs-cTnI>0,015 мкг/л, NT-proBNP >125 pg/ml. Уровень биомаркеров измеряли исходно и на 3 и 6 мес ХТ.	Трансторакальная ЭХОКГ, продольный, радиальный и циркулярный стрейн. У 9 (21%) пациентов развилась дисфункция ЛЖ.	Увеличение тропонина через 3 месяца ХТ: Se 67%, Sp 82% и комбинация переменных, как 10% снижение GLS и повышение hs-cTnI предсказывали развитие КТ через 6 месяцев ХТ: Se 89%, Sp 65%.
5	Fallah-Rad N., et al, 2011 [24]	N=42 с HER2 позитивным РМЖ 47 (9) лет.	Антрациклин, Трастузумаб.	cTnT, CRP и BNP.	Снижение ФВ ≥10% ниже 55% от исходного, У 10 (25%) развилась дисфункция ЛЖ.	Не было динамики уровня cTnT, CRP, и BNP за весь период наблюдения. Тканевой допплер, продольный и радиальный стрейн выявляли КТ до снижения ФВ ЛЖ.

1	2	3	4	5	6	7
6	McArthur H.L., et al, 2011 [38]	N=80 48 (от 27 до 75) лет. Медиана наблюдения 39 (5-45) месяцев.	Доксорубицин, Бевацизумаб.	cTnI исходно, через 2,4,6,8,10,12,14 недель и через 6,9 и 18 месяцев	ФВ ЛЖ оценивали на 0,2,6,9 и 18 мес ХТ. У 7 [9%; 95% ДИ: (4%;18%)] развилась симптомная ХСН, либо снижение ФВ, потребовавшие пересмотра или отмены ХТ.	cTnI и PRA не были предикторами развития ХСН или АГ.
7	Sawaya H., et al, 2012 [53]	N=81 HER-2 позитивный РМЖ 50 (10) лет. Follow up 15 мес.	Доксорубицин кумулятивная доза 240 мг/м <sup>2</sup> или Эпиреубицин 300 мг/м <sup>2</sup> , затем Паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> и Трастузумаб 2 мг/м <sup>2</sup> .	hs-cTnI≥30pg/ml, NT-proBNP, ST2.	ЭХОГР, продольный, радиальный и циркулярный стрейн; КТ документирована у 32% (n=26) пациентов, из них 5% имели симптомную ХСН.	hs-cTnI и продольный стрейн (<19%), измеренные по окончании ХТ антрациклином могут быть полезными при принятии решения о начале лечения для профилактики КТ осложнений.
8	Ky B., et al, 2014 [35] Мультицентр. исследование.	N=78 с HER2 позитивным РМЖ 50,0 (42,0;56,8) лет. 15 месяцев наблюдение	Доксорубицин и Трастузумаб.	TnI, hsCRP, NT-proBNP, GDF-15, MPO, PIGF, sFlt-1, gal-3. Исходно и каждые 3 месяца.	Каждые 3 мес. оценивали снижение ФВ ЛЖ≥5% с абсолютным значением <55% при симптомной или ≥10% и ФВ< 55% при бессимптомной дисфункции ЛЖ. Среднее время до события 7,9 месяцев. В случае увеличения TnI >121,8 мг/л и МРО >422,6 пмоль/л КТ наблюдалась в 46,5% случаев.	Раннее повышение TnI ОР 1,38 (95% ДИ 1,05;1,81) и МРО - ОР 1,34 (95% ДИ 1,00;1,80) на каждое SD ассоциировались с развитием КТ. Комбинация маркеров, как МРО и TnI, лучше предсказывает КТ, чем отдельно взятый маркер.
9	van Boxtel W., et al, 2015 [62]	N=55 пациентов РМЖ, через год после ХТ Возраст 52,8 (8,5) лет	Доксорубицин 50 мг/м <sup>2</sup> , Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> , циклофосфамид 500мг/м <sup>2</sup>	Панель из 7 биомаркеров: NT-proBNP, TNF-α, Gal-3, TnI, IL-6, ST2 и sFlt-1.	NT-proBNP у 18,2%, TNF-α и Gal-3 у 7,3% были выше нормы. TnI, IL-6, ST2 и sFlt-1 были в норме. Значимо более низкая ФВ ЛЖ (57,8% и 63,1%, p=0,032) наблюдалась у пациентов с повышением NT-proBNP.	Обнаружена корреляция между ФВ ЛЖ и уровнем и NT-proBNP (r=0,564, p≤0,01).
10	Putt M., et al, 2015 [48] Мультицентр. исследование.	n=78 HER-2 позитивный РМЖ Средний возраст 49 (10) лет.	Доксорубицин и Трастузумаб.	Оценивались 8 биомаркеров: hs-cTnI, hsCRP, NT-proBNP, GDF-15, MPO, PIGF, sFlt-1, gal-3 исходно и каждые 3 мес до 15 месяцев.	Критерий КТ: снижение ФВ ЛЖ≥5% до<55% при симптомной ХСН; снижение ФВ ЛЖ ≥10% до <55% при бессимптомной. Альтернативное определение – снижение ≥10% до <50%.	Уровень всех биомаркеров, за исключением, NT-proBNP, и gal-3 был увеличен к 3 мес ХТ. К 15 мес увеличение было устойчивым лишь для hs-cTnT, GDF-15 и PIGF. МРО - ОР 1,38 (95% ДИ1,10;1,71); GDF-15 - ОР

1	2	3	4	5	6	7
					КТ события наблюдали <5% через 3 мес. и от 9,3% до 19,1% к концу исследования.	1,71 (95% ДИ: 1,15;2,55) и PIGF - ОР 3,78 (95% ДИ: 1,30;11,00) были связаны с КТ.
11	Yu A.F., et al, 2016 [63]	N=69 HER-2 позитивный РМЖ 53 (26–84) лет. Ме 21 (3-38) месяцев.	Паклитаксел Трастузумаб Пертузумаб	TnI>0,06нг/мл и BNP>0,100 пг/мл; Определяли каждые 6 недель в 6 временных точках.	ФВ ЛЖ и GLS оценивали исходно и каждые 3 мес. Бессимптомная дисфункция ЛЖ наблюдалась у 2(3%) пациентов.	TnI повысился у 3(4,3%), BNP у 2(3,0%) пациентов, ни у кого из них не наблюдали снижения ФВ ЛЖ.
12	Boekhout A.H., et al, 2016 [10] Многоцентровое РКИ.	HER-2 позитивный РМЖ N= 206 49 (25-69) лет. Рандомизация: Кандесартана 32мг/с и плацебо. Follow up 92 недели.	Трастузумаб Антрациклина.	hs-cTnT, NTproBNP Исходно (до Трастузумаба), на 12,24,36,52,78 и 92 недели лечения	Снижение ФВ ЛЖ ≥15% или < 45% в период терапии Трастузумабом и 40 недель после завершения терапии. 2-х летний кумулятивный инцидент СС событий 0,28 (95% ДИ: 0,13; 0,40) в группе Кандесартана и 0,16 (95% ДИ: 0,08;0,22) в группе плацебо ( $P = 0,56$ ).	hs-TnT и NTproBNP не были ассоциированы с изменением ФВ ЛЖ. Лечение Кандесартаном не оказывало влияния на уровень hs-cTnT и NTproBNP.
13	Zardavas D., et al, 2017 [66]	N=452 HER-2 позитивный РМЖ; 50 (24;75) лет.	Антрациклин и Трастузумаб.	TnI>40ng/L TnT>14ng/L наблюдали у 13,6% и у 24,8% до лечения Трастузумабом	Первичная точка: ХСН ФК III-IV; снижение ФВ ЛЖ на 10% от исходной с ФВ ЛЖ<50%; смерть наблюдали у 2 пациентов; Вторичная точка: бессимптомная или симптомная ФК I-II дисфункция ЛЖ документирована у 31 больного (нормализовалась у 74%).	Уровни TnI и TnT до начала лечения Трастузумабом предсказывали снижение ФВ ЛЖ ОР 4,52, $p<0,001$ и ОР 3,57 $p<0,001$ .
14	Gulati G., et al, 2017 [31] РКИ (PRADA).	N=121 с РМЖ Изучали влияние Метопролола и Кандесартана на профиль биомаркеров и развитие дисфункции ЛЖ. Медиана наблюдения 21 месяц.	Эпирубицин: кумулятивная доза 240-400мг/м2.	Уровни cTnI, cTnT, BNP, NTproBNP, CRP, gal-3 увеличивались в период ХТ. Для cTnI, cTnT и CRP повышение было дозозависимым; В группе Метопролола показатели cTnI и cTnT был меньше.	ЭХОГ, GLS; Изменение уровня биомаркеров не ассоциировалось с изменением функции ЛЖ.	Повышение уровня тропонина исходно и в ранние сроки от начала лечения не было предиктором поражения миокарда. Метопролол может ослабить раннее повреждение миокарда, но как это связано с развитием дисфункции ЛЖ в долгосрочной перспективе, пока неясно.

1	2	3	4	5	6	7
15	Kitayama H., et al, 2017 [34]	N=40 Средний возраст 55 (2,0) и 57 (4,3) лет.	Антрациклины и Трастузумаб.	hs-cTnT и BNP оценивали исходно и каждые 3 месяца в период ХТ;	Снижение ФВ ЛЖ > 10% от исходного оценивали каждые 3 мес. в период ХТ и каждые 6 мес в течение 1 года после ХТ; КТ наблюдали у 10% (n=4), получавших оба препарата.	Максимальный прирост уровня hs-cTnT и интеграл прироста от базового уровня были более надежными предикторами, чем абсолютное значение. Интеграл прироста hs-cTnT имел 100% чувствительность и специфичность для точки 0,070 нг/мес/мл.
16	Shafi A., et al, 2017 [55]	N=82 47(30-64 лет)	Антрациклины; Наблюдали 6 месяцев после завершения ХТ	Уровень cTnI оценивали сразу после ХТ и через 24 часа. ФВ ЛЖ измеряли исходно и каждые 3 месяца.	Уровень cTnI был повышен у 18(33%) пациентов. Всего у 6 (7%) пациентов наблюдали КТ осложнения, более часто в группе с повышенным уровнем cTnI ( $p<0,001$ ).	В многомерном анализе с поправкой на все конфаундеры уровень cTnI был единственным предиктором КТ (95%ДИ 0,003546; 0,2535).
17	Cardinale D., et al, 2018 [14] Многоцентровое РКИ ICOS-One.	N=273 (РМЖ 76%) 51 (12) лет, Рандомизация в группы: Эналаприл всем и Эналаприл при повышении уровня Tn.	Эпиродицин 360 (270;360) мг/м2; Доксородицин 240(240;240) мг/м2.	TnT; hs-cTnT; TnI; hs-cTnI. Превышение диапазона нормальных значений для каждой лаборатории.	Снижение ФВ ЛЖ $\geq$ 10% от исходной до <50%; Низкая однолетняя частота КТ событий 1,1%.	Пик повышения Tn наблюдался через 1 месяц, различий между группами не было - 23% и 26%, $p=0,500$ . Рекомендуется стратегия назначения эналаприла в случае повышения уровня тропонина.
18	Ponde N., et al, 2018 [47] РКИ.	N=455 с HER2 позитивным РМЖ 50 (25-75) лет, follow up 60 месяцев.	Трастузумаб, Лапатиниб или их комбинация.	TnT и NT-proBNP измеряли исходно и на 18 неделе ХТ (перед операцией).	XCH ФК III, IV NYHA, СС смерть; динамика ФВ ЛЖ $>$ 10% со снижением < 50%, подтвержденная через 3 недели, XCH ФК I,II. Наблюдали 13 КТ событий у 11 пациентов.	TnT и proBNP не были ранними предикторами развития КТ у пациентов ранее не получавших антрациклины
19	Avila M.S., et al, 2018 [8] РКИ	N=200 с HER2 негативным РМЖ. Рандомизация в группы Карведилол и плацебо.	Антрациклины 240мг/м2.	TnI < 0,04 ng/mL. Вторичная точка: динамика уровня TnI, BNP.	Первичная точка: снижение ФВ ЛЖ $\geq$ 10% за 6 мес лечения.	Как по первичной (14,5% и 13,5%, $p=1,0$ ), так и по вторичной конечной точке исследований разницы между группами не было. В группе Карведилола был более низкий уровень TnI ( $p=0,003$ ), и реже развивалась ДДЛЖ ( $p=0,039$ ).

1	2	3	4	5	6	7
20	Авалян А.А. и др., 2018 [1]	N=119 с тройным негативным фенотипом РМЖ Средний возраст 48,8 (10,9) лет.	1 группа, n=54, кумулят. доза доксорубицина 200 мг/м <sup>2</sup> ; 2 группа, n=65, кумулят. 320 мг/м <sup>2</sup>	Hs-cTnT и NT-proBNP. Во 2 группе уровень hs-cTnT был значимо выше, чем в первой после ХТ.	Снижение ФВ >10% от исходного уровня наблюдали в первой группе 16,9% и 31,4% во 2 группе; Снижение GLS >15% наблюдали в 18,5% и 33,3%, соответственно. Клинически значимой XCH не было.	Пациенты с РМЖ и АГ составили группу повышенного риска развития субклинической КТ, особенно при применении высоких доз антрациклинов.
21	Dhir V., et al, 2019 [21]	РМЖ HER2 позитивный N=41. 51,7 (10,8) лет.	Трастузумаб, терапия антрациклином предшествовал а у 56,1% пациентов	hsTnI<0,40 мг/л NT-BNP исходно, через 6,12,18 мес. от начала терапии.	КТ определяли как снижение ФВЛЖ≥15% от исходной или <50; симптомы XCH ФК III и IV NYHA	Уровень hs-cTnI не был связан с изменениями функции или объема ЛЖ в любой период ХТ. Динамика уровня NT-BNP коррелировала с изменением объема ЛЖ.
22	Mahjoob M.P., et al, 2019 [36]	N=52, из них с РМЖ - 31. 44,3 (18-69) лет.	Адриамицин - кумулятивная доза 240-360 мг/м <sup>2</sup> ; Идарубицин - кумулятивная доза 36 мг/м <sup>2</sup> .	hs-cTnI>19 нг/л; NT-proBNP>300 пг/мл оценивали исходно и через 3 мес после завершения 1 курса ХТ.	ЭХОКГ исходно, 4 и 12 неделя после завершения 1 курса ХТ. Оценивали снижение ФВ ЛЖ >10% или <53%, глобальный продольный и сегментарный стрейн; 5 (9,6%) развили КТ.	Исходный уровень hs-cTnI для предсказания КТ (cut off 17 ng/L) AUC 0,940; Se 100%, Sp 78,7%. Уровень hs-cTnI через 4 недели (cut off 29 ng/L) AUC 0,979; Se 100%, Sp 91,5%.
23	Goel S. et al, 2019 [30] многоцентровое исследование CATS.	HER2 позитивный РМЖ n=217. Возраст Me 52 (28-77) лет.	Антрациклин и Трастузумаб.	TnT и NT pro-BNP, измеренные исходно, после ХТ Антрациклином и каждые 3 мес. в период терапии Трастузумабом.	Клинические и ЭХОКГ критерии КТ документированы у 18 (8,3%) пациентов.	В многомерном анализе риск развития КТ был выше ОР 3,9 (95% ДИ 2,0-7,8) у лиц с более низкой базовой ФВ ЛЖ, а также с увеличением разницы между базовой и ФВ ЛЖ после терапии Антрациклином ОР 7,9 (95% ДИ 3,2;19,7).
24	Demissei B.G., et al, 2019 [20]	N=323. 48 (41;57) лет. Максимум наблюдения 3,7 лет.	Доксорубицин и/или Трастузумаб.	hs-cTnT>14нг/л, NT-proBNP, МРО, PIGF, GDF-15.	Снижение ФВ ЛЖ ≥10% при абсолютном снижении ФВ ЛЖ< 50%.	hs-cTnT OP2,01 (95% ДИ 1,00;4,06); NT-proBNP OP1,56 (95% ДИ 1,32;1,84); МРО OP1,28 (95% ДИ 1,04;1,57) были связаны с КТ у пациентов, которые получали Трастузумаб после антрациклина. Cut off hs-cTnT >14ng/l Se 60,3%; Sp 62,5%.
25	Ben Kridis W., et al, 2020 [9] проспективное исследование.	N=50. HER2 позитивный РМЖ. 49,64 (8,52) лет.	Трастузумаб; У 76% предшествовал лечение Антрациклином в дозе 310mg/m <sup>2</sup> .	cTnI и NT pro-BNP исходно и каждые 3 месяца в течение 15 месяцев.	Асимптомное снижение ФВ ЛЖ <15% от базового или <10% с ФВ ЛЖ < 50% или снижение > 15% GLS.	Предикторы КТ (измерения, выполненные после лечения Антрациклином): снижение ФВ ЛЖ ≤8,5% Se 100%, Sp 88%, PPV 58%, NPV 100%;

1	2	3	4	5	6	7
				КТ наблюдалась у 7 (14%) пациентов, из них в 2 (4%) случаях симптомная ХСН в среднем через 9 (3;15) месяцев.	GLS ЛЖ <-19,4% Se 71%, Sp 74%, PPV 36%, NPV 94,4%; Log TnI<4,76 ng/ml - Se 86%, Sp 80%, PPV 67%, NPV 98%; NT pro-BNP>28,5 пг/мл Se 100%, Sp 81%, PPV 47%, NPV 100%.	
26	Slowik A., et al, 2020 [57] РКИ.	N=96, Ме возраста 47 лет. Рандомизация Рамиприла и плацебо. Follow up 1 год.	Адьювантная ХТ Антраклином	Уровень cTnI>0,01нг/л встречался в группах в 6,3% и 6,9% случаев, p=0,920. Уровень NT-proBNP был выше в группе плацебо и оставался неизменным в группе Рамиприла (p=0,003).	Снижение ФВ 10% наблюдали в 6,3% в группе Рамиприла и 18,5% в группе плацебо (p=0,15). Случаев ХСН, СС смерти, снижения ФВ ЛЖ<50% не было.	Повышение уровня сTnI не было связано с результатами ЭХОКГ через 1 год наблюдения. Изменение уровня NT-proBNP лучше оценивало протективное действие Рамиприла.
27	Ruger A.M., et al, 2020 [50] Gepar Octo-GBG 84.	N=853 с РМЖ. 47,9 (10,4) лет.	Эпиродицин или липосомальный Доксородицин, при HER2 позитивном РМЖ дополнительно Трастузумаб.	hs-cTnT>14 нг/л NT-proBNP.	Снижение ФВ ЛЖ > 10% наблюдали у 119 (12,9%); ФВ ЛЖ снизилась <50% у 15 (1,8%).	Уровень hs-cTnT повышался с самого начала и был выше в группе с КТ (p=0,02), особенно в группе Эпиродицина (p=0,001). В многовариантном анализе hs-cTnT, измеренный через 6, недель от начала ХТ не был предиктором КТ в отличие от гемоглобина (ОР 1,31 (95% ДИ:1,05;1,63) и NTproBNP ОР 1,03 (95% ДИ:1,01;1,06)).

**Примечание:**

gal-3 - galectin-3;  
 GDF-15 - growth differentiation factor 15;  
 hs-cTnI - high-sensitivity troponin I;  
 hsCRP - high-sensitivity C-reactive protein;  
 miRNAs - circulating microRNAs;  
 MPO – myeloperoxidase;  
 NT-proBNP - N-terminal pro-B-type natriuretic peptide;  
 NPV – negative prognostic value;  
 PIGF - placental growth factor;  
 PPV – positive prognostic value;  
 PRA – plasma rennin activity;  
 sFlt-1 - soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1;  
 sST2 - soluble ST2;  
 ST2 - interleukin family member;  
 Se – Sensitivity;  
 Sp – Specificity;  
 cTnI – cardiac troponin I;  
 cTnT – cardiac troponin.T

**Дискуссия.**

Нами было проанализировано 27 исследований, в которых одновременно мониторировали уровень тропонина и показатели эхокардиографии у пациентов с РМЖ с целью ранней диагностики кардиотоксических осложнений ХТ антрациклином и/или Трастузумабом. Исследования выполнены в период с 2010 г. по 2020 г.

Тропонин является надежным и специфичным маркером повреждения кардиомиоцитов [49], а эхокардиография признается приемлемым методом для ранней диагностики дисфункции миокарда [65].

В представленных исследованиях изучалось прогностическое значение тропонина по отношению к суррогатной конечной точке – снижение ФВ ЛЖ >10% от исходного уровня, либо снижение абсолютного значения <55% для бессимптомной и снижение ФВ ЛЖ>5%, менее чем 55% для симптомной ХСН [18,65]. Более строгие исходы, такие как СС смерть, развитие ХСН, были доступны в ограниченном количестве исследований, что было связано как с небольшим количеством участников в исследовании, так и небольшой длительностью наблюдения.

Частота бессимптомной и симптомной дисфункции левого желудочка в приведенных исследованиях варьировала от 1,1 до 32%. Самая высокая частота событий и снижение ФВ ЛЖ наблюдалась у пациентов со стойким повышением уровня тропонина.

Антрациклины оказывают КТ действие через окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, которые в свою очередь вызывают повреждение миокарда и гибель кардиомиоцитов [39]. Известно, что повышенный уровень тропонина I напрямую связан с дозой антрациклина [61]. В исследовании с включением 2625 пациентов (из них 51% с РМЖ), на каждые 50 мг/м<sup>2</sup> антрациклина риск КТ осложнений увеличивался на 9%, медиана развития осложнений составила 3,5 месяца [15].

В исследовании Sawaya H. et al., 2011 г., предсказательная ценность тропонина I через 3 месяца ХТ антрациклином имела чувствительность 67%, специфичность 82% [52]. Связь между динамикой уровня тропонина I и развитием КТ осложнений - ОР 1,38 (95%ДИ:1,05;1,81) показали в своей работе Ky B. et al., 2014 г [35]. В целом у лиц со стойким повышением уровня тропонина I наблюдалась более выраженная дисфункция левого желудочка и более высокая частота СС событий по сравнению с теми, чей уровень тропонина был преходящим. У пациентов с РМЖ, получающих ХТ антрациклином, назначение эналаприла, основанное на повышение уровня тропонина, может оказаться полезным для профилактики дисфункции левого желудочка [14].

Трастузумаб (Герцептин) оказывает КТ действие через HER2-рецепторы, которые находятся не только на опухолевых клетках, но и в трубочках кардиомиоцитов. Трубочки меняют свою функциональную активность, что стимулирует выделение кальция из саркоплазматического ретикулума и приводят к апоптозу кардиомиоцитов.

В исследовании Cardinale D., et al., 2010 г., тропонина I > 0,08 нг/мл был предиктором развития

трастузумаб-индукционной кардиомиопатии - ОР 17,6 (95%ДИ: 8,89;35,0). У пациентов с предшествующей терапией антрациклином Трастузумаб усугублял повреждение кардиомиоцитов, вызывая их гибель с развитием токсической кардиомиопатии ОР 3,25(95%ДИ:0,93;11,4) [16].

В более поздней публикации от 2012 г., Sawaya H., et al. уточнили, что повышение уровня hs-cTnI ( $\geq 30$  пг / мл) по завершению лечения антрациклином предсказывало развитие дисфункции левого желудочка ( $p=0,04$ ). Вместе с тем, ни повышенный уровень NT-proBNP, ни стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2) не прогнозировали развитие поздней кардиотоксичности ( $P = 0,39$  и  $P = 0,78$  соответственно) [53]. В исследовании Kitayama H., et al., 2017 г. лечение Трастузумабом после антрациклина приводило к развитию КТ осложнений у 10% пациентов с РМЖ. В отношении тропонина, исследователи выяснили, что прирост концентрации тропонина и интеграл прироста тропонина от базового уровня были более надежными предикторами развития кардиотоксичности, по сравнению с абсолютным значением тропонина [34].

В работе Zardavas D., et al., 2017, изучалось действие двух биомаркеров, тропонина и NT-proBNP. Исследователи показали, что повышенный уровень cTnI или cTnT перед началом лечения трастузумабом связаны с повышенным риском трастузумаб-индукционной КТ. Подобный вывод для NT-proBNP не мог быть сделан из-за отсутствия четко установленного порога подъема уровня этого биомаркера, но у лиц с трастузумаб-индукционной КТ наблюдали более высокий прирост NT-proBNP от исходного уровня, по сравнению с пациентами без КТ [66].

В исследовании HERA наблюдали 533 женщин, получавших трастузумаб при HER2 положительном РМЖ, после исключения из анализа пациентов с отсутствием показателей биомаркеров, данные 452 пациентов (самое крупное исследование с Трастузумабом) были обработаны статистическими методами. Повышение TnI >40 нг/л и TnT >14 нг/л до начала лечения Трастузумабом были связаны со значительным снижением ФВ ЛЖ ОР 4,52 для TnI и ОР 3,57 для TnT, тогда как наблюдение за уровнем тропонина в период лечения трастузумабом не было информативным [66].

cTnI считается более полезным маркером повреждения миокарда, в сравнении с cTnT, который не связан напрямую с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но тесно связан с риском смерти [64]. С появлением и внедрением в клиническую практику hs-cTn стало возможным выявление тропонина вначале у 50–75% (I поколение), затем у 75–95% (II поколение), и, наконец, у 95% населения (III поколение) [6]. Несмотря на очевидное преимущество введения во врачебную практику hs-cTn, платой за высокую чувствительность метода стало снижение его специфичности, а следовательно, трудности в интерпретации полученных результатов. Важно отметить, что 2% популяции имеет уровень hs-cTn, превышающий 99-й процентиль. При

наблюдении за этой группой населения исследователи обнаружили у них поражения коронарных артерий, гипертрофию левого желудочка, сердечную и почечную недостаточность, сахарный диабет, а также их комбинации и пришли к выводу о том, что независимо от причины, повышенный уровень hs-cTn является прогностически неблагоприятным фактором [51].

Существуют исследования, в которых тропонин не был предиктором развития бессимптомной или симптомной ХСН. *Ruger A.M., et al.* оценили данные обследования 853 пациентов с ранней стадией РМЖ. Пациенты получали в течение 18 недель неoadьювантную терапию усиленной дозой эпиреубицина, паклитаксела и циклофосфамида ( $n = 424$ ), или паклитаксел, непегилированный доксорубицин, а при тройном негативном РМЖ назначали паклитаксел, непегилированный доксорубицин, карбоплатин ( $n = 429$ ). Пациенты с положительным результатом на HER2 ( $n = 354$ ) получали дополнительно таргетную терапию (моноклональные антитела). Методы исследования включали эхокардиографию, электрокардиографию, параметры гемодинамики, определение уровня NT-proBNP и hs-cTn. У 119 (12,9%) пациентов наблюдались кардиотоксические осложнения во время терапии, причем независимо от схемы лечения ( $P = 0,31$ ). Небольшое, но значительное увеличение NT-proBNP на ранних этапах лечения наблюдалось у пациентов, с развитием дисфункции миокарда по сравнению с пациентами без таковых, у которых NT-proBNP повышался только к концу терапии ( $P = 0,04$ ), hs-cTn рано повышался в обеих группах. В многовариантном логистическом регрессионном анализе NT-proBNP OR 1,03(95% ДИ:1,01–1,06) и гемоглобин OR 1,31(95% ДИ:1,05–1,63), измеренные через 6 недель от начала лечения, были значительно связаны с КТ осложнениями, тогда как hs-cTn не проявил себя в качестве предиктора КТ [50].

*Michel L., et al* провели метаанализ, включавший 61 исследование и 5691 пациентов. Противоопухолевая терапия ассоциировалась с увеличением уровня тропонина ОР 14,3 (95%ДИ: 6,0;34,1;  $n=3049$ ). Пациенты с повышенным уровнем тропонина после ХТ антрациклиновыми или ингибиторами HER-2 имели высокий риск развития дисфункции ЛЖ ОР 11,9 (95% ДИ: 4,4;32,1;  $n= 2163$ ). Отрицательная прогностическая ценность тропонина для обнаружения дисфункции ЛЖ в этом метаанализе была 93% [40].

Механизмы повышения уровня тропонина при антрациклиновой и трастузумаб-опосредованной КТ продолжают изучаться, но ясно, что повреждение миокарда после ХТ не связано с ишемией миокарда [19]. В отличие от больных с острым инфарктом миокарда, пациенты, получающие ХТ, нуждаются в длительном мониторировании уровня тропонина. Мониторинг уровня тропонина увеличивает расходы на лечение, но позволяет выделить пациентов, которым необходимо будет проводить более строгий контроль состояния СС системы с помощью визуализирующих методик, в том числе с оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ [44,58].

Данный подход признается исследователями наиболее перспективным, так как позволит выявить КТ на субклиническом этапе и назначить профилактическую терапию, направленную на замедление прогрессирования дисфункции ЛЖ и предотвратить прерывание жизненно важной противоопухолевой терапии [7]. С другой стороны, большинство пациентов с отрицательным тропонином не будут требовать длительного наблюдения кардиолога и проведения дорогостоящих визуализирующих методов исследования [18]. Мониторирование уровня тропонина для оценки КТ антрациклинов или комбинации антрациклина в сочетании с Трастузумабом является минимально инвазивным, менее дорогим, интерпретация данных не зависит от опыта оператора, что позволяет избежать вариабельности результатов по сравнению с мониторированием ФВ ЛЖ при эхокардиографическом исследовании [12].

Сердечные биомаркеры могут быть информативными на разных стадиях лечения РМЖ: до начала лечения РМЖ для оценки исходного риска и планирования первичной профилактики; во время лечения для мониторинга ранней КТ и для скрининга поздней КТ у пациентов, завершивших ХТ. На сегодняшний день алгоритмы ведения пациентов на основе уровня тропонина не являются стандартизованными. Учитывая многофакторные процессы, приводящие к гибели кардиомиоцитов, исследователи выдвигают идею о необходимости создания панели биомаркеров.

Широкий спектр кардиотоксичности требует комплексной оценки, скорее всего мониторирование только уровня тропонина будет недостаточным. Воспаление является общим патофизиологическим механизмом, лежащим в основе, как СС заболеваний, так и злокачественных новообразований, поэтому определение уровня маркеров воспаления признается важным для выявления КТ. В качестве прогностических биомаркеров, наряду с тропонином и NT-proBNP, исследуются миелопероксидаза (MPO), фактор дифференцировки роста -15 (GDF-15), плацентарный фактор роста (PIGF), топоизомераза 2 $\beta$ , miR-208b, miR-34a и miR-150[5]. Все больше исследователей приходит к мнению, что создание панели биомаркеров приведет к повышению чувствительности и специфичности моделей для раннего обнаружения КТ осложнений ХТ антрациклиновыми и / или Трастузумабом, что позволит онкологам своевременно изменять схемы ХТ, а кардиологам назначать кардиопротективное лечение.

### Заключение

Пациенты с РМЖ, получающие терапию антрациклиновыми и последующую терапию Трастузумабом, составляют почти треть всех больных РМЖ. Они имеют наибольший риск развития кардиотоксических осложнений. Мониторирование уровня тропонина у данной категории пациентов обосновано, имеет прогностический потенциал и должно проводиться всем пациентам.

Ряд биомаркеров, как NT-proBNP, BNP, MPO, GDF-15, PIGF и другие могут быть полезными для раннего обнаружения дисфункции миокарда. В целом, идея

создания панели биомаркеров для раннего обнаружения кардиотоксических эффектов химиотерапии РМЖ признается большинством исследователей.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

#### Финансирование

Работа выполнена в рамках научного проекта с грантовым финансированием Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан «Разработка Программы ранней диагностики и лечения кардиотоксических осложнений, вызванных химиотерапией рака молочной железы» (ИРН АР09259524).

#### Вклад авторов:

Тлегенова Ж.Ш. – разработка концепции и дизайна исследования, обзор литературы, написание 1 варианта статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Жолдин Б.К., Гендлин Г.Е. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Балмагамбетова С.К. – обзор литературы, написание 1 варианта статьи, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Курманалина Г.Л., Талипова И.Ж. – обзор литературы, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

#### Литература:

1. Авсян А.А., Ощепкова Е.В., Саидова М.А., Шитов В.Н., Глазкова Е.В., Стенина М.Б., Чазова И.Е. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклиноводержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубицина и исходного уровня артериального давления // Системные гипертензии. 2018. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-subklinicheskoy-kardiotoksichnosti-antratsiklinsoderzhaschey-himioterapii-raka-molochnoy-zhelezy-v-zavisimosti-ot> (дата обращения: 30.05.2021).

2. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Селезнева М.Г. Кардионкология: современные аспекты диагностики сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии // Сердечная недостаточность. 2016. 17(6). С. 383-387. doi: 10.18087/rhfj.2016.6.2327.

3. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики // РКЖ. 2017. №3 (143). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyj-vzglyad-na-kardiotoksichnost-himioterapii-onkologicheskikh-zabolevaniy-vklyuchayuschej-antratsiklinovye-antibiotiki> (дата обращения: 21.05.2021).

4. Altena R., Perik P.J., van Veldhuisen D.J., de Vries E.G., Gietema J.A. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection // Lancet Oncol. 2009; 10(4). P. 391-399. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70042-7.

5. Ananthan K., Lyon A.R. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology // J Cardiovasc Transl Res. 2020. 13(3). P. 431-450. doi: 10.1007/s12265-020-10042-3.

6. Apple F.S. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard // Clin Chem. 2009. 55 (7). P. 1303-1306. doi: 10.1373/clinchem.2009.128363.

7. Armenian S.H., Lacchetti C., Barac A., Carver J., Constine L.S., Denduluri N., Dent S., Douglas P.S., et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline // J Clin Oncol 2017. 35(8). P. 893-911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.

8. Avila M.S., Ayub-Ferreira S.M., de Barros Wanderley M.R. Jr., das Dores Cruz F., Gonçalves Brandão S.M., Rigaud V.O.C., Higuchi-Dos-Santos M.H., et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial // J Am Coll Cardiol. 2018. 71(20). P. 2281-2290. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.

9. Ben Kridis W., Sghaier S., Charfeddine S., Toumi N., Daoud J., Kamoun S., Khanfir A. A Prospective Study About Trastuzumab-induced Cardiotoxicity in HER2-positive Breast Cancer // Am J Clin Oncol. 2020. 43(7). P. 510-516. doi: 10.1097/COC.0000000000000699.

10. Boekhout A.H., Gietema J.A., Milojkovic Kerklaan B., van Werkhoven E.D., Altena R., Honkoop A., Los M., Smit W.M., Nieboer P., Smorenburg C.H., et al. Angiotensin II-Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial // JAMA Oncol. 2016. 2(8). P.1030-1037. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1726.

11. Bowles E.J., Wellman R., Feigelson H.S., Onitilo A.A., Freedman A.N., Delate T., Allen L.A., Nekhlyudov L., Goddard K.A., Davis R.L., et al. Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study // J Natl Cancer Inst. 2012. 104(17). P. 1293-1305. doi: 10.1093/jnci/djs317.

12. Bracun V., Aboumsalem J.P., van der Meer P., de Boer R.A. Cardiac Biomarkers in Patients with Cancer: Considerations, Clinical Implications, and Future Avenues // Curr Oncol Rep. 2020. 22(7). 67. doi: 10.1007/s11912-020-00930-x.

13. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. 2018. 68(6). P. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.

14. Cardinale D., Ciceri F., Latini R., Franzosi M.G., Sandri M.T., Civelli M., Cucchi G., Menatti E., Mangiavacchi M., Cavina R., et al. ICOS-ONE Study Investigators. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial // Eur J Cancer. 2018. 94. P. 126-137. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.005.

15. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., Tedeschi I., Meroni C.A., Veglia F., Civelli M., Lamantia G., Colombo N., Curigliano G., Fiorentini C., Cipolla C.M. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy // Circulation. 2015. 131(22). P. 1981-1988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.

16. Cardinale D., Colombo A., Torrisi R., Sandri M.T., Civelli M., Salvatici M., Lamantia G., Colombo N., Cortinovis

- S., Dessanai M.A., Nolè F., Veglia F., Cipolla C.M. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation // *J Clin Oncol.* 2010. 28(25). P. 3910-3916. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3615.
17. Colombo A, Cipolla C, Beggiato M, Cardinale D. Cardiac toxicity of anticancer agents // *Curr Cardiol Rep.* 2013. 15(5). 362. doi: 10.1007/s11886-013-0362-6.
  18. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A., Herrmann J., Porter C., Lyon A.R., Lancellotti P. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations // *Ann Oncol.* 2020. 31(2). P. 171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
  19. de Lemos J.A., Drazner M.H., Omland T., Ayers C.R., Khera A., Rohatgi A., Hashim I., Berry J.D., Das S.R., Morrow D.A., McGuire D.K. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population // *JAMA.* 2010. 304(22). P. 2503-12. doi: 10.1001/jama.2010.1768.
  20. Demissei B.G., Hubbard R.A., Zhang L., Smith A.M., Sheline K., McDonald C., Narayan V., Domchek S.M., DeMichele A., Shah P., et al. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction // *J Am Heart Assoc.* 2020. 9(2). e014708. doi: 10.1161/JAHA.119.014708.
  21. Dhir V., Yan A.T., Nisenbaum R., Sloninko J., Connelly K.A., Barfett J., Haq R., Kirpalani A., Chan K.K.W., Petrella T.M., Brezden-Masley C. Assessment of left ventricular function by CMR versus MUGA scans in breast cancer patients receiving trastuzumab: a prospective observational study // *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019. 35(11). P. 2085-2093. doi: 10.1007/s10554-019-01648-z.
  22. Eggers K.M., Lindahl B., Melki D., Jernberg T. Consequences of implementing a cardiac troponin assay with improved sensitivity at Swedish coronary care units: an analysis from the SWEDEHEART registry // *Eur Heart J.* 2016. 37(30). P. 2417-24. doi: 10.1093/euroheartj/ehw029.
  23. Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments // *Nat Rev Cardiol.* 2015. 12(9). P. 547-558. doi: 10.1038/nrcardio.2015.65.
  24. Fallah-Rad N., Walker J.R., Wassef A., Lytwyn M., Bohonis S., Fang T., Tian G., Kirkpatrick I.D., Singal P.K., Krahn M., Grenier D., Jassal D.S. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy // *J Am Coll Cardiol.* 2011. 57(22). P. 2263-70. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.063.
  25. Farmakis D., Mueller C., Apple F.S. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population // *Eur Heart J.* 2020. 41(41). P. 4050-4056. doi: 10.1093/euroheartj/ehaa083.
  26. Feola M., Garrone O., Occelli M., Francini A., Biggi A., Visconti G., Albrile F., Bobbio M., Merlano M. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide // *Int J Cardiol.* 2011. 148(2). P. 194-198. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.564.
  27. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview // *Int J Cancer.* 2021. Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588.
  28. Gavila J., Seguí M.Á., Calvo L., López T., Alonso J.J., Farto M., Sánchez-de la Rosa R. Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: a Delphi study // *Clin Transl Oncol.* 2017. 19(1). P. 91-104. doi: 10.1007/s12094-016-1508-y.
  29. Gernaat S.A.M., Ho P.J., Rijnberg N., Emaus M.J., Baak L.M., Hartman M., Grobbee D.E., Verkooijen H.M. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review // *Breast Cancer Res Treat.* 2017. 164(3). P. 537-555. doi: 10.1007/s10549-017-4282-9.
  30. Goel S., Liu J., Guo H., Barry W., Bell R., Murray B., Lynch J., Bastick P., Chantrill L., Kiely B.E., Abdi E., et al. Decline in Left Ventricular Ejection Fraction Following Anthracyclines Predicts Trastuzumab Cardiotoxicity // *JACC Heart Fail.* 2019. 7(9). P. 795-804. doi: 10.1016/j.jchf.2019.04.014.
  31. Gulati G., Heck S.L., Røsjø H., Ree A.H., Hoffmann P., Hagve T.A., Norseth J., Gravdehaug B., Steine K., Geisler J., Omland T. Neurohormonal Blockade and Circulating Cardiovascular Biomarkers During Anthracycline Therapy in Breast Cancer Patients: Results From the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) Study // *J Am Heart Assoc.* 2017. 6(11). e006513. doi: 10.1161/JAHA.117.006513.
  32. Hamo C.E., Bloom M.W., Cardinale D., Ky B., Nohria A., Baer L., Skopicki H., Lenihan D.J., Gheorghiade M., Lyon A.R., Butler J. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 2: Prevention, Treatment, Guidelines, and Future Directions // *Circ Heart Fail.* 2016. 9(2). e002843. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002843.
  33. Jensen B.V., Skovsgaard T., Nielsen S.L. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients // *Ann Oncol.* 2002. 13(5). P. 699-709. doi: 10.1093/annonc/mdf132.
  34. Kitayama H., Kondo T., Sugiyama J., Kurimoto K., Nishino Y., Kawada M., Hirayama M., Tsuji Y. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients // *Breast Cancer.* 2017. 4(6). P. 774-782. doi: 10.1007/s12282-017-0778-8.
  35. Ky B., Putt M., Sawaya H., French B., Januzzi J.L., Sebag I.A., Plana J.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab // *J Am Coll Cardiol.* 2014. 63(8). P. 809-816. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.061.
  36. Mahjoob M.P., Sheikholeslami S.A., Dadras M., Mansouri H., Haghie M., Naderian M., Sadeghi L., Tabary M., Khaheshi I. Prognostic Value of Cardiac Biomarkers Assessment in Combination with Myocardial 2D Strain Echocardiography for Early Detection of Anthracycline-Related Cardiac Toxicity.B // *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2020. 20(1). P. 74-83. doi: 10.2174/1871529X19666190912150942.
  37. Mantarro S., Rossi M., Bonifazi M., D'Amico R., Blandizzi C., La Vecchia C., Negri E., Moja L. Risk of

- severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer // Intern Emerg Med. 2016. 11(1). P. 123-40. doi: 10.1007/s11739-015-1362-x.
38. McArthur H.L., Rugo H., Nulsen B., Hawks L., Grothusen J., Melisko M., Moasser M., Paulson M., Traina T., Patil S., Zhou Q., Steingart R., et al. A feasibility study of bevacizumab plus dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide (AC) followed by nanoparticle albumin-bound paclitaxel in early-stage breast cancer // Clin Cancer Res. 201. 17(10). P. 3398-3407. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1969.
39. McGowan J.V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J.M., Yellon D.M. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity // Cardiovascular Drugs and Therapy. 2017. 31(1). P. 63–75. doi: 10.1007/s10557-016-6711-0.
40. Michel L., Mincu R.I., Mahabadi A.A., Settelmeier S., Al-Rashid F., Rassaf T., Totzeck M. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis // Eur J Heart Fail. 2020. 22(2). P. 350-361. doi: 10.1002/ejhf.1631.
41. Morris P.G., Chen C., Steingart R., Fleisher M., Lin N., Moy B., Come S., Sugarman S., Abbruzzi A., Lehman R., et al. Troponin I and C-reactive protein are commonly detected in patients with breast cancer treated with dose-dense chemotherapy incorporating trastuzumab and lapatinib // Clin Cancer Res. 2011. 17(10). P. 3490-3499. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1359.
42. Moslehi J.J. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies // The New England Journal of Medicine. 2016. 375(15). P. 1457–1467. doi: 10.1056/NEJMra1100265.
43. O'Brien P.J. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity // Toxicology. 2008. 245(3). P. 206-18. doi: 10.1016/j.tox.2007.12.006.
44. Oikonomou E.K., Kokkinidis D.G., Kampaktsis P.N., Amir E.A., Marwick T.H., Gupta D., Thavendiranathan P. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Cardiol. 2019. 4(10). P. 1007-1018. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952.
45. Patnaik J.L., Byers T., DiGuiseppi C., Dabelea D., Denberg T.D. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study // Breast Cancer Res. 2011. 13(3). R64. doi: 10.1186/bcr2901.
46. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014. 15(10). P. 1063-1093. doi: 10.1093/ehjci/jeu192.
47. Ponde N., Bradbury I., Lambertini M., Ewer M., Campbell C., Ameels H., Zardavas D., Di Cosimo S., Baselga J., Huober J., et al. Cardiac biomarkers for early detection and prediction of trastuzumab and/or lapatinib-induced cardiotoxicity in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: a NeoALTTO sub-study (BIG 1-06) // Breast Cancer Res Treat. 2018. 168(3). P. 631-638. doi: 10.1007/s10549-017-4628-3.
48. Putt M., Hahn V.S., Januzzi J.L., Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Picard M.H., Carver J.R., Halpern E.F., Kuter I., et al. Longitudinal Changes in Multiple Biomarkers Are Associated with Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab // Clin Chem. 2015. 61(9). P. 1164-1172. doi: 10.1373/clinchem.2015.241232.
49. Reagan W.J. Troponin as a biomarker of cardiac toxicity: past, present, and future // Toxicol Pathol. 2010. 38(7). P. 1134-1137. doi: 10.1177/0192623310382438.
50. Rüger A.M., Schneeweiss A., Seiler S., Tesch H., van Mackelenbergh M., Marmé F., Lübbe K., Sinn B., Karn T., Stickeler E., et al. Cardiotoxicity and Cardiovascular Biomarkers in Patients With Breast Cancer: Data From the Gepar Octo-GBG 84 Trial // J Am Heart Assoc. 2020. 9(23). e018143. doi: 10.1161/JAHA.120.018143.
51. Saunders J.T., Nambi V., de Lemos J.A., Chambliss L.E., Virani S.S., Boerwinkle E., Hoogeveen R.C., Liu X., Astor B.C., Mosley T.H., et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // Circulation. 2011. 123(13). P. 1367-1376. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005264.
52. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Cohen V., Gosavi S., Carver J.R., Wiegers S.E., Martin R.P., Picard M.H., et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients // Am J Cardiol. 2011. 107(9). P. 1375-1380. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006.
53. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wiegers S.E., et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab // Circ Cardiovasc Imaging. 2012. 5(5). P. 596-603. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
54. Schwartz R.G., Jain D., Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively // J Nucl Cardiol. 2013. 20(3). P. 443–464. doi: 10.1007/s12350-013-9707-1.
55. Shafi A., Siddiqui N., Imtiaz S., Din Sajid M.U. Left Ventricular Systolic Dysfunction Predicted By Early Troponin I Release After Anthracycline Based Chemotherapy In Breast Cancer Patients // J Ayub Med Coll Abbottabad. 2017. 29(2). P. 266-269.
56. Slamon D., Eiermann W., Robert N., Pienkowski T., Martin M., Press M., Mackey J., Glaspy J., Chan A., Pawlicki M., et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // N Engl J Med. 2011. 365(14). P. 1273-83. doi: 10.1056/NEJMoa0910383.
57. Słowiak A., Jagielski P., Potocki P., Streb J., Ochenduszko S., Wysocki P., Gajos G., Konduracka E. Anthracycline-induced cardiotoxicity prevention with angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in women with low-risk breast cancer: results of a prospective

randomized study // Kardiol Pol. 2020. 78(2). P. 131-137. doi: 10.33963/KP.15163.

58. Steingart R.M., Chandrashekhar Y., Marwick T.H. Imaging in Cardio-Oncology: Where Are We and Where Should We Be Going? // JACC Cardiovasc Imaging. 2018. 11(8). P. 1209-1211. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.07.001.

59. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management // Eur Heart J. 2013. 34(15). P. 1102-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181.

60. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials // Cancer. 2003. 97(11). P. 2869-2879. doi: 10.1002/cnrc.11407.

61. Tzolos E., Adamson P.D., Hall P.S., Macpherson I.R., Oikonomidou O., MacLean M., Lewis S.C., McVicars H., Newby D.E., Mills N.L., Lang N.N., Henriksen P.A. Dynamic Changes in High-Sensitivity Cardiac Troponin I in Response to Anthracycline-Based Chemotherapy // Clin Oncol (R Coll Radiol). 2020. 32(5). P. 292-297. doi: 10.1016/j.clon.2019.11.008.

62. van Boxtel W., Bulten B.F., Mavinkurve-Groothuis A.M., Bellersen L., Mandigers C.M., Joosten L.A., Kapusta L., de Geus-Oei L.F., van Laarhoven H.W. New biomarkers for early detection of cardiotoxicity after treatment with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide // Biomarkers. 2015. 20(2). P. 143-148. doi: 10.3109/1354750X.2015.1040839.

63. Yu A.F., Manrique C., Pun S., Liu J.E., Mara E., Fleisher M., Patil S., Jones L.W., Steingart R.M., Hudis C.A., Dang C.T. Cardiac Safety of Paclitaxel Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer // Oncologist. 2016. 21(4). P. 418-424. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0321.

64. Welsh P., Preiss D., Hayward C., Shah A.S.V., McAllister D., Briggs A., Boachie C., McConnachie A., Padmanabhan S., Welsh C., Woodward M., Campbell A., Porteous D., Mills N.L., Sattar N. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population // Circulation. 2019. 139(24). P. 2754-2764. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038529.

65. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., et al. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 2016. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines:

The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur J Heart Fail. 2017. 19(1). P. 9-42. doi: 10.1002/ejhf.654.

66. Zardavas D., Suter T.M., Van Veldhuisen D.J., Steinseifer J., Noe J., Lauer S., Al-Sakaff N., Piccart-Gebhart M.J., de Azambuja E. Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy // J Clin Oncol. 2017. 35(8). P. 878-884. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7916.

### References [1-3]:

1. Avalyan A. A., Oshchepkova E. V., Saidova M. A., Shitov V. N., Glazkova E. V., Stenina M. B., Chazova I. E. Otsenka subklinicheskoy kardiotoksichnosti antratsiklin soderzhashchey khimioterapii raka molochnoy zhelez v zavisimosti ot kumulyativnoy dozy doksorubitsina i iskhodnogo urovnya arterial'nogo davleniya [Evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer and arterial hypertension in two regimens of anthracycline-containing chemotherapy]. *Sistemnye gipertenziya* [Systemic Hypertension]. 2018. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-subklinicheskoy-kardiotoksichnosti-antratsiklinsoderzhaschey-himioterapii-raka-molochnoy-zhelez-v-zavisimosti-ot> (data obrashcheniya: 30.05.2021). [in Russian]

2. Vasyuk Yu.A., Shkol'nik E.L., Nesvetov V.V., Shkol'nik L.D., Selezneva M.G. Kardionkologiya: sovremennye aspekty diagnostiki serdechno-sosudistiykh oslozhneniy pri protivoopukholevoy terapii [Cardio-oncology: current aspects in diagnosis for cardiovascular complications of antitumor therapy]. *Serdechnaya nedostatochnost'* [Heart Failure]. 2016. 17(6). pp. 383-387. doi: 10.18087/rhfj.2016.6.2327. [in Russian]

3. Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Vasyuk Yu.A. Sovremennyy vzglyad na kardiotoksichnost' khimioterapii onkologicheskikh zabolеваний, vkluchayushchey antratsiklinovye antibiotiki [Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines]. *RKZh* [Russ J Cardiol]. 2017. №3.(143). pp. 145-154. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154. [in Russian]

### Контактная информация:

**Тлегенова Женисгуль Шимбулатовна.** – PhD, доцент кафедры внутренних болезней №2, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан;

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Актобе, 030019, ул. Маресьева, 68.

**E-mail:** zhenisgultleganova@yandex.kz

**Телефон:** моб.: +7(707)499-85-65.

Получена: 24 июля 2021 / Принята: 02 сентября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/SN.2021.23.5.017

УДК 61.616.1.3

## **ОЖИРЕНИЕ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ - ГЛОБАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОГО ОБЩЕСТВА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Алма У. Нуртазина<sup>1</sup>, Гульсым К. Кошпесова<sup>1</sup>, Бакытбек А. Апсаликов<sup>1\*</sup>,**  
**Евгения В. Коростова<sup>1</sup>, Баян А. Айнабекова<sup>2</sup>, Елена А. Риб<sup>2</sup>,**  
**Фарида У. Нильдибаева<sup>3</sup>, Динара Н. Шеръязданова<sup>3</sup>,**  
**Виктория Ф. Паракина<sup>3</sup>, Мухтар Б. Кулимбет<sup>4,5</sup>, Ильдар Р. Фахрадиев<sup>4</sup>,**  
**Акмарал М. Баспакова<sup>6</sup>, Лаззат М. Жамалиева<sup>6</sup>, Тимур Салиев<sup>4</sup>**

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

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

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Караганда», г. Караганда, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Казахский Национальный Медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> Казахский Национальный Университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>6</sup> Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

### Резюме

**Актуальность:** Неинфекционные заболевания (НИЗ) занимают лидирующие позиции по причинам смертности в мире. К наиболее распространенным неинфекциональным заболеваниям относят кардиоваскулярные заболевания (КВЗ), онкологические заболевания, хронические заболевания легких и сахарный диабет. По данным ВОЗ [4] каждый год более 15 млн людей умирают от НИЗ в возрасте от 30 до 69 лет. Сахарный диабет, ожирение и артериальная гипертензия в настоящее время соразмерно масштабам эпидемии и является глобальной медико-социальной проблемой современного общества, распространенность которых быстро прогрессирует. Согласно оценкам ВОЗ, к 2025 году каждый пятый взрослый в мире будет страдать ожирением. Эпидемиология и частота развития многих хронических заболеваний, в том числе ожирения, сахарного диабета и артериальной гипертензии находятся в зависимости от многих факторов, в том числе и от особенностей географических и социально-экономических условий жизни [1,4]. По данным ВОЗ, артериальная гипертензия является одним из наиболее распространенных хронических неспецифических заболеваний человека, на долю которых в целом приходится 30% от всех смертельных исходов [54]. Социальная значимость данной патологии определяется обширным спектром ассоциированных с избыточной массой тела заболеваний, несущих высокий риск ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

**Целью исследования** является проведение систематического поиска научной информации о социально значимых заболеваниях, таких как ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия.

**Стратегия поиска:** Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, ResearchGate, GoogleScholar. Всего было найдено 753 литературных источника, из которых для анализа были отобраны 96. **Критерии включения:** полнотекстные статьи, опубликованные на английском и русском языках, глубина поиска с 1990 года. **Критерии исключения:** дублирование или повтор информации. Публикации в СМИ, источники ранее 1990 года.

**Результаты:** Ожирение и артериальная гипертензия являются одними из самых распространенных среди населения хронических заболеваний. Во всех странах, как среди взрослого, так и среди детского населения среди всех возрастных групп отмечается прогрессирующий рост ожирения. На сегодняшний день более 1,5 миллиарда людей во всем мире страдают АГ, при этом более 150 млн из них проживают в Центральной и Восточной Европе. В масштабных популяционных исследованиях было выявлено, что около 45% больных людей не знали, что они имеют высокие цифры артериального давления, до возникновения осложнений. Сахарный диабет входит в число значимых факторов риска тяжелого и осложненного течения как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний.

**Вывод.** На сегодняшний день нет четких данных по состоянию проблемы ожирения, сахарного диабета и артериальной гипертензии в Республике Казахстан, в связи с чем более детальное изучение данной проблемы является стратегически важной задачей здравоохранения.

**Ключевые слова:** ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, индекс массы тела, метаболический синдром.

## Abstract

## **OBESITY, DIABETES MELLITUS AND ARTERIAL HYPERTENSION - GLOBAL PROBLEMS OF MODERN SOCIETY. REVIEW**

**Alma U. Nurtazina<sup>1</sup>, Gulsym K. Koshpesova<sup>1</sup>, Bakytbek A. Apsalikov<sup>1\*</sup>,**  
**Evgenia V. Korostova<sup>1</sup>, Bayan A. Ainabekova<sup>2</sup>, Yelena A. Rib<sup>2</sup>,**  
**Farida U. Nildibaeva<sup>3</sup>, Dinara N. Sheryazdanova<sup>3</sup>, Victoria F. Parakhina<sup>3</sup>,**  
**Mukhtar B. Kulimbet<sup>4,5</sup>, Ildar R. Fakhradiyev<sup>4</sup>, Akmaral M. Baspakova<sup>6</sup>,**  
**Lazzat M. Zhamaliyeva<sup>6</sup>, Timur Saliev<sup>4</sup>**

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

<sup>2</sup> NCJSC "Astana Medical University", Nur-sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NCJSC "Karaganda Medical University", Karaganda, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>6</sup> West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

**Relevance:** Non-communicable diseases (NCDs) occupy a leading position in the causes of mortality in the world. The most common non-communicable diseases include cardiovascular diseases (CVD), oncological diseases, chronic lung diseases and diabetes mellitus. According to WHO [4], every year more than 15 million people die from NCDs between the ages of 30 and 69. Diabetes mellitus, obesity and arterial hypertension are currently commensurate with the epidemic proportion and are a global medical and social problem of modern society, which prevalence rate is rapidly progressing. According to WHO estimates, by 2025, one in five adults in the world will be obese. The epidemiology and frequency of many chronic diseases, including obesity, diabetes mellitus and hypertension, depend on many factors, including the peculiarities of geographical and socio-economic living conditions [1,4]. According to WHO, arterial hypertension is one of the most common chronic nonspecific human diseases, which account for 30% of all deaths in general [54]. A wide range of overweight-associated diseases that carry a high risk of early disability and premature mortality determines the social significance of this pathology.

**The aim** of the study is to conduct a systematic search for scientific information about socially significant diseases, such as obesity, diabetes mellitus and hypertension.

**Search strategy:** The review of scientific publications was carried out in the databases PubMed, ResearchGate, GoogleScholar. In total, 753 literary sources were found, where 96 of such soursrces were selected for analysis. *Inclusion criteria:* full-text articles published in English and Russian, search depth since 1990. *Exclusion criteria:* duplication or repetition of information. Publications in the media, sources earlier than 1990.

**Results:** Obesity and hypertension are the most common chronic diseases among the population. In all countries, across adults and children, there is a progressive increase in obesity, in all age groups. Nowadays, more than 1.5 billion people worldwide suffer from hypertension, with more than 150 million of them living in Central and Eastern Europe. In large-scale population studies, it was revealed that about 45% of sick people did not know that they had high blood pressure numbers before complications occurred. Diabetes mellitus is the significant risk factors for severe and complicated course of both infectious and non-communicable diseases.

**Conclusion.** According to present knowledge, there are no clear data on the state of the problem of obesity, diabetes mellitus and hypertension in the Republic of Kazakhstan. Therefore there are required more detailed study of this problem, which is a strategically important task of healthcare.

**Keywords:** obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension, body mass index, metabolic syndrome.

### Түйндеңе

## **СЕМІЗДІК, ҚАНТ ДИАБЕТІ ЖӘНЕ АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯ - ҚАЗІРГІ ҚОҒАМНЫҢ ЖАҢАНДЫҚ МӘСЕЛЕЛЕРИ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ**

**Алма У. Нуртазина<sup>1</sup>, Гульсым К. Кошпесова<sup>1</sup>, Бакытбек А. Апсаликов<sup>1\*</sup>,**  
**Евгения В. Коростова<sup>1</sup>, Баян А. Айнабекова<sup>2</sup>, Елена А. Риб<sup>2</sup>,**  
**Фарида У. Нильдибаева<sup>3</sup>, Динара Н. Шеръязданова<sup>3</sup>,**  
**Виктория Ф. Парахина<sup>3</sup>, Мухтар Б. Кулимбет<sup>4,5</sup>, Ильдар Р. Фахрадиев<sup>4</sup>,**  
**Ақмарал М. Баспақова<sup>6</sup>, Ләззат М. Жамалиева<sup>6</sup>, Тимур Салиев<sup>4</sup>**

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

<sup>2</sup> "Астана медицина университеті" КеАҚ, Нұр-Султан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> "Қарағанды медицина университеті" КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>6</sup> Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы.

**Әзектілігі:** жұқпалы емес аурулар (ЖЕА) әлемде өлім себептері бойынша жетекші орын алады. Ең көп таралған жұқпалы емес ауруларға кардиоваскулярық аурулар (КВА), онкологиялық аурулар, өкпенің созылмалы аурулары және қант диабеті жатады. ДДҰ мәліметтері бойынша [4] жыл сайын 30-69 жас аралығында 15 миллионнан астам адам қайтыс болады. Қазіргі уақытта қант диабеті, семіздік және артериялық гипертензия эпидемия деңгейіне сәйкес келеді және таралуы тез дамып келе жатқан қазіргі қофамның жаһандық медициналық-әлеуметтік проблемасы болып табылады. ДДҰ мәліметтері бойынша, 2025 жылға қарай әлемдегі әрбір бесінші ересек адам семіздікке үшшырайды. Эпидемиология және көптеген созылмалы аурулардың, оның ішінде семіздік, қант диабеті және артериялық гипертензияның даму жүйлігі көптеген факторларға, оның ішінде географиялық және әлеуметтік-экономикалық өмір сүру жағдайларының ерекшеліктеріне байланысты [1,4]. ДДҰ деректері бойынша артериялық гипертензия адамның ең көп таралған созылмалы спецификалық емес ауруларының бірі болып табылады, олардың үлесіне жалпы барлық өлім-жітімнің 30% келеді [54]. Бұл патологияның әлеуметтік маңызы erte мүгедектік пен ерте өлім қаупі жоғары артық салмақпен байланысты аурулардың кең спектрімен анықталады.

**Зерттеудің мақсаты-семіздік, қант диабеті және артериялық гипертензия сияқты әлеуметтік маңызды аурулар туралы ғылыми ақпаратты жүйелі түрде іздеу.**

**Іздеу стратегиясы:** ғылыми жарияланымдарды іздеу PubMed, ResearchGate, GoogleScholar дерек қорларында жүргізілді. Барлығы 753 әдеби дереккөз табылды, олардың 96 талдау үшін таңдалды. Қосу критерийлері: ағылшын және орыс тілдерінде жарияланған толық мәтінді мақалалар, іздеу тереңдігі 1990 жылдан бастап. Шығару критерийлері: ақпараттың қайталануы немесе көшірмесі. 1990 жылға дейінгі ақпарат көздері БАҚ-тағы жарияланымдар.

**Нәтижелері:** Семіздік пен артериялық гипертензия-халық арасында жиі кездесетін созылмалы аурулардың бірі. Барлық елдерде, ересектер мен балалар арасында, барлық жас топтары арасында семіздіктің үдемелі өсуі байқалады. Бұғынға таңда бүкіл әлемде 1,5 миллиондан астам адам АГ-мен ауырады, олардың 150 миллионнан астамы орталық және Шығыс Еуропада тұрады. Ауқымды популяциялық зерттеулерде науқастардың шамамен 45%-ы асқынулар пайда болғанға дейін қан қысымының жоғары екенін білмеген анықталды. Қант диабеті жұқпалы және жұқпалы емес аурулардың ауыр және курделі ағымының маңызды факторларының бірі болып табылады.

**Корытынды.** Бұғынға таңда Қазақстан Республикасында семіздік, қант диабеті және артериялық гипертензия проблемаларының жай-күйі бойынша нақты деректер жоқ, осыған байланысты осы проблеманы негұрлым ежегей-тегжейлі зерделеу деңсаулық сақтаудың стратегиялық маңызды міндеті болып табылады.

**Түйінді сөздер:** семіздік, қант диабеті, артериялық гипертензия, деңе салмағының индексі, метаболикалық синдром.

#### Библиографическая ссылка:

Нұртазина А.У., Кошлесова Г.К., Апсаликов Б.А., Коростова Е.В., Айнабекова Б.А., Риб Е.А., Нильдибаева Ф.У., Шеръязданова Д.Н., Парахина В.Ф., Кулімбет М.Б., Фахрадиев И.Р., Баспакова А.М., Жамалиева Л.М., Салиев Т. Ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия глобальные проблемы современного общества. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 149-160. doi 10.34689/SN.2021.23.5.017

Nurtazina A.U., Koshpesova G.K., Apsalikov B.A., Korostova E.V., Ainabekova B.A., Rib Ye.A., Nildibaeva F.U., Sheryazdanova D.N., Parakhina V.F., Kulimbet M.B., Fakhradiyev I.R., Baspakova A.M., Zhamaliyeva L.M., Saliev T. Obesity, diabetes mellitus and arterial hypertension - global problems of modern society. Review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 149-160. doi 10.34689/SN.2021.23.5.017

Нұртазина А.У., Кошлесова Г.К., Апсаликов Б.А., Коростова Е.В., Айнабекова Б.А., Риб Е.А., Нильдибаева Ф.У., Шеръязданова Д.Н., Парахина В.Ф., Кулімбет М.Б., Фахрадиев И.Р., Баспакова А.М., Жамалиева Л.М., Салиев Т. Семіздік, қант диабеті және артериялық гипертензия - қазіргі қофамның жаһандық мәселелері. Әдебиетке шолу // Ғылым және Деңсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 149-160. doi 10.34689/SN.2021.23.5.017

#### Введение

Неинфекционные заболевания (НИЗ) занимают лидирующие позиции по заболеваемости и смертности во всем мире и имеют тенденцию к неуклонному росту, несмотря на значительные расходы национальных бюджетов на борьбу с неинфекциоными заболеваниями. Яркими примерами НИЗ можно назвать такие социально значимые заболевания, как ожирение,

сахарный диабет СД и АГ, имеющих высокую распространенность как в странах с низким, так и с высоким доходом [1,4].

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирением считается «ненормальное или чрезмерное скопление жира, которое может негативно воздействовать на здоровье» [25]. Ожирение в настоящее время соразмерно

масштабам эпидемии и является важнейшей медико-социальной проблемой современного общества [48], распространенность которой прогрессирует [79]. В 2013 г. Американская ассоциация специалистов в области клинической эндокринологии и Американская коллегия эндокринологов предложили новую версию классификации ожирения и признали ожирение хроническим заболеванием со специфическим набором осложнений, дополнив алгоритм диагностики ожирения оценкой фенотипа ожирения и кардиометаболического риска, наряду с этим, сохранив в основе диагностики оценку индекса массы тела (ИМТ), рекомендованную ВОЗ [85].

Ожирение, как хроническое прогрессирующее заболевание, имеет многогранную этиологию со своей патофизиологией и сопутствующими заболеваниями, на развитие которого оказывает влияние множество экологических, генетических и эндокринологических факторов [40]. Согласно данным ряда зарубежных исследователей ожирение относят к многофакторным мультигенным расстройствам, которые имеют непосредственную связь с особенностями психосоциальной и культурной среды [49].

В настоящее время проблема ожирения актуальна не только, как считалось ранее, для стран с высоким уровнем жизни, показатель распространенности заболевания среди детей растет также в странах с низким и средним уровнем доходов, особенно в населенных пунктах городского типа. Более 30 миллионов детей, страдающих от избыточного веса, живут в развивающихся странах и 10 миллионов – в развитых странах [15]. Данные имитационного исследования, проведенного в США, показали, что к 2030 году 55–60% детей будут страдать ожирением [52, 83].

Эпидемиология и частота развития многих хронических заболеваний, в том числе ожирения, находятся в зависимости от расовых и этнических различий, а также от особенностей географических и социально-экономических условий жизни [15]. Данные Калифорнийского опроса о состоянии здоровья в 2011–2012 годах показывают большие этнические различия в распространенности ожирения, а также различия в факторах риска ожирения [10].

Ожирение продолжает оставаться одной из ключевых проблем практического здравоохранения, увеличивающей расходы на оказание медицинской помощи и ухудшающей качество жизни пациентов [25]. ВОЗ характеризует ожирение как проблему пандемии, которая чаще встречается у женщин, чем у мужчин [79]. Ожирение является одной из ведущих причин инвалидности и смертности в мире. Согласно оценкам ВОЗ, к 2025 году каждый пятый взрослый в мире будет страдать ожирением. В динамике с 1980 года показатель ожирения во всем мире увеличился в среднем в два раза. В 2014 году фактически, более 1,9 миллиарда взрослых (39%) в возрастной категории 18 лет и старше имели избыточный вес, из них 600 миллионов (13%) страдали ожирением, число детей в возрасте до пяти лет страдающих избыточным весом или ожирением составило 42 миллиона. В настоящее время около 25-30% населения, проживающего в

экономически развитых странах, имеют ожирение [5]. В Казахстане, по данным ВОЗ, 21% населения Казахстана страдают от ожирения и более половины населения имеют избыточную массу тела [26].

Ожирение является серьезной проблемой общественного здравоохранения из-за ассоциированных с ним показателей заболеваемости и смертности [54].

Социальная значимость данной патологии определяется обширным спектром связанных с избыточной массой тела заболеваний, несущих высокий риск ранней инвалидизации и преждевременной смерти [5].

Ожирение, или так называемый повышенный индекс массы тела, выступает независимым фактором риска для ряда хронических неинфекционных заболеваний, в основном сердечно-сосудистых, являющихся лидирующей причиной смертности среди населения [47, 57, 94]. Данный фактор риска изменяет легочные, эндокринные и иммунологические функции, что неблагоприятно сказывается на здоровье. В группу некоторых осложнений, ассоциированных с ожирением, включают сердечно-сосудистые заболевания, инсулиннезависимый сахарный диабет, обструктивную болезнь легких, нарушения опорно-двигательной системы, остеоартрит и некоторые онкологические заболевания [40]. Доказано, что риск этих неинфекционных заболеваний возрастает по мере увеличения индекса массы тела. Известно также, что ожирение в детском возрасте повышает вероятность ожирения, преждевременной смерти и инвалидности во взрослом возрасте [26].

На сегодняшний день, несмотря на усилия органов здравоохранения всех стран, болезни сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее место по распространенности и являются основной причиной смертности и инвалидизации населения. В мире свыше 9 млн смертей в год обусловлено повышением артериального давления (АД) [7].

По данным профиля диабета в странах, представленного ВОЗ, по состоянию на 2016 год относительный показатель смертности от сахарного диабета составил 1%. Примечательно, что не только манифестирующий СД, но и предиабет, относящийся к группе нарушений углеводного обмена, явились фоном для 2,2 миллионов смертельных случаев от неинфекционных заболеваний по всему миру. По мнению экспертов ВОЗ, реальную картину оценить невозможно, так как практическая, распространенность диабета превышает официальную в 2,5 раза, [55].

Принимая во внимание высокую смертность, значительную заболеваемость и экономический ущерб от ожирения и связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета, данная проблема требует повышенного внимания со стороны медицинского сообщества [40].

**Цель исследования.** Систематический поиск научной информации о социально значимых заболеваниях, таких как ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия.

**Стратегия поиска.** Поиск релевантных научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, ResearchGate), специализированных поисковых систем (GoogleScholar), а также

официальные доклады ВОЗ и статистические сборники. Всего было найдено 753 литературных источника, из которых для анализа были отобраны 96 статьи.

**Критерии включения:** полнотекстные статьи, опубликованные на английском и русском языках, глубина поиска с 1990 года.

**Критерии исключения:** дублирование или повтор информации. Публикации в СМИ, источники ранее 1990 года.

### Результаты и обсуждение

#### Эпидемиология. Ожирение

На современном этапе ожирение является наиболее важной медико-социальной проблемой на мировом уровне, так как данное явление обусловлено достаточно высокой распространенностью ожирения и, соответственно, масштабными затратами на борьбу с ним. Ежегодно, согласно данным ВОЗ, по меньшей мере 2,8 миллиона человек умирает по причине избыточного веса и ожирения [44,76]. Помимо этого, ожирение занимает лидирующие позиции как одно из самых распространенных заболеваний экономически развитых стран: на начало 2000 г. в мире было зафиксировано более 250 млн. больных ожирением, а к 2025 г., по расчетам экспертов ВОЗ, их число превысит 300 млн. человек [11, 35].

Нельзя не отметить тот факт, что в большинстве стран мира к началу XXI века заболеваемость ожирением выросла в среднем в два раза [1,37]. Например, в США показатель избыточной массы тела составляет у более 50% населения, а ожирение имеют более 34 млн. человек. Этим заболеванием страдают 35% женщин и 31% мужчин старше 20 лет, а также 25% детей и подростков [5,56,85,93]. В странах Европы более половины взрослого населения (от 35 до 65 лет) имеют избыточную массу тела или ожирение. Так, в Великобритании 37% мужчин и 24% женщин ИМТ от 25 до 30 кг/м<sup>2</sup>, а у 8% мужчин и 12% женщин индекс превосходит 30 кг/м<sup>2</sup>, чего нельзя не сказать про данную ситуацию в Шотландии, где показатель ожирения еще выше [6,15]. Кроме того, большинство экономически развитых европейских стран, таких как Франция, Италия, Германия и др., приближаются по этому показателю к США. В этих странах в среднем до 30% населения имеют ожирение. Показатель ожирения в индустриально развитых странах, кроме Японии и Китая, имеют около половины населения [15,39]. Исследование J.S. Stern показывает, что если проблема ожирения будет сохраняться в таком же темпе в дальнейшем, то к 2230 году 100% населения США будет иметь ожирение [79].

Практически во всех государствах отмечается рост частоты заболевания. Причем в последние десятилетия распространяющиеся программы обучения населения, ориентирующие жителей на более рациональное питание и более активный образ жизни, не остановили этих тенденций [31,32,66,67].

По данным официальной статистики РФ, показатель распространенности ожирения составляет более 27,1%, а в 2015 году Российская Федерация занимала 19-е место среди всех стран мира по распространенности ожирения, отставая от возглавлявших список Мексики и

США на 8%. Исследование по изучению эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска, проводимое в регионах РФ (ЭССЕ-РФ), показало распространенность различных факторов ожирения по регионам РФ, где принимало участие более 19 тысяч человек. Данное исследование достоверно показало, что около 30% россиян имеют избыточную массу тела, около 10% – стадию ожирения [3,12,13,17,85]. Среди жителей Беларуси избыточный вес выявлен у 39,4%, а ожирение – у 28,6% человек, что оказалось близким к показателям среди населения Украины (48 и 28,5%), Московской (50 и 26%), Рязанской (40 и 31%) областей России и в среднем (38 и 26%) в республиках СНГ [20,23].

В РК, согласно результатам национальных исследований, на 2000-е годы 42% взрослого населения (или 4,36 млн. людей) имели избыточную массу тела (27%) или ожирение (15%). При этом чаще страдали женщины (47%) по сравнению с мужчинами (42%), а также лица русской (47%) и другой (50,5%), чем казахской (34%), национальности [16,25]. Количество тучных людей прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10%.

Исследования, проведенные в 2015 г. Казахской академией питания, показали, что средняя распространенность избыточной массы тела среди взрослого населения страны (от 15 лет и старше) составила 29,7% у женщин и 33,9% у мужчин; ожирения – 25,8 % у женщин и 15,3% у мужчин. Что позволяет сделать вывод о том, что более половины взрослого населения Республики Казахстан (55,5% женщин и 49,2% мужчин) страдают избыточной массой тела или ожирением. Что касается детей, то у каждого седьмого ребенка в возрасте от одного года до 14 лет (14,7% детского населения Казахстана) наблюдается избыточная масса тела (9,2%) или ожирение (5,5%). По данным Национального центра общественного здравоохранения на конец 2020-го года, ожирение наблюдалось у более 20% казахстанцев [18,29].

Таким образом, можно сказать, что в настоящее время ожирение признано эпидемией мирового масштаба. Сегодня, по данным Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (ФАО), ожирением в мире страдают около 2,5 млрд человек. По мнению экспертов ВОЗ, ожирением страдает почти каждый четвертый житель планеты и количество продолжает расти ежегодно, а количество тучных людей прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10% [71].

Избыточный вес и ожирение является результатом формирования чрезмерных жировых отложений, которые наносят вред здоровью. Главной причиной развития и прогрессирования данного явления эксперты ВОЗ выделяют нарушение энергетического баланса между потребляемыми и расходуемыми калориями [49,56]. Иными словами, это связано с потреблением высококалорийной еды, нарушением пищевого поведения, неконтролируемыми размерами порций, нарушениями суточного рациона приема пищи, а также высоким содержанием в пище жиров и сахаров, низким содержанием витаминов, минералов и других

микроэлементов [43,45]. Нельзя не отметить, что есть и другие факторы развития ожирения и избыточной массы тела у людей, например, такие как, сидячий образ жизни и низкая физическая активность, а также роль наследственной предрасположенности [60,91]. Известно также, что проблема ожирения нередко тесно связана с психоэмоциональной неудовлетворенностью человека, нарушением поведенческих реакций и влиянием внешних факторов. Согласно данным ВОЗ, определено более 80-ти факторов внешней среды и образа жизни человека, которые способствуют развитию ожирения. Таким образом, ожирение является мультифакториальным заболеванием, в формировании которого, помимо дисбаланса между потреблением и расходом энергии, участвуют различные нейрогуморальные механизмы и факторы внешней среды [36,38,70,95].

Особую роль в патогенезе развития ожирения играют как гормональные и нейротрансмиттерные нарушения в работе между желудочно-кишечным трактом и головным мозгом, а также кишечная микрофлора, количественные и качественные изменения которой способствуют развитию бактериальной эндотоксемии [95]. Тем самым, перечисленные факторы способствуют различным структурным изменениям непосредственно в самой жировой ткани (гипертрофии и гиперплазии адипоцитов, развитию хронического воспаления) и нарушению секреторной функции. В свою очередь, хроническое воспаление жировой ткани лежит в основе патогенеза инсулинерезистентности [33,65]. Резюмируя выше изложенное, можно сказать, что если энергии, поступающей в организме вместе с потребляемой пищей, больше, чем расходуемой энергии, то такой избыток энергии будет запасаться для дальнейшего синтеза жировых клеток и их депонирования, тем самым увеличивая массу тела. Поэтому причиной избыточного количества жировой ткани является превышение поступления источников энергии над её расходом. При этом не имеет значение какие вещества поступили в избыточном количестве – белки, жиры или углеводы.

Нормальное содержание жировой ткани у здоровых мужчин составляет 15-20%, а у женщин – 25-30% [46]. Несмотря на то, что основным клиническим критерием диагностики ожирения выступает показатель ИМТ, нужно отметить, что повышение данного показателя не всегда будет соответствовать настоящему избыточному весу. То есть, существует проблема дифференцировки избыточного веса, вызванного избытком жировой или мышечной ткани. Вследствие этого, для диагностики ожирения рекомендуется использовать дополнительные лабораторные и инструментальные методы. Помимо ИМТ высокинформативным индикатором ожирения выступает увеличение объема талии. Однако, нужно заметить, что величина ОТ характеризует отложение жира лишь в абдоминальной области. Процентное содержание жировой ткани более 25% у мужчин расценивается как ожирение, а у женщин – 33% [51,61,74,75,77,78].

### **Сахарный диабет**

Увеличение заболеваемости СД 2 типа отражает общую тенденцию по распространенности таких

общеизвестных факторов риска как избыточная масса тела и ожирение [69].

В 2019 году по сообщению Международной диабетической федерации (IDF) в мире было зарегистрировано около 460 миллионов взрослых пациентов с диабетом. Прогнозируемое количество пациентов с диабетом к 2045 вырастет до 700 миллионов, большая часть которых будет иметь СД2 с манифестиацией в средней возрастной группе, являющейся основной трудоспособной частью населения [55].

Мировой тренд распространенности СД согласуется с эпидемиологической ситуацией в РК. С 2005 по 2016 год количество зарегистрированных больных сахарным диабетом увеличилось более чем в два раза: со 110 тысяч пациентов до трехсот тысяч человек по данным национального регистра [58]. По данным статистического сборника «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2019 году», заболеваемость СД регистрируется на уровне 365,8 на 100000 населения (0,3%), ретроспективно сохраняя подобную тенденцию на протяжении ряда лет [14]. Проведенное в 2015 году регистровое национальное исследование NOMAD (n=14948) выявило сахарный диабет у 8,2%, причем ранее диагностированные случаи составили 2,1%, а впервые выявленные в ходе исследования 6,1%. Кроме того, у 38,2% исследуемых обнаружен преддиабет. NOMAD является единственным крупным эпидемиологическим исследованием по изучению распространенности СД в Казахстане [27].

Наиболее значимым состоянием, ассоциированным с сахарным диабетом, является кардиоваскулярная патология. Смертность на фоне сахарного диабета от сердечно-сосудистых заболеваний составляет около трети всех летальных исходов в мире, из которых 7,4 миллиона смертей были связаны с ишемической болезнью сердца и 6,7 миллиона – с инсультом [69].

Несвоевременная диагностика СД опасна развитием макро- и микрососудистых осложнений, увеличивающих общий риск больших негативных кардиоваскулярных событий (внезапная смерть, инфаркт миокарда, инсульт), а также хронической почечной недостаточности, диабетической стопы с развитием гангрены, потери зрения и нейропатии [4].

Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), страдающие СД, имеют более высокий риск тяжелого обострения и смерти. Обострения ХОБЛ регистрируются в 2 раза чаще у пациентов, имеющих СД в сравнении с пациентами без него [42].

СД 2 типа связан с повышенным риском развития злокачественных новообразований, таких как рака толстой кишки, молочной железы в постменопаузе, рака поджелудочной железы, рака печени, рака эндометрия, мочевого пузыря и неходжкинской лимфомы. В целом повышенная смертность от рака связанная с диабетом отражает одновременно и повышенную заболеваемость раком у пациентов с СД, а также снижение выживаемости у данной категории пациентов [80].

В исследовании Ben Q с соавторами представлены убедительные доказательства связи СД с раком

поджелудочной железы вне зависимости от пола. Более того, было показано что сахарный диабет является как ранним проявлением, так и этиологическим фактором рака поджелудочной железы [34].

Повышенный риск развития рака легких наблюдался у пациентов, страдающих СД, особенно у лиц женского пола [62].

Увеличение относительного риска развития рака эндометрия в 1,89 раз у пациентов с СД 2 типа показано в метаанализе, включающем 17 проспективных и 12 ретроспективных исследований [63].

Нарушение углеводного обмена в стадии преддиабета так же имеет неблагоприятное воздействие, определяя риски развития онкологических заболеваний и более высокие риски смерти от всех причин.

Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), гипергликемия натощак ассоциировались с повышенным риском рака (RR 1,15; 95% ДИ 1,06, 1,23). Установлено, что преддиабет ассоциировался с повышенным риском рака желудка, толстой кишки, печени, поджелудочной железы, молочной железы и эндометрия [53].

В систематическом обзоре, проведенном DECODE Study Group (the European Diabetes Epidemiology Group), при суммировании 10 проспективных исследований (количество пациентов составило 22 514 в возрасте от 30 до 89 лет) был установлен более высокий риск смерти от всех причин у пациентов с НТГ по сравнению с контрольной группой без НТГ. Было продемонстрировано, что нарушение постпрандиального уровня глюкозы в крови было более достоверным, чем уровень гликемии натощак, а также повышенный уровень постпрандиальной гликемии был предиктором общей смертности, смертности от кардиоваскулярных заболеваний и ИБС [41].

В многочисленных обзорах о влиянии СД на течение инфекционных заболеваний показана неутешительная статистика. Так в период существующей пандемии COVID-19, по данным мета-анализа, включающем 33 исследования (16003 пациента), СД определил двухкратное увеличение смертности и увеличение числа тяжелого течения коронавирусной инфекции в 2,75 раза. [59].

### Артериальная гипертензия

Современные популяционные исследования, результаты рандомизированных клинических испытаний доказали, что повышение АД является фактором риска развития и прогрессирования как атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний, так и неатеросклеротических (в большей части – хронической сердечной недостаточности) [54,86]. Наличие АГ усугубляет и приводит к быстрому прогрессированию всех форм коронарной болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, развития фибрилляции предсердий, окклюзирующего поражения периферических артерий, прогрессирования хронической болезни почек.

Абсолютная польза от снижения систолического АД является наиболее значимой для сокращения рисков смертности от острых кардиоваскулярных событий.

Гипертензия встречается чаще в пожилом возрасте, ее распространенность у лиц старше 60 лет составляет более 60%.

По данным ВОЗ, АГ является одним из наиболее распространенных хронических неспецифических заболеваний человека, на долю которых в целом приходится 30 % от всех смертельных исходов [54].

На сегодняшний день более 1,5 миллиарда людей во всем мире страдают АГ, при этом более 150 млн из них проживают в Центральной и Восточной Европе [54].

В масштабных популяционных исследованиях было выявлено, что около 45% больных людей не знали, что они имеют высокие цифры артериального давления, до возникновения осложнений. Среди пациентов старшей возрастной группы потребность в начале антагипертензивной терапии по поводу впервые выявленной АГ в 9,3 раза выше, чем в группах более молодого возраста.

Большое количество обсервационных исследований проведено за последние 20 лет в РФ. Некоторые результаты могут быть экстраполированы на популяцию стран Содружества Независимых Государств в связи с общностью стиля жизни, распространенности факторов риска, уровня оказания медицинской помощи, особенно первичного звена [81]. Распространенность АГ в России – одна из самых высоких в Европе. Более высокие показатели – только в некоторых республиках бывшего СССР и странах социалистического лагеря. В Литве распространность АГ в 2002г составила 49,8 % и 39,4 % среди мужчин и женщин 35-64 лет, соответственно, в Германии – 55 % [72,87]. Распространенность АГ в России близка к таковой среди населения Англии 35-64 лет – 42 %, афроамериканцев в США – 41,5 % и несколько выше, чем в Италии и Швейцарии – 38 % [72,87].

С проблемой распространенности АГ тесно сопряжен вопрос об информированности населения по основным вопросам и понятиям регуляции повышенного АД. Так, осведомленность больных АГ о наличии заболевания в среднем по России составляет 81,1 %, выше у женщин – 82,9 % vs 77,9 % у мужчин. В то же время, при обследовании национальной выборки были осведомлены о наличии АГ только 37,1% мужчин и 58,5% женщин. В Литве знают об АГ 61,3% больных мужчин и 67,2 % женщин, в Турции – 40,7% среди больных обоего пола [72]. Информированность населения России превысила таковую даже среди населения США. В программе NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) 68 % лиц с АГ >18 лет знали о наличии заболевания [19,30].

За истекшие годы XXI века РК наблюдается рост сердечно-сосудистых заболеваний в 2,4 раза (с 6775,6 в 2001 г. до 16360,6 на 100 тыс. населения в 2018 г. [9]. При этом следует отметить достоверное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в РК за данный период в 2,9 раза (с 494,6 до 167,3 на 100 тыс. населения соответственно). Заметное снижение смертности от ССЗ началось в 2009 г. – с 416,4 до 67,3 на 100 тыс. населения в 2018 году [9,22]. Одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и ведущих причин смертности населения

продолжает оставаться АГ. Распространенность АГ в Казахстане, по данным различных исследователей, варьируется от 15,2 до 27%, причем отмечается почти одинаковый уровень распространенности АГ в городе и на селе, что сопоставимо с международными данными [24]. И порядка 1,2 млн. наших соотечественников с АГ находятся под динамическим наблюдением врачей.

Так, в РК за 2001-2018 гг. наблюдается рост показателей впервые выявленной АГ среди взрослого населения РК: с 614 (2001 г.) до 1901,5 (2018 г.) на 100 тыс. населения, т.е. увеличилась в 3,1 раза. Однако, смертность от АГ в РК за последние 10 лет также существенно уменьшилась от 157,4 (2009) и 62,3 (2018) на 100 тыс. населения [2].

Благодаря популяционным исследованиям последних 50 лет достоверно известна связь повышения цифр как систолического, так и диастолического АД и сердечно-сосудистой смертности. Эта зависимость становится значимой с уровня АД 115/75 мм рт. ст. – в возрасте 40–69 лет увеличение систолического АД на 20 мм рт. ст. и диастолического АД на 10 мм рт. ст. приводит к двукратному росту смертности по причине инсульта и ишемической болезни сердца [10]. АД в диапазоне 120–139/80–89 мм рт. ст. ассоциировано с заболеваемостью сердечно-сосудистой патологией, ИБС, инсультами и хронической болезнью почек (ХБП), но наибольшая связь отмечается при уровне АД 130–139/80–89 мм рт. ст. по сравнению с оптимальным АД. Риск смертности во всех возрастных группах растет пропорционально повышению АД выше 140/90 мм рт. ст., достигая максимальных значений в возрастной группе 55-70 лет [64,93].

**Вывод.** Таким образом, можно сказать, что ожирение является мультифакториальным заболеванием, в формировании которого, помимо дисбаланса между потреблением и расходом энергии, участвуют различные нейрогуморальные механизмы и факторы внешней среды. В настоящее время ожирение признано эпидемией мирового масштаба. На сегодняшний день нет четких данных по состоянию проблемы ожирения в РК, в связи с чем более детальное изучение данной проблемы является стратегически важной задачей здравоохранения.

Для существенного изменения ситуации с распространенностью и смертностью от АГ важным является понимание многофакторности проблемы: от эффективных методов формирования общественного здоровья, до качественной первичной медицинской помощи, информированности населения о факторах риска, доступности качественных и недорогих антагипертензивных препаратов. Изучение факторов риска болезней системы кровообращения в целом и АГ в частности поможет пониманию масштабности проблемы, привлечет внимание специалистов и населения к проблеме заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Сахарный диабет является значимым фоном для развития других социально-значимых заболеваний как инфекционного, так и неинфекционного характера, являясь неотъемлемой частью сердечно-сосудистого континуума, значительно усугубляя сердечно-

сосудистый риск, что требует поиска действенных превентивных мер.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрение другими издательствами.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках научно-технической программы OR12165486 «Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан».

#### Литература:

- Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания // Тер. архив. 2001. № 8. С. 66–69.
- Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Мусагалиева А.Т. и др. Современная система эпидемиологического мониторинга у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Medicine (Almaty). 2016. №5 (167). Р. 2-8.
- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. 20(5):3007. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007>
- Всемирная Организация Здравоохранения: Профили сахарного диабета в странах. Женева. 2015 г. 144 с.
- Гончарик И.И. Распространенность ожирения среди взрослого населения, проживающего в районах, загрязненных радионуклидами // Здрав. Беларуси. 2017. № 8. С. 4–6.
- Европейская хартия по борьбе с ожирением. Европейская министерская конференция ВОЗ по борьбе с ожирением, Стамбул, Турция 15-17 ноября 2006 г.
- Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики. Кардиология. 2019;59(6):5-11. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.6.2595>
- Ефимов А.С., Карабун П.М., Эпштейн Е.В. Ожирение и сахарный диабет // Киев.: Здоровья, 2013. С. 141-142 с.
- Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организации здравоохранения в 2001-2018 г.г., Стат. сборники. Нур-Султан, 2002-2019 г.г.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):131-42] DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142.
- Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертония и ожирение: случайная ассоциация или причинно-следственная связь // Клин. фармакол. 2000. № 3. С.35-39.
- Крысанова В.С., Журавлева М.В., Дралова О.В., Рогачева О.А., Каменева Т.Р. Проблема ожирения и избыточной массы тела в Российской Федерации и ее

- фармакоэкономическая оценка // Альманах клинической медицины. 2015. С. 36-41.
13. Мельниченко Г.А., Романцева Т.И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. М.: МИА; 2004. С.456-457.
  14. Министерство Здравоохранения Республики Казахстан статистический сборник "Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2019 году". Нур-Султан. 2020. С15.
  15. Мостовая Л.А., Петраш С.П. Ожирение у детей и подростков. Киев.: Здоровья, 2012. С. 160-161.
  16. Общенациональное исследование состояния питания населения (15-80 лет) Республики Казахстан. Казахская академия питания, Программа развития ООН. Алматы: 2001. - 227 с.
  17. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под редакцией Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Медицинское информационное агентство. Москва, 2018. С. 16-21.
  18. Профилактика избыточного масса тела и ожирения (Модуль 2) Тажибаев Ш.С., Балгимбеков Ш.А., Кайнарбаева М.С. Алматы. 2019. С. 32-34.
  19. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. 10(1).
  20. Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему // Ожирение и метаболизм. 2016. Т.13. №1. С. 3-8.
  21. Разина А.О., Руненко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире // Вестник Российской академии медицинских наук. 2016. С.154-159.
  22. Сейсембеков Т.З., Нургалиева Н.К., Жусупова А.С. и др. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность взрослого населения г. Астана // Медицина (Алматы). 2018. №11 (197). С. 28 – 35.
  23. Соболова Н.П. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения // Российский медицинский журнал. 2014. С. 4-13.
  24. Статистический сборник «Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения в 2011-2019 годах». Астана. 2012-2020 г.
  25. Терехин С.П., Ахметова С.В., Молотов-Лучанский В.Б., Проблема неинфекционных алиментарно-зависимых заболеваний в современном мире // Медицина и экология. 2018. №2 (87).
  26. Токтарова Н.Н., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения Казахстана (результаты регистрового национального исследования NOMAD) // Медицина. 2017. № 6(180). С. 43-51.
  27. Шарманов Т.Ш. Питание – важнейший фактор здоровья человека. Алматы: 2010. С. 480-482.
  28. Шарманов Т.Ш., Тажибаев Ш.С., Балгимбеков Ш.А. Руководство по профилактике избыточной массы тела и ожирения. Алматы. 2012. С. 84-85.
  29. Эпидемиологический мониторинг детского ожирения и факторов, его формирующих, в Республике Казахстан. Национальный отчет. 2019-2020 гг. С.220.
  30. Altun B., Arici M., Zoglu G.N., et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003 // J Hypertension 2005; 23: 1817-23.
  31. Ardizzi A., Grugni G., Moro D. et al. Frends in obesity differences by educational level in Spain // J Clin Epidemiol. 2006. Vol. 49, № 3. P. 351–354.
  32. Ashwell M. The health of the nation target for obesity // Int. J. Obes. 2014. Vol.18. P. 837-840.
  33. Bastard J., Maachi M., Lagathu C., et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance // Eur Cytokine Netw. 2017; 17(1):4-12.
  34. Ben Q., Xu M., Ning X., Liu J. et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer. 2011 Sep;47(13):1928-37. doi: 10.1016/j.ejca.2011.03.003. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21458985.
  35. Bessesen D.H., Kushner R. Evaluation & Management of Obesity. Center for Obesity Research and Education // Philadelphia: Hanley&Belfus; 2002. 239-240 p.
  36. Biddle S., García Bengoechea E. et al. Screen Time, Other Sedentary Behaviours, and Obesity Risk in Adults: A Review of Reviews // Curr Obes Rep. 2018;6(2):134-47.
  37. Branca F., Nikogosian H., Lobstein T. The challenge of obesity in the WHO European region and strategies of response: summary. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2007. С. 15.
  38. Bray G.A., Blakburn G.L., Ferguson J.M. et al. Sibutramine produces dose-related weight loss // Obesity Res., 2019;7: P. 189-198.
  39. Contaldo F., Pasanisi F. Obesity epidemics: simple or simplistic answers? // ClinNutr. 2005;24(1):1-4. doi: 10.1016/j.clnu.2004.10.005.
  40. Conway B., Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter // Obes Rev. 2004 Aug; 5(3):145-51.
  41. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med. 2001 Feb 12; 161(3):397-405. doi: 10.1001/archinte.161.3.397.
  42. Diabetes as a risk factor for severe exacerbation and death in patients with COPD: a prospective cohort study Maria T Castañ-Abad, Josep Montserrat-Capdevila, Pere Godoy, Josep R Marsal, Marta Ortega, Miquel Alsedà, Ferran Barbé. Affiliations expand PMID: 31951259 DOI: 10.1093/eurpub/ckz219
  43. Expert panel report: Guidelines (2019) for the management of overweight and obesity in adults // Obesity (Silver Spring). 2019;22 Suppl 2:S41-S410.
  44. Facts on obesity. WHO URL: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/en/index.html> (дата обращения: 2021)
  45. Flores R. Dance for health: improving fitness in African American and Hispanic adolescents // Public Health Rep. 2005;110(2):189-193.
  46. Forbes G.B., Reina J.C. Adult lean body mass decline with age: some longitudinal observations // Metabolism. 2019 19:653-63.
  47. Frühbeck G., Toplak H. et al. Obesity: The Gateway to ill Health — an EASO Position Statement on a Rising

- Public Health, Clinical and Scientific Challenge in Europe // *Obes Facts* 2013; 6(2): 117-120.
48. Garvey W., Garber A.J., Mechanick J.I., Bray G.A. et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease // *Endocr. Pract.* 2014. Vol. 20, N 9. P. 977-989.
  49. Guénard F., Houde A., Bouchard L., et al. Association of LIPA gene polymorphisms with obesity-related metabolic complications among severely obese patients // *Obesity (Silver Spring)*. 2019;20(10):2075-2082
  50. Guénard F., Houde A., Bouchard L. et al. Association of LIPA gene polymorphisms with obesity-related metabolic complications among severely obese patients // *Obesity*. 2012; 20 (10): 2075—82.
  51. Hellmich N. Obesity linked to specific cancers // *USA TODAY*, 2009; 11. 05.
  52. Hemmingsson E. Early Childhood Obesity Risk Factors: Socioeconomic Adversity, Family Dysfunction, Offspring Distress, and Junk Food Self-Medication // *Curr Obes Rep.* 2018 Jun;7(2):204-209.
  53. Huang Y., Cai X., Qiu M. et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014 Nov; 57(11):2261-9. doi: 10.1007/s00125-014-3361-2. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25208757.
  54. Huang Y., Wang S., Cai X., Mai W., Hu Y., Tang H. et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Medicine*. 2013;11(1):177. DOI:10.1186/1741-7015-11-177.
  55. International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas, 9th Edition. 2019. 176 p World Health Organization: Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva. 2016. 55 p.
  56. James WPT. The epidemiology of obesity: the size of the problem // *J Intern Med.* 2008;263(4):336-352. doi: 10.1111/j. 1365-2796.2008.01922x.
  57. Jill J. Obesity and the Heart // *JAMA* 2013; 310(19): 2113.
  58. Konsensus po diagnostike i lecheniyu sakharnogo diabeta, MZSR RK, ROO AVEK, izdaniye 4 [5 Consensus on Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus, MZRD RK, ROO AVEC, edition 4]. Almaty; 2016. P. 64.
  59. Kumar A., Arora A., Sharma P. et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):535-545. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044. Epub 2020 May 6. PMID: 32408118; PMCID: PMC7200339.
  60. Lam D., Garfield A., Marston O., et al. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight // *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;97(1):84-91.
  61. Lean M.E.J., Han T.S., Deurenberg P. Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements // *Am J Clin Nutr.* 2016;63:4-14.
  62. Lee J.Y., Jeon I., Lee J.M., Yoon J.M., Park S.M. Diabetes mellitus as an independent risk factor for lung cancer: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer*. 2013 Jul;49(10):2411-23. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.025.
  63. Liao C., Zhang D., Mungo C., Tompkins D.A., Zeidan A.M. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol Oncol.* 2014 Oct; 135(1):163-71. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.07.095.
  64. Messerli F.H., Rimoldi S.F., Bangalore S. Changing definition of hypertension in guidelines: how innocent a number game? // *European Heart Journal.* 2018;39(24):2241-2. DOI:10.1093/eurheartj/ehx806.
  65. Montanari T., Pošćić N., Colitti M. Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review // *Obes Rev.* 2017;18(5):495-513.
  66. National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children: draft clinical practice guidelines for primary healthcare professionals // Canberra: NHMRC; 2013.
  67. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity. The practical guide: identification, education and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication; 2005.
  68. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19\*2 million participants // *Lancet.* 2016. Vol.387. P.1377-1396.
  69. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4\*4 million participants // *Lancet.* 2016. Vol.387. P. 1513-1530.
  70. Norgan N.G., Jones P.R.M. The effect of standardizing the body mass index for relative sitting height. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2015;19:206-8
  71. Obesity and overweight. Report of a WHO. 2021. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
  72. Ong K.L., Cheung B.M., Man Y.B., et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among United States Adults 1999-2004//*Hypertension* 2007. 49:69-75.
  73. Ong K.L., Cheung B.M., Man Y.B., et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among United States Adults 1999-2004. *Hypertension* 2007; 49: 69-75.
  74. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 2015 (Technical Report Series, No. 854):329.
  75. Pouliot M.C., Després J.P., Lemieux S., et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women // *Am J Cardiol.* 2004;73:460-8.
  76. Preventing and Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO Technical Report Series; 2007. 894-895 p.
  77. Rolland-Cachera M.F., Cole T.J., Sempé M., et al. Body mass index variations – centiles from birth to 87 years // *Eur J Clin Nutr.* 2001;45:13-21.
  78. Ross R., Léger L., Morris D., et al. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables // *J Appl Physiol.* 2012 ;72:787-95.

79. Stern M. Epidemiology of obesity and its link to heart disease // *Metabolism*. – 2010. Vol. 44, № 9. P. 1–3.
80. The Diabetes-Cancer Link Karen K. Collins, M.S., RDN, CDN *Diabetes Spectrum* 2014 Nov; 27(4): 276-280. <https://doi.org/10.2337/diaspect.27.4.276>
81. Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimal in hypertensive patients // *Blood Pressure* 2001; 10: 62-73.
82. Wang L., Southerland J., Wang K., Bailey B.A., Alamian A., Stevens M.A., Wang Y. Ethnic Differences in Risk Factors for Obesity among Adults in California, the United States // *J Obes*. 2017;2017:2427483.
83. Ward Z.J., Long M.W., Resch S.C. et al. Simulation of growth trajectories of childhood obesity into adulthood // *N Engl J Med*. 2017;377(22):2145.
84. WHO 2021. Noncommunicable diseases. Key facts. (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>, accessed 2 October 2021).
85. WHO Obesity and Overweight. Geneva. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru)
86. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
87. Wolf-Maier K., Cooper R., Banegas J., et al. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in European Countries, Canada, and the United States // *JAMA* 2003; 289: 2363-9.
88. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO. 2020.
89. World Health Organization: Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva. 2016. 55p.
90. World Health Organization: Global report on diabetes. – Geneva. – 2016. – 88p.
91. Yeo G., Heisler L. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics // *Nat Neurosci*. 2017;15(10):1343-9
92. Zhang Y., Wang S. Differences in development and the prevalence of obesity among children and adolescents in different socioeconomic status districts in Shandong, China // *Ann Hum Biol*. 2012;39(4):290-296.
93. Zhao G., Ford E.S., Li C., et al. Waist circumference, abdominal obesity, and depression among overweight and obese U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 // *BMC Psychiatry*. 2011; 11(1): 130. doi: 10.1186/1471-244X-11-130.
94. Zheng W., McLerran D., Rolland B., et al. Association between body-massindex and risk of death in more than 1 million Asians // *N Engl J Med* 2011; 364: 719-29.
95. Zhi C., Huang J., Wang J., et al. Connection between gut microbiome and the development of obesity // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019. C.1987-1998.
96. Zhou B., Bentham J., Di Cesare M., et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants // *The Lancet*. 2017; 389(10064):37-55. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.

**References [1-29]:**

- Ametov A.S., Demidova T.Yu., Tselikovskaya A.L. Ozhirenie i serdechno-sosudistye zabolevaniya [Obesity and cardiovascular disease] *Ter. arkhiv* [Ter. Archive]. 2001. № 8. pp. 66-69. [in Russian]
- Berkinbaev S.F., Dzhunusbekova G.A., Musagalieva A.T., et al. Sovremennaya sistema epidemiologicheskogo monitoringa u bol'nykh serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [Modern system of epidemiological monitoring in patients with cardiovascular diseases]. *Meditina* [Medicine]. 2016. No. 5 (167). pp. 2-8. [in Russian]
- Boitsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., et al. Issledovanie ESSE-RF (Epidemiologiya serdechno-sosudistikh zabolevanii i ikh faktorov riska v regionakh Rossiiskoi Federatsii). Desyat' let sputya. [ESSE-RF study (Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the regions of the Russian Federation). Ten years later] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2021. 20(5):3007. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007>. [in Russian]
- Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya: Stranovyye profili sakharinogo diabeta. [World Health Organization: Country profiles of diabetes mellitus]. - Geneva. - 2015 - 144 p. [in Russian]
- Goncharik I.I. Rasprostranennost' ozhireniya среди взрослого населения, проживающего в районах, загрязненных радионуклидами [The prevalence of obesity among the adult population living in areas contaminated with radionuclides]. *Zdrav. Belarusi* [Health Belarus]. 2017. № 8. pp. 4–6. [in Russian]
- Evropeiskaya khartiya po bor'be s ozhireniem. Evropeiskaya ministerskaya konferentsiya VOZ po bor'be s ozhireniem [European Charter against Obesity. WHO European Ministerial Conference on Counteracting Obesity]. Stambul, Turtsiya [Istanbul, Turkey]. 15-17 noyabrya 2006 g. [in Russian]
- Erina A.M., Rotar' O.P., Solntsev V.N., et al. Epidemiologiya arterial'noi gipertenzii v Rossiiskoi Federatsii – vazhnost' vybora kriteriev diagnostiki [Epidemiology of arterial hypertension in the Russian Federation - the importance of choosing diagnostic criteria] *Kardiologiya* [Cardiology]. 2019; 59(6):5-11. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.6.2595> [in Russian]
- Efimov A.S., Karabun P.M., Epshtein E.V. Ozhirenie i sakharinii diabet [Obesity and diabetes mellitus]. [Kiev. Health]. 2013. S. 141-142. [in Russian]
- Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2001-2018 g.g», Stat. Sborniki [The health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of the health care organization in 2001-2018, Stat. Collections] Nur-Sultan, Astana za 2002-2019 g.g [Nur-Sultan, Astana for 2002-2019]. [in Russian]
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Memorandum ekspertov Rossiiskogo kardiologicheskogo obshchestva po rekomendatsiyam Evropeiskogo obshchestva kardiologov Evropeiskogo obshchestva po arterial'noi gipertenzii po lecheniyu arterial'noi gipertenzii 2018 g. [Memorandum of Experts of the Russian Society of Cardiology on the Recommendations of the European Society of Cardiology

- European Society for Arterial Hypertension for the Treatment of Arterial Hypertension]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2018; 23(12):131-42. DOI:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142 [in Russian]
11. Kobalava Zh.D. Arterial'naya gipertoniya i ozhirenie: sluchainaya assotsiatsiya ili prichinnosledstvennaya svyaz' [Arterial hypertension and obesity: accidental association or causal relationship]. *Klin. farmakol* [Klin. Pharmacol]. 2000. №3. pp. 35-39. [in Russian]
  12. Krysanova V.S., Zhuravleva M.V., Dralova O.V., Rogacheva O.A., Kameneva T.R. Problema ozhireniya izbytochnoi massy tela v Rossiiskoi Federatsii i ee farmakoekonomicheskaya otsenka [The problem of obesity and overweight in the Russian Federation and its pharmacoeconomic assessment]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2015. S. 36-41. [in Russian]
  13. Mel'nichenko G.A., Romantseva T.I. *Ozhirenie: epidemiologiya, klassifikatsiya, patogenez, klinicheskaya simptomatika i diagnostika* [Obesity: epidemiology, classification, pathogenesis, clinical symptoms and diagnosis]. M.: MIA 2004. S. 456-457. [in Russian]
  14. Ministerstvo Zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan statisticheskiy sbornik «Zdorov'ye naseleniya Respubliki Kazakhstan» [Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan Statistical collection "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations in 2019"] Nur-Sultan 2020. [in Russian]
  15. Mostovaya L.A., Petrush S.P. *Ozhirenie u detei i podrostkov* [Obesity in children and adolescents]: Zdorov'ya [Kiev: Health]. 2012. pp. 160-161. [in Russian]
  16. *Obshchenatsional'noe issledovanie sostoyaniya pitaniya naseleniya (15-80 let)* Respubliki Kazakhstan. Kazakhskaya akademiya pitaniya, Programma razvitiya OON [National study of the nutritional status of the population (15-80 years old) of the Republic of Kazakhstan. Kazakh Academy of Nutrition. United Nations Development Program]. - Almaty. 2001. 227 p. [in Russian]
  17. Ozhirenie: etiologiya, patogenet, klinicheskie aspekty [Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects] Pod redaktsiei Dedova I.I., Mel'nichenko G.A., Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Edited by I.I. Dedova, G.A. Melnichenko Moscow, Medical Information Agency]. 2018. pp. 16-21. [in Russian]
  18. *Profilaktika izbytochnogo massa tela i ozhireniya (Modul' 2)* [Prevention of overweight and obesity (Module 2)] Tazhibaev Sh.S., Balgimbekov Sh.A., Kainarbaeva M.S. Almaty. 2019. pp. 32-34. [in Russian]
  19. Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E., et al. Epidemiologiya arterial'noi gipertonii v Rossii. Rezul'taty federal'nogo monitoringa 2003-2010 gg. [Epidemiology of arterial hypertension in Russia. Results of federal monitoring 2003-2010] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2011; 10(1). [in Russian]
  20. Razina A. O., Achkasov E. E., Runenko S. D. Ozhirenie: sovremennyi vzglyad na problemu [Obesity: a modern view of the problem] *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and metabolism]. 2016. №1. pp. 3-8. [in Russian]
  21. Razina A. O., Runenko S. D., Achkasov E. E. Problema ozhireniya: sovremennye tendentsii v Rossii i v mire [Obesity problem: current trends in Russia and in the world] *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2016. pp. 154-159. [in Russian]
  22. Seisembekov T.Z., Nurgaleeva N.K., Zhusupova A.S. et al. Serdechno-sosudistaya zabolеваemos' i smertnost' vzroslogo naseleniya g. Astana [Cardiovascular morbidity and mortality of the adult population in Astana] *Meditsina* [Medicine]. 2018. №11(197). pp. 28-35. [in Russian]
  23. Soboleva N.P. Bioimpedansnyi skrining naseleniya Rossii v tsentrakh zdorov'ya: rasprostranennost' izbytochnoi massy tela i ozhireniya [Bioimpedance screening of the Russian population in health centers: the prevalence of overweight and obesity] *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2014. [in Russian]
  24. *Statisticheskii sbornik «Zdorov'ye naseleniya RK i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2011-2019 godakh»* [Statistical collection "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2011-2019]. Astana: 2012-2020. [in Russian]
  25. Terekhin S.P., Akhmetova S.V., Molotov-Luchanskii V.B. et al. Problema neinfektsionnykh alimentarno-zavisimykh zabolovanii v sovremennom mire [The problem of non-infectious alimentary-dependent diseases in the modern world]. *Meditina i ekologiya* [Medicine and ecology]. 2018. №2 (87). [in Russian]
  26. Toktarova N.N., Bazarbekova R.B., Dosanova A.K. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa sredi vzroslogo naseleniya Kazakhstana (rezul'taty registrovogo natsional'nogo issledovaniya NOMAD) [Prevalence of type 2 diabetes mellitus among the adult population of Kazakhstan (results of the registered national study NOMAD)]. *Meditina* [Medicine]. 2017. No.6 (180). pp. 43-51 [in Russian]
  27. Sharmanov T.Sh. *Pitanie – vazhneishii faktor zdorov'ya cheloveka* [Nutrition is the most important factor in human health]. Almaty. 2010. pp. 480-482. [in Russian]
  28. Sharmanov T.Sh., Tazhibaev Sh.S., Balgimbekov Sh.A. *Rukovodstvo po profilaktike izbytochnoi massy tela i ozhireniya* [Guidelines for the prevention of overweight and obesity]. 2012. pp. 84-85. [in Russian]
  29. *Epidemiologicheskiy monitoring detskogo ozhireniya i faktorov, yego formiruyushchikh, v Respublike Kazakhstan*. [Epidemiological monitoring of childhood obesity and factors that form it in the Republic of Kazakhstan] Natsional'nyy otchet [National report]. 2019-2020 [in Russian]

#### Контактная информация:

**Апсаликов Бакытбек А.** - Кафедра семейной медицины НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

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

**Почта:** bakytbek.apsalikov@nao-mus.kz

**Моб. телефон:** 87052252524

Получена: 24 июля 2021 / Принята: 02 сентября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/S.H.2021.23.5.017

УДК 61.616.1.3

## **ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ДЕМЕНЦИЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН**

**Жибек А. Жолдасова<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6041-2715>**

<sup>1</sup> ТОО «Universal Brain Center»;

<sup>2</sup> Общественный фонд болезни Альцгеймера «Көп жаса»,  
г. Алматы, Республика Казахстан

### **Резюме**

**Актуальность.** Статья содержит аналитические данные и теоретические расчеты о распространенности в Казахстане деменций, по разным факторам возникновения, на основе полученной статистики от МЗ РК. Проведен сравнительный анализ распространенности деменций в Казахстане и в мире. На сегодня количество пациентов в стране составляет около 10 000 человек, что в 14 раз меньше предварительного расчетного количества, антидементную терапию получают лишь 10% зарегистрированных больных. Проблема деменций является гораздо более широкой, но на данный момент геронтологическая служба страны игнорирует данную проблему. Указаны основные понятия и термины для диагностики, наблюдения и лечения деменций. Дано различие понятий «деменция» и «болезнь Альцгеймера». Перечислены основные законодательные акты, на основе которых можно диагностировать деменции и болезнь Альцгеймера с указанием лекарственного обеспечения, льгот. Предлагается дальнейшее изменение законодательства для улучшения выявления когнитивного снижения.

**Цель:** теоретическое прогнозирование деменций и демонстрация актуальности темы когнитивного снижения медицинскому сообществу Республики Казахстан, анализ литературных источников по распространенности и факторам риска деменций.

**Стратегия поиска:** Поиск источников проводили в следующих базах: Reports & resources of Alzheimer's Disease International , Nature Portfolio Collections, EClinicalMedicine, The Lancet Public Health, CyberLeninka, PubMed, Medscape и имеющаяся печатная литература. Глубина поиска составила 10 лет: с 2011 по 2021 годы. Критериями включения являлись: мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском и русском языках, популяционные когортные исследования по теме деменций. Исключались публикации низкого методологического качества, повторяющиеся публикации, клинические случаи. Поиск осуществлялся ручным способом по ключевым словам: деменция, болезнь Альцгеймера. Всего проанализировано 115 публикаций, из них 74 включены в данную работу.

Работа инициативная, выполнена с целью привлечения внимания медицинской общественности к проблеме деменций.

**Результаты:** Обзор литературы показал, что за последние десятилетия распространенность деменций растет и к 2050 году составит 132 млн человек по всему миру. Прогнозируемая распространенность деменций в Казахстане может оказаться около 150 000 человек.

**Выводы:** распространность деменций в Казахстане является актуальной и требующей дальнейшего выявления пациентов, изучения проблемы, создания эффективной законодательной базы и социальной защиты.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, деменция, когнитивное снижение, антидементная терапия.

### **Abstract**

## **THEORETICAL PREDICTION OF THE PREVALENCE OF DEMENTIA IN REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

**Zhibek A. Zholdassova<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6041-2715>**

<sup>1</sup> LLP "Universal Brain Center";

<sup>2</sup> Public Foundation for Alzheimer's Disease "Kop Zhasa",  
Almaty c., Republic of Kazakhstan

**Relevance:** The article contains analytical data and theoretical calculations on the prevalence of dementia in Kazakhstan by various factors of occurrence, based on statistics obtained from the Kazakhstans Ministry of Health. A comparative analysis of the prevalence of dementia in Kazakhstan and in the world has been carried out. At present, the number of patients in the country is about 10,000, which is 14 times less than the preliminary estimated number; only 10% of registered patients receive antidementive therapy. The problem of dementia is much broader, but at the moment the country's gerontological service ignores this problem. The basic concepts and terms for the diagnosis, monitoring and treatment of dementia are indicated. The difference between the concepts of "dementia" and "Alzheimer's disease" is given. The main legislative acts are listed, but on the basis of which it is possible to diagnose dementia and Alzheimer's disease with an indication of drug provision, benefits. Further legislative changes are proposed to improve the detection of cognitive decline.

**Objective:** to demonstrate the relevance of the topic of cognitive decline to the medical community, review the literature on the prevalence and risk factors of dementia.

**Search strategy:** The search for sources was carried out in the following databases: Reports & resources of Alzheimer's Disease International , Nature Portfolio Collections, EClinicalMedicine, The Lancet Public Health, CyberLeninka, PubMed, Medscape and available printed literature. The search depth was 10 years: from 2011 to 2021. Inclusion criteria were: meta-analyzes and systematic reviews; articles in English and Russian. Excluded were publications on the clinical cases, publications of low methodological quality, recurring publications. The search was carried out manually using the keywords: dementia, Alzheimer's disease. A total of 115 publications were analyzed, of which 74 are included in this work.

The work is proactive in order to attract the attention of the medical community to the problem of dementia.

**Results:** A literature review showed that the prevalence of dementia has increased over the past decades and will reach 132 million people worldwide by 2050. The projected prevalence of dementia in Kazakhstan could be around 150,000.

**Conclusions:** the prevalence of dementia in Kazakhstan is urgent and requires further identification of patients, study of the problem, creation of an effective legislative framework and social protection.

**Key words:** Alzheimer's disease, Dementia, cognitive decline, antidementely therapy.

### Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ДЕМЕНЦИЯНЫҢ ТАРАЛУЫ ТУРАЛЫ ТЕОРИЯЛЫҚ БОЛЖАМЫ

**Жибек А. Жолдасова<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6041-2715>**

<sup>1</sup> «Universal Brain Center» ЖШС;

<sup>2</sup> «Кеп Жаса» Альцгеймер ауруы қоғамдық қоры.

Алматы қ., Қазақстан Республикасы

**Әзектілігі:** Мақалада ҚР Денсаулық сақтау министрлігінен алынған статистикалық мәліметтерге сүйене отырып, әр түрлі пайда болу факторлары бойынша Қазақстанда деменцияның таралуы туралы аналитикалық мәліметтер мен теориялық есептеулер көлтірлген. Қазақстанда және әлемде деменцияның таралуына салыстырмалы талдау жасалды. Қазіргі кезде елдегі науқастардың саны шамамен 10 000 құрайды, бұл алдын-ала есептелген саннын 14 есе аз; тіркелген науқастардың тек 10% антидементік терапия алады. Деменция мәселесі әлдекайда көн, бірақ қазіргі уақытта елдің геронтологиялық қызметі бұл мәселені елемейді. Деменцияны диагностикалау, бақылау және емдеудің негізгі түсініктеп мен терминдері көрсетілген. «Деменция» мен «Альцгеймер ауруы» ұғымдарының айырмашылығы көлтірлген. Негізгі заңнамалық актілер көлтірлген, бірақ олардың негізінде есірткімен қамтамасыз ету, женілдіктер көрсетілген деменция мен Альцгеймер ауруы анықталуы мүмкін. Когнитивті төмендеуі анықтауды жақсарту үшін бұдан әрі заңнамалық өзгерістер ұсынылады.

**Мақсаты:** когнитивті төмендеуі тақырыбының медициналық қауымдастыққа сәйкестігін көрсету, деменцияның таралуы мен қауіп факторлары туралы әдебиеттерді талдау.

**Іздеу стратегиясы:** дереккөздерді іздеу келесі мәліметтер базаларында жүргізілді: Reports & resources of Alzheimer's Disease International , Nature Portfolio Collections, EClinicalMedicine, The Lancet Public Health, CyberLeninka, PubMed, Medscape және қолда бар баспа әдебиеті. Издеу төрөндіри 10 жылды құрады: 2011 жылдан 2021 жылға дейін. Қосу критерийлері: мета-анализдер және жүйелік шолупар; ағылшын және орыс тілдердегі мақалалар. Клиникалық жағдайлар, әдістемелік сапасы төмен басылымдар мақалалар алынып тасталды. Издеу кілтті сөздерді қолдану арқылы қолмен жүргізілді: деменция, Альцгеймер ауруы. Барлығы 115 басылым талданды, оның 74-үі осы жұмысқа енгізілген.

Медициналық қоғамдастықтың назарын деменция проблемасына аудару үшін жұмыс белсенді.

**Нәтижелер:** Әдеби шолу деменцияның таралуы соңғы онжылдықта өскенін және 2050 жылға қарай әлем бойынша 132 миллион адамға жететіндігін көрсетті. Қазақстанда деменцияның болжамды таралуы 150 000 шамасында болуы мүмкін.

**Қорытынды:** Қазақстанда деменцияның таралуы өзекті болып табылады және науқастарды одан әрі анықтауды, мәселені зерттеуді, тиімді заңнамалық база құруды және әлеуметтік қорғауды қажет етеді.

**Түйінді сөздер:** Альцгеймер ауруы, деменция, когнитивті төмендеуі, антидементтік терапиясы.

### Библиографическая ссылка:

Жолдасова Ж.А. Теоретическое прогнозирование распространенности деменций в Республике Казахстан // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 161-173. doi 10.34689/SN.2021.23.5.017

Zholdassova Zh.A. Theoretical prediction of the prevalence of dementia in Republic of Kazakhstan // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 161-173. doi 10.34689/SN.2021.23.5.017

Жолдасова Ж.А. Қазақстан Республикасында деменцияның таралуы туралы теориялық болжамы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 161-173. doi 10.34689/SN.2021.23.5.017

**Введение**

В 2012 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международная организация по проблемам болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease International - ADI) объявила «деменцию» приоритетом №1 общественного здравоохранения [39]. Кроме этого Организация Объединенных Наций совместно с ВОЗ объявили период с 2020 года по 2030 год «Декадой здорового старения», в котором подчеркивается значение деменций в старшем возрасте и описаны критерии здоровой старости без когнитивного снижения [37]. Саммит «большой восьмерки» G8 от 11 декабря 2013 года поднял тему деменции, назвав ее «великим убийцей» и предложил выделять больше средств на изучение деменций, к 2025 году найти эффективное лекарство. На этом саммите обсудили стратегию борьбы с деменциями, премьер-министр Великобритании Дэвид Кэмерон предложил отметить этот день, как «день, когда начался глобальный отпор», «неважно, в Лондоне вы или Лос-Анджелесе, в сельской Индии или в городах Японии - слабоумие крадет жизни, разрушает семьи, разбивает сердца, и именно поэтому все мы здесь так решительно настроены победить» [37]. По данным ВОЗ 2019 года болезнь Альцгеймера и деменции находятся на 7 месте в десятке основных

причин смертности в мире [45] и являются самыми дорогими заболеваниями во всем мире [39,68].

На сайте ADI [54] в 2020 году была опубликована карта мира с указанием 100 стран, которые являются членами этой организации и выявляют деменцию (темным цветом), рисунок №1. Республика Казахстан не входит в число стран-членов ADI и не диагностирует болезнь Альцгеймера и другие виды деменций (светлый цвет). На сегодня в мире каждые 3 секунды выявляется новый случай деменции. Общее число больных составляет около 50 миллионов, ежегодно выявляется новых 10 миллионов случаев [64]. К 2050 году ожидается около 131,5 млн людей с деменцией, то есть количество людей с деменциями может удваиваться каждые 20 лет [64]. По прогнозам ВОЗ и Всемирного банка, к 2030 г. во всем мире появится необходимость в создании 40 миллионов новых рабочих мест в здравоохранении и социальном обеспечении для обслуживания пациентов с деменцией. А также, потребуется до 18 миллионов работников здравоохранения, особенно в местах с ограниченными ресурсами, для обеспечения широкого и эффективного охвата населения обширным спектром необходимых медико-санитарных услуг [19].



**Темный цвет – страны, имеющие членство в ADI,  
Светлый цвет – страны, не имеющие членства в ADI.**

**Рисунок 1. 100 стран мира, имеющих членство в Международной организации по проблемам болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease International - ADI) в 2020 году.**  
(Figure 1. 100 countries of the world with membership in the International Organization on Alzheimer's Disease International (ADI) in 2020).

**Цель:** теоретическое прогнозирование деменций и демонстрация актуальности темы когнитивного снижения медицинскому сообществу Республики Казахстан, анализ литературных источников по распространенности и факторам риска деменций.

**Стратегия поиска:** Поиск источников осуществлялся ручным способом по ключевым словам: деменция, болезнь Альцгеймера; в следующих базах: Reports & resources of Alzheimer's Disease International , Nature Portfolio Collections, EClinicalMedicine, The Lancet

Public Health, CyberLeninka, PubMed, Medscape, а так же имеющиеся печатные издания. Глубина поиска составила 10 лет: с 2011 по 2021 годы. Критериями включения являлись: мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском и русском языках, популяционные когортные исследования, то есть публикации, отражающие распространенность деменций. Исключались публикации низкого методологического качества, клинические случаи, повторяющиеся публикации. Всего проанализировано 115 публикаций, из них 74 включены в данную работу.

## Результаты

### Пожилое население, как основная группа риска для возникновения деменций.

Распространенность деменций среди всего населения в Европе составляет 10,5 миллионов человек [64], среди женщин показатели выше [59]. Поэтому европейские специалисты рассматривают вопрос первичной профилактики деменций [60]. Население Казахстана неуклонно растет, и в 2019 году численность достигла 18,6 миллионов человек [21]. За период с 2015 года по 2019 год количество людей старше 65 лет увеличилось практически вдвое, с 6,8% в 2015 году до 11% в 2019. Согласно международным стандартам Республика Казахстан вошла в число стран со стареющим населением, когда численность пожилого населения достигла порогового значения в 7% [71]. Как прогнозирует ООН, численность мирового населения к 2050 году вырастет до 9,7 млрд. человек, в том числе население Казахстана составит около 24 миллионов человек. Количество людей старшего возраста от 65 лет и выше в мире увеличится с 9,3% в 2020 году до 10,4% в 2025 году и 15,9% в 2050 году. Рост количества пожилых людей ожидается и в Казахстане – с 7,9% в 2020 году, до 9,3% в 2025 году и 14,1% в 2050 году [71].

Деменция – это широкое понятие, которое включает в себя прогрессирующее когнитивное снижение, изменение поведения, эмоциональной сферы, появление трудностей в повседневной жизни. Основным фактором риска для развития деменций является возраст. Так в возрасте 85 лет деменция встречается практически у половины пожилых людей. [35]. Деменция не является признаком старения мозга, старость не является заболеванием и с возрастом лишь замедляется скорость психических процессов, появляются трудности с вниманием, но вербальная память улучшается за счет расширения опыта и лексикона [32].

Причины деменций разнообразны. Согласно Всемирному отчету 2014 года [63], основной причиной деменций является болезнь Альцгеймера, которая составляет 50-75% случаев, 20-30% деменций имеют цереброваскулярное происхождение, 5-10% приходится на лобно-височную дегенерацию, менее 5% составляют деменции с тельцами Леви. Остальные виды деменций имеют гораздо меньшее распространение, например: нормотензивная гидроцефалия или синдром Хакима-Адамса, деменция при сифилисе, деменция при эпилепсии и при других поражениях головного мозга. Всего заболеваний, приводящих к развитию деменции известно около 100 нозологий [2]. В большинстве

случаев болезнь Альцгеймера развивается у людей от 65 лет и старше. Но, примерно, в каждом 10 случае заболевание появляется у людей младше 65 лет [65].

Ведущее место в глобальном бремени болезней занимают неинфекционные неврологическое заболевания, возглавляют их инсульты и болезнь Альцгеймера с деменциями [58]. Журнал Lancet последние годы регулярно публикует отчет о факторах риска деменций. Последний отчет 2020 года описывает доказательную базу в отношении 45% модифицируемых (обратимых) факторов риска, причем в 2017 году подобный отчет демонстрировал 35% [40]. В число этих факторов риска входят низкий уровень образования 8%, курение 5%, снижение слуха 9%, гипертензия 2%, ожирение 1%, депрессия 4%, малоподвижный образ жизни 3%, социальная изоляция 2%, диабет 1%.

В ведении пожилых пациентов с артериальной гипертонией есть свои особенности: например, агрессивное снижение давления уже не имеет пользы в отношении профилактики инсультов, и даже наоборот, повышает риск падений и нарастания симптомов ишемии головного мозга [50]. Другой фактор риска «снижение слуха» приводит к нарастающей сенсорной депривации, что так же снижает когнитивные функции [25,44,70], поэтому важно вовремя проводить протезирование слуха. Физическая активность, правильное питание, когнитивные тренировки способствуют предупреждению развития деменции, что доказано в крупном рандомизированном исследовании FINGER [57]. Метаболический синдром значительно влияет на активность головного мозга, снижая когнитивные функции, повышая риск развития цереброваскулярных заболеваний [4]. Сахарный диабет повышает риск деменций за счет нарастающей ангиопатии [46].

Многофакторность деменций отражается в разных исследованиях и используется для создания алгоритмов самодиагностики, когда пациент может самостоятельно ответить на вопросы и вычислить свой балл риска развития когнитивного снижения [26]. Изменяя модифицируемые факторы риска можно увеличить продолжительность ментального здоровья в отношении деменций [29]. Так, например, в опубликованном в 2019 году Берлинском манифесте продекларировано следующее: «Среди неврологических расстройств преобладают инсульт (42%) и деменция (10%). Инсульт и деменция связаны друг с другом и имеют одни и те же, в значительной степени изменяемые, факторы риска и защиты. В принципе, 90% инсультов и 35% деменций можно предотвратить» [47].

## Распространенность деменций

Когнитивные функции помогают осваивать окружающий мир, участвуют в решении ежедневных задач во всех сферах жизни. К ним относятся память, мышление, внимание, речь, праксис, гноэзис, исполнительские функции, принятие решений. Когнитивным снижением считается нарушение не менее чем в двух когнитивных сферах [6]. Считается, что дементирующий процесс длится годами и в

течение 15-20 лет может протекать бессимптомно [24]. Так при болезни Альцгеймера, а это наиболее частая причина деменций, патологический бета-амилоид начинает накапливаться в межнейрональном пространстве задолго до появления первых клинических симптомов. Первые симптомы появляются в виде умеренного когнитивного расстройства (УКР), что является обратимым преддементным состоянием. Но при наличии УКР в течение года болезнь прогрессирует до уровня деменции у 10-15% пациентов, а в течение 5 лет у 50-70% пациентов [15]. Причем субъективные жалобы пациента на когнитивное снижение коррелируют с анализом ликвора на определение бета-амилоида [72], при этом когнитивные жалобы не связаны с установленным неврологическим диагнозом или интоксикацией [51]. Мета-анализ когнитивного снижения в 2014 году показал, что пациенты с наличием субъективных жалоб без объективного подтверждения имеют больший риск развития деменции [56]. Для выявления УКР более всего подходят MMSE и MoCA тест) - лучшая альтернатива для легких когнитивных нарушений, а такие тесты как Mini-Cog и ACE-R - лучшие альтернативные скрининговые тесты на деменцию [69].

Самый высокий уровень выявления деменций отмечается в Европе, где Европейская комиссия несколько раз финансировала эпидемиологические исследования. Проведенный в 2018 году систематический обзор и метаанализ показал, что в Европе количество случаев деменции увеличится с 7,7 миллиона в 2001 году до 15,9 миллиона в 2040 году и данные по европейским странам продолжают регулярно обновляться, что происходит благодаря введению электронных медицинских карт [27,62]. В пересчете на пожилое население, уровень деменций по разным странам Европы среди людей от 65 лет и старше растет с возрастом и выше у женщин. Усредненный показатель распространенности деменций составил 7,1% среди людей старше 65 лет, с повышением возраста показатель распространенности становится вариабельным. Распространенность среди людей  $\geq 75$  лет от 54% до 93% [27]. Американские ученые доказали, что для деменций раса не специфична [53].

Учитывая, что пожилое население в Казахстане на 2019 года составило 11%, как было указано выше, а это почти 2 миллиона человек, население страны считается стареющим. Таким образом, экстраполируя распространенность в Европе на Казахстан, возможно, число пожилых людей с деменциями может составлять 142000 человек. В развитых странах стоит вопрос раннего выявления деменций, для нас же актуален вопрос фактического выявления.

Деменции и болезнь Альцгеймера имеет высокий уровень стигматизации пациентов, в связи с чем в развитых странах приветствуется ведение пациентов врачами общей практики, семейными врачами, то есть специалистами первичной медицинской помощи [55]. Но врачи ПМСП мало осведомлены о ведении и лечении таких пациентов, в связи с чем совершается много ошибок. Российские врачи невропатологи не достаточно диагностируют болезнь Альцгеймера, что приводит к

неверному лечению [12,15,8]. Подобная ситуация характерна и для Казахстана.

### **Выявление преддементных состояний и деменций**

С учетом нарастающего бремени деменций и отсутствия этиотропного и патогенетического лечения исследователи мира делают акцент на раннее выявление дегенеративных заболеваний головного мозга [43], но это имеет свои трудности. Так, в 2017 году ADI предложила ввести в критерии диагностики исследование биомаркеров, уровень которых изменяется задолго до появления симптомов [61]. К диагностическим биомаркерам относятся определение бета-амилоида и тау-протеина в ликворе, ведется разработка менее инвазивных способов выявления биомаркеров в крови, моче, слюне. Так на уровне УКР, которое является обратимым состоянием, уровни бета-амилоида и тау-протеина имеют значительное отклонение, что будет нарастать по мере перехода в деменцию. Критерии диагноза болезни Альцгеймера регулярно будут обновляться [7,8].

Один из высоких уровней выявления деменций имеет Швеция, но, не смотря на это, УКР выявляется преимущественно у более молодых пациентов [43]. Поэтому проблема продолжает обсуждаться. Бремя хронических расстройств увеличивается с возрастом, влияя на активность головного мозга. Своевременное выявление УКР даже при наличии букета хронических заболеваний позволяет снизить риски деменции даже у людей старше 85 лет [66,67].

Проблема выявления деменций и назначения антидементной терапии особо актуальна на постсоветском пространстве. Так, в Чувашии наиболее распространенным диагнозом, сопровождающимся синдромом деменции, является сосудистая деменция, а болезнь Альцгеймера документируется лишь в 1% случаев. Причем данные ВОЗ о том, что Россия находится на 6-м месте по распространенности деменции, не коррелируют с официальной статистикой в РФ и антидементную терапию получают менее 5% больных в России [14]. Диагноз болезни Альцгеймера и деменции часто заменяется на диагноз цереброваскулярных заболеваний у невропатологов и врачей общей практики, на диагноз органического расстройства личности у психиатров. На приеме не выявляется уровень когнитивного снижения, не применяются стандартизованные когнитивные тесты, как следствие не назначается антидементная терапия [12,15].

Группу риска в отношении деменций регулярно пополняют пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения. Исследования Захарова В.В. и Вахниной Н.В. выявили, что инвалидизация постинсультных больных может быть и за счет когнитивных нарушений. Умеренное когнитивное расстройство может составлять от 30% до 70% случаев, деменция развивается от 4 до 40% случаев. [3,5] Причем часто выявляется связь и с сопутствующей болезнью Альцгеймера: ОНМК может происходить на фоне деменции, а так же произошедший инсульт может оказаться триггером в отношении появления первых

симптомов болезни Альцгеймера [3,5,11]. Кроме этого, сочетание болезни с цереброваскулярными заболеваниями представляет дополнительную трудность в диагностике. Церебральный атеросклероз, снижая мозговое кровообращение, приводит не только к развитию сосудистой деменции, но и способствует развитию болезни Альцгеймера [74]. Тактика лечения будет иметь свои особенности. Комплексное лечение деменций включает в себя и обучение родственников определенным навыкам поведения, когнитивный тренинг пациентов, то есть это не только медикаментозная терапия [14,57].

Представители различных медицинских специальностей стали обращать внимание на последствия сердечно-сосудистых заболеваний. Так, кардиологи отмечают прямую связь артериальной гипертонии с развитием деменции [13], врачи ПМСП видят связь между ишемической болезнью сердца и когнитивным снижением [30,38]. Проявления сердечной недостаточности и фибрилляция предсердий за счет уменьшения сердечного выброса ведут к снижению когнитивных функций, так же как и другие сердечно-сосудистые заболевания [33, 49]. Следовательно, большая часть сердечно-сосудистой патологии повышает риск развития дегенеративных заболеваний головного мозга со снижением когнитивных функций, подтверждается заявлением Американской кардиологической ассоциации [42,48].

Особую актуальность имеют различные модели прогнозирования деменций, часть из них эффективна в странах с высоким уровнем дохода, другая часть достоверно применима в странах с низким и средним уровнем дохода. В 2020 году в журнале *Lancet* опубликована независимая проверка различных моделей прогнозирования [30]. В странах с высоким уровнем доходов разработано более 20 моделей

прогнозирования. Достаточно знать возраст, нарушение субъективной памяти, проанализировать способность к отсроченному речевому воспроизведению и беглость речи, краткий экзамен на определение психического состояния и деятельность повседневного уровня жизни. Эти данные суммируются и выводится достаточно высокая степень прогноза [30]. Экстраполировать на страны с низким и средним уровнем дохода можно лишь часть из них: это модели прогнозирования ANU-ADRI, BDSI и BDRM. Для реализации модели формировалась выборка с проведением опроса респондентов и их близких, физическим и неврологическим обследованием без нейровизуализации, взятием анализа крови и повторением обследования через несколько лет, в среднем через 3,8 лет [30]. Для Казахстана было бы правильно провести подобное прогнозирующее исследование, которое должно стать следующим этапом в плане разработки мер, противодействующих деменции.

#### Актуальность в Казахстане

В Республике Казахстан количество пациентов с деменцией может составлять 142000 по всей республике, что равноценно населению города. О проблемах диагностики деменций в Казахстане упоминали разные авторы [1,20], но не было работ по прогнозированию деменций в стране и анализу текущей ситуации. Казахстанские врачи диагностируют заболевания согласно МКБ-10, это значит, что пациенты с деменцией могут наблюдаваться у невропатологов и психиатров. Все диагнозы деменций имеют двойную шифровку, что смущает врачей, и большинство невропатологов направляют пациентов лечиться к психиатру, что не совсем верно [10]. В таблице №1 представлены некоторые неврологические и равноценные психиатрические диагнозы.

Таблица 1.

#### Двойная шифровка деменций.

(Table 1. Double diagnosis of dementia).

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ДИАГНОЗЫ	ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ ДИАГНОЗЫ
G30.0 - Ранняя болезнь Альцгеймера	F00.0 Деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом
G30.1 - Поздняя болезнь Альцгеймера	F00.1 Деменция при болезни Альцгеймера с поздним началом
G30.8 Другие формы болезни Альцгеймера	F00.2 Деменция при болезни Альцгеймера, атипичная или смешанного типа
I67.3 Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия Болезнь Бинсангера I69.3 Последствия инфаркта мозга	F01 Сосудистая деменция F01.1 Мультиинфарктная деменция
G31.0 Ограничennaя атрофия головного мозга Лобно-височная (фронтотемпоральная) деменция (FTD) Болезнь Пика Прогрессирующая изолированная афазия	F02.0 Деменция при болезни Пика
G31.8 Другие уточненные дегенеративные болезни нервной системы (Дегенерация с тельцами Леви)	F02.8 Деменция с тельцами Леви

Учитывая такую двойную шифровку, есть необходимость для врачей разработать дорожную карту для пациента с деменцией, с четкими критериями наблюдения для невропатологов и психиатров. Кроме того, это облегчит регистрацию общей статистики

деменций в стране. В соседней России постоянно обновляются руководства для врачей о диагностике и лечении деменций [9,22], чего не происходит в Казахстане.

В марте 2021 года мы с группой коллег открыли Общественный фонд болезни Альцгеймера «Көп жаса», от имени которого в Министерство здравоохранения сделан запрос о количестве пациентов с деменцией. Это неправительственная организация, пред назначенная защищать права пациентов с деменцией и их семей. Получен следующий ответ по нозологиям:

#### 1. Неврологические диагнозы

- болезнь Альцгеймера 415 человек;
- другие дегенеративные болезни нервной системы не классифицированные в других рубриках (это дегенерация с тельцами Леви, лобно-височная дегенерация и тд) 167 человек;
- другие дегенеративные болезни нервной системы классифицированные в других рубриках (синдром Корсакова, алкогольное поражение мозга и прочие) 48 человек.

#### 2. Психиатрические диагнозы

- деменция при болезни Альцгеймера 173 человека;
- деменция сосудистая 1591 человек;
- деменция уточненная (деменция при сифилисе, эпилепсии и тд) 7292 человека;
- деменция неуточненная 286 человек.

Полученные данные можно интерпретировать следующим образом. В 2017 году был сделан журналистский запрос в МЗ РК о болезни Альцгеймера, тогда в стране числилось всего 187 человек с болезнью Альцгеймера. В 2021 году количество пациентов увеличилось чуть больше, чем в 2 раза и стало 415. Даже если добавить сюда психиатрический диагноз всего будет 588 человек.

Если сложить количество всех учтенных больных с деменциями, это составит 9972 человека, причем большая часть диагнозов выставлена психиатрами – 9342 пациента. Болезни Альцгеймера у нас почти в 16 раз меньше, чем других форм деменций (588 против 9384), хотя должно быть 50-75%. Это свидетельствует о трудностях в диагностике. И количество зарегистрированных пациентов более, чем в 14 раз меньше расчетного предполагаемого количества в 142000 человек. Где все эти пациенты? В большинстве случае больные с деменцией находятся под присмотром членов семьи или сиделки, гораздо реже в пансионатах по уходу, в спецотделениях домов престарелых.

Если сравнивать с другими социально-значимыми заболеваниями, то на общем наркологическом учете на 2020 год находилось 114700 человек по данным наркологической службы РК; на психиатрическом учете находилось в 2019 году 190066 пациентов. И для этой категории лиц есть сеть психиатрических и наркологических учреждений. Нагрузка по уходу за человеком с деменцией ложится на семью. Пациентам с деменцией часто отказывают в оформлении инвалидности, хотя согласно Приказу МЗСР РК от 23.10.2015 №822 «Об утверждении Стандарта организации оказания гериатрической и геронтологической помощи в Республике Казахстан» положено оформлять инвалидность по соответствующим критериям. Вышеуказанный приказ требует обновления и пересмотра, так как в нем отсутствуют понятия когнитивного снижения и деменции [7].

#### Лечение и законодательство

Вопрос назначения антидементной терапии так же актуален и имеет много слабых мест. Базисная терапия деменций осуществляется 2 группами препаратов – ингибиторы холинэстеразы (ривастигмин, галантамин, донепезил) и мемантин. Согласно ацетилхолиновой теории снижение когнитивных функций при деменции начинается с чрезмерного разрушения ацетилхолина в синапсах, преимущественно гиппокампа [29]. Ингибиторы холинэстеразы (далее ИХЭ) назначаются с легкой степенью деменции и принимаются постоянно с продолжением приема и на выраженной стадии, и на тяжелой стадии [29]. Согласно глутаматной теории развития деменций, нейроны переполняются ионами кальция, что ведет к апоптозу клеток головного мозга. Мемантин назначается пациентам со средне-тяжелой и тяжелой степенями деменции. То есть со средней степенью деменции пациент получает оба препарата ИХЭ+мемантин сроком на всю жизнь при хорошей переносимости [22]. По данным, предоставленным фармацевтической компанией «Кусум», производящей антидементные препараты (донепезил и мемантин) в Казахстане на 2020 год продалось более 256000 таблеток донепезила и более 405000 таблеток мемантина. Динамика продаж антидементных препаратов указана на рисунке 2.

Препараты базисной терапии деменций в Казахстане есть с 2010 года. Несмотря на значительный ежегодный рост количества продаваемых препаратов, этого не достаточно для выравнивания ситуации с деменциями. Учитывая, что донепезил пациент принимает 10 мг в сутки однократно вечером, в год необходимо 365 таблеток. За 2020 год продано 550557 таблеток донепезила, а это 1500 пациентов. Мемантина продано за 2020 год 694084 таблетки по 10 мг. Пациент с деменцией должен принимать 20 мг мемантина в сутки, это по 2 таблетки однократно утром, что составляет 730 таблеток в год. Значит мемантин принимают всего 950 человек. Официально зарегистрированных пациентов у нас 9972 человека, исходя из расчетных цифр антидементную терапию получает всего около 10% людей с деменцией.

Полученные цифры являются довольно ориентировочными, здесь не учтены пациенты, которые официально не зарегистрированы.

С 2020 года согласно Приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан от 29 августа 2017 года № 666 «Об утверждении Перечня лекарственных средств и медицинских изделий в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования, в том числе отдельных категорий граждан с определенными заболеваниями (состояниями) бесплатными и (или) льготными лекарственными средствами, медицинскими изделиями и специализированными лечебными продуктами на амбулаторном уровне» [6] донепезил и мемантин вошли в список бесплатного обеспечения лекарственными средствами по ОСМС (обязательное социальное медицинское страхование).



**Рисунок 2. Количество проданных антидементных препаратов в таблетках.**  
 (Figure 2. Number of antidiemention drugs sold in tablets).

Но, к сожалению, многие врачи не осведомлены об этом. Из-за отсутствия выявляемости деменций разными специалистами лекарства остаются маловостребованными, в связи с чем в 2021 году закуп мемантина был снижен до 7000 таблеток с 77000 таблеток в 2020 году. Кроме того, донепезил и мемантин идут в списке болезней нервной системы и выдаются у невропатолога или врача общей практики по месту жительства. К сожалению, многие врачи перенаправляют пациентов к психиатру, лишая пациентов базовой терапии деменций, так как у психиатра данных препаратов в списке бесплатных лекарств нет.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-258/2020 «Об утверждении перечня заболеваний, при которых специализированная медицинская помощь в стационарных условиях оказывается в плановой форме» разрешает госпитализацию пациентов с диагнозом болезни Альцгеймера в неврологический стационар [5]. Но профильные стационары не готовы к приему, наблюдению пациентов с деменциями.

С чем связана низкая выявляемость деменций? Основных причин несколько:

1. отсутствие информированности врачей о когнитивных функциях, когнитивном снижении, диагностике деменций, болезни Альцгеймера, базисной терапии деменций;

2. замена диагноза деменции, болезни Альцгеймера и дегенеративных заболеваний на другие диагнозы, например, прогрессирующая энцефалопатия, дисциркуляторная энцефалопатия, органическое расстройство личности, органическое поражение ЦНС и другие.

3. существование мифов, согласно которым врачи, и обычители считают, что ухудшение памяти и других когнитивных функций характерно для пожилого возраста, что является проявлением эйджизма (дискриминация по возрасту). Поэтому упускается начало заболевания. К невропатологу обращаются,

когда забывчивость становится выраженной и пациент не помнит текущих событий и даже перестал узнавать родных. К психиатру обращаются реже, часто в случаях, когда у пациента есть симптомы психоза (бреда и галлюцинаций) или необходимо делить имущество пожилого человека для решения вопроса дееспособности.

Социальная сторона деменций так же обширна. Пациент на легкой стадии заболевания еще способен сохранять самообслуживание и самостоятельно принимать лекарства, но ограничен в принятии самостоятельных решений из-за сложностей в понимании происходящего. С выраженной степенью деменции пациент постепенно утрачивает навыки самообслуживания, часто теряется контроль функций тазовых органов, пациент хуже понимает обращенную речь, способен воспринимать только простые фразы и выполнять простые инструкции, не понимает значение денежных единиц, путает купюры. На тяжелой стадии деменций пациент полностью утрачивает навыки самообслуживания, не способен одеться, покушать, развивается афазия, аграфия, не понимает обращенную речь. На средней и тяжелой стадии человек не способен самостоятельно принимать лекарства и нуждается в круглосуточном наблюдении и заботе. В связи с чем, кто-то из родных должен, постоянно, находиться рядом, и тоже становится социально незащищенным из-за потери работы и дохода. Если единственный ребенок пациента с деменцией теряет работу из-за необходимости заботы, то семья живет на средства пенсии пожилого человека. Социальным работникам поликлиник необходимо информировать семьи о необходимости оформления инвалидности по деменции, что осуществляется через невропатолога по месту жительства. При наличии инвалидности ухаживающего родственника регистрируют как индивидуального помощника с соответствующей оплатой от государства и сохранением стажа работы (что немаловажно при выходе на пенсию ухаживающего), возможно получение

изделий медицинского назначения для постоянного ухода за больным (подгузники, мочеприемники и прочее). По данным вопросам население не осведомлено. Юридические вопросы на любой стадии деменции касаются ограниченной дееспособности/сделкоспособности или недееспособности с оформлением попечительства или опекунства. При развитии дементирующего заболевания пациенты в силу ограниченности работы головного мозга легко попадают под воздействие мошенников с последующей потерей имущества.

### **Выводы**

Бремя деменций в Казахстане до конца не изучено, до сих пор нет эпидемиологических данных, о социальных последствиях в виде потери работы и дохода ухаживающих, о недополученных налогах из-за необходимости ухода за больным родственником, как ущерба государству. Медицинская служба нуждается в развитии геронтологии и гериатрии с основным акцентом на своевременное выявление когнитивного снижения, на избавление от устаревших мифов о процессах старения. В поликлиниках страны имеется штат психологов, которые должны быть привлечены к выявлению деменций.

Необходимо пересмотреть и дополнить существующие приказы и создать новые для своевременного выявления и лечения деменций, полноценного лекарственного обеспечения, расширения социальной защиты не только пациентов, но и ухаживающих.

Существующие «ножницы» в законодательстве должны быть устранены: на данный момент донепезил и мемантин предназначены только для лечения болезни Альцгеймера. То есть пациенты с другими видами деменций лишены бесплатного обеспечения донепезилом и мемантином. Необходимо прописать протоколы лечения для болезни Альцгеймера, болезни Бинсвангера, дегенерации с тельцами Леви, лобно-височной дегенерации и прочих дегенеративных заболеваний в свете когнитивного снижения. На сегодняшний день существует лишь протокол диагностики и лечения для диагнозов: Деменция при болезни Альцгеймера и Сосудистая деменция под психиатрическими шифрами.

### **Литература:**

1. Альжанова Д.С., Жусупова А.С., Альмаханова К.К., Аскарова Ш.Н., Кайырлықызы А., Садыкова Д.Р. Проблема возрастной деменции в Астане // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2017. №4 (49). <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-vozrastnoy-dementii-v-astane> (дата обращения: 04.05.2021)
2. Васенина Е.Е., Левин О.С., Сонин А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии. 2017. 117 (6-2): 87-95.
3. Вахнина Н.В. Профилактика и лечение постинсультных когнитивных нарушений // Эффективная фармакотерапия. 2014. 42(4): 32-9.

4. Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю. Когнитивная дисфункция при метаболическом синдроме. Томск: STT, 2013. 116 с.
5. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. 3(2):8-16.
6. Захаров В.В., Парфенов В.А., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2015. 192 с.
7. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2019. 11(3S):52-60. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60.
8. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни // Медицинский совет. 2017. 10. С. 18-24.
9. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике/ - М.: МЕДпресс-информ, 2011, - 256 с.: ил.
10. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). <https://mkb-10.com>. (дата обращения: 04.05.2021).
11. Науменко А.А., Вахнина Н.В. Болезнь Альцгеймера под маской инсульта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezn-altseymera-pod-maskoy-insulta> (дата обращения: 25.06.2021).
12. Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(2):38-42. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411.
13. Остроумова О.Д., Черняева М.С. Артериальная гипертония, когнитивные нарушения и деменция: взгляд кардиолога // Неврология и психиатрия. 2018. 9. 117-125.
14. Павлова С.И., Богданов А.В., Новикова Е.С.. Николаев Е.Е. Эпидемиологические показатели сосудистой деменции и болезни Альцгеймера в Чувашской республике // Клиническая геронтология. 2020. 26 (5-6): 28-33. DOI: 10.26347/16072499202005-06028-033.
15. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум; 2014. 224 с.
16. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № КР ДСМ-258/2020 «Об утверждении перечня заболеваний, при которых специализированная медицинская помощь в стационарных условиях оказывается в плановой форме». <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021784/history>. (дата обращения: 02.06.2021).
17. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 29 августа 2017 года № 666 «Об утверждении Перечня лекарственных средств и медицинских изделий в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования, в том числе отдельных категорий граждан с определенными заболеваниями (состояниями) бесплатными и (или) льготными лекарственными средствами, медицинскими изделиями и специализированными лечебными продуктами на

- амбулаторном уровне». <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1700015724>. (дата обращения: 02.06.2021).
18. Приказ МЗСР РК от 23.10.2015 №822 «Об утверждении Стандарта организации оказания гериатрической и геронтологической помощи в Республике Казахстан». <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500012310>. (дата обращения: 02.06.2021).
19. Проект глобального плана действий сектора общественного здравоохранения по реагированию на деменцию. Доклад Генерального директора. 70-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, Пункт 15.2 предварительной повестки дня 3 апреля 2017 г. Всемирная организация здравоохранения. [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA70/A70\\_28\\_ru.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_28_ru.pdf). (дата обращения: 02.05.2021).
20. Цой Р.Т., Туруспекова С.Т., Клицицкая Н.К. Современное состояние вопроса распространенности умеренных когнитивных нарушений и деменции // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2018. №1 (50). <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-voprosa-rasprostranennosti-umerennyh-kognitivnyh-narusheniy-i-dementsii> (дата обращения: 04.06.2021).
21. Численность населения по основным возрастным группам. Комитет по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан. Демографический ежегодник Казахстана 2014-2018. Статистический сборник. Нур-Султан, 2019.
22. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменция: руководство для врачей. 4-е изд. М.: МЕДпресс - информ, 2013, 320с.
23. Alzheimer's Association. 2017 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimers Dement. 2017. 13: 325-73.
24. Alzheimer's Disease International. 2019. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia. London: Alzheimer's Disease International.
25. Amieva H., Ouvrard C., Giulioli C. et al. Self-Reported Hearing Loss, Hearing Aids, and Cognitive Decline in Elderly Adults: A 25-Year Study. J Am Geriatr Soc. 2015 Oct. 63(10): 2099-104. doi: 10.1111/jgs.13649.
26. Anstey K.J., Cherbuin N., Herath P.M. Development of a new method for assessing global risk of Alzheimer's disease for use in population health approaches to prevention. Prev Sci. 2013 Aug. 14(4):411-21. doi: 10.1007/s11121-012-0313-2. PMID: 23319292; PMCID: PMC3696462.
27. Bacigalupo I., Mayera F., Lacorte E., Di Pucchio A., Marzolinia F., Canevelli M., Di Fiandra T., Vanacore N. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dementia in Europe: Estimates from the Highest-Quality Studies Adopting the DSM IV Diagnostic Criteria // Journal of Alzheimer's Disease. 2018. 66. 1471-1481. DOI: 10.3233/JAD-180416.
28. Baumgart M., Snyder H.M., Carrillo M.C., et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective // Alzheimers Dement. 2015. Vol. 11. P. 718-726e.
29. Birks J.S., Harvey R.J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018. (6):CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3.
30. Bleckwenn M., Kleineidam L., Wagner M., Jessen F., Weyerer S., Werle J., Wiese B., Luhmann D., Posselt T., Konig H.-H., Brettschneider C., Mösch E., Weeg D., Fuchs A., Pentzek M., Luck T., Riedel-Heller S.G., Maier W., Scherer M. Impact of coronary heart disease on cognitive decline in Alzheimer's disease: a prospective longitudinal cohort study in primary care. Br. J. Gen. Pract. 2016. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp16X688813>.
31. Blossom C., Stephan M., Eduwin Pakpahan et al. Prediction of dementia risk in low-income and middle-income countries (the 10/66 Study): an independent external validation of existing models // The Lancet Global Health, Elsevier, Vol. 8, issue 4, E524-E535, April 01, 2020.
32. Brayne C., Davis D. Making Alzheimer's and dementia research fit for populations // Lancet. 2012. Vol. 380. P. 1441-1443.
33. Cannon J.A., Moffitt P., Perez-Moreno A.C., Walters M.R., Broomfield N.M., McMurray J.J.V., Quinn T.J. Cognitive Impairment and Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis // J. Card Fail. 2017 Jun. 23(6). 464-475. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.007.
34. Chalfont G., Milligan C., Simpson J. A mixed methods systematic review of multimodal non-pharmacological interventions to improve cognition for people with dementia // Dementia (London). 2020. 19(4):1086-1130. doi: 10.1177/1471301218795289.
35. Chertkow H., Feldman H.H., Jacova C., Massoud F. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia // Alzheimers Res Ther. 2013. 5(Suppl. 1):S2. doi: 10.1186/alzrt198.
36. Cocchiara R.A., De Lucia F., Koci L., Lisanti E., Petruccini G., La Torre G. Management of the early stage of Alzheimer's disease: a systematic review of literature over the past 10 years // Clin Ter. 2020. 171(4):e357-e368. doi: 10.7417/CT.2020.2239.
37. Decade of healthy ageing: baseline report. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
38. Deckers K., Schievink S.H.J., Rodriguez M.M.F., van Oostenbrugge R.J., van Boxtel M.P.J., Verhey F.R.J. et al. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: Systematic review and meta-analysis // PLoS ONE. 2017. 12(9). e0184244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184244>.
39. Dementia: a public health priority. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: <https://www.alzint.org/u/2020/08/Dementia-A-Public-Health-Priority.pdf>. (дата обращения: 15.05.2021).
40. Dementia prevention, intervention, and care 2020 // The Lancet. Published: July 20, 2020.
41. Department of Health. G8 dementia summit declaration. GOV.UK, 2013. <https://www.gov.uk/government/publications/g8-dementia-summit-agreements/g8-dementia-summit-declaration>. (дата обращения: 05.06.2021г).
42. Diener H.C., Camm A.J., Luscher Th.F., Mauer G., Serruys P.W. Heart and the brain. In: The ESC

- Textbook of Cardiovascular Medicine. Third edition. Oxford University Press, 2029. 953-978.
43. Eriksson H., Fereshtehnejad S.M., Falahati F., Farahmand B., Religa D., Eriksdotter M. Differences in routine clinical practice between early and late onset Alzheimer's disease: data from the Swedish Dementia Registry (SveDem) // J Alzheimers Dis. 2014. 41(2):411-419. doi: 10.3233/JAD-132273.
  44. Fritz T., Teipel S., Ovari A., et al. Hearing Impairment Affects Dementia Incidence. An Analysis Based on Longitudinal Health Claims Data in Germany // PLoS One. 2016 Jul 8. 11(7): e0156876. doi: 10.1371/journal.pone.0156876. eCollection 2016.
  45. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country. World Health Organisation, 2014. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_bur-den\\_disease/estimates/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_bur-den_disease/estimates/en/). (дата обращения: 03.06.2021).
  46. Gudala K., Bansal D., Schifano F., Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies // J Diabetes Investig. 2013. Vol. 4. P. 640e650.
  47. Hachinski V. et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7001744> берлинский манифест.
  48. Iadecola C., Yaffe K., Biller J., Bratzke L.C., Faraci F.M., Gorelick P.B., Gulati M., Kamel H., Knopman D.S., Launer L.J., Saczynski J.S., Seshadri S., et al. American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement From the American Heart Association // Hypertension. 2016. 68. e67-94.
  49. Jacobs V., Cutler M.J., Day J.D., Bunch T.J. Atrial fibrillation and dementia. Trends Cardiovasc. Med. 2015. 25. 44-51.
  50. James P.A., Oparil S., Carter B.L., et al. 014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014. Feb 5. 311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
  51. Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M., et al. Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease // Alzheimers Dement. 2014 Nov. 10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001. Epub 2014 May 3.
  52. Jessen F., Wiese B., Bickel H., et al. For the AgeCoDe Study Group. Prediction of dementia in primary care patients // PLoS One. 2011 Feb 18. 6(2):e16852. doi: 10.1371/journal.pone.0016852.
  53. Katz M.J. et al. Age and sex specific prevalence and incidence of mild cognitive impairment, dementia and Alzheimer's dementia in blacks and whites: A report from the Einstein Aging Study // Alzheimer disease and associated disorders. 2012. Vol. 26. №. 4. P. 335.
  54. List of Alzheimer Association. Alzheimer's Disease International. [alz.co.uk/associations](http://alz.co.uk/associations). (дата обращения: 21.04.2020).
  55. Mansfield E., Noble N., Sanson-Fisher R., Mazza D., Bryant J. Primary Care Physicians' Perceived Barriers to Optimal Dementia Care: A Systematic Review // Gerontologist. 2019. 59(6):e697-e708. doi: 10.1093/geront/gny067.
  56. Mitchell A.J., Beaumont H., Ferguson D., et al. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis // Acta Psychiatr Scand. 2014 Dec. 130(6):439-51. doi: 10.1111/acps.12336. Epub 2014 Sep 13.
  57. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A., et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial // Lancet. 2015 Jun 6;385(9984): 2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
  58. Nichols E., Szoekie C.E.I., Vollset S.E., Abbasi N., AbdAllah F., Abdela J., Aichour M.T.E. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // Lancet Neurol. 2019. 18. 88-106.
  59. Niua H., Álvarez-Álvarez I., Guillén-Grimaa F., Agui-naga-Ontosoa I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis Neurología. 2017. 32. 523-532.
  60. Norton S., Matthews F.E., Barnes D.E., Yaffe K., Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. Lancet Neurol. 2014. 13(8). 788-94. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X). PMID: 25030513.
  61. Patterson C. World Alzheimer report. The state of the art of dementia research: New frontiers, 2018, Alzheimer's Disease International.
  62. Ponjoan A., Garre-Olmo J., Blanch J., Fages S., Alves-Cabrataosa L., Martí-Lluch R., Comas-Cufí M., Parramon D., Garcia-Gil M., Ramos R. Epidemiology of dementia: prevalence and incidence estimates using validated electronic health records from primary care. Clinical Epidemiology. 2019. 11. 217-228.
  63. Prince M., Albanese E., Guerchet M., Prina M. World Alzheimer report: Dementia and Risk Reduction, 2014, Alzheimer's Disease International, London, September 2014.
  64. Prince M. et al. World Alzheimer Report. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015.
  65. Prince M., Bryce R., Albanese E., Wimo A., Ribeiro W., Ferri C.P. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement. 2013;9(1):63-75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
  66. Roberts R.O., Cha R.H., Mielke M.M., et al. Risk and protective factors for cognitive impairment in persons aged 85 years and older. Neurology. 2015 May 5. 84(18):1854-61. doi: 10.1212/WNL. 0000000000001537. Epub 2015 Apr 8.
  67. Roberts R.O., Knopman D.S., Mielke M.M., et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal // Neurology. 2014. - Vol. 82. - P. 317e325.

68. Schaller S., Mauskopf J., Kriza C., et al. The main cost drivers in dementia: A systematic review // Int Geriatr Psychiatry. 2015 Feb;30(2):111-29. doi: 10.1002/gps.4198. Epub 2014 Oct 16.
69. Tsoi K.K., Chan J.Y., Hirai H.W., Wong S.Y., Kwok T.C. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis // JAMA Intern. Med. 2015. 175. 1450-1458.
70. Uchida Y., Nishita Y., Tange C., Sugiura S. The Longitudinal Impact of Hearing Impairment on Cognition Differs According to Cognitive Domain // Front Aging Neurosci. 2016 Aug 22;8:201. doi: 10.3389/fnagi.2016.00201. eCollection 2016.
71. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019. URL: <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Interpolated/> (дата обращения: 02.06.2021).
72. van Harten A.C., Visser P.J., Pijnenburg Y.A., et al. Cerebrospinal fluid A $\beta$ 42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints // Alzheimers Dement. 2013 Sep;9(5):481-7. doi: 10.1016/j.jalz.2012.08.004. Epub 2012 Dec 8.
73. World Health Organization. First WHO ministerial conference on global action against dementia. [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/dementia/ministerial\\_conference\\_2015\\_report/en](http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/ministerial_conference_2015_report/en). (дата обращения: 03.05.2021).
74. Xie B., Shi X., Xing Y., Tang Y. Association between atherosclerosis and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis // Brain Behav. 2020. 10(4):e01601. doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.1601>.
- References:**
1. Alzhanova D.S., Zhusupova A.S., Almahanova K.K., Askarova SH.N., Kajyrlykyzy A., Sadykova D.R. Problema vozrastnoi dementsii v Astane [The problem of age-related dementia in Astana]. *Neurokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana* [Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan]. 2017. №4 (49). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-vozrastnoy-dementsii-v-astane> (accessed: 04.05.2021) [In Russian]
  2. Vasenina E.E., Levin O.S., Sonin A.G. Sovremennye tendentsii v epidemiologii dementsii i vedenii patsientov s kognitivnymi narusheniyyami [Modern trends in epidemiology of dementia and management of patients with cognitive impairment]. *Nevrologiya i psichiatriya* [Neurology and Psychiatry]. 2017. 117 (6-2): 87-95. [In Russian]
  3. Vakhnina N.V. Profilaktika i lechenie postinsul'tnykh kognitivnykh narushenii [Prevention and treatment of post-stroke cognitive impairment]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effektivnaya farmakoterapiya]. 2014. 42(4):32-9. [In Russian]
  4. Efimova N.Yu., Chernov V.I., Efimova I.Yu. *Kognitivnaya disfunktsiya pri metabolicheskem sindrome* [Cognitive dysfunction in metabolic syndrome] Tomsk: STT, 2013. 116 p. [In Russian]
  5. Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Insul'i i kognitivnye narusheniya [Stroke and cognitive disorders]. *Nevrologiya, neyropsichiatriya, psichosomatika* [Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics]. 2011. 3(2):8-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-141> [In Russian]
  6. Zakharov V.V., Parfenov V.A., Preobrazhenskaya I.S. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2015. 192 p. [In Russian]
  7. Koberskaya N.N. Bolezn' Al'tsgeimera [Alzheimer's disease]. *Nevrologiya, neyropsichiatriya i psichosomatika* [Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics] 2019. 11(3S):52-60. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60. [In Russian]
  8. Koberskaya N.N. Bolezn' Al'tsgeimera: novye kriterii diagnostiki i terapeuticheskie aspekty v zavisimosti ot stadii bolezni [Alzheimer's disease: new diagnostic criteria and therapeutic aspects depending on the stage of the disease]. *Meditinskii sovet* [Medical Council]. 2017. 10. pp. 18-24. [In Russian]
  9. Levin O.S. *Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike* [Diagnostics and treatment of dementia in clinical practice] - M.: MEDpress-inform, 2011, - 256 p. [In Russian]
  10. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei 10-go peresmotra (MKB-10) [International classification of diseases of the 10th revision (ICD-10)]. <https://mkb-10.com>. (accessed: 04.05.2021). [In Russian]
  11. Naumenko A.A., Vakhnina N.V. Bolezn' Al'tsgeimera pod maskoi insul'ta [Alzheimer's disease under the mask of stroke]. *Nevrologiya, neyropsichiatriya, psichosomatika* [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]. 2016. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezn-altsgeymera-pod-maskoy-insulta> (accessed: 25.06.2021). [In Russian]
  12. Neverovsky D.V., Sluchevskaya S.F., Parfenov V.A. Differentsial'nyi diagnoz distsirkulyatornoi entsefalopatiy v ambulatornoi praktike [Differential diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in outpatient practice]. *Nevrologiya, neyropsichiatriya i psichosomatika* [Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics]. 2013;5(2):38-42. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411. [In Russian]
  13. Ostroumova O.D., Chernyaeva M.S. Arterial'naya gipertoniya, kognitivnye narusheniya i dementsiya: vzglyad kardiologa [Arterial hypertension, cognitive impairment and dementia: a cardiologist's view]. *Nevrologiya i psichiatriya* [Neurology and Psychiatry]. 2018. 9. 117-125. [In Russian]
  14. Pavlova S.I., Bogdanov A.V., Novikova E.S., Nikolaev E.E. Epidemiologicheskie pokazateli sosudistoi dementsii i bolezni Al'tsgeimera v Chuvashskoi respublike [Epidemiology of vascular dementia and Alzheimer's disease in the Chuvash Republic]. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clin. Gerontol]. 2020; 26 (5-6): 28-33. DOI: 10.26347/1607-2499202005-06028-033. [In Russian]
  15. Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive Disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p. [In Russian]
  16. Prikaz Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 11 dekabrya 2020 goda № KR DSM-258/2020 «Ob utverzhdenii perechnya zabolevaniy, pri kotorykh spetsializirovannaya meditsinskaya pomoshch' v statsionarnykh usloviyakh okazyvaetsya v planovoi forme». [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 11, 2020 No. KR DSM-258/2020 "On approval of the list of diseases in which specialized medical care in inpatient conditions is provided

in a planned form" <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021784/history>. (accessed 06.02.2021) [In Russian]

17. Prikaz Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 29 avgusta 2017 goda № 666 «Ob utverzhdenii Perechnya lekarstvennykh sredstv i meditsinskikh izdelii v ramkakh garantirovannogo ob'ema besplatnoi meditsinskoi pomoshchi i v sisteme obyazatel'nogo sotsial'nogo meditsinskogo strakhovaniya, v tom chisle otdel'nykh kategorii grazhdan s opredelennymi zabolevaniyami (sostoyaniyami) besplatnymi i (ili) l'gotnymi lekarstvennymi sredstvami, meditsinskimi izdeliyami i spetsializirovannymi lechebnymi produktami na ambulatornom urovne» [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated August 29, 2017 No. 666 "On approval of the List of medicines and medical devices within the guaranteed volume of free medical care and in the system of compulsory social health insurance, including certain categories of citizens with certain diseases (conditions) free of charge and (or) preferential medicines, medical devices and specialized medical products on an outpatient basis"] <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1700015724>. (accessed 06.02.2021) [In Russian]

18. Prikaz MZSR RK ot 23.10.2015 №822 «Ob utverzhdenii Standarta organizatsii okazaniya geriatricheskoi i gerontologicheskoi pomoshchi v Respublike Kazakhstan» [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated October 23, 2015 No. 822 "On approval of the Standard for organizing the provision of geriatric and gerontological care in the Republic of Kazakhstan". <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500012310>. (accessed 06.02.2021) [In Russian]

19. Proekt global'nogo plana deistviia sektora obshchestvennogo zdravookhraneniya po reagirovaniyu na

dementsiyu. Doklad General'nogo direktora. 70-ya sessiya Vsemirnoi assamblei zdravookhraneniya, Punkt 15.2 predvaritel'noi povestki dnya 3 aprelya 2017 g. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya [Draft global action plan for the public health sector response to dementia. Report by the Director General. 70th World Health Assembly, Provisional agenda item 15.2 3 April 2017 World Health Organization].

[https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA70/A70\\_28-ru.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_28-ru.pdf). (accessed 02.05.2021) [In Russian]

20. Tsoy R.T., Turuspekova S.T., Klipitskaya N.K. Sovremennoe sostoyanie voprosa rasprostrannennosti umerennykh kognitivnykh narushenii i dementsii. [Modern state of the problem of the prevalence of mild cognitive impairment and dementia]. *Neirokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana* [Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan]. 2018. №1 (50). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-voprosa-rasprostrannennosti-umerennyh-kognitivnyh-narushenii-i-dementsii> (accessed: 04.06.2021). [In Russian]

21. Chislennost' naseleniya po osnovnym vozrastnym gruppam. Komitet po statistike Ministerstva natsional'noi ekonomiki Respubliki Kazakhstan. Demograficheskii ezhegodnik Kazakhstana 2014-2018. [Population by main age groups. Committee on Statistics of the Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan. Demographic Yearbook of Kazakhstan 2014-2018]. Statisticheskii sbornik [Statistical collection]. Nur-Sultan, 2019. [In Russian]

22. Yahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mhitaryan E.A. *Dementsiya: rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia: A Guide for Physicians]. 4th ed. M.: MEDpress - inform, 2013. 320s. [In Russian]

#### Контактная информация:

**Жолдасова Жибек Алилуаевна** - врач-психотерапевт, директор ТОО «Universal Brain Center», Президент Общественного фонда болезни Альцгеймера «Көп жаса», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Бегалина, дом 7, дом.259.,

**Почта:** zhibek\_zholdas@mail.ru

**Моб. телефон:** +77773537372

Получена: 03 июня 2021 / Принята: 29 сентября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/S.2021.23.5.019

UDC 614+615.47

## **РОЛЬ РАЗВИТИЯ И ВЛИЯНИЯ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРИНЯТИИ ЭФФЕКТИВНЫХ РЕШЕНИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Айғаным М. Асқарова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-6896-8697>

**Ляззат К. Кошербаева<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Адлет Б. Табаров<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> Республиканский центр развития здравоохранения, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение:** Международная практика показала, что оценка технологий здравоохранения (ОТЗ) является всесторонним процессом обобщения информации о медицинских технологиях, направленных на оптимизацию принятия решений, при которой рассматриваются все аспекты применения технологий на основе доказательной медицины и фармакоэкономики. Особая роль отводится этическим вопросам и социальным последствиям, сравнительным исследованиям с методами экспертной оценки клинической и экономической эффективности. Во многих развитых странах, международные организации по ОТЗ рекомендуют дополнительные исследования наряду с основными, разрабатывают клинические и методологические руководства, определяют барьеры и возможности для проведения исследований, методологии оценки и влияние первичных отчетов, проводят, повышение квалификации специалистов в сфере оценки технологий, информатизацию и консультирование заинтересованных сторон, научное обоснование и подготовку отчетов экспертной оценки технологий и другие услуги. Но большинство организаций по ОТЗ ограничены только оценкой и базой данных, ранее проведенных исследований.

**Цель:** Анализ литературы по вопросу развития и влияния оценки технологий здравоохранения в принятии эффективных решений.

**Стратегия поиска:** Информационный поиск был проведен в базах: Medline/PubMed, Web of Science, Google Scholar, в электронной научной библиотеке: e-Library, Cyberleninka. **Критерии включения:** глубина поиска составила 11 лет: с 2010 по 2021 годы, оригинальные полнотекстовые научные статьи, обзоры литературы, методические рекомендации ВОЗ, руководства международных организаций ОТЗ в открытом доступе на английском и русском языках. **Критерии исключения:** статьи и материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисов и газетные статьи, материалы конференции и публикации низкого методологического качества, которые не отражали основной значимости, с не ясными выводами. Критическому анализу оценки и цели исследования соответствовали 45 зарубежных и отечественных публикаций.

**Результаты и выводы:** Анализ литературы показал, что необходимо информирование всех заинтересованных сторон, чтобы результаты ОТЗ имели влияние. Большинство организаций по ОТЗ проводят оценку формально, но выраженное влияние ОТЗ можно выявить в странах, где организации, проводящие оценку технологий, тесно взаимодействуют с руководителями здравоохранения. Для эффективности процесса ОТЗ в политике здравоохранения необходимы не только применение подходов в диагностике и лечении различных болезней, а также рациональный подход в принятии решений, который уменьшает затраты государства на здравоохранение. Причинами для проведения мониторинга и влияния технологий являются определение фактической реализации рекомендации ОТЗ на практике для будущей оценки эффективности, создание обратной связи с организацией для поддержки продвижения ориентированности и распространения стратегий, другими словами проведение мониторинга новых технологий позволит организациям делать самостоятельный анализ и оценку влияния технологий в политике здравоохранения.

**Ключевые слова:** ОТЗ, политика здравоохранения, экономика здравоохранения, механизмы оценки медицинской помощи, высокая стойкость медицинских услуг, оценка результатов, анализ эффективности затрат, клиническая оценка, оценка качества медицинской помощи и т.д.

### Abstract

## **THE ROLE OF THE DEVELOPMENT AND INFLUENCE OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES IN MAKING EFFECTIVE DECISIONS. REVIEW**

**Aigany M. Askarova<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-6896-8697>

**Lyazzat K. Kosherbayeva<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Adlet B. Tabarov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Kazakh National Medical University named S.D. Asfendiyarov, Almaty city, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Republican center for healthcare development, Nur-Sultan city, the Republic of Kazakhstan.

**Relevance:** International practice has shown that health technology assessment (HTA) is a comprehensive process of generalizing information about medical technologies aimed at optimizing decision-making, which considers all aspects of the application of technologies based on evidence-based medicine and pharmacoeconomics. A special role is given to ethical issues and social consequences, comparative research with methods of expert assessment of clinical and economic efficiency. Most HTA organizations are limited only to an assessment and a database of past research. But in many developed countries, international HTA organizations recommend additional research along with the main ones, develop clinical and methodological guidelines, identify barriers and opportunities for conducting research, methodology for assessing and influencing primary reports, improving the qualifications of specialists in the field of technology assessment, informatization and consulting stakeholders , scientific substantiation and preparation of technology peer review reports and other services.

**Aim:** Literature review of studies of the development and impact of health technology assessment in effective decision-making.

**Search method:** Research paper were searched on bases Medline/PubMed, Web of Science, Google Scholar, in the electronic scientific libraries: e-Library, Cyberleninka. Inclusion criteria: search depth 11 years (2010-2021), original articles, literature reviews, methodological recommendations, guidance documents of international HTA, full text and open access publications in English and Russian. Exclusion criteria: articles and materials of low methodological quality, conference materials and publications of low methodological quality, with unclear conclusions.

We have included 45 foreign and domestic publications on the topic from selected 107 literature source, which passed the critical evaluation analysis and were fit for purpose.

**Results and conclusions:** A review of the literature showed that all stakeholders need to be informed in order for the results of HTAs to have an impact. Most HTAs conduct assessments as a formality, but a pronounced impact can be found in countries where technology assessment organizations work closely with health care administrators. The effectiveness of the HTA process in health policy requires not only approaches in diagnosing and treating various diseases, but also a rational approach to decision-making that reduces government health care costs. Reasons for monitoring and impact of technologies are to determine the actual implementation of HTA recommendation in practice for future evaluation of effectiveness, creating feedback from the organization to support the promotion of orientation and dissemination of strategies, in other words, the monitoring of new technologies will allow organizations to make independent analysis and evaluation of the impact of technologies in health policy

**Key words:** HTA, outcome assessment, cost effectiveness analysis, clinical assessment, quality of health care assessment and et.c.

#### Түйінде

## ТИІМДІ ШЕШІМДЕР ҚАБЫЛДАУДАҒЫ ЖАҢА МЕДИЦИНАЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯЛАРДЫҢ ДАМУЫ МЕН ӘСЕРІНІҢ РӨЛІ. ӘДЕБИ ШОЛУ

**Айғаным М. Асқарова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6896-8697>**

**Ляззат К. Кошербаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>**

**Адлет Б. Табаров<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ҚеАҚ «С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Денсаулық сақтауды республикалық орталығы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

**Әзектілігі:** Халықаралық тәжірибе көрсеткендей, денсаулық сақтау технологиясын бағалау (ДСТБ) бұл дәлелді медицина мен фармакоэкономикаға негізделген технологияларды қолданудың барлық аспекттерін қарастыратын, шешім қабылдауды оңтайландыруға бағытталған медициналық технологиялар туралы ақпаратты жалпылаудың кешенді үрдісі. Әтикалық мәселелер мен әлеуметтік салдарға, клиникалық және экономикалық тиімділікті сараптамалық бағалау әдістері мен салыстырмалы зерттеулерге ерекше рөл боледі. ДСТБ үйімдарының көпшілігі тек жүргізілген зерттеулердің бағалауымен және мәліметтер базасымен шектелген, бірақ көптеген дамыған елдерде ДСТБ халықаралық үйімдары негізгі зерттеулермен қатар қосымша зерттеулер жүргізуі ұсынады, клиникалық және әдістемелік ұсқаулықтар өзірлейді, зерттеулер жүргізуіндегі кедерілірі мен мүмкіндіктерін анықтайды, бастапқы есептерді бағалау мен әсер ету әдістемесін дайындаиды, технология саласындағы мамандардың біліктілігін арттырады, мүдделі тарараптарды бағалау, ақпараттандыру және көнестер берумен айналысады, технологиялық сараптамалық есептер мен басқа да қызметтерді ғылыми негіздейді және дайындаиды.

**Мақсаты:** Тиімді шешім қабылдауда Денсаулық сақтау технологияларын бағалаудың дамуы мен әсері тақырыбында жүргізілген зерттеулердің әдеби дереккөздеріне талдау жасау.

**Зерттеу әдісі:** Ақпараттық іздөу: Medline/PubMed, Web of Science, Google Scholar базаларында, e-Library, Cyberleninka электрондық ғылыми кітапханаларында жүргізілді. Қосу критерийлері: іздөу тәрендігі 2010-2021 жылдар аралығында ашық түрде, ағылшын және орыс тілдеріндегі бірегей толық мәтінді ғылыми мақалалар, әдістемелік ұснымыздар, денсаулық сақтау технологияларын бағалаудың халықаралық үйімдарының әдістемелік құжаттары. Енгізілмеген материалдар критерийлері: дәлелді базасы жоқ мақалалар мен материалдар,

баяндамалардың түйіндемелері, конференция материалдары мен негізгі маңыздылығын көрсетпейтін, анық емес тұжырымдары бар төмен әдістемелік жарияланымдар.

Біз осы тақырып бойынша бағалаудың сынни талдауынан өткен және мақсатына сәйкес келетін 45 жарияланымды 107 шетелдік және отандық жарияланымдардан таңдан енгіздік.

**Нәтижелер мен қорытындылар:** Шетелдік және отандық дереккөздерге әдеби талдау жүргізгенде, ДСТБ нәтижелеріне әсер ету үшін барлық мүдделі тараптарды хабардар ету қажет екендігі анықталды. Көптеген ДСТБ ұйымдары формальдылық үшін бағалау жүргізеді, бірақ ДСТБ-ның айқын әсері технологияны бағалаушы ұйымдардың денсаулық сақтау қызметкерлерімен тығыз жұмыс жасайтын елдерде анықталды. Денсаулық сақтау саясатындағы ДСТБ үрдісінің тиімді болуы үшін әр түрлі ауруларды диагностикалау мен емдеу тәсілдерін қолданудан болжек, сондай-ақ мемлекеттің денсаулық сақтау саласына боянған шығындарды ұтымды пайдалануын бағыттайды. Технологиялардың әсерін мониторингілеудің басты себебі, болашақтағы өнімділікті бағалау үшін ДСТБ ұсыныстарының іс жүзінде жүзеге асырылуын анықтау, стратегиялардың бағдарлануы мен таратылуын қолдау жасау үшін ұйыммен кері байланысты құру. Жаңа технологиялардың әсерін мониторингілеу арқылы денсаулық сақтау саясатына әсерін өзіндік талдауға және бағалауға мүмкіндік береді.

**Түйін сөздер:** Денсаулық сақтау технологиясын бағалау, денсаулық сақтау экономикасы, медициналық көмекті бағалау тәтіктері, медициналық көмекті бағалау саласы, нәтижені бағалау, шығын мен пайданы талдау, клиникалық бағалау, денсаулық сақтау сапасын бағалау және т.б.

#### Библиографическая ссылка:

Аскарова А.М., Кошербаева Л.К., Табаров А.Б. Роль развития и влияния новых медицинских технологий в принятии эффективных решений. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 174-184. doi 10.34689/SN.2021.23.5.019

Askarova A.M., Kosherbayeva L.K., Tabarov A.B. The role of the development and influence of new medical technologies in making effective decisions. Review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 174-184. doi 10.34689/SN.2021.23.5.019

Аскарова А.М., Кошербаева Л.К., Табаров А.Б. Тиімді шешімдер қабылдаудағы жаңа медициналық технологиялардың дамуы мен әсерінің рөлі. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 174-184. doi 10.34689/SN.2021.23.5.019

#### Введение

Оценка технологий здравоохранения (ОТЗ) является эффективным инструментом принятия управленческих решений, базирующихся на доказательной медицине, оптимизации затрат в системе здравоохранения с рациональным использованием бюджетных средств. [10] Процесс ОТЗ проводится на принципах клинической эпидемиологии и изучает факторы влияния всех клинических исходов к пациенту, а экономический анализ позволит выявить оценить возможности новых технологий в условиях реальной практики. В связи с чем все страны стали интересоваться в совершенствовании политики здравоохранения, чтобы медицинская помощь могла быть доступной, качественной и эффективной согласно современным стандартам. [4]

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) озвучила в своем Докладе для достижения высококачественных услуг здравоохранения всему населению (программа всеобщего охвата услугами здравоохранения (ВОУЗ) до 2030 года) в рамках глобальной цели устойчивого развития (ЦУР): повышение качества помощи, безопасность пациентов, общественное мнение для формирования доверия к услугам здравоохранения. Предоставление качественной медицинской помощи формирует более здоровое общество, укрепляет человеческий капитал и экономическую свободу. Полученные данные показали, что в странах со средним и низким уровнем дохода качество медико-санитарной помощи не достигает

необходимого уровня, вследствие того, что в сектор здравоохранения инвестируется менее 5% от ВВП. Для того, чтобы качество медицинской помощи стало составляющей системы здравоохранения необходимо включать все показатели, с принципом прозрачности и доступности всем соответствующим сторонам. ОТЗ является также важным инструментом в повышении качества медико-санитарной помощи. Оценка технологий проводится с целью определения роли в поддержании и улучшении показателей здоровья. Для эффективности работы ОТЗ необходимы совместные действия со стороны принимающих решения лиц, заинтересованных лиц, медицинских работников, организаций по контролю медицинской и фармацевтической помощи, а также по защите прав пациентов, разработчиков медицинских технологий и фармацевтических компаний. Продуктивность оценки технологий зависит от прозрачности аналитических исследований, доступной информации о затратах и реальных показателях клинических результатов. [8]

Международная практика показала, что оценка технологий здравоохранения является всесторонним процессом обобщения информации о медицинских технологиях, направленных на оптимизацию принятия решений, при котором рассматриваются все аспекты применения технологий на основе доказательной медицины и фармакоэкономики. Особая роль отводится этическим вопросам и социальным последствиям, сравнительным исследованиям с методами экспертной оценки клинической и экономической эффективности.

Большинство организаций по ОТЗ ограничены только оценкой и базой данных ранее проведенных исследований. Но во многих развитых странах международные организации по ОТЗ рекомендуют проведение дополнительных исследований наряду с основными, разрабатывают клинические и методологические руководства, определяют барьеры и возможности для проведения исследований, изучают методологию оценки и влияние первичных отчетов, проводят повышение квалификации специалистов в сфере оценки технологий, информатизацию и консультирование заинтересованных сторон, научное обоснование и подготовку отчетов экспертной оценки технологий и другие услуги. [13, 32, 35, 38]

**Цель:** Анализ литературы по вопросу развития и влияния оценки технологий здравоохранения в принятии эффективных решений.

**Стратегия поиска:** Информационный поиск был произведен в базах: Medline/PubMed, Web of Science, Google Scholar, в электронной научной библиотеке: e-Library, Cyberleninka. **Критерии включения:** глубина поиска составила 11 лет: с 2010 по 2021 годы, оригинальные полнотекстовые научные статьи, обзоры литературы, систематические обзоры, методические рекомендации ВОЗ, руководства международных организаций ОТЗ, тематические исследования в

области политики и экономики здравоохранения в открытом доступе на английском и русском языках.

**Критерии исключения:** публикации, не имеющие доказательной базы, резюме материалов (докладов, тезисов и газетные статьи, сборники конференции и публикации низкого методологического качества), которые не отражали основной значимости, с неясными выводами.

**Критическая оценка отдельных исследований:** все три автора независимо друг от друга провели оценку литературного источника, извлекли данные среди потенциально подходящих исследований.

Всего было выявлено 107 опубликованных исследований, которые описывали первый опыт внедрения ОТЗ в клинической практике, влияние и оценку новых технологий в более узких направлениях клинической деятельности. После исключения схожих и повторяющихся работ, для последующего анализа потенциально релевантными были отобраны 45 публикаций, соответствующих критериям включения и цели исследования, среди которых были качественные исследования, систематические обзоры, анализы сравнительной эффективности, методологические руководства национальных агентств ОТЗ, доклады ВОЗ по оценке работы ОТЗ (Рисунок 1).

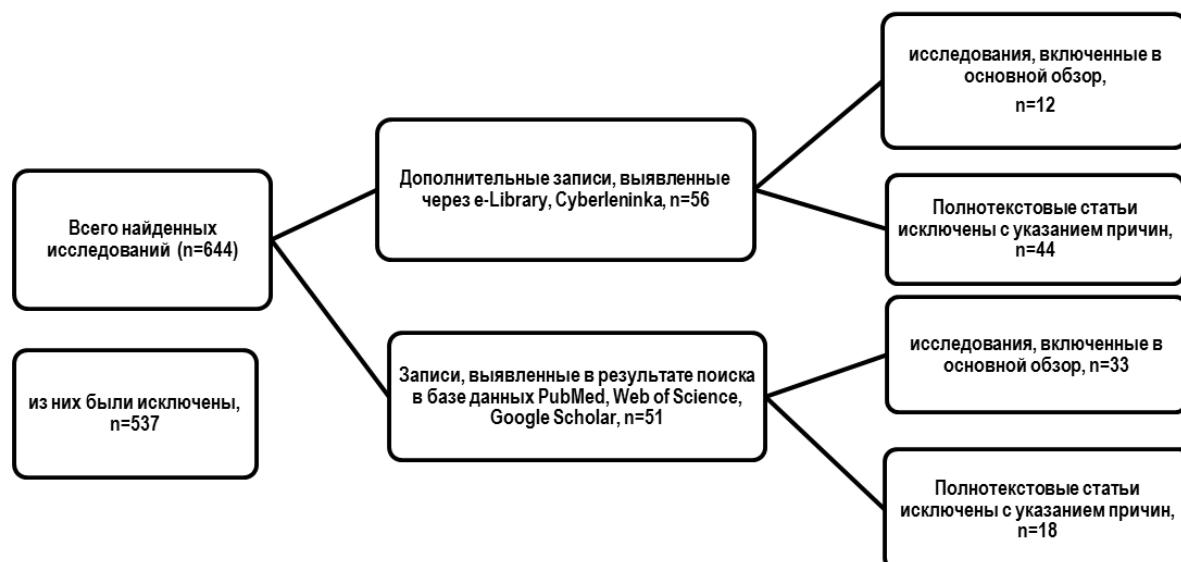


Рисунок 1. Алгоритм обзора источников литературы.

#### Результаты обзора литературы и обсуждение.

##### Мировая тенденция развития опыта ОТЗ

ОТЗ признается важной основой для достижения и поддержания ВОУЗ посредством эффективного и справедливого распределения ресурсов здравоохранения. [45] Глобальные спонсоры и инициаторы в области развития играют важную роль в оказании поддержки странам в укреплении их институционального потенциала для создания систем ОТЗ. Руководствуясь рациональными установлениями приоритетов потребностей в потенциальных странах, Международная инициатива по поддержке принятия решений (The International Decision Support Initiative/iDSI, <https://www.idsishape.org/>) была создана в ноябре 2013 года в качестве международной сети, объединяющей

специалистов-практиков в области определения приоритетов, ученых и аналитических центров, направленных на предоставление необходимой практической поддержки, технической помощи для укрепления потенциалов принимающих решение в политике здравоохранения. [17]

В своем отчете систематического исследования программы ОТЗ Национальным институтом исследований [34] в области здравоохранения, основанном в 2007 году, рассматривались подходы и инструменты для измерения воздействия исследовательских программ. По результатам поиска литературных источников за период с 2005-2014 гг. по системе оценки ОТЗ в сферах экономической эффективности окупаемых затрат остаются социальные

асpekты (культура, традиции, философское восприятие). В основном, дана оценка проведенных исследований, целью которых является получение максимальной информации об улучшении здоровья населения. Для этого применялись элементы нескольких основных типов опроса. При проведении систематического обзора оценки технологий для дальнейшего финансового покрытия, приобретения и применения на практике, программа ОТЗ не предусматривает дальнейшее исследование технологий и влияние на последующий систематический обзор. В источниках мало информации, где проводились рандомизированные клинические исследования для определения эффективности технологий и их прекращение использования на практике. В обсуждении данного систематического обзора говорится о необходимых изменениях в политике и функции Национального института здравоохранения. Улучшение качества обслуживания ставит новые задачи и цели по определению и удовлетворению текущих и будущих потребностей в исследованиях. Оценки влияния ОТЗ должны охватывать более широкие изменения, в связи с тем, что программа повышения качества исследований (Research Excellence Framework/REF), которая оценивает качество работы организаций ОТЗ, вероятно, будет и дальше опираться на тематические исследования для оценки воздействия. [23] Программа ОТЗ должна рассмотреть вопрос о том, как можно улучшить формат и отбор тематических исследований, чтобы помочь систематической оценке. Отбор тематических исследований, в рамках REF, в целом, имеет тенденцию быть предвзятым к историям с высокими, а не низкими показателями. [14, 19, 28]

Организации по ОТЗ широко распространены в экономически развитых странах и в странах со средним и выше среднего дохода. Необходимость координации работ по ОТЗ с целью исключения дублирования трудоемких процессов анализа и гармонизации методических подходов послужила предпосылкой для создания Европейской сети ОТЗ – European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) в 2006 году по инициативе членов Европейского Союза в Группе Высокого Уровня по Вопросам Здравоохранения (High Level Group of Health Services). Создание EUnetHTA стало логичным результатом развития ОТЗ в Европе, где была особенно высока потребность в объективном анализе сведений о технологиях, влияющих на здоровье. [5]

Основными членами организации EUnetHTA являются организации, принимающие решения - это национальные агентства по ОТЗ, отделы министерств здравоохранения и заинтересованные лица, которые специализируются в области оценки технологий в некоторых странах, где агентств по ОТЗ еще не создано. В сеть входят 63 организации из 32 стран, в ней представлены все государства-члены Евросоюза, а также Норвегия, Швейцария, Россия и Турция [6]. Миссией EUnetHTA является поддержка и взаимодействие между организациями ОТЗ, которое должно быть полезным для систем здравоохранения на европейском, национальном и региональном уровнях.

Первый пилотный проект Европейской сети ОТЗ был реализован в 2006–2008 гг. Задачей проекта было устранение дублирования оценок и объединение усилий европейских стран в области разработки и внедрения стандартизированной методологии ОТЗ в практику здравоохранения в целях более рационального использования его ресурсов и оказания поддержки лицам, принимающим решения. В рамках проекта был проведен анализ стандартов отчетности в сфере ОТЗ, в итоге которой была создана структура стандартизированной модели ОТЗ, получившая название стержневой (базовой) модели (pan-European «Core Model»), что рассматривается как основное достижение проекта. Применение стержневой модели способствует существенному облегчению процесса подготовки отчетов по ОТЗ и улучшению их качества. Страны-участницы сети получили возможность разрабатывать на основе стержневой модели согласованную унифицированную методологию оценки различных видов технологий здравоохранения, совместно проводить оценку новых технологий, выводимых на рынок, и адаптировать ее результаты к условиям каждой отдельной страны. [6, 41] В 2010-2012 году при реализации нового совместного долговременного проекта в рамках сотрудничества с EUnetHTA были разработаны рекомендации в направлениях: выработка единых методологических руководств по проведению различных видов ОТЗ, подготовки к проведению оценок с участием организации-членов сети и распространение результатов оценок в Европе. [31] В продолжение второго долговременного совместного проекта в рамках сотрудничества с EUnetHTA до 2015 года было сформировано 8 рабочих групп, которые работают для улучшения качества доказательной базы новых медицинских технологий.

Правительство США в рамках закона «О восстановлении и реинвестировании американской экономики» (American Recovery and Reinvestment Act, <https://www.investopedia.com/terms/a/american-recovery-and-reinvestment-act.asp>) в 2009 году открыло новое направление в исследованиях ОТЗ – изучение сравнительной эффективности (ИСЭ) различных внедренных новых медицинских технологий (comparative effectiveness research/CER) федеральным координационным советом (Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research, <https://aspe.hhs.gov/comparative-effectiveness-research-cer-inventory>). Этот совет определил для ИСЭ проведение и обобщение результатов исследований, уже применяемых широкими слоями населения, в одной и той же клинической ситуации, что способствовало развитию ОТЗ для сравнения преимуществ и недостатков различных методов и стратегий для профилактики, диагностики, лечения и мониторинга состояния здоровья в условиях «реального мира». Целью данного исследования является информирование пациентов и лиц, принимающих решения в политике здравоохранения. [3] В своих исследованиях Kleijnen и соавт. в 2010-2011 годах провели анализ реального применения ИСЭ в существующей национальной практике 29 стран (Европейского Союза и ряда других). Исследование

выявляло основные сходства и различия методологических аспектов медицинских технологий. Путем поиска доступной информации и опросам партнеров по ОТЗ собраны методология получения данных, разработанных партнерами Европейской сети (AETSA (Эстония), AHTAPol (Польша), CVZ (Нидерланды), HAS (Франция), ESKI (Венгрия), IRF (Дания) и Национальным институтом здоровья и клинических достижений (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) (Великобритания). [27] В результате проведенного опроса, было выявлено, что во всех странах сравнительный показатель используется как краткосрочная оценка, но кратность использования сравнения отличались в зависимости от вида технологий. Наблюдаются препятствия для лиц принимающих решения в получении данных о технологиях и само качество проведенного исследования при оценке, что может привести в заблуждение об эффективности технологии на клинической практике. Для того, чтобы решить ситуацию с получением полной информированности, определенные страны-участницы начали рассматривать вариант непрямого исследования путем условного покрытия расходов с последующей оценкой доказательств или условным покрытием (coverage with evidence development, <https://www.cms.gov/Medicare/Coverage/Coverage-with-Evidence-Development>). [3, 25, 27]

При оценке заинтересованных лиц о потребности, эффективности, области политики спроса и перспективы, исследователи Научно-исследовательского института определили, что экспертные знания и навыки для проведения исследований в области ОТЗ могут предоставляться, но некоторые респонденты отметили отсутствие человеческого потенциала для проведения оценки. Респонденты отметили, что нуждаются в фактических данных о финансировании системы здравоохранения, предоставлении медицинских услуг, бремени болезней и необходимости поддержки в обучении методологии ОТЗ и управлению данными. [42] Большинство медицинских специалистов принимают решение исходя из своей личной практики, из-за чего имеются трудности, к примеру организаторами здравоохранения разработаны множество рекомендаций, которые не внедрены в клиническую практику. Для этого необходимо изменить традицию принятия решений и повысить роль ОТЗ, заинтересованность всех участников процесса. Система здравоохранения должна дать особую роль оценкам медицинских технологий в процессе разработки политики. [44]

*Pinar Karaca-Mandic* с соавт., утверждают, что медицинские технологии быстрее распространяются в более конкурентной среде. Учитывая нынешнюю ситуацию, когда между врачами и больницами существует более тесное стратегическое партнерство, данное исследование предполагает, что более конкурентные структуры рынка врачей могут способствовать более быстрому распространению, увеличивая доступ пациентов к новейшим медицинским технологиям. Развивающаяся конкуренция в предоставлении медицинских услуг пациентам среди

врачей и лечебных учреждений привела к тому, что поставщики услуг готовы инвестировать в новые технологии для достижения высокого качества медицинской помощи, доступность информации, включению и исключению неэффективных технологий. [26]

#### Влияние и значимость ОТЗ для заинтересованных сторон.

Влияние ОТЗ должно рассматриваться в контексте систем здравоохранения, на которые она оказывает влияние. Любое влияние ОТЗ будет зависеть от того, как используется информация, которую она предоставляет, и от статуса, которое имеет руководство, например, является ли оно принудительным. Поскольку лица, принимающие решения, будут находиться вне агентства или программы ОТЗ, влияние будет зависеть от действий третьих сторон. Объектом для отчета об оценке может быть, например, консультативный орган или экономический сектор при министерстве здравоохранения. Объект оценки будет работать в рамках, определяемых политикой, административными механизмами и организационной структурой. В совокупности они будут способствовать созданию контекста, в котором осуществляется принятие решений, с учетом вклада ОТЗ. Некоторые причины для проведения оценки влияния ОТЗ являются: получение обратной связи о качестве отчетов ОТЗ и информации о возникших трудностях в политических вопросах. Полученная информация оценки качества ОТЗ может понадобиться в вопросах менеджмента в принятии решений. Некоторая полученная информация смогла бы помочь в идентификации факторов, которые определяют влияние оценки и в поддержке таргетинга в развитии распространения стратегии. [20] Процесс ОТЗ проводится всесторонне (мультидисциплинарно), в нем принимают участие, в равной мере, все представители заинтересованных сторон: организаторы здравоохранения, врачи и пациенты, эксперты и другие лица, принимающие решения для создания отчета оценки. Такая вовлеченность всех сторон при оценке технологий показывает прозрачность процесса, присутствие коллегиального мнения, способствует решению всех возможных конфликтных ситуаций и обмену опытом специалистами и росту их навыков. [16]

В своем исследовании *Ryan Li* и его команда, размышляя над этими рамками в контексте коллективного опыта iDSI по взаимодействию со странами низким и средним доходом, предложили ряд факторов, которые смогут определить успешность усилий по поддержке институционализации рационального определения приоритетов. После консультаций с партнерами iDSI по оказанию услуг (NICE International, Офис экономики здравоохранения, Программа по оценке медицинских вмешательств и технологий (Программа по оценке вмешательств и технологий здравоохранения (Health Intervention and Technology Assessment Program/HITAP, <https://www.hitap.net/en/organization/background>), Центр глобального развития, Центр экономики здравоохранения Йоркского университета экономики здравоохранения и Имперским колледжем Лондона),

были выбраны окончательными качественными показателями политической приверженности рациональному установлению приоритетов: текущая позиция на пути к ВОУЗ, институциональный и технический потенциал для рационального определения приоритетов, характеристики финансирования системы здравоохранения и потенциальная экономия от масштаба при установлении рациональных приоритетов. [31]

Федеральный объединенный комитет (The German Federal Joint Committee/GBA) и Институт качества и эффективности в здравоохранении (The Institute for Quality and Efficiency in Health Care/IQWiG) в Германии, а также Национальный институт здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE) в Англии широко рассматриваются как национальные агентства ОТЗ, придерживающиеся надежных и прозрачных процедур оценки. Schaefer R., Hernandez D., Schlander M. провели исследование по оценке влияния официальных критериев оценки на результаты ОТЗ и проанализировали потенциальный эффект влияния на бюджет с ранее описанными национальными агентствами стран Германии и Англии. В исследовании были использованы данные из всех публично доступных решений GBA, IQWiG и NICE (единая технологическая экспертиза ЕТЭ/STA) в период с января 2011 года по июнь 2018 года, а также вся соответствующая информация о критериях оценки, используемых агентствами ОТЗ. В анализе были рассмотрены 262 завершенных EVA для GBA/IQWiG и 207 STA для NICE. В результате исследования было выявлено, что агентства GBA/IQWiG и NICE последовательно следуют своим официальным критериям оценки. После контроля всех переменных значимых, влияние финансирования, по-видимому, оказывает большее влияние на заключения ОТЗ. [36]

В тематическом исследовании «Сокращение использования неэффективных медицинских вмешательств» показано, что активное применение дезинвестирования в исследовании наглядно показывает пример прекращения финансирования неэффективных и/или небезопасных медицинских технологий за счет инициирования новых обоснованных научных доказательств о вреде и неэффективности технологий на практике. [38] Дезинвестирование в неэффективные технологии проводится с определенными трудностями, такими как пассивное применение, вызванное изменениями на практике или устаревший метод лечения. На сегодняшний день фиксируется очень мало случаев оценки дезинвестирования технологий в рамках определения экономической эффективности и отсутствует методология здравоохранения, в определении текущей практики для выявления неэффективных вмешательств в здравоохранении и сокращения использования этих вмешательств. Таким образом, проведенный повторный анализ оценки и влияния медицинских технологий смог бы решить вопрос финансирования и дальнейшую судьбу технологий в здравоохранении.

Информация о влияниях может направить вклад всех оценок эффективности в программах ОТЗ, принимая во внимание оценки и ресурсы составных

частей. [25] Иными словами, влияние ОТЗ это ключ к выходу и совершенствованию программы. Институты наблюдения могут запросить исходящие отчеты с ОТЗ, чтобы оправдать использование ресурсов. Таким образом, агентством INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment, <https://www.inahta.org/>) была проведена оценка влияния ОТЗ среди стран-участников, материалом исследования включали данные: отчеты оценки агентства и их работы; в сводных документах по государственным технологиям, выпущенных правительством, в которых излагаются причины решений, принятых политическим органом; в решениях по политике больниц; в качестве входных данных для базы данных ОТЗ. Для дальнейшего исследования индикаторов оценки влияния ОТЗ приведены публикации материалов по программам ОТЗ в странах: KCE – Belgium, HIS – Scotland, MaHTAS – Malaysia, SBU – Sweden, AHFMR – Canada. [21, 22, 39, 43]

В оценке влияния и распространенности ОТЗ на практике применяется множество методов исследования в разных странах, начиная с социологических опросов ключевых лиц объектов здравоохранения, структуры краткой и широкой оценки технологии, а также систематическими наблюдениями по заключениям оценок (метод EUR-ASSESS) для выявления различий между пассивным и активным распределением информации. В результате проведенного опроса среди персонала ЛПУ по определению критериев важности (продление средней продолжительности жизни, сравнение с алтернативными методами лечения и диагностики, наличие предложений о пересмотре политики здравоохранения), наблюдается необходимость преодоления барьеров на пути укрепления ОТЗ в процессе принятия решений вопросов в сторону изменения и пересмотра политики здравоохранения. [40]

В каждой стране влияние ОТЗ зависит от поставленных задач и цели системы здравоохранения. Особое внимание в исследовании будет также уделяться новым и перспективным медицинским технологиям до тех пор, пока пациент будет получать выгоду в применении и имеет стойкий спрос. Использование и распространение медицинской технологии является основной движущей силой при росте покрытия расходов на услуги здравоохранения. [13]

### Перспективы развития ОТЗ.

Наблюдается тенденция роста выдачи рекомендаций о применении новых медицинских технологий после, либо до, их появления на рынке. [9] В организации данного процесса принимали участие международные агентства по ОТЗ Европы: Шведский совет по ОТЗ (SBU), Финское управление по оценке технологии здравоохранения (FinOHTA), во Франции Haute Autorité de Santé, в Испании Баскское управление технологии здравоохранения (OSTEBA). [6] В ходе процесса оценок влияния технологий был разработан адаптационный инструмент (Adaptation Toolkit), который адаптирует все результаты оценок одной страны к условиям другой страны. Сюда входит ускоренная

процедура оценки технологий, системы раннего оповещения и исследования новых горизонтов. [11, 33]

Кадровая подготовка имеет сильное влияние при внедрении системы ОТЗ. В Швеции было проведено исследование по оценке кадров здравоохранения, участвующих в проекте по ОТЗ. В исследовании приняли участие около 2000 сотрудников, основная часть которых проходили обучение по доказательной медицине. В настоящее время в отделах ОТЗ Швеции работают около 40 сотрудников, а также привлечены ученые клиницисты, менеджеры и руководители здравоохранения (сайт SBU - <https://www.sbu.se/en/>). Шведский ОТЗ (SBU) с участием исследователей Европы и США проводил ряд проектных исследований, финансируемых Европейской Комиссией (EURO-ASSESS, ECHTA). [18, 30, 37, 39]

В развитии ОТЗ особую роль играют направления в анализе политики, доказательной медицины, экономической оценки, социальные и гуманитарные науки прикладной исследовательской методологии. При разработке политики общая схема ОТЗ является источником данных анализа, а доказательная медицина и экономическая оценка создает методологическую схему при проведении анализа ОТЗ. Данная схема соответствует определению INAHTA при проведении полной ОТЗ. [16] ОТЗ может вносить вклад в политический процесс на разных этапах (например, постановки вопроса, разработки политики или ее последующей оценки), но всегда с целью способствовать формированию решения. В системе здравоохранении Казахстана необходимы такие изменения для исключения неэффективных медицинских технологий и услуг из практики. В рамках проекта «Государственная программа охраны здоровья населения», определены цели развития качественного и доступного здравоохранения населению. Государственная программа ставит акцент на повышение качества медицинской помощи в организациях здравоохранения путем оснащения новыми медицинскими технологиями, способными оказать широкий спектр медицинских услуг, с вовлечением мультидисциплинарной команды в процесс лечения и диагностики пациентов. [1] В проведенном SWOT анализе системы здравоохранения Республики Казахстан были определены слабые стороны, такие как устаревающая инфраструктура медицинских организаций, неоднородный уровень сервиса и низкое качество медицинской помощи, а также были определены высокие возможности внедрения перспективных методов лечения и технологий по программе Startup community, в том числе в области биофармацевтики. [1] Недостатком данного проекта является неполный охват всех аспектов ОТЗ. На сегодняшний день в Казахстане существует приказ Министра здравоохранения «Об утверждении правил применения новых методов диагностики, лечения и медицинской реабилитации» [7], где описывается только процедура подачи заявки на оценку технологий заинтересованными лицами. В связи с этим требуется пересмотр нормативно-правовых актов (НПА) для определения влияния ОТЗ, так как в Казахстане развитие системы ОТЗ находится на

начальном этапе, а также нет осведомленности и заинтересованности в оценке медицинских технологий среди специалистов, отсутствует утвержденная форма стандартов оценки технологий и другие методологические руководства для проведения качественной работы. В Республике Казахстан, единственной организацией, проводящей ОТЗ на национальном уровне является РЦРЗ (Республиканский Центр Развития Здравоохранения). [2]

#### **Выводы:**

Анализ литературы показал, что необходимо информирование всех заинтересованных сторон, чтобы результаты ОТЗ имели влияние. Большинство организаций по ОТЗ проводят оценку для формальности, но выраженное влияние ОТЗ можно выявить в странах, где организации, проводящие оценку технологий тесно взаимодействуют с руководителями здравоохранения. Для эффективности процесса ОТЗ в политике здравоохранения необходимы не только применение подходов в диагностике и лечении различных болезней, а также рациональный подход в принятии решений, который уменьшает затраты государства на здравоохранение. Причинами для проведения мониторинга и влияния технологий являются определение фактической реализации рекомендации ОТЗ на практике для будущей оценки эффективности, создание обратной связи с организацией для поддержки продвижения ориентированности и распространения стратегий, другими словами проведение мониторинга новых технологий позволит организациям делать самостоятельный анализ и оценку влияния технологий в политике здравоохранения.

В Республике Казахстан ОТЗ играет ключевую роль в принятии решений. Заинтересованные лица для проведения эффективной оценки ОТЗ должны сотрудничать с организацией по ОТЗ и лицами, принимающими решение по данному отчету. В связи с чем, необходимо проведение масштабных исследований влияния оценки технологий в Республике Казахстан для принятия эффективных решений. Данный обзор показывает, что многие страны практикуют оценку влияния ОТЗ организациями по ОТЗ, а также имеется подготовленность частных специалистов в оценке технологий. В условиях ограниченности оптимизация распределения финансирования является актуальной в системе здравоохранения Республики Казахстан. А методология ОТЗ постоянно эволюционирует и включает в себя оценку влияния, как удовлетворить потребности лиц, принимающих решения в предоставлении информации на протяжении всего жизненного цикла технологий. С одной стороны, чем раньше проводится ОТЗ (ранняя ОТЗ), тем раньше можно выявить ее неэффективность или опасность ее применения на практике. Чтобы поднять значимость ОТЗ необходимо ориентироваться на обстановку в конкретной стране (а не на общеевропейскую или мировую политику) и учитывать национальные приоритеты и системы, социальную среду, в том числе региональный подход. Для этого принцип принятия решений на местах является определяющим и должен соблюдаться, а

сотрудничество с международными организациями может поддержать и укрепить систему ОТЗ на уровне отдельных стран.

#### **Вклад авторов**

Работа выполнена в рамках докторской диссертации по теме «Оценка технологий здравоохранения в Республике Казахстан: современное состояние и перспективы развития». Тема докторской диссертации утверждена в заседании Сената университета НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова» протоколом №18/13 от 27.11.2020 года.

Все авторы в равной мере принимали участие в поиске и проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

#### **Конфликт интересов не заявлен.**

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

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

#### **Литература:**

1. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020 – 2025 годы. Приказ утвержден постановлением Правительства РК. 2019. № 982. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1900000982>. (дата обращения: 30.04.2021).

2. Гаитова К.К., Кошербаевна Л.К., Мауннова Д.К. Совершенствование системы оценки медицинских технологий. Методические рекомендации. Правила проведения оценки медицинских технологий. Астана. 2018. С. 25-35.

3. Колбин А.С., Павлыши А.В., Курьлев А.А., Белоусов Д.Ю. Исследования сравнительной эффективности // Качественная Клиническая Практика. 2013;(1), 70-77 <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovaniya-sravnitelnoy-effektivnosti> (дата обращения: 28.05.2021).

4. Костюк А.В., Аканов А.Б., & Альмадиева А.К. (2014). Оценка технологий здравоохранения как инструмент принятия решений. Наука о жизни и здоровье, (3), 22-26. <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-tehnologiy-zdravoohraneniya-kak-instrument-prinyatiya-resheniy> (дата обращения: 25.03.2021).

5. Максимова Л.В. Международное сотрудничество в области оценки технологий здравоохранения // Медицинские технологии. Оценка и выбор, 2012. 3(9), 68-74. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/mezhdunarodnoe-sotrudnichestvo-v-oblasti-otsenki-tehnologiy-zdravoohraneniya> (дата обращения: 03.05.2021).

6. Максимова Л.В., Омельяновский В.В., Авксентьевна М.В. Последние достижения европейского проекта EUneHTA // Медицинские технологии. Оценка и выбор, 2014. 2 (16), 36-41. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/poslednie-dostizheniya-evropeyskogo-proekta-eunethta> (дата обращения: 25.05.2021).

7. Об утверждении Правил применения новых методов диагностики, лечения и медицинской реабилитации. Приказ утвержден МЗ РК. 2020. № КРДСМ-208/2020.

URL:<https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021690>. (дата обращения: 12.02.2021).

8. Предоставление качественных услуг здравоохранения: обязательное условие всеобщего охвата услугами здравоохранения на мировом уровне [Delivering quality health services: a global imperative for universal health coverage]. Женева: Всемирная организация здравоохранения, Организация экономического сотрудничества и развития и Международный банк реконструкции и развития / Всемирный банк; 2019. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272465>. (дата обращения: 14.05.2021).

9. Светый Л.И., Полухова В.А., Тарасенко И.В., Климкин А.С. Применение системы оценки технологий здравоохранения в принятии эффективных управлеченческих решений. Медико-фармацевтический журнал «Пульс», 2013. 15 (1-4), 234-235. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/primenie-sistemy-otsenki-tehnologiy-zdravoohraneniya-v-prinyatiu-effektivnyh-upravlencheskih-resheniy> (дата обращения: 25.05.2021).

10. Стародубов В.И., Карагамян И.Н., Хохлов А.Л. и др. Оценка медицинских технологий: международный опыт. М.: 2012. 104 с.

11. Barac R., Stein S., Bruce B. et al. Scoping review of toolkits as a knowledge translation strategy in health // BMC Med Inform Decis Mak 14, 121 (2014). <https://doi.org/10.1186/s12911-014-0121-7>.

12. Chalkidou K., Marten R., Cutler D., Culyer T., Smith R., et al. Health technology assessment in universal health coverage // Lancet. 2013 Dec 21;382(9910):e48-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62559-3. PMID: 24360390.

13. Choi B.C., Li L., Lu Y., Zhang L.R., Zhu Y., Pak A.W., Chen Y., Little J. Bridging the gap between science and policy: an international survey of scientists and policy makers in China and Canada. Implement Sci. 2016 Feb 6;11:16. doi: 10.1186/s13012-016-0377-7. PMID: 26852131; PMCID: PMC4744416.

14. Cohen G., Schroeder J., Newson R. et al. Does health intervention research have real world policy and practice impacts: testing a new impact assessment tool. Health Res Policy Sys. 13, 3 (2015). <https://doi.org/10.1186/1478-4505-13-3>

15. Cook A., Streit E., Davage G. Involving clinical experts in prioritising topics for health technology assessment: a randomised controlled trial // BMJ Open. 2017 Aug 21;7(8):e016104. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016104. PMID: 28827250; PMCID: PMC5629658.

16. Garrido M.V., Kristensen F.B., Nielsen C.P., Busse R. HTA and shaping health policy in Europe. «Current state, problems and prospects». Observatory Study series. WHO from replacing the European Observatory on Health systems ana policies. 2010. Edition. 14. e.96-e105.

17. Glassman A, Chalkidou K. Priority-setting institutions in health. Building institutions for smarter public spending. Washington. DC: Center for Global Development; 2012. [https://www.researchgate.net/publication/239806973\\_Priority-Setting\\_in\\_Health\\_Building\\_Institutions\\_for\\_Smarter\\_Public\\_Spending](https://www.researchgate.net/publication/239806973_Priority-Setting_in_Health_Building_Institutions_for_Smarter_Public_Spending). (дата обращения: 19.02.2021).

18. Gordijn B., ten Have H. International experiences with priority setting in healthcare. Med Health Care Philos.

- 2013 Aug;16(3):325-6. doi:10.1007/s11019-013-9496-y. PMID: 23756718.
19. Group of Eight. Excellence in Innovation: Research Impacting our Nation's Future: Assessing the Benefits. Adelaide. SA: Australian Technology Network of Universities; 2012. <http://www.atn.edu.au/newsroom/Docs/2012/ATN-Go8-Report-web.pdf>. (дата обращения: 19.02.2021).
20. Hailey D. et al. HTA agencies and decision makers: An INAHTA guidance document. Stockholm: INAHTA. 2010. e.36-45. Available <http://www.inahta.org>. (дата обращения: 14.03.2021).
21. Hailey D. et al. The influence of Health Technology Assessment, a conceptual paper. INAHTA. Edmonton. 2014. Available <http://www.inahta.org>. (дата обращения: 25.02.2021).
22. Healthcare Improvement Scotland. Research into the impact of the SHTG 12-15. February 2012. [http://www.healthcareimprovementscotland.org/our\\_work/technologies\\_and\\_medicines/shtg\\_ad\\_hoc/evaluation\\_report.aspx](http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/technologies_and_medicines/shtg_ad_hoc/evaluation_report.aspx). (дата обращения: 19.05.2021).
23. Higher Education Funding Council for England (HEFCE). Research Excellence Framework 2014: Overview Report by Main Panel A and Sub-panels 1 to 6. London: HEFCE; 2015. [www.ref.ac.uk/media/ref/content/expanel-member/Main%20Panel%20A%20overview%20report.pdf](http://www.ref.ac.uk/media/ref/content/expanel-member/Main%20Panel%20A%20overview%20report.pdf). (дата обращения: 14.05.2021).
24. Holahan John, Blumberg Linda, Mirmirani Sam. An analysis of the Obama health care proposal. Obama Health Care Reform Proposal From An International Perspective. Journal of Business & Economics Research (JBER). 2010. 8. 10.19030/jber.v8i1.654.
25. Jönsson B. Relative effectiveness and the European pharmaceutical market // Eur J Health Eco 2011; 12:97—102.
26. Karaca-Mandic P., Town R. J., Wilcock A. The effect of physician and hospital market structure on medical technology diffusion // Health services research. 2017. T. 52. №. 2. С. 579-598.
27. Kleijnen S., George E., Goulden S., et al. Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals: Similarities and Differences in 29 Jurisdictions // Value In Health 2012;15:954 —960;
28. Kristensen F.L. The HTA Core Model® 10 Years of Developing an International Framework to Share Multidimensional Value Assessment // Value in Health. 20. 244-250. 10.1016/j.jval.2016.12.010.
29. Li R., Hernandez-Villafuerte K., Towse A., Vlad I., Chalkidou K. Mapping Priority Setting in Health in 17 Countries Across Asia, Latin America, and sub-Saharan Africa // Health Syst Reform. 2016;2(1):71-83. doi:10.1080/23288604.2015.1123338.
30. Oduncu F.S. Priority-setting, rationing and cost-effectiveness in the German health care system // Med Health Care Philos. 2013 Aug;16(3):327-39. doi:10.1007/s11019-012-9423-7. PMID: 22692518.
31. Pavlovic M. Collaboration between EMA and EUnetHTA. Development of consensus on HTA methodologies. International experience of Health Technology Assessment and prospects of its implementation in Russia. Moscow, May 21, 2012. С.78-79
32. Peirson L., Ciliska D., Dobbins M., Mowat D. Building capacity for evidence informed decision making in public health: a case study of organizational change // BMC Public Health. 2012;12:137.
33. Longobardo L.M., Oliva-Moreno J., García-Armesto S., Hernández-Quevedo C. The Spanish long-term care system in transition: Ten years since the 2006 Dependency Act // Health Policy. 2016 Oct;120(10):1177-1182. doi:10.1016/j.healthpol.2016.08.012. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27667653.
34. Raftery J., Hanney S., Greenhalgh T., Glover M., Blatch-Jones A. Models and applications for measuring the impact of health research: update of a systematic review for the Health Technology Assessment programme // Health technology assessment. 2016, 20(76), pp.1-254.
35. Rajabi F. Evidence-informed health policy making: the role of policy. brief. // Int J Prev Med. 2012;3:596-8.
36. Schaefer Ramon et al. "PDG70 The Role of the Budget Impact: A Multivariate Analysis of Health Technology Assessment (HTA) Outcomes by GBA/IQWiG in Germany and NICE in England" // Value in Health. 23 (2020): n. pag.
37. Schütte S., Acevedo P.N.M., Flahault A. Health systems around the world - a comparison of existing health system rankings // J Glob Health. 2018 Jun;8(1):010407. doi:10.7189/jogh.08.010407. PMID: 29564084; PMCID: PMC5857204.
38. Somerton T. Technology assessment: a systematic collaborative approach to assessing healthcare technologies for effective clinical decision-support in practice. 2015. doi:10.13140/RG.2.1.4527.5608.
39. Swedish Council on Health Technology Assessment. Rosén, M., Werkö S. Does health technology assessment affect policy-making and clinical practice in sweden? // International Journal of Technology Assessment in Health Care, 2014. 30(3), 265-272. doi:10.1017/S0266462314000270.
40. Tal O., Booch M., Bar-Yehuda S. Hospital staff perspectives towards health technology assessment: data from a multidisciplinary survey // Health Res Policy Syst. 2019 Jul 23;17(1):72. doi:10.1186/s12961-019-0469-3. PMID: 31337398; PMCID: PMC6651984.
41. The HTA Core Model. Version 2.0 from November 28, 2013. <https://corehta.info/model/HTACoreModel2.0.pdf>. (дата обращения: 24.05.2021).
42. Uzochukwu B.S.C., Okeke C., O'Brien N., Ruiz F., Sombie I., Hollingworth S. Health technology assessment and priority setting for universal health coverage: a qualitative study of stakeholders' capacity, needs, policy areas of demand and perspectives in Nigeria // Global Health. 2020 Jul 8;16(1):58. doi:10.1186/s12992-020-00583-2. PMID: 32641066; PMCID: PMC7346669.
43. Vinck I., Lona M., Swartebroekx N. Impact of the KCE reports published in 2009-2011 – Synthesis. Methodology (MET). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) 2013. KCE Reports 214CS. D/2013/10.273/98.
44. Walley T. Translating comparative effectiveness research into clinical practice: the UK experience // Drugs. 2012 Jan 22;72(2):163-70. doi:10.2165/11630860-00000000-00000. PMID: 22268389.

45. World Health Organization. Sixty-seventh World Health Assembly. WHA67.23. Agenda item 15.7. 24 May 2014. Health intervention and technology assessment in support of universal health coverage. Geneva: World Health Organization; 2014. Available at URL:[http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA67/A67\\_R23-en.pdf?ua=1](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R23-en.pdf?ua=1). (дата обращения: 23.05.2021).

#### References [1-10]:

1. Gosudarstvennaya programma razvitiya zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan na 2020-2025 gody. [State health development program of the Republic of Kazakhstan for 2020-2025] Prikaz utverzhden postanovleniyem Pravitelstva RK. [The order was approved by the government of Kazakhstan] 2019. №982. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1900000982>. [in Russian] (application date: 28.05.2021).
2. Gaitova K.K., Kosherbayeva L.K., Mauenova D.K. Sovershenstvovanie sistemy otsenki meditsinskikh technology. Metodicheskie recommendatsii [Improvement of the Health technology assessment system (guidelines)]. Pravila provedeniya otsenki meditsinskikh technology. [Medical technology assessments rules]. Astana. 2018. С.25-35 [in Russian].
3. Kolbin A.S., Pavlysh A.V., Kurylev A.A., Belousov D.Y. Issledovaniya sravnitelnoi effectivnosti [Comparative effectiveness study]. Kachestvennaya klinicheskaya praktika [Quality clinical practice]. 2013. №1, 70-77. <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovaniya-sravnitelnoy-effektivnosti> (application date: 28.05.2021). [in Russian].
4. Kostyuk A.V., Akhanov A.B., Almadiyeva A.K. Otsenka technology zdravookhraneniya kak instrument prinyatiya reshenii [Health technology assessment as a decision-making tool]. Vestnik AGIUV. 2014. №3, 22-26 <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-tehnologiy-zdravooohraneniya-kak-instrument-prinyatiya-resheniy>. [in Russian] (application date: 25.03.2021).
5. Maksimova L.V. Mezhdunarodnoe sotrudnichestvo v oblasti otsenki technology zdravookhraneniya [International collaboration in health technology assessment]. Meditsinskie technologii. Otsenka i vybor [Medical technology. Assessment and selection] 2012. №3(9), 68-74. <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhdunarodnoe-sotrudnichestvo-v-oblasti-otsenki-tehnologiy-zdravooohraneniya>. [in Russian] (application date: 03.05.2021).
6. Maksimova L.V., Omelyanovskyi V.V., Avksentyeva M.V. Poslednie dostizheniya evropeiskogo proekta EUneHTA [The latest achievements of the European project EUneHTA]. Meditsinskie technologii. Otsenka i vybor. [Medical technology. Assessment and selection] 2014. №2(16). 36-41. <https://cyberleninka.ru/article/n/poslednie-dostizheniya-evropeiskogo-proekta-eunetheta>. [in Russian] (application date: 25.05.2021).
7. Ob utverzhdenii Pravil primeneiya novykh metodov diagnostiki, lecheniya i meditsinskoy reabilitatsii. Prikaz utverzhden ministerstvom zdravookhraneniya RK [On the approval of the Rules for the Application of New Methods of Diagnostics, Treatment and Medical Rehabilitation. Order approved by the Ministry of Health of Kazakhstan] № QR DSM-208/2020. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021690>. [in Russian] (application date: 12.02.2021).
8. Predostavlenie kachestvennykh uslug zdravookhraneniya: obyazatel'noe usloviye vseobshhego okhvata uslugami zdravooohraneniya na mirovom urovne. Geneva: VOZ, Organizatsiya ekonomicheskogo sotrudничestva i razvitiya i Mezhdunarodnyi bank reconstruktii i razvitiya [Delivering quality health services: a global imperative for universal health coverage. Geneva: WHO, Organization for economic cooperation and development and International bank for reconstruction and development] / Vsemirnyi bank [The World Bank]; 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272465>. [in Russian] (application date: 14.05.2021).
9. Svetyi L.I., Lopukhova V.A., Tarasenko I.V., Klimkin A.S. Primenie sistemy otsenki technology zdravooohraneniya v prinyatiu effectivnih upravlencheskikh resheniy [Application of HTA system in making effective management decisions]. Mediko-pharmatsevtichesky zhurnal "Puls" [medical-pharmaceutic journal "Puls"]. 2013. 15, (1-4), 234-235. <https://cyberleninka.ru/article/n/primenie-sistemy-otsenki-tehnologiy-zdravooohraneniya-v-prinyatiu-effektivnyh-upravlencheskikh-resheniy>. [in Russian] (application date: 25.05.2021).
10. Starodubov V.I. and et.c. Otsenka meditsinskikh technology [HTA]. Mezhdunarodnyi opyt [International experience]. 2012. C. 104. [in Russian].

#### Контактная информация:

**Аскарова Айғаным Маратқызы** - докторант 2 года обучения по специальности «Общественное здравоохранение» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова» г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый индекс:** Республика Казахстан, 050012, г.Алматы, ул.Толе би, 94

**e-mail:** abiturient\_61925@kaznmu.kz, aicitc@inbox.ru,

**Телефон:** +77071234216, +77784364773

Получена: 12 июня 2021 / Принята: 05 октября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/SN.2021.23.5.020

УДК 575.1+616.8

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕМЕЙНЫХ ФОРМ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

**Акбота М. Айткулова<sup>1,3</sup>** <https://orcid.org/0000-0001-5016-0932>

**Гульмира Н. Кулмамбетова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-8723-3752>

**Ботагоз Д. Джамантаева<sup>2</sup>,**

**Елена В. Жолдыбаева<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-9677-008X>

<sup>1</sup> Республиканское государственное предприятие «Национальный центр биотехнологии» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

<sup>3</sup> Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный университет имени Аль-Фараби», г. Алматы, Республика Казахстан

### Резюме

**Введение.** Субарахноидальные кровоизлияния (САК) - это особый вид острого нарушения мозгового кровообращения, возникающее вследствие разрыва интракраниальных аневризм, различают спорадические и семейные формы. Главной проблемой субарахноидальных кровоизлияний является сложность ранней диагностики, ввиду бессимптомного течения заболевания с внезапным проявлением. Несвоевременное лечение приводит к тяжелым последствиям, таким как инвалидизация и летальный исход. Этим обусловлена большая медицинская и социальная значимость данной проблемы. С развитием подходов превентивной и персонализированной медицины, стало возможным проводить раннюю диагностику по генетическим маркерам, обуславливающим этиологию заболеваний.

**Цель.** Провести обзор литературных данных об исследовании генов-кандидатов и клинически значимых полиморфизмов, обуславливающих риск образования интракраниальных аневризм, их разрывов и соответственно САК в семейных формах.

**Стратегия поиска.** Для оценки значимости и актуальности проблемы данного заболевания на территории Республики Казахстан были изучены локальные статьи, сборники, содержащие статистические данные по заболеваемости, которые были представлены на русском языке.

В процессе поиска основной литературы использована следующая поисковая система: Pubmed, по ключевым словам: интракраниальные аневризмы и генетика. Временной период был обозначен 2011-2021 годами. По данной теме выявлено 114 публикаций. В исследование были включены только полнотекстовые публикации на английском языке, которые посвящены вышеописанному вопросу, исключены публикации на других языках (103 публикации). Критерием включения в обзор являлись статьи, в исследовании которых были включены семейные случаи и использовались молекулярно-генетические методы исследования. При применении данных критерий список публикаций сократился до 31, анализ которых представлен в данном литературном обзоре.

**Результаты и выводы.** Основываясь на результатах обзора литературы, многочисленные публикации показывают, что на сегодняшний день до сих пор неизвестно точное количество генов, участвующих в патофизиологии САК. Однако несколько генов уже рекомендованы для использования при скрининге и идентификации групп риска.

**Ключевые слова:** интракраниальные аневризмы, семейные формы, субарахноидальное кровоизлияние, гены, SNP, мутации.

### Abstract

## GENETIC RISK FACTORS FOR FAMILIAL INTRACRANIAL ANEURYSMS. LITERATURE REVIEW.

**Akbota M. Aitkulova<sup>1,3</sup>** <https://orcid.org/0000-0001-5016-0932>

**Gulmira N. Kulmambetova<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-8723-3752>

**Botagoz D. Jamantayeva<sup>2</sup>,**

**Elena V. Zholdybayeva<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-9677-008X>

<sup>1</sup> Republican State Enterprise "National Center for Biotechnology" under the Science Committee of Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> JSC "National Center for Neurosurgery, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

<sup>3</sup> Non-profit joint-stock company "Al-Farabi Kazakh National University" Almaty, Republic of Kazakhstan

**Introduction.** Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a special type of acute cerebrovascular accident resulting from rupture of intracranial aneurysms. Sporadic and familial forms of SAH are distinguished. The main problem of subarachnoid hemorrhage is the difficulty of early diagnosis, due to the asymptomatic course of the disease with sudden manifestation. Untimely treatment leads to serious consequences such as disability and death. For this reason, this issue possesses the great medical and social significance. With the development of preventive and personalized medicine approaches, it became possible to conduct the early diagnosis by genetic markers which determine the etiology of diseases.

**Purpose.** To review the literature data on the study of candidate genes and clinically significant polymorphisms that determine the risk of intracranial aneurysm formation, their rupture and, accordingly, SAH in familial forms.

**Search strategy.** The local articles, collections containing statistical data on morbidity, were studied for assess the significance and relevance of the problem of this disease on the territory of the Republic of Kazakhstan which were presented in Russian.

In the process of searching the main literature, the following search engine was used: Pubmed, for the keywords: intracranial aneurysms and genetics. The period between years 2011-2021 was selected. A total of 114 publications were identified on this topic. The study included only full-text publications in English, which are devoted to the above issue, excluded publications in other languages (103 publications). The criteria for inclusion in the review were articles in the study of which family cases were included and molecular genetic research methods were used. When applying these criteria, the list of publications was reduced to 31, the analysis of which is presented in this literature review.

**Results and conclusions.** Based on the results of the literature review, numerous publications demonstrated that, to date, exact number of genes involved in the pathophysiology of SAH is unknown. However, there are several genes that are already recommended for use in screening and identification of risk groups.

**Key words:** *intracranial aneurysms, familial forms, subarachnoid hemorrhage, genes, SNPs, mutations.*

#### Түйінде

## МИДЫН ИНТРАКРИАИЛДЫ АНЕВРИЗМАЛАРЫНЫҢ ОТБАСЫЛЫҚ ФОРМАЛАРЫНЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

**Ақбота М. Айткулова<sup>1,3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5016-0932>

**Гүлмира Н. Құлмамбетова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-8723-3752>

**Ботагөз Д. Джамантаева<sup>2</sup>,**

**Елена В. Жолдыбаева<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-9677-008X>

<sup>1</sup>Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Ғылым комитетінің "Ұлттық биотехнология орталығы" респубикалық мемлекеттік кәсіпорны, Нұр-сұлтан қ., Қазақстан Республикасы

<sup>2</sup> «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ Нұр-сұлтан қ., Қазақстан Республикасы

<sup>3</sup> «Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

**Кіріспе.** Субарахноидты қан кетулер (САҚ) - интракрииалды аневризмалардың бұзылуынан пайда болатын жедел ми қан айналымының бұзылуының ерекше түрі, спорадикалық және отбасылық формаларды ажыратады.

**Іздеу стратегиясы.** Субарахноидты қан кетулердің негізгі мәселесі -аурудың кенеттен пайда болуымен асимптоматикалық ағымына байланысты ерте диагноздың күрделілігі. Уақытылы емделмеу мүгедектік пен өлім сияқты ауыр зардалтарға әкеледі. Бұл осы мәселенің медициналық және әлеуметтік маңыздылығына байланысты. Превентивті және дербестендірілген медицина тәсілдерінің дамуымен аурулардың этиологиясын анықтайтын генетикалық маркерлер бойынша ерте диагностика жүргізуге мүмкіндік туды.

**Мақсаты.** Қазақстан Республикасының ау мағында аталған ауру мәселесінің маңыздылығы мен өзектілігін бағалау үшін орыс тілінде ұсынылған статистикалық деректері бар жергілікті мақалалар, жинақтар зерттелді.

Негізгі әдебиеттерді іздеу барысында келесі іздеу жүйесі қолданылды: Pubmed, кілт сөздер бойынша: интракрииалды аневризмалар және генетика. Уақыт кезеңі 2011-2021 жылдармен белгіленді. Осы тақырып бойынша 114 жарияланым анықталды. Зерттеуде жоғарыда аталған сұраққа арналған ағылшын тіліндегі толық мәтінді басылымдар ғана енгізілді, басқа тілдердегі жарияланымдар енгізілмеді (103 жарияланым). Шолуға қосу критерийі отбасылық жағдайларды қамтитын және молекулалық-генетикалық зерттеу әдістерін қолданатын мақалалар болды. Осы критерийлерді қолдану кезінде жарияланымдар тізімі 31-ге дейін қысқарды, олардың талдауы осы әдеби шолуда ұсынылған.

**Нәтижелері мен қорытындылары.** Әдебиеттерді шолу нәтижелеріне сүйене отырып, көптеген жарияланымдар субарахноидальды қан кету патофизиологиясына қатысатын гендердің нақты саны әлі белгісіз екенін көрсетеді. Алайда, бірнеше гендер скрининг және қауіп топтарын анықтау үшін пайдалануға ұсынылды.

**Түйінді сөздер:** интракраниалды аневризмалар, отбасылық формалар, субарахноидты қан кету, гендер, SNP, мутация.

### Библиографическая ссылка:

Айткулова А.М., Кулмамбетова Г.Н., Джамантаева Б.Д., Жолдыбаева Е.В. Генетические факторы риска развития семейных форм интракраниальных аневризм головного мозга. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 185-193. doi 10.34689/SN.2021.23.5.020

Aitkulova A.M., Kulmambetova G.N., Jamantayeva B.D., Zholdybayeva E.V. Genetic risk factors for familial intracranial aneurysms. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 185-193. doi 10.34689/SN.2021.23.5.020

Айткулова А.М., Кулмамбетова Г.Н., Джамантаева Б.Д., Жолдыбаева Е.В. Мидың интракраниалды аневризмаларының отбасылық формаларының генетикалық қауіп факторлары. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 185-193. doi 10.34689/SN.2021.23.5.020

### Актуальность

Инсульт является второй по значимости причиной смертности и основной причиной инвалидизации среди трудоспособного населения во всем мире [4]. Субарахноидальное кровоизлияние (САК) вследствие разрыва внутрисерепных аневризм является одним из трех основных подтипов инсульта [22]. Несмотря на успехи в диагностике и лечении, заболеваемость САК, а также показатели смертности остаются стабильными в течение более трех десятилетий [3,35]. Согласно данным всемирной организации по инсульту (WSO) 51% всех случаев смертей от инсульта вызван геморрагическим инсультом (<https://www.world-stroke.org/>) [5]. К сожалению, Казахстан не является исключением по данным показателям. Согласно официальной статистике Министерства Здравоохранения Республики Казахстан ежегодно в нашей стране регистрируется более 40 тысяч случаев инсульта, из которых только 5 тысяч погибает в первые 10 дней и еще 5 тысяч в течение 1-го месяца после выписки на дому. В Казахстане в 2018 году согласно показателям смертности населения по основным классам причин смерти на 100 000 человек населения приходится 61 человек от инсульта [1,2]. Большая часть летальных исходов после разрыва внутрисерепных аневризм обусловлена быстрым и массивным повреждением участков головного мозга при первоначальном кровоизлиянии, которое невозможно исправить с помощью медикаментозного и хирургического вмешательства [35]. При отсутствии своевременного оперативного лечения, выжившие после первого кровоизлияния пациенты, имеют угрозу развития повторных внутрисерепных кровоизлияний, которые в большинстве случаев приводят к гибели больных [35]. Основной проблемой является бессимптомное течение процесса образования и роста аневризм. Бессимптомными носителями внутрисерепных аневризм является 3-5% населения [29]. Следовательно, наиболее эффективными способами снижения заболеваемости и смертности,

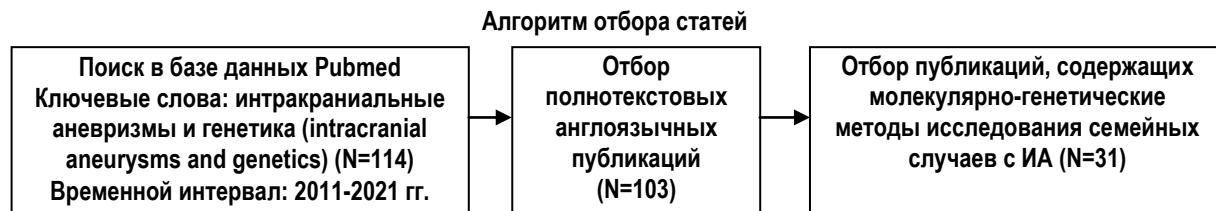
связанными с САК являются превентивные меры по снижению риска образования и разрыва внутрисерепных аневризм, а также своевременное выявление бессимптомных неразорвавшихся аневризм у пациентов групп риска.

Помимо образа жизни и медицинских факторов риска (курение, артериальная гипертензия и др.), исследования также продемонстрировали важную роль генетической компоненты при риске субарахноидальных кровоизлияний [12,22,35]. Однако вклад молекулярно-генетических механизмов в патогенез образования интракраниальных аневризм и субарахноидальных кровоизлияний до сих пор плохо изучен.

**Целью** данной работы являлось проведение обзора литературных данных об исследовании генов-кандидатов и клинически значимых полиморфизмов, обуславливающих риск образования интракраниальных аневризм, их разрывов и соответственно САК в семейных формах.

**Стратегия поиска:** Для оценки значимости и актуальности проблемы данного заболевания на территории Республики Казахстан были изучены локальные статьи, сборники, содержащие статистические данные по заболеваемости, которые были представлены на русском языке.

В процессе поиска основной литературы использована следующая поисковая система: Pubmed, по ключевым словам: интракраниальные аневризмы и генетика. Временной период был обозначен 2011-2021 годами. По данной теме выявлено 114 публикаций. В исследование были включены только полнотекстовые публикации на английском языке, которые посвящены вышеописанному вопросу, исключены публикации на других языках (103 публикации). Критерием включения в обзор являлись статьи, в исследовании которых были включены семейные случаи и использовались молекулярно-генетические методы исследования. При применении данных критериев список публикаций сократился до 31, анализ которых представлен в данном литературном обзоре.



### Результаты и их обсуждение

Масштабный международный проект по исследованию генетики семейных форм аневризмы головного мозга Familial Intracranial Aneurysm Study (FIA) выявил, что 10% пациентов с САК имеют положительный семейный анамнез. Данное исследование FIA включало 26 клинических центров, которые имели большой опыт клинического ведения и визуализации интракраниальных аневризм (ИА). В исследование было включено 475 семей, у которых кроме probандов болели сестры или братья, также другие родственники. Все исследуемые были включены в ретроспективный и проспективный скрининг потенциальных субъектов с ИА. Члены семьи из группы высокого риска без ранее диагностированного ИА проходили магнитно-резонансную ангиографию (МРА) для выявления бессимптомных неразорвавшихся аневризм. Данное исследование включало долгосрочную цель по изучению семейной внутричерепной аневризмы - выявить гены, лежащие в основе развития и разрывов внутричерепных аневризм [13].

*Willem Van Hoe* со своими коллегами провели систематический поиск литературы с помощью PubMed и Google Scholar. Учитывались только оригинальные исследования и обзорные статьи, были исключены генетические заболевания (например, синдром Марфана), связанные с ИА, и исследования с неясными данными по пациентам и их членам семьи. В обзор вошло 37 статей. Результаты системного анализа показали, что лица, имеющие в семейном анамнезе двух родственников первой степени родства с диагнозом ИА, имели большую распространенность ИА (в среднем 13,1% против 3% основного населения). Точно так же наблюдалась большая распространенность ИА у людей, имеющих в семейном анамнезе хотя бы одного больного родственника из первой степени родства (в среднем 4,8%, до 19% у лиц с дополнительными факторами риска) [14].

Несмотря на имеющиеся многочисленные исследования, в настоящее время до сих пор неизвестно, сколько генов вовлечены в патофизиологию САК. В отличие от моногенных заболеваний, в проявлении САК идентификация вовлеченных генов гораздо сложнее. Действительно, восприимчивость аллеля может увеличить вероятность того, что носительство приведет к развитию заболевания, однако присутствие этого аллеля недостаточно, чтобы объяснить в одиночку возникновение болезни вследствие чего результаты исследований генетических факторов риска возникновения САК имеют сильные различия. Очевидно, что значение данных экзомного секвенирования сильно зависит от тщательной

клинической и фенотипической характеристики, потому что, в дополнение к наследственным факторам, САК также ассоциируется с приобретенными факторами риска. К тому же, предыдущие популяционные исследования показали этническую специфичность генетических маркеров заболеваний [30,34].

### Идентификация генов на основе секвенирования нового поколения

Достижения в области секвенирования нового поколения (NGS) позволили снизить стоимость расшифровки нуклеотидной последовательности полного генома и полного экзома. Это расширило возможности изучения сразу большого количества генетических маркеров заболеваний на больших выборках пациентов, в том числе у членов их семей. Экзомное секвенирование является наиболее эффективным рациональным подходом к определению редких генетических вариантов и выявления генетической основы заболеваний посредством исследования семейных форм. Нужно отметить, что исследование новых семейных случаев с САК способствуют выявлению новых ассоциативных полиморфизмов, либо подтверждению ранее описанных в различных когортах.

В рамках данного исследования было отобрано 7 семей, члены которых имели ИА по аутосомно-домinantному, либо саутосомно-рецессивным типом наследования. Таким образом, было проведено полноэкзомное секвенирование для 50 человек и анализ данных позволил выявить 96 генов-кандидатов, влияющих на патогенез интракраниальных аневризм. Часть выявленных генов участвовали в сосудистом процессе системы кровообращения, развитии сосудистой сети, васкулогенезе, базальной мембране. В последующем предполагалось провести ДНК-секвенирование 96 генов-генов дополнительно у 400 индивидуумов, имеющих в семейном анамнезе ИА [13].

Так, в 2015 году *Janice L. Farlow* и другие с помощью полноэкзомного секвенирования исследовали 45 семей, члены которых имели подтвержденный диагноз ИА. Авторам удалось идентифицировать 68 редких генетических вариантов в 68 генах. Кроме того было обнаружено, что 51 ген, экспрессируется в тканях с ИА, при этом у гена *TMEM132B* наблюдалась дифференциальная экспрессия в ткани с ИА по сравнению с контрольной сосудистой тканью. Ген *TMEM132B* кодирует трансмембранный белок 132B, который является относительно не охарактеризованным белком неизвестной функции [11].

*Oswaldo Lorenzo-Betancor* совместно с коллегами выполнили полное секвенирование экзомов у 13 человек из 3 семей с аутосомно-домinantным типом

наследования ИА/САК с целью выявить гены-кандидаты для данного заболевания. Авторы делают заключение, что *PCNT* - вероятный ген-кандидат при цереброваскулярных заболеваниях. Кроме того, было проведено ДНК-секвенирование экзона гена *PCNT* у 161 пациента с идиопатическим ИА/САК, чтобы найти дополнительных носителей потенциально патогенных вариантов. Перицентрин (Кендрин) представляет собой белок, который у человека кодируется *PCNT* геном на 21 хромосоме. Этот белок локализуется в центросоме и влияет на правильное формирование центросомы и митотического веретена и, таким образом, непрерывное развитие клеточного цикла [20].

*Thomas Sauvigny* и др. провели полноэхомное секвенирование 38 пациентов, из них 35 пациентов были неродственными между собой, но каждый из них имел в анамнезе родственников первой или второй линии родства с диагнозом ИА/САК. Также было проведено полноэхомное секвенирование у трех членов одной семьи с диагнозом ИА/САК. На основании проведенного биоинформационического анализа данных авторы подтвердили роль генетических вариантов в генах *PCNT*, *RNF213* и *THSD1* как факторов восприимчивости к цереброваскулярным заболеваниям. При этом ген *EDIL3* может являться новым геном-кандидатом развития данного заболевания при семейных формах. Белок, кодируемый геном *EDIL3*, является лигандом интегрина. Он играет важную роль в анигиенезе, в ремоделировании и развитии сосудистой стенки [25].

*Santiago-Sim T.* совместно с коллегами было проведено полноэхомное секвенирование у большой семьи (21 человек). Была идентифицирована мутация в гене *THSD1*, которая сегрегировалась с 9 пораженными членами семьи (трое страдали субарахноидальным кровоизлиянием и 6 членов семьи имели неразорвавшееся ИА), также данная мутация отсутствовала у 13 здоровых членов семьи. Функциональную значимость исследователи изучали на модели зебрафиш (*Danio rerio*), потеря функции *Thsd1* вызывала церебральное кровотечение у рыбок. Механически потеря *THSD1* нарушает фокальную адгезию эндотелиальных клеток к базальной мембране [24].

Японский ученый *Junxia Yan* совместно с коллегами провели полноэхомное секвенирование в 12 семьях, в которых было представлено количество случаев ИА на семью  $\geq 3$ . В общей сложности в исследование было включено всего 42 случая. В последующем в биоинформационическом анализе использовали для выявления вариантов-кандидатов различные стратегии фильтрации геномных данных. Результаты показали, что только генетический вариант (p.E133Q) в гене *ADAMTS15* ассоциирован в семейных случаях с ИА [31].

Китайские коллеги на основании результатов высокопроизводительного секвенирования геномов и экзомов 19 пациентов из Китая с семейной формой ИА и одного пациента со спорадическим ИА анализировали однонуклеотидные варианты (SNV) в генах *ADAMTS* с риском развития ИА. Гены *ADAMTS*, кодируют ферменты *ADAMTS* (А-дезинтегрин) и

металлопротеиназа с тромbosпондиновыми мотивами), которые представляют собой секреируемые мультидоменные матрикс-ассоциированные металлоэндопептидазы цинка, играющие разнообразную роль в морфогенезе тканей и патофизиологическом ремоделировании, воспалении и биологии сосудов. Частоты аллельных вариантов генов у исследованных пациентов сравнивали с контролями, найденными в общедоступных международных геномных базах. Данные секвенирования транскриптомов и метилирования были получены из базы данных Gene Expression Omnibus (GEO) для идентификации дифференциально экспрессируемых генов *ADAMTS* и их сайтов метилирования. Далее авторы построили сеть возможных взаимодействий между белками, кодируемыми перекрывающимся набором генов *ADAMTS*. Таким образом, в общей сложности было выявлено 16 вредных генетических вариантов в 13 генах *ADAMTS* связанных с риском развития ИА. Авторы делают заключение, что ИА связан с генетическими вариантами, дифференциальной экспрессией и аномальным метилированием в генах *ADAMTS*, в частности *ADAMTS1* [9].

*Ya Qiu Wu* другие изучали семью, в которой пять членов имели диагноз ИА. Для трех членов семьи с диагнозом ИА и одного члена семьи (условно-здорового) было проведено полноэхомное секвенирование. Биоинформационический анализ данных, применяя принципы фильтрации и аннотации позволил выявить 15 возможных полиморфных вариантов, ассоциированных с риском развития ИА. Выбранные генетические варианты находились в экзонной области, варианты «stoploss/stopgain», что приводит к потере или добавлении стоп-кодона, соответственно; инсерции и делеции в рамке считывания; не синонимичные варианты; и, наконец, варианты в сайте сплайсинга. При этом частота минорных аллелей (MAF) была менее 1% в базах данных «1000 геномов» (<http://www.1000genomes.org/data>) и dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). С учетом известных генов или ассоциации онтологий с сердечно-сосудистым морфогенезом отобрали 5 кандидатных генетических вариантов в генах: *DHRS3*, *OR2G3*, *LOXL2*, *FGL1* и *KLC3*. Результаты валидации на основе ДНК-секвенирования по Сэнгеру показали, что только с.C133T (p.H45Y) во втором экзоне гена *LOXL2* ассоциирован с определенными фенотипами ИА в семье. Ген *LOXL2* кодирует белок из семейства лизилоксидаз. Белок играет важную роль в биогенезе соединительной ткани, кодируя внеклеточную медьзависимую аминоксидазу, которая катализирует первую стадию образования поперечных связей в коллагене и эластине [30].

*Yang X* совместно с коллегами провели секвенирование экзомов в группе из 20 китайских пациентов с ИА (семейные случаи). Биоинформационные фильтры использовались для поиска возможных вредных вариантов с редкой и низкой частотой аллелей. Таким образом, была выявлена ассоциация низкочастотного варианта с.4394C> A (p.Ala1465Asp) (rs2298808) гена *ARHGEF17* с ИА. Впоследствии вышеописанный вариант был

воспроизведен на когорте японских пациентов с ИА (семейные формы). Дополнительно коллектив авторов исследовали варианты-кандидаты в мультиэтнической коллекции (японцы, китайцы, европейцы, канадцы) образцов из 86 семейных случаев ИА, данные по секвенированию были взяты из опубликованных публикаций. Авторы заявляют, что в своей работе представили убедительные доказательства того, что *ARHGEF17* является генетическим фактором риска ИА. [32].

В многоцентровом исследовании большой китайской семьи, 7 членов которой диагностированы с ИА, методом экзомного секвенирования выявлены 14 генетических вариантов (*EFHD1*, *FNDC1*, *IFNA2*, *NFX1*, *MYOCD*, *RHO*, *PLK3*, *LENG8*, *SERAC1*, *HYDIN*, *KIAA1524*, *ESYT3*, *TIGD7*, *HEATR4*, *NOTCH3*), отобранных в качестве генов-кандидатов для дальнейшего анализа. Варианты-кандидаты были валидированы секвенированием по Сэнгеру на всех 7 случаях с аневризмами с дополнительным включением в анализ 8 условно-здоровых членов семьи. Последующий сегрегационный анализ выявил новую ранее не описанную в открытых базах данных патогенную мутацию *c.2519T>C* (р.Leu840Pro) в гене *NFX1*, вероятно вносящую вклад в патогенез семейных форм ИА. Ген *NFX1* кодирует белок, связывающий нуклеиновую кислоту, взаимодействующую с консервативным цис-элементом X1-бокса. Исследования гомологов белка *NFX1* демонстрируют его важность для нормального роста, функционирования и поддержания гомеостаза клеток у разных видов. Кроме того, авторами выявлен патогенный миссенс-вариант *c.1760G>A* (р.Arg587His) гена *NOTCH3*, который ранее уже был ассоциирован с риском развития ИА [10].

В работе Powel и др. было выполнено секвенирование экзомов для когорты из 12 лиц от двух семей, в анамнезе которых были диагностированы интракраниальные аневризмы. Исследуемые семьи проживали в Ньюфаундленде. Биоинформационический анализ данных, этапы фильтрации и валидация полиморфизмов с помощью метода Сенгера показали, что однонуклеотидные замены в длинной межгенной не кодирующющей белок области *C4orf6* *c.A1G* (р.M1V) и в гене *SPDYE4* *c.C103T* (р.P35S), который входит в семейство участающий в регуляции клеточного цикла являются кандидатами риска развития заболевания. В контрольной выборке данных полиморфизмов не было обнаружено [23].

#### **Идентификация генов на основе полногеномного поиска ассоциаций**

Полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) заключается в идентификации генетических факторов риска, которые в свою очередь позволяют сделать прогноз о предрасположенности к заболеванию, а также в выявлении биологических основ восприимчивости к болезни для разработки новых стратегий профилактики и лечения. Суть данного метода заключается в генотипировании однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) на основе чипов высокой плотности, то есть одновременно в одном образце может

быть проанализировано от нескольких десятков тысяч до нескольких миллионов SNP.

*Sirui Zhou и другие* на основе полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) выявили новые кандидатные локусы с риском развития семейных форм ИА во франко-канадской популяции. В этом исследовании генотипировали когорту из 257 человек с семейной формой ИА по 621,983 SNP, и соответственно, 1992 контролей (условно- здоровые). Таким образом, была обнаружена новая ассоциированная область 3р14.2, которая охватывает ген *FHIT*, с ИА у франко-канадцев. Кроме того, были обнаружены доказательства того, что экзонные варианты в локусе *CCDC80* 3q13.2 также связаны с ИА у франко-канадцев. В совокупности SNP генов *FHIT* и *CCDC80* могут объяснить примерно 3% наследуемости ИА у франко-канадцев. Ген *FHIT* кодирует хрупкий белок гистидина триады (FHIT). Точная молекулярная функция FHIT все еще частично неясна, этот ген работает как супрессор опухолей, который регулирует репликацию ДНК и сигнализирует о стрессовых ответах. [26]. Отдельно проведено исследование по шести франко-канадским семьям с заболеванием ИА. На основании анализа данных после полноэкзомного секвенирования неблагоприятные варианты в гене *RNF213* могут быть факторами риска развития ИА. Ген *RNF213* кодирует белок цитозольную убиквитин-лигазу E3 (кольцевой фингер-белок 213). Хотя функция белка *RNF213* неизвестна, исследования показывают, что он играет роль в правильном развитии кровеносных сосудов [33]. Как упоминалось выше, для определения локусов сложных признаков широко используется метод полногеномного анализа ассоциаций.

В работе *Caranci F и др.* показано, что полногеномные исследования сцепления в семьях и парах сibсов с внутричерепными аневризмами идентифицировали несколько локусов на хромосомах, 1р34.3-р36.13, 7q11, 19q13.3 и Xр22. Для локусов 1р34.3-р36.13 и 7q11 продемонстрирована ассоциация с позиционными генами-кандидатами (ген перлекана, ген эластина, ген A2 коллагена 1 типа). Более того, было обнаружено, что три из проанализированных полиморфизмов в генах (эндотелиальная синтаза оксида азота T786C, интерлейкин-6 G572C и интерлейкин-6 G174C) в значительной степени связаны с разорвавшимися /неразорвавшимися аневризмами: однонуклеотидные полиморфизмы гена синтазы оксида азота эндотелия повышали риск, в то время как полиморфизм *IL-6* G174C являлся протективным [8].

Корейские ученые после сбора семейных данных на основе модели, в которой были задействованы семьи из географически ограниченной области, унаследовавшие ИА как аутосомно-домinantный признак, в последующем провели анализ сцепления по всему геному. (GWAS). Значительные доказательства сцепления с ИА в семьях были обнаружены на хромосоме 8р22.2 [17].

При многих GWAS исследованиях большую роль играет популяционная специфичность. Например, в работе *Kurki M.I. и других*, GWAS проводили в финской популяции (в семьях с анамнезом ИА) Ориентируясь на популяционные и низкочастотные варианты (частота аллеля <0,05), выявили локусы 2q23.3, 5q31.3, 6q24.2, и 2q33.1 ассоциированные с высоким риском развития ИА [19].

### **Выявление генов на основе таргетного секвенирования (метод Сэнгера)**

С развитием геномных технологий, в частности секвенирования нового поколения становится рутиной процедурой таргетное секвенирование генов. Таргентное секвенирование представляет собой секвенирование панели генов, включая интраны и экзоны, от 10 и более генов одновременно в одном образце. Также исследователи активно используют ДНК-секвенирование по Сэнгеру – золотой стандарт.

В январе 2018 года опубликованы результаты проекта ICAN (<https://doi.org/10.1093/neuro/nwy135>) - французской исследовательской программы, направленной на лучшее понимание патофизиологии внутричерепной аневризмы. Основной целью данного проекта было разработать инструменты диагностики и прогнозирования риска образования и разрыва ИА на основе генетического компонента. Данный проект ICAN был зарегистрирован в базе клинических исследований ClinicalTrials.gov в январе 2013 года. В настоящее время проект имеет статус завершенного, дата окончания - январь 2017 года. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02848495>). Исследователи предлагали идентифицировать варианты, вызывающие ИА, путем секвенирования всего экзона в семейных формах заболевания [6]. По результатам данного проекта, редкие генетические варианты в гене ANGPTL6 являются основой причиной семейных внутричерепных аневризм [7].

В другом исследовании 259 пациентов с семейной формой ИА и 1800 контролей, у всех исследуемых было проведено ДНК секвенирование по Сэнгеру 2-6 экзонов гена ANGPTL6. Таким образом, было обнаружено шесть редких генетических вариантов в гене ANGPTL6 в группе пациентов и данные варианты отсутствовали в контрольной группе, при этом четыре из них ранее не описывались. Ген ANGPTL6, кодирует белок, принадлежащий к семейству ANGPTL (ангипозтиноподобный белок), который связан с регуляторными способностями ангиогенеза. Авторы статьи *Isabel C. Hostettler и др.* предлагают генетические варианты гена ANGPTL6 включить в скрининг семейных случаев ИА [15].

### **Функциональная геномика. Изучение экспрессии генов.**

Одной из важной областей молекулярной биологии является функциональная геномика и направлена на установление связи между фенотипом и генотипом на уровне генома и включает такие процессы, как транскрипция, трансляция, межбелковое взаимодействие и эпигенетическая регуляция. Функциональная геномика фокусируется в большей степени на экспрессии генных продуктов в определенном контексте., например, на определенной стадии развития или во время болезни.

*Li M.* совместно с коллегами первоначально провели секвенирование нового поколения девятнадцати китайских пациентов с семейной формой ИА и одного пациента со спорадическим ИА. Далее были получены профили экспрессии мРНК 129 образцов из Gene Expression Omnibus (GEO) и проведены последующие статистические вычисления для обнаружения дифференциально экспрессируемых генов (DEG). Ассоциация была обнаружена между ИА и SNP гена NOTCH3 (rs779314594,

rs200504060 и rs2285981). Уровни NOTCH3 мРНК были ниже в ткани ИА, чем в контрольной ткани, но выше в нейтрофилах периферической крови пациентов с ИА, чем в нейтрофилах из контроля. Уровни белка NOTCH3 были ниже в ткани ИА, чем в ткани артерии головного мозга. NOTCH3 также снижает экспрессию факторов ангиогенеза в эндотелиальных клетках пупочной вены человека. Вариации в гене NOTCH3 и изменение его экспрессии могут вносить вклад в развитие ИА [21].

В работе *Rachel Kleinloog* определяли уровни экспрессии с помощью секвенирования РНК. Было обнаружено 229 дифференциально экспрессируемых генов в аневризмах по сравнению с контрольной группой. В последующем, используя критерии, было отобрано 8 генов, валидация которых была подтверждена цифровой полимеразной цепной реакцией. Результаты исследований указывают на роль иммуноглобулинов в патогенез аневризм [16].

Необходимо еще раз отметить, что значительные результаты в области патогенеза заболеваний достигаются при мультицентровых исследованиях, позволяющие собрать репрезентативные выборки в больших количествах. Результаты одного из таких масштабных исследований патогенетических основ ИА/САК, в который были вовлечены более 8 международных проектов (HUNT, ICAN, GOSH, FIA Study, CADISP, ISGC, China Kadoorie Biobank Collaborative Group и BioBank Japan Project Consortium) представлены в работе *Mark K. Bakker* и его коллег. В исследование были включены выборки пациентов со спорадической и семейными формами ИА/САК (10754 случая и 306882 контролей) европейского и восточноазиатского происхождения. Коллективом авторов были выявлены 17 локусов, из которых 11 были новыми. Остальные 6 локусов, включавших 11 генов: *SLC22A5 / SLC22A4 / P4HA2* (хромосома 5), *NT5C2 / MARCKSL1P1* (хромосома 10), *FGD6 / NR2C1* (хромосома 12), *PSMA4* (хромосома 15), *BCAR1 / RP11-252K23.2* (хромосома 16) и ген *SOX17* (хромосома 8) были ранее идентифицированы как локусы ассоциированные с риском развития ИА и САК. Более того, была доказана полигенность заболевания, а также роль курения и артериальной гипертензии как основных риска факторов. Результаты данного исследования представляют собой значительный прогресс в понимании патогенеза внутричерепных аневризм и объясняют наследственную природу внутричерепных аневризм и САК [3].

### **Заключение**

Генетические маркеры являются важным диагностическим инструментом для досимптоматической диагностики, позволяющие выявлять пациентов, входящих в группу риска, также устанавливать генетические профили больных и проводить индивидуальное лечение, специфически компенсируя функцию, затронутую генетическим дефектом. Используя знания о взаимодействии аллельных вариантов со средовыми факторами, можно разрабатывать индивидуальные рекомендации по изменению стиля жизни, что позволит минимизировать риск заболевания.

Благодаря развитию геномных технологий результаты вышеописанных работ представляют собой значительный прогресс в понимании патогенеза внутричерепных

аневризм, и это является важным шагом к разработке эффективного прогнозирования генетических рисков и профилактики развития внутричерепной аневризмы в будущем.

#### Финансирование

Работа выполнена при поддержке грантового финансирования по научным и научно-техническим проектам на 2020-2021 годы. Финансирование предоставлено Комитетом науки Министерством образования и науки Республики Казахстан в рамках гранта ИРН АР08955996 «Изучение генов-кандидатов, вовлеченных в развитие субарахноидального кровоизлияния (семейные формы) на основе полноэкзонного секвенирования».

#### Конфликт интересов

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

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

#### Литература:

1. Акшулаков С.К. и др. Организация и состояние инсультной службы Республики Казахстан по итогам 2016 года // Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2018. №1 (50). С. 31-36.
2. Статистический сборник "Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2018 г. ТОО «Мединформ», 2019, 324 с. <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/statistika-zdravookhraneniya-2> (accessed: 22.06.2021).
3. Bakker M.K., van der Spek R.A.A., van Rheezen W., Morel S., Bourcier R., Hostettler I.C., Alg V.S. et al. Genome-wide association study of intracranial aneurysms identifies 17 risk loci and genetic overlap with clinical risk factors // Nature Genetics. 2020. Vol. 52. P. 1303–1313.
4. Global Health Estimates 2016: Death by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organisation: 2018 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>. (accessed: 22.06.2021).
5. Global Stroke Fact Sheet. World Stroke Organization <https://www.world-stroke.org/>. (дата обращения 22.06.2021).
6. Bourcier Romain, Chatel Stéphani, Bourcereau Emmanuelle, Jouan Solène, Le Marec Hervé, Daumas-Duport Benjamin, et al. ICAN Investigators Understanding the Pathophysiology of Intracranial Aneurysm: The ICAN Project // Neurosurgery. 2017. Vol. 80. P. 621-626. doi:10.1093/neuros/nwy135.
7. Bourcier R., Le Scouarnec S., Bonnaud S., Karakachoff M., Bourcereau E., Heurtelise-Chrétien S., Menguy C., Dina C., Simonet F., Moles A., Lenoble C., Lindenbaum P., Chatel S., Isidor B., Génin E., Deleuze J.F., Schott J.J., Le Marec H. ICAN Study Group, Loirand G., Desal H., Redon R. Rare Coding Variants in ANGPTL6 Are Associated with Familial Forms of Intracranial Aneurysm // Am J Hum Genet. 2018. Vol. 102. P.133-141. doi:10.1016/j.ajhg.2017.12.006.
8. Caranci F., Briganti F., Cirillo L., Leonardi M., Muto M. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms // Eur J Radiol. 2013. Vol. 82. №10. P. 1598-605. doi:10.1016/j.ejrad.2012.12.026. Epub 2013 Feb 8.
9. Chen Shi, Li Mengqi, Xin Wengiang, Liu Shengze, Zheng Linfei, Li Yan, Mengyao Li Mengyao, Zhan Mengxiong, Yang Xinyu Intracranial aneurysm's association with genetic variants, transcription abnormality, and methylation changes in ADAMTS genes // PeerJ. 2020. №8. P. e8596. doi: 10.7717/peerj.8596.
10. Ding X., Zhao S., Zhang Q., Yan Z., Wang Y., Wu Y., Li X. et al. Exome Sequencing Reveals a Novel Variant in NFX1 Causing Intracranial Aneurysm in a Chinese Family // J Neurointerv Surg. 2020. Vol. 12. P. 221–226.
11. Farlow Janice L., Lin Hai, Sauerbeck Laura, Lai Dongbing, Koller Daniel L., Pugh Elizabeth, Hetrick Kurt, et al., FIA Study Investigators. Lessons Learned from Whole Exome Sequencing in Multiplex Families Affected by a Complex Genetic Disorder, Intracranial Aneurysm. Multicenter Study // PLoS One. 2015. №10. P.e0121104. doi: 10.1371/journal.pone.0121104.
12. Foroud T., Koller D.L., Lai D., Sauerbeck L., Anderson C., Ko N., et al. Genome-wide association study of intracranial aneurysms confirms role of Anril and SOX17 in disease risk // Stroke. 2012. Vol. 11. P. 2846–2852.
13. Foroud Tatiana FIA Study Investigators // Whole exome sequencing of intracranial aneurysm. Stroke. 2013. Vol.44. №6. Suppl 1. – S.26-8. doi:10.1161/STR-OKEAHA.113.001174.
14. Hoe Willem, Loon Johannes, Demeestere Jelle, Lemmens Robin, Peluso Jo, Vleeschouwe Steven De Screening for Intracranial Aneurysms in Individuals with a Positive First-Degree Family History: A Systematic Review. // World Neurosurgery. 2021. Vol.151. P.235-248.e5. doi.org/10.1016/j.wneu.2021.02.112
15. Hostettler I.C., O'Callaghan B., Bugiardini E., O'Connor E., Vandrovčová J., Davagnanam I., Alg V., Bonner S., Walsh D., Bulters D., Kitchen N., Brown M.M., Grieve J., Werring D.J., Houlden H. Genetics and Observational Subarachnoid Haemorrhage (GOSH) study investigators. ANGPTL6 Genetic Variants Are an Underlying Cause of Familial Intracranial Aneurysms // Neurology. 2021. Vol. 96. P. e947-e955. doi: 10.1212/WNL.00000000000011125.
16. Kleinloog Rachel, Verweij Bon H., Van der Vlies Pieter, Deelen Patrick, Swertz Morris A., Muynck Louis de, et al. RNA Sequencing Analysis of Intracranial Aneurysm Walls Reveals Involvement of Lysosomes and Immunoglobulins in Rupture // Stroke. 2016. Vol. 47. №5. P1286-93/doi:10.1161/STROKEAHA.116.012541.
17. Kim C.J., Park S.S., Lee H.S., Chung H.J., Choi W., Chung J.H., et al. Identification of an autosomal dominant locus for intracranial aneurysm through a model-based family collection in a geographically limited area // Journal of Human Genetics. 2011. Vol.56. №6.-P.464–466. <https://doi.org/10.1038/jhg.2011.27>.
18. Korja Miikka, Kivisaari Riku, Rezai Jahrom Behnami, Lehto Hann, Natural History of Ruptured but Untreated Intracranial Aneurysms // Stroke. 2017. Vol. 48.-№4. P.1081-1084. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015933.
19. Kurki M.I., Gaál E.I., Kettunen J., Lappalainen T., Menelaou A., Anttila V., et al. High risk population isolate reveals low frequency variants predisposing to intracranial aneurysms // PLoS Genetics. 2014. Vol. 10, №1.e1004134.
20. Lorenzo-Betancor O., Blackburn P.R., Edwards E., Vázquez-do-Campo R., Klee E.W., Labbé C., Hodges K.,

- Glover P., Sigafoos A.N., Soto A.I., Walton R.L., Doxsey S., Bober M.B., Jennings S., Clark K.J., Asmann Y., Miller D., Freeman W.D., Meschia J., Ross O.A. PCNT point mutations and familial intracranial aneurysms // Neurology. 2018. №91. P.e2170-e2181. doi:10.1212/WNL.0000000000006614.
21. Li M., Dong X., Chen S., Wang W., Yang C., Li B., Liang D., Yang W., Liu X., Yang X. Genetic polymorphisms and transcription profiles associated with intracranial aneurysm: a key role for NOTCH3 // Aging (Albany NY). 2019. Vol.11. P. 5173-5191. doi:10.1863/aging.102111.PMID: 31339861
22. Macdonald R.L., Schweizer T.A. Spontaneous Subarachnoid Haemorrhage // Lancet. 2017. Vol.11. №389. P. 655-666.
23. Powell Amy E., Fernandez Bridget A., Maroun Falah, Barbara Noble, Michael O Woods. Familial Intracranial Aneurysm in Newfoundland: Clinical and Genetic Analysis // Can J Neurol Sci. 2019. Vol.46. №5. P.518-526. doi: 10.1017/cjn.2019.230.
24. Santiago-Sim T., Fang X., Hennessy M.L., Nalbach S.V., DePalma S.R., Lee M.S., Greenway S.C., McDonough B., Hergenroeder G.W., Patek K.J., Colosimo S.M., Qualmann K.J., Hagan J.P., Milewicz D.M., MacRae C.A., Dymecki S.M., Seidman C.E., Seidman J.G., Kim D.H. THSD1 (Thrombospondin Type 1 Domain Containing Protein 1) Mutation in the Pathogenesis of Intracranial Aneurysm and Subarachnoid Hemorrhage // Stroke. 2016. Vol.47, №12. P.3005-3013. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014161.
25. Sauvigny Thomas, Alawi Malik, Krause Linda, Renner Sina, Spohn Michael, Busch Alice, Kolbe Verena, et al. Exome sequencing in 38 patients with intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage // Journal of Neurology. 2020. Vol.267. P. 2533-2545.
26. Sirui Zhou, Ziv Gan-Or, Amirthagowri Ambalavanan, Dongbing Lai, Pingxing Xie, Cynthia V. Bourassa, Stephanie Strong, Jay P. Ross, Alexandre Dionne-Laporte, Dan Spiegelman, Nicolas Dupré, Tatiana M Foroud, Lan Xiong, Patrick A. Dion & Guy A. Rouleau. Genome-wide association analysis identifies new candidate risk loci for familial intracranial aneurysm in the French-Canadian population // Scientific Reports. 2018. Vol. 8. Article number: 4356. doi:10.1038/s41598-018-21603-7.
27. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Ana Monteagudo Intracranial Hemorrhage // Am J Obstet Gynecol. 2020. Vol.223. №6. B34-B37. doi:10.1016/j.ajog.2020.08.183.
28. Thrift Amanda G., Thayabaranathan Tharshanah, Howard George, Howard Virginia J., Rothwell Peter M., Feigin Valery L., Norrving Bo., Donnan Geoffrey A., Dominique A. Cadilhac Global stroke statistics // Int J Stroke. 2017. Vol.12. №1. P.13-32. doi: 10.1177/1747493016676285.
29. Vlak M.H., Algra A., Brandenburg R., et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2011. №10. P. 626-636.
30. Wu Y., Li Z., Shi Y., Chen L., Tan H., Wang Z., Yin C., Liu L., Hu J. Exome sequencing identifies LOXL2 mutation as a cause of familial intracranial aneurysm // World Neurosurg. 2018. №109. P. e812- e818.
31. Yan Junxia, Hitomi Toshiaki, Takenaka Katsunobu, Kato Masayasu, Hatasu Kobayashi Hatasu, Okuda Hiroko, Kouji H Harada, Akio Koizumi Genetic study of intracranial aneurysms // Stroke. 2015. №46. P.620-6. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007286.
32. Yang X., Li J., Fang Y., Zhang Z., Jin D., Chen X., Zhao Y., Li M., Huan L., Kent T.A., Dong J.F., Jiang R., Yang S., Jin L., Zhang J., Zhong T.P., Yu F. Rho Guanine Nucleotide Exchange Factor ARHGEF17 Is a Risk Gene for Intracranial Aneurysms // Circ Genom Precis Med. 2018. №11. P. e002099. doi: 10.1161/CIRCGEN.117.002099.
33. Zhou S., Ambalavanan A., Rochefort D., Xie P., Bourassa C.V., Hince P., Dionne-Laporte A., Spiegelman D., Gan-Or Z., Mirarchi C., Zaharieva V., Dupré N., Kobayashi H., Hitomi T., Harada K., Koizumi A., Xiong L., Dion P.A., Rouleau G.A. RNF213 Is Associated with Intracranial Aneurysms in the French-Canadian Population // Am J Hum Genet. 2016. Vol. 99. P.1072-1085. doi:10.1016/j.ajhg.2016.09.001.
34. Zhou S., Ziv Gan-Or et al. Genome-wide association analysis identifies new candidate risk loci for familial intracranial aneurysm in the French-Canadian population // Sci Rep. 2018. Vol. 8. P 4356.
35. Xu Zhen, Rui Yan-Ning, Hagan John P., Kim Dong H. Intracranial Aneurysms: Pathology, Genetics, and Molecular Mechanisms // Neuromolecular Med. 2019. Vol.21. №4. P.325-343. doi: 10.1007/s12017-019-08537-7.

**References [1-2]:**

1. Akshulakov C.K. i dr. Organizatsiya i sostoyanie insul'tnoi sluzhby Respubliki Kazakhstan po itogam 2016 goda [Organization and state of the stroke service of the Republic of Kazakhstan at the end of 2016]. Neirokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana [Neurosurgery and neurology of Kazakhstan]. 2018. №1 (50). pp. 31-36. [in Russian]
2. Statisticheskii sbornik "Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2018 g. [Statistical collection "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2018], LLC «Medinform», 2019, 324 p. <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/statistika-zdravookhraneniya-2> (accessed: 22.06.2021) [in Russian]

**Контактная информация:**

**Айткулова Акбота Маратовна** - Республиканское государственное предприятие «Национальный центр биотехнологии» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

**Почтовый индекс:** Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул.Кургальжинское шоссе, 13/5.

**e-mail:** akbotamaratovna3@gmail.com

**Телефон:** +7 775 514 23 23

Получена: 11 июля 2021 / Принята: 02 сентября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/SN.2021.23.5.021

УДК 616.89-008.44

## ДАЙДЖЕСТ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ УЧЕНИЯ ОБ АУТИЗМЕ

**Гульжан Т. Касенова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-0815-279X>

**Корлан З. Садуакасова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-4758-6948>

**Раушан Б. Исаева<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-7370-025X>

<sup>1</sup> НАО «Казахский Национальный Университет имени аль-Фараби», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение:** Аутизм является одной из актуальных проблем современности. Актуальность данной проблемы обусловлена ежегодным ростом показателей первичной и общей заболеваемости, трудностями ранней диагностики и верификации диагноза «аутизм», высоким уровнем инвалидности.

**Цель исследования:** обзор литературных источников по распространённости аутизма и провести анализ данных в вопросах ранней диагностики и методов коррекции расстройств аутистического спектра.

**Стратегия поиска:** Изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, глубиной за 20 лет, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Scopus и электронной библиотеке eLIBRARY. Информационный поиск проведен по ключевым словам: аутизм, расстройства аутистического спектра, эпидемиология, скрининг, коррекция аутизма. **Критерии включения:** Публикации уровня доказательности A, B: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. **Критерии исключения:** мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

**Результаты:** В обзоре представлены динамика исследования расстройства «аутизм», клинические подходы к диагностике соответственно действующим международным классификациям болезней, рассматриваются наиболее изученные возможные причины роста распространенности аутизма за последние десятилетия. Рассматриваются подходы к классификации аутизма согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра и важные изменения в новом классификаторе Американской психиатрической ассоциации DSM-5, касающиеся расстройств аутистического спектра. Упоминаются сложности, связанные с диагностикой расстройств аутистического спектра у детей. Описаны наиболее известные методы ранней диагностики аутистических нарушений и основные методы его коррекции.

**Заключение:** Необходимо привлечение большего внимания проблеме аутистических расстройств, а именно вопросам ранней диагностики, раннего вмешательства. Создание единого алгоритма сопровождения лица с аутизмом на протяжении всей его жизни.

**Ключевые слова:** аутизм, расстройства аутистического спектра, скрининг, ранняя диагностика, распространенность, международные классификации болезней.

### Abstract

## DIGEST OF THE MAIN PROVISIONS OF THE DOCTRINE OF AUTISM

**Gulzhan T. Kassenova<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-0815-279X>

**Korlan Z. Saduakassova<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-4758-6948>

**Raushan B. Issayeva<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-7370-025X>

<sup>1</sup> NJSC «Kazakh National University named after al-Farabi», Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Autism is one of the pressing problems of our time. The urgency of this problem is due to the annual increase in primary and general morbidity rates, difficulties in early diagnosis and verification of the diagnosis of "autism", a high level of disability.

**Aim of the study:** review the literature on the prevalence of autism and analyze the data on the early diagnosis and treatment of autism spectrum disorders.

**Search strategy:** Studied articles that are in the public domain, with a depth of 30 years, using the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, eLIBRARY. Information search was carried out using the following keywords: autism, autism spectrum disorders, epidemiology, screening, autism correction. **Inclusion criteria:** Publication level of evidence A, B: meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. **Exclusion criteria:** expert opinion in the form of short messages, promotional articles.

**Results:** The review presents the dynamics of the study of autism disorder, clinical approaches to diagnosis in accordance with the current international classifications of diseases, considers the most studied possible reasons for the increase in the prevalence of autism over the past decades. The main classifications of autism are considered - the International Classification of Diseases of the 10th revision adopted in Kazakhstan and important changes in the new DSM-5

classifier of the American Psychiatric Association concerning autism spectrum disorders. Difficulties associated with diagnosing autism spectrum disorders in children are mentioned. The most well-known methods of early diagnosis of autistic disorders and the main methods of its correction are described.

**Conclusion:** It is necessary to attract more attention to the problem of autistic disorders, namely the issues of early diagnosis, early intervention. Creation of a unified algorithm for accompanying a person with autism throughout his life.

**Key words:** autism, autism spectrum disorders, screening, early diagnosis, prevalence, international classifications of diseases.

### Түйіндеме

## АУТИЗМ ТУРАЛЫ ІЛІМНІҢ НЕГІЗГІ ЕРЕЖЕЛЕР ДАЙДЖЕСТИ

**Гульжан Т. Касенова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-0815-279X>

**Корлан З. Садуакасова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-4758-6948>

**Раушан Б. Исаева<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0001-7370-025X>

<sup>1</sup>КЕАҚ «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университет», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

**Кіріспе:** Аутизм - қазіргі заманың өзекті мәселелерінің бірі. Бұл мәселенің өзектілігі жыл сайынғы бастапқы және жалпы аурушаңдық көрсеткіштерінің өсуімен, «аутизм» диагнозын ерте диагностикалаудың түндайтын қындықтармен және мүгедектіктің жоғары деңгеймен байланысты.

**Зерттеу мақсаты:** аутизмнің таралуы туралы әдебиеттерді қарастыру және аутизм спектрінің бұзылуын ерте диагностикалау мен емдеудегі деректердің талдауын жүргізу.

**Іздеу стратегиясы:** ғылыми жарияланымдар мен мамандандырылған іздеу жүйелерінің келесі дерекқорларын қолдана отырып, жалпыға қолжетімді, 20 жылдық терендігі бар макалалар зерттелді: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus және eLIBRARY электронды кітапханасында. Ақпараттық іздеу аутизм, аутизм спектрінің бұзылуы, эпидемиология, скрининг, аутизмдің түзету секілді негізгі сөздерді қолдану арқылы жүргізілді. *Іріктеу критерийлері:* А, В дәлелдемелерінің жариялану деңгейі: мета-анализдер, жүйелі шолулар, көррттық және көлденең зерттеулер. *Шығару критерийлері:* жарнамалар, қысқа хабарламалар түріндегі сарапшылардың пікірі.

**Нәтижелер:** шолу аутизмнің бұзылуын зерттеудің динамикасын, аурулардың қазіргі халықаралық жіктемелеріне сәйкес диагноз қоюдың клиникалық тәсілдерін ұсынады, соңғы онжылдықтарда аутизмнің таралуының мүмкін болатын себептерін қарастырады. Аутизмнің негізгі жіктелуі қарастырылады - Қазақстанда қабылданған 10 -шы қайта қараудың аурулардың халықаралық жіктелуі және американдық психиатриялық ассоциациясының аутизм спектрінің бұзылуына қатысты жаңа DSM -5 классификаторындағы маңызды өзгерістер. Балалардағы аутизм спектрінің бұзылуын диагностикалаудың ең танымал әдістері мен оны түзетудің негізгі әдістері сипатталған.

**Қорытынды:** Аутистикалық бұзылулар мәселесіне, атап айтқанда, ерте диагностика, ерте араласу мәселелеріне көбірек назар аудару қажет. Аутизммен ауыратын адамды өмір бойы сүйемелдеудің бірыңғай алгоритмін құру.

**Негізгі сөздер:** аутизм, аутизм спектрінің бұзылуы, скрининг, ерте диагностика, таралуы, аурулардың халықаралық жіктелуі.

### Библиографическая ссылка:

Касенова Г.Т., Садуакасова К.З., Исаева Р.Б. Дайджест основных положений учения об аутизме // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 194-202. doi 10.34689/SN.2021.23.5.021

Kassenova G.T., Saduakassova K.Z., Issayeva R.B. Digest of the main provisions of the doctrine of autism // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 194-202. doi 10.34689/SN.2021.23.5.021

Касенова Г.Т., Садуакасова К.З., Исаева Р.Б. Аутизм туралы ілімнің негізгі ережелер дайджесті // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 194-202. doi 10.34689/SN.2021.23.5.021

### Введение

На сегодняшний день аутизм является одной из актуальных проблем детского возраста в силу роста показателей распространенности, сложности своевременной диагностики и отсутствие единого алгоритма сопровождения лица с аутизмом на протяжении всей жизни.

По данным современной литературы, "аутизм" – это хроническое психическое заболевание, характеризующееся проблемами с социальными навыками адаптации, речью и невербальной

коммуникацией, повторяющимися (стереотипными) действиями. Признаки аутизма обычно появляются к 2 или 3 годам. [3] В 5 Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-5, APA, 2013) триада аутизма заменена на два основных признака - нарушения социальной коммуникации, ограниченные и повторяющиеся модели поведения и/или интересов. [18]

**Цель исследования:** обзор литературных источников по распространенности аутизма и проведение анализа данных в вопросах ранней

диагностики и методов коррекции расстройств аутистического спектра.

**Стратегия поиска:** Изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, глубиной поиска в 20 лет, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus и электронной библиотеке eLIBRARY. Информационный поиск проведен по ключевым словам: аутизм, расстройства аутистического спектра, эпидемиология, скрининг, коррекция аутизма. В результате были определены 106 литературных источника, из которых 33 публикаций явились основой аналитического материала для данной статьи. **Критерии включения:** Публикации уровня доказательности A, B: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. **Критерии исключения:** мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

#### Результаты поиска и их обсуждение:

Впервые понятие «аутизм» (от греческого «autos» - «сам») ввел швейцарский психиатр E. Bleuler в 1911 году, отметив его как один из важнейших симптомов шизофрении, обозначающих «активный уход из внешнего мира и преобладание внутренней жизни», который до сих пор входит в понятие «четыре А» при шизофрении. [15]

Обсуждение вопроса о связи между аутизмом и шизофренией было также осложнено диагностическими системами классификации, такими, как DSM. Диагноз «Аутизм» не был включен в DSM-I (1952) и DSM-II (1968) до появления в 1980 году DSM-III, где аутизм стал самостоятельным диагнозом. В DSM-I аутистические симптомы у детей диагностировались как «шизофренические реакции, детский тип». В DSM-II, такие симптомы как стремление к прекращению контактов с другими людьми («seclusiveness»), отчуждение, чувствительность, застенчивость, робость, и общая неспособность сформировать близкие межличностные отношения диагностировали как «реакция ухода от реальности / самоизоляции, проявляющаяся в детстве. ("withdrawing reaction of childhood" - выраженное стремление к самоизоляции).[4]

В 8-ой Международной классификации болезней (МКБ 8, 1966) впервые по решению ВОЗ появилась первая классификация психических заболеваний, и аутизм в ней рассматривался как синдром при шизофрении.

В МКБ-9, (1975) аутизм был представлен как отдельная нозологическая единица в одной рубрике с шизофренией детского типа.

В МКБ-10 Аутизм, как заболевание, был отделен от шизофрении и занял свое место в разделе «Нарушения психологического развития» в рубрике «Общие расстройства развития» - F-84, где указано, что симптоматика детского аутизма проявляется в возрасте до трех лет. [7]

В DSM-5 такие диагнозы как Аутизм, синдрома Аспергера, Дезинтегративного расстройства детского возраста и Неуточненного расстройства общего развития прекращают свое существование в качестве самостоятельных, они объединяются в новую категорию

как «Расстройства аутистического спектра» (PAC). Также в этой классификации были пересмотрены диагностические критерии синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и указано, что он может начаться в любом возрасте. [18]

В МКБ-10 СДВГ относится к гиперкинетическим расстройствам — группе эмоциональных расстройств и расстройств поведения, начинающихся обычно в детском возрасте [7], а в МКБ-11 уже будет относиться к нейроонтогенетическим расстройствам развития. [20]. Неврологи СДВГ относят к стойким синдромам, в большинстве случаев, которое, имеет хроническое течение. Дети в 30% случаях «перерастают» этот синдром или адаптируются к нему [1].

По данным современных теорий СДВГ и PAC можно отнести к расстройствам, связанным с нарушением нейроразвития ЦНС. При СДВГ отмечается нарушение развития мезокортикальных трактов и лобных отделов мозга, тогда как при PAC страдает развитие мозга в целом.[4]

#### Эпидемиология аутизма

По данным Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network в 2016г в США общая распространенность PAC у детей в возрасте 8 лет варьируется от 13,1 на 1000 детей (один из 76) в Колорадо, до 31,4 на 1000 детей (один из 32) в Нью-Джерси. Встречаемость PAC среди мальчиков была выше, чем среди девочек (29,7 против 6,9), коэффициент распространенности составил 4,3:1. В среднем каждый ребенок США из 54 детей в возрасте 8 лет страдает PAC. [25]

В докладе National Autism Surveillance System (NASS) Канады за 2018 год указывается общая распространенность PAC среди детей 15,2 на 1000 населения, 28% из которых диагноз был выставлен после 8 лет [28].

Согласно данным полученным из регистра Special Education Needs (SEN) в Великобритании показатели распространенности аутизма у детей 5-9 лет, составили 94 и 99 на 10000 соответственно [13].

В Германии установлено, что в период с 2006 по 2012 г. распространенность диагнозов PAC у пациентов в возрасте от 0 до 24 лет увеличилась с 0,22 до 0,38% [12].

В ходе анализа данных эпидемиологических исследований можно отметить высокую изменчивость показателей распространенности PAC в разных странах. В настоящее время показатель типичного аутизма составляет около 7,1 на 10000 и 20,0 на 10000 для всех случаев PAC, что ниже этих же показателей, полученных в 2003 году соответственно 8,7–10,0 на 10000 и 27,5 на 10000. [30]

Вариабельность показателей распространенности в различных исследованиях может быть объяснена возрастом обследованных детей, используемыми диагностическими критериями и страной, в которой проводилось исследование [13]. При анализе устойчивости диагноза в Канаде было выявлено, что в возрасте от 2 до 4 лет устойчивость PAC достигает 91–100%, а в возрасте от 2 до 9 лет 88-90%. [21] По данным же другого исследования отмечается стабильность диагноза PAC в 100%, общего и

неуточненного расстройства развития (ОРРН) - 83%, Детского аутизма (ДА) — 74%, при условии, что первичный диагноз ребенку был установлен в возрасте 2-х лет и повторная верификация была в возрасте 4-х лет. [17]

Также, статистические показатели распространенности аутизма находятся в зависимости от того, какая классификация психических и поведенческих расстройств принята в этой стране.

С 2013 года в DSM-5 была внедрена уникальная категория как РАС. Это группа расстройств спектра аутизма включила в себя все расстройства из раздела F-84 «Общие расстройства развития». Как дополнение имеется классификация степени тяжести, согласно которой пациента разделяют на различные категории, как: «нуждается в поддержке», «нуждается в значительной поддержке», «нуждается в очень значительной поддержке». [18] Такое объединение диагнозов сразу же увеличило статистические показатели распространенности РАС в странах, где используют классификацию DSM-5.

К примеру, по данным ВОЗ (согласно МКБ-10) за 2018г 1 ребенок из 160 детей в мире страдает расстройством аутистического спектра. [10] По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (США) по классификации DSM-5 1 из 54 детей страдают аутистическими расстройствами. [25]

К концу двадцатого века появилась волна ажиотажа об «эпидемии» аутизма, указывалось, что в США, каждый 88-й ребенок страдает этим расстройством. Но вероятнее всего это было связано с гипердиагностикой соответствующего диагноза, последовавшее после внедрения DSM-5 и нового диагноза как РАС, нежели увеличения количества заболеваний. [5]

В Казахстане по официальной статистической отчетности согласно действующей МКБ-10, отмечается рост числа детей с расстройствами раздела F-8 «Общие расстройства развития», F-84.0 Детский аутизм, F-84.1 Атипичный аутизм. По официальным статистическим данным МЗ РК за 2018 год на «Д» учете с диагнозом «Детский аутизм» в РК состояло 1314 детей, с диагнозом «Атипичный аутизм» - 678 детей. При сравнении с 2016 годом отмечается прирост на 80% и 95% соответственно. Показатель заболеваемости с впервые установленным диагнозом «Детский аутизм» в 2018 г составил 325 случаев (156 случаев в 2016г) и «Атипичным аутизм» 132 случая (103 случая в 2016г).

Статистические данные Министерства Здравоохранения и Министерства труда и социальной защиты населения Казахстана по количеству детей с аутизмом в РК сильно разнятся. Так по данным Министерства труда и социальной защиты населения Казахстана численность детей - инвалидов с расстройствами аутистического спектра в РК составляет 3319. Из них в 2019 году впервые признанных детей - инвалидов с расстройствами спектра аутизма составило 874 случаев.

Очевидно, что все статистические данные должны быть подвергнуты тщательному анализу. В первую очередь надо понять, кто проводит верификацию диагноза – «Аутизм» и были ли проведены

лабораторные исследования для исключения возможных наследственных болезней обмена, ферментопатий, и в общем генетической патологии. Вторых, и это важно – какой классификацией пользуются детские психиатры. Также важен и такой фактор, как стигматизация психиатрических диагнозов и самой психиатрической службы. Для родителей детей, у которых, есть клинические данные за раннюю детскую шизофрению (это может быть синдром Каннера) или умственную отсталость, дестигматизирующим является диагноз «Аутизм».

### **Ранняя диагностика аутизма**

Диагностика детского аутизма в нашей стране затруднена из-за ряда причин. Одна из наиболее острый - дефицит кадров детских психиатров, детских медицинских психологов, в сети детских психиатрических учреждений должности дефектолога, в детских психиатрических поликлинических отделениях - логопеда. Психолого-экспериментальное исследование в большинстве случаев проводится, не имеющими соответствующей подготовки в области детской медицинской психологии. Не менее остро стоит проблема со своевременной диагностикой, или выявлением группы риска детей по развитию аутизма в территориальных поликлиниках врачами общей практики и педиатрами. При ранней диагностике аутизма очень сложно бывает дифференцировать его от задержек развития речи, замедления темпов созревания психической сферы у детей с различной патологией, а ошибки диагностики могут вести как к ее недостаточности, так и к ее явной избыточности.

Раннее выявление аутистических расстройств крайне важно для оказания своевременной комплексной медико-коррекционной помощи. Своевременно начатое вмешательство позволяют улучшить прогноз у большинства детей с признаками аутизма. Ранняя диагностика также позволяет родителям ребенка быстрее преодолеть чувство растерянности и разработать алгоритм правильного поведения, направленного на решение сложившейся проблемы. Также для проведения длительной медико-педагогической коррекции, социальной поддержки родителей, организации пребывания детей в дошкольных учреждениях и школах с учетом их особых потребностей государство может своевременно запланировать необходимые ресурсы.

Один из методов для выявления детей группы риска с аутистическими признаками является скрининг – это метод быстрого сбора информации о социально-коммуникативном развитии ребенка, который помогает выделить группы специфического риска. В этих группах в дальнейшем проводится более детальная, углубленная диагностика и подбирается необходимая коррекционная помощь. Инструменты скрининга предназначены для выявления детей, у которых может быть задержка в развитии. Это может быть и специфическое расстройство, такое как аутизм. Но необходимо помнить, что скрининг не дает убедительных доказательств задержки развития и не ставит диагноз. Положительный результат скрининга должен сопровождаться тщательной оценкой, анализом данных специалистов мультидисциплинарной команды.

Для оценки аутистических расстройств у детей младшего возраста доступно множество диагностических инструментов, но ни один из них не должен использоваться в качестве основы для диагностики. Диагностические инструменты обычно основываются на двух основных источниках информации - описаниях развития ребенка родителями или опекунами и профессиональное наблюдение за поведением ребенка. При выявлении ребенка из группы риска рекомендуется направить его в мультидисциплинарную команду специалистов - детские психиатры, медицинские генетики, педиатры, детские неврологи, детские психологи, логопеды, дефектологи, гастроэнтерологи.

К группе риска относятся дети, которые не начали гулять и у них нет лепетной речи до 12 месяцев; если до 16-ти месяцев ребенок не произносит отдельные слова, не произносит коротких фраз в возрасте 2-х лет и если родители отмечают у ребенка признаки «обратного развития», то есть он теряет ранее приобретенные речевые и социальные навыки. В данной группе можно заподозрить признаки аутизма и необходимо проведение диагностических тестов. [8]

В мировой практике разработан и широко используется стандартизованный скрининговый инструментарий. Первый уровень — это база, где применяются такие инструменты, как CHAT, M-CHAT-R/F. Если у специалиста возникают какие-то подозрения, он замечает тревожные сигналы или ему что-то не совсем понятно, он обращается к скрининговым инструментам второго уровня (например, ASDS, ABC, CARS и др.).

CHAT - Checklist for Autism in Toddlers Baron-Cohen, (Allen & Gillberg, 1992), вопросник по поводу аутизма у детей раннего возраста, Вопросник состоит из 14 пунктов: 9 - для родителей, 5 - для работников первого звена системы здравоохранения; возраст проведения - 18 мес. [26]

M-CHAT-R/F - Modified Checklist for Autism in Toddlers (2009 Diana Robins, Deborah Fein, & Marianne Barton), модифицированный список контрольных вопросов для выявления аутизма у детей, пересмотренный, с вопросами для последующего интервью, был разработан в дополнение к M-CHAT-R. M-CHAT-R и содержит 20 вопросов, проводится детям в возрасте 16-30 месяцев. [26]

Основная цель M-CHAT-R - максимальная чувствительность, чтобы выявить как можно больше случаев PAC. В связи с чем, характерен высокий уровень ложноположительных результатов. По этой причине для более детального обследования были разработаны вопросы M-CHAT-R/F, для последующего интервью с родителями. При положительном результате M-CHAT-R, родителю задают расширенные, дополнительные вопросы. С родителями обсуждают только те вопросы, которые не были пройдены в изначальном teste. Если ребенок не прошел любые два вопроса, результаты расцениваются как положительные и рекомендуется дообследование. Но, как указывают Diana Robins, Deborah Fein, & Marianne Barton (2009) надо иметь в виду, что не всем детям, с положительным результатом в последующем будет поставлен этот диагноз PAC. [26]

Если скрининг указывает на значительную симптоматику аутизма, необходима тщательная диагностическая оценка. Оценка должна включать междисциплинарную оценку, которую должен координировать врач детский психиатр.

Часто используемым диагностическим инструментом для наблюдения за ребенком из группы риска по развитию аутизма является ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) или «План диагностического обследования при аутизме» (авт. Lord C., Risi S., Lambrecht L., Cook E. H., Levental B. L., DiLavore et al., 2000). Это международный стандарт диагностики наличия расстройства аутистического спектра и его выраженности в настоящий момент времени (диагностическое наблюдение) у детей с 12 месяцев и старше.

ADOS - это стандартизированный диагностический тест на выявление PAC, опубликованный Западными психологическими службами (WPS) в 2000 году и теперь доступный на 15 различных языках. [27] С тех пор он стал одним из надежных диагностических инструментов, признанным объективным в естественных условиях и демонстрирует высокую прогностическую достоверность используемых как школьными системами, так и независимыми клиницистами при скрининге на наличие отклонений в развитии. [23]. ADOS состоит из четырех различных модулей. Каждый, из которых предназначен для обеспечения наиболее подходящего теста для человека определенного возраста или функционального уровня. Каждый модуль состоит из набора стандартизованных сценариев, другие компоненты также включают структурированные беседы или социальные сценарии. Каждый модуль занимает около 40 минут, но, поскольку модули ориентированы на разные типы предметов с различными поведенческими и когнитивными проблемами, не все модули обязательно используются. Однако экзаменатор может выбрать другой модуль, обнаружив, что первоначально выбранный модуль недостаточно соответствует функциональным способностям ребенка для получения точной оценки.[24] Как правило, тест записывается на видео, чтобы команда могла просмотреть его и поставить диагноз. Это помогает устранить другие субъективные предубеждения, которые присущи работе любого отдельного клинициста. Во второе издание, ADOS-2 добавлен модуль для оценки детей ясельного возраста и включает в себя пять модулей [32].

ADI-R – опросник для диагностики аутизма, ответы на который дают всю информацию, необходимую для обнаружения характерных для аутизма черт развития. Ограничением проведения интервью является возраст старше 2 лет. Продолжительность проведения интервью и подведение итогов составляет примерно 1,5-2 часа. [22]

Childhood Autism Rating Scale (CARS) - рейтинговая шкала детского аутизма используется для клинического исследования. Она помогает выявлять детей с аутизмом и определять тяжесть симптомов с помощью количественных оценок, основанных на непосредственном наблюдении. Проводится детям в возрасте от 2 лет в 15 функциональных областях и

оцениваются следующие характеристики: отношение к людям, имитация, эмоциональный ответ, использование тела и объекта, адаптация к изменениям, визуальный отклик, реакция на прослушивание, реакция на вкус, запах, прикосновение и использование, страх и нервозность, вербальная и невербальная коммуникация, уровень активности, уровень и последовательность интеллектуального реагирования, общие впечатления [8]. Каждый из 15 параметров оценивается по 4-балльной шкале, и диапазон оценок составляет от 15 до 60, причем 30 - это предел отсечения для диагноза аутизма легкой степени. Баллы 30–37 указывают на аутизм от легкой до умеренной степени, тогда как баллы от 38 до 60 характеризуются как тяжелый аутизм. [16]

Приведенные оценочные шкалы являются дополнением в алгоритме диагностики и не могут заменить клиническую оценку врача.

#### **Методы коррекции аутистических расстройств**

При определении тактики и выбора методов коррекционной терапии, исследователи исходят из основной теории аутизма – недостаток сенсорной интеграции.

Целью коррекции, основанной на сенсорной интеграции, является упорядочение всех ощущений, которое в последующем поможет в формировании простых адаптивных ответов как средства формирования адекватного поведения. Улучшение способности мозга анализировать сенсорную информацию, для того чтобы ребенок мог начать лучше общаться в повседневной жизни. Ведь именно через развитие сенсорики мы даем ребенку познать окружающую его среду. При эффективной терапии, жизнь ребенка с аутизмом значительно улучшается. [6]

Коррекция аутизма включает мультисенсорный, мультидисциплинарный подход. Раннее вмешательство приводит к наилучшим результатам коррекции. Лечение включает ряд поведенческих, психосоциальных, образовательных, медицинских и дополнительных подходов. Варианты зависят от возраста и уровня развития.

Постоянное ведение пациентов требуется для достижения и закрепления функциональной независимости и улучшения качества жизни за счет уменьшения недостатков социальных навыков и общения, способствовать развитию и обучению, а также просвещения семей и их поддержки.[27]

Основные немедикаментозные методы лечения можно разделить на структурированные образовательные и поведенческие вмешательства.

Денверская модель раннего вмешательства – методика помощи детям с аутизмом и РАС, широко применяется в мире и показала высокую эффективность. В основе этой методики лежат стратегии, которые преобразуют повседневные дела, процедуры и привычки в эффективные техники игрового взаимодействия, общения и обучения.

Прикладной поведенческий анализ, Applied behavior analysis (ABA) - является наиболее широко используемым методом коррекции аутизма в различных возрастах. Основной целью является улучшение определенного поведения, сначала с помощью

прерывистых испытаний для обучения простым навыкам, с последующим переходом отработки более сложных навыков. Простые навыки отрабатываются до автоматизма с ребенком отдельно, при этом тренер или родитель, а сам достаточно жестко управляет его деятельностью, в случае неправильного выполнения строго пресекаются. Несколько простых навыков собираются в один сложный. Независимо от места нахождения и от того кем было дано задание, навык считается закрепленным только в том случае, если ребенок способен выполнить это действие без ошибок в 80% случаев. АВА эффективна для детей и взрослых с психологическими расстройствами, которые обостряются в различных ситуациях, и помогает уменьшить негативное поведение. В идеале детям до 4 лет предлагается более 20 часов отработки навыков в неделю. [31]

Социальная коммуникация, эмоциональная регуляция и транзакционная поддержка - это образовательная модель, в которой используются практики из других подходов, включая АВА, TEACCH, и вмешательство в развитие отношений (RDI). [15]

TEACCH (Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children) – это методика структурированного обучения с особым вниманием к среде. Работа с детьми осуществляется по следующим направлениям: имитация; крупная и мелкая моторика; координация рук и глаз; простая познавательная деятельность; самообслуживание; социальные отношения и речь. Основная возрастная группа - от 3 до 14 лет (если развитие речи соответствует 5 годам). [29]

Социальная коммуникация, эмоциональная регуляция и транзакционная поддержка (SCERTS). SCERTS – это образовательная модель работы с детьми с РАС и их семьями. Она содержит конкретные рекомендации, которые помогут ребенку стать компетентным и уверенным в общении с людьми, предотвращая поведенческие проблемы, мешающие развитию и росту отношений. Этот подход также разработан, чтобы помочь семьям, опекунам и врачам работать сообща, чтобы максимизировать прогресс в поддержке детей.[11]

#### *Вмешательства в развитие*

К ним относятся методы лечения, направленные на построение эмоциональных отношений, развитие социального общения и развитие социальных навыков.

#### *Вмешательства для общения*

Использование средств общения, таких как язык жестов, доски для общения, визуальная поддержка, система обмена изображениями Picture Exchange Communication System (PECS), использование социальных историй и обучение социальным навыкам.

#### *Образовательная помощь*

Структурный образовательный подход с четким обучением и формулированием индивидуальных образовательных планов важен для каждого ребенка с аутизмом. Структурированное обучение – это не учебная программа, а структура, способствующая достижению образовательных и терапевтических целей. Цель структурированного обучения - способствовать содержательному вовлечению в

деятельность, гибкости, независимости и самоэффективности.

#### Сенсорная интеграция

Эрготерапевты используют сенсорную интеграционную терапию, чтобы помочь ребенку с аутизмом быть как другие дети, играть также как они. Сенсорная интеграционная терапия основана на предположении, что ребенок подвергается воздействию окружающей среды в разной степени. При данной терапии ребенок находится в комнате, оборудованной специальными инструментами стимулирующие все органы чувств. Улучшается способность мозга обрабатывать сенсорную информацию и ребенок постепенно приспосабливается к повседневной жизни. [6]

#### Заключение:

Аутизм относится к числу социально значимых психических расстройств детского возраста. Что связано с ростом распространённости, тяжелыми социальными последствиями и поздней постановкой диагноза. В связи с чем необходимо привлечение большего внимания проблеме аутистических расстройств. Для нашей страны первоочередной задачей является создание единого алгоритма сопровождения лица с аутизмом на протяжении всей его жизни. Главным в этом алгоритме является ранняя диагностика, раннее вмешательство, ранее начало (при необходимости) медикаментозной терапии, создание условий для включения детей с ограниченными возможностями в образовательный процесс.

Для этого необходимо дополнительное обучение педиатров и ВОП ПМСП, которые первыми получают информацию о развитии ребенка, а далее – включаются специалисты мультидисциплинарной бригады в составе детского психиатра, педиатра, детского невролога, гастроэнтеролога, медицинского генетика, детского медицинского психолога, дефектолога, логопеда. Отсутствие резидентуры по специальности «Врач психиатр детский» серьезно усложнило вопрос подготовки кадров детских психиатров. Вопрос верификации диагноза «Аутизм» – довольно сложная задача, которая требует специальных знаний возрастного онтогенеза и дизонтогенеза психических функций, знание возрастной динамики и т.н. «специфических для возраста» симптомов и синдромов, возрастных кризов и периодизации развития, дифференциальная диагностика с которыми начинается с первого момента признаков задержки развития ребенка.

**Вклад авторов.** При написании данной статьи все авторы принимали равносильное участие.

**Конфликт интересов** – авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов.

**Финансирование** – не проводилось.

#### Литература:

1. Антонов И.П., Шанько Г.Г. Гиперкинезы у детей: Вопросы этиологии, патогенеза, лечения. - Минск, 1975.-256с.
2. Бауэр Т. Психическое развитие младенца. М., Прогресс, 1979, -322с

3. Башина В.М. Ранний детский аутизм/Исцеление: Альманах. М., 1993. С. 154-165

4. Садуакасова К.З. Детская психиатрия. Учебник.- Алматы, 2019.- 346с.

5. Садуакасова К.З., Енсебаева Л.З. Аутизм. История развития. Ситуация в Казахстане (обзор литературы) // Вестник КазНМУ №1, 2018, С.176-182.

6. Манелис Н.Г., Никитина Ю.В., Ферроу Л.М., Комарова О.П. Сенсорные особенности детей с расстройствами аутистического спектра. Стратегии помощи. Методическое пособие / / Под общ. ред. А.В. Хаустова, Н.Г. Манелис. М.: ФРЦ ФГБОУ ВО МГППУ, 2018. 70 с.

7. МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. Пер. с англ. С-Петербург: Оверлейд, 1994, 300 с.

8. Симашкова Н.В. Расстройства аутистического спектра у детей. Научно-практическое руководство. М.: Авторская академия, 2013. - 264 с.:ил

9. Шевченко Ю.С., Венгер А.Л. Детская и подростковая психиатрия и медицинская психология. М.: Мед-практика-М. 2006; 548 с.

10. *Autism spectrum disorders*. Accessed November 7, 2019 <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/autism-spectrum-disorders> (Дата обращения: 02.05.2021)

11. A peer-reviewed article on the SCERTS® model, published in Infants & Young Children in October, 2003 <http://www.scerts.com/>. (Дата обращения: 17.05.2021)

12. Bachmann C.J., Gerste B., Hoffmann F. Diagnoses of autism spectrum disorders in Germany: Time trends in administrative prevalence and diagnostic stability. *Autism*. 2018; 22(3): 283-290. <https://doi.org/10.1177/1362361316673977>

13. Baron-Cohen S., Scott F.J., Allison C., Williams J., Bolton P., Matthews F.E., Brayne C. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study // *Br J Psychiatry*. 2009; 194(6):500-509. <https://doi.org/10.1192/bj.p.108.059345>

14. Bishop S.L. et al. Diagnostic assessment. *Autism spectrum disorders in infants and toddlers. Diagnosis, assessment, and treatment* / ed. by Chawarska K., Klin A., Volkmar F. R. – New York: Guilford Press, 2008. – С. 23-49

15. Bleuler E. *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig, Germany: Deuticke; 1911.-T4

16. «Childhood Autism Rating Scale» – CARS Second Edition by Eric Schopler, Mary E. Van Bourgondien, Glenna Janette Wellman, Steven R. Love, Jan 1, 2010

17. Chawarska K., Klin A., Paul R., Macari S., Volkmar F. A prospective study of toddlers with ASD: short-term diagnostic and cognitive outcomes // *J Child Psychol Psychiatry*. 2009. 50(10): 1235-2345. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02101.x>

18. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition*. American Psychiatric Association. 2013. 212 p.

19. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord* 2003;33:365–82

20. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version:05/2021) <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (Дата обращения: 02.06.2021г)

21. Kleinman J.M., Ventola P.E., Pandey J., Verbalis A.D., Barton M., Hodgson S., Green J., Dumont-Mathieu T., Robins D.L., Fein D. Diagnostic stability in very young children with an autism spectrum disorder // *J Autism Dev Disord.* 2008. 38(4): 606-615. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0427-8>

22. Le Couteur A., Haden G., Hammal D., McConachie H. Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: the ADI-R and the ADOS // *J Autism Dev Disord.* 2008 Feb. 38(2):362-72. doi:10.1007/s10803-007-0403-3. Epub 2007 Jun 29. PMID: 17605097.

23. Lord C, Rutter M. et al. Autism Diagnostic Observation Schedule Second Edition (ADOS -II) <https://www.wpspublish.com/ados-2-autism-diagnostic-observation-schedule-second-edition> (Дата обращения: 10.05.2021)

24. Lord C., Rutter M., DiLavore P.C., Risi S. Autism Diagnostic Observation Schedule (WPS ed.) manual. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 1999, p. 52

25. Maenner M.J., Shaw K.A., Baio J., et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. MMWR Surveill Summ 2020;69(No.SS-4):1-12. DOI: <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1external%20icon>

26. Marianne Barton, Diana L. Robins, Deborah Fein, Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised, with Follow-Up (M-CHAT-R/F) [www.mchatscreen.com](http://www.mchatscreen.com) (Дата обращения: 12.05.2021г)

27. National Institute for Health and Clinical Excellence, Autism: Recognition, Referral, Diagnosis and Management of Adults on the Autism Spectrum. 2012 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg142> (Дата обращения: 12.06.2021г)

28. Ofner M., Coles A., Decou M.L., et al. Autism spectrum disorder among children and youth in Canada 2018. Ottawa, Canada: Public Health Agency of Canada; 2018. - 42p.

29. Gary B. Mesibov , Victoria Shea, Eric Schopler, The TEACCH Approach to Autism Spectrum Disorders (Issues in Clinical Child Psychology S) 2004th ISBN-13: 978-0306486463 <https://teacch.com>.

30. Williams J.G. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Archives of Disease in Childhood*, 2005. 91(1), 8-15. doi:10.1136/adc.2004.062083

31. Wiggins L.D., Baio J., Schieve L., Lee L.C., Nicholas J., Rice C.E. Retention of autism spectrum diagnoses by community professionals: findings from the autism and developmental disabilities monitoring network, 2000 and 2006 // *J Dev Behav Pediatr.* 2012. 33(5):387-395. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3182560b2f>

32. Zander E., et al., The objectivity of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in naturalistic clinical settings // *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2016. 25(7): p. 769-80.

#### References:

1. Antonov I.P., Shanko G.G. *Giperkinez u detei: Voprosy etiologii, patogeneza, lecheniya* [Hyperkinesis in children: Questions of etiology, pathogenesis, treatment]. - Minsk, 1975. – 256 p. [in Russian]
2. Baujer T. *Psicheskoe razvitiye mladenca*. [Mental development of the baby]. M., Progress, 1979, -322p [in Russian]
3. Bashina V.M. *Rannii detskiy autism* [Early childhood autism] Iscelenie: Almanac. M., 1993. 154-165p [in Russian]
4. Saduakassova K.Z. *Detskaya psikiatriya* [Child psychiatry]. Textbook. - Almaty, 2019.- 346p. [in Russian]
5. Saduakassova K.Z., Ensebaeva L.Z., Autizm. istoriya razvitiya. situatsiya v Kazakhstane (obzor literatury) [Autism. history of development. situation in Kazakhstan (literature review)], *Vestnik KazNMU*, №1, 2018, 176p. [in Russian]
6. Manelis N.G., Nikitina Yu.V., Ferro L.M., Komarova O.P. *Sensornye osobennosti detei s rasstroistvami autisticheskogo spektra. Strategii pomoshchi* [Sensory characteristics of children with autism spectrum disorders. Assistance strategies]. Methodical manual // Under total. ed. Khaustova A.V., Manelis N.G. Moscow: FRTs FGBOU VO MGPPU, 2018.70 p. [in Russian]
7. MKB-10. *Klassifikatsiya psicheskikh i povedencheskikh rasstrojstv. Issledovatel'skie diagnosticheskie kriterii*. Per. s angl. S-Peterburg [ICD-10. Classification of mental and behavioral disorders. Research diagnostic criteria]. translation from English St. Petersburg: Overlaid, 1994, 300 p. [in Russian]
8. Simashkova N.V. *Rasstroistva autisticheskogo spektra u detei. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo* [Autism spectrum disorders in children. Scientific and practical guidance.] Edited by. - M : Author's Academy, 2013. - 264 p.: [in Russian]
9. Shevchenko Yu.S., Venger A.L. *Detskaya i podrostkovaya psikiatriya i meditsinskaya psichologiya*. [Child and adolescent psychiatry and medical psychology.] M.: Med-practice-M. 2006; 548 p. [in Russian]
10. Autism spectrum disorders. Accessed November 7, 2019 <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/autism-spectrum-disorders> (Date of access: 02.05.2021)
11. A peer-reviewed article on the SCERTS® model, published in Infants & Young Children in October, 2003 <http://www.scerts.com/>. Date of access: (17.05.2021)
12. Bachmann C.J., Gerste B., Hoffmann F. Diagnoses of autism spectrum disorders in Germany: Time trends in administrative prevalence and diagnostic stability. *Autism*. 2018 22(3): 283-290. <https://doi.org/10.1177/1362361316673977>
13. Baron-Cohen S., Scott F.J., Allison C., Williams J., Bolton P., Matthews F.E., Brayne C. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *Br J Psychiatry*. 2009. 194(6): 500-509. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.059345>
14. Bishop S.L. et al. Diagnostic assessment // *Autism spectrum disorders in infants and toddlers. Diagnosis, assessment, and treatment /* ed. by Chawarska K., Klin A., Volkmar F. R. – New York: Guilford Press, 2008. – C. 23-49

15. Bleuler E. *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig, Germany: Deuticke; 1911 -T4.
16. «*Childhood Autism Rating Scale*» – CARS Second Edition by Eric Schopler, Mary E. Van Bourgondien, Glenna Janette Wellman, and Steven R. Lov, Jan 1, 2010
17. Chawarska K, Klin A, Paul R, Macari S, Volkmar F. A prospective study of toddlers with ASD: short-term diagnostic and cognitive outcomes. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009. 50(10):1235-2345. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02101.x>
18. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. American Psychiatric Association. 2013. 212 p.
19. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord*. 2003. 33: 365–82
20. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 05/2021) <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (Date of access: 02.06.2021)
21. Kleinman J.M., Ventola P.E., Pandey J., Verbalis A.D., Barton M., Hodgson S., Green J., Dumont-Mathieu T., Robins D.L., Fein D. Diagnostic stability in very young children with an autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2008. 38(4): 606-615. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0427-8>
22. Le Couteur A., Haden G., Hammal D., McConachie H. Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: the ADI-R and the ADOS. *J Autism Dev Disord*. 2008 Feb. 38(2):362-72. doi:10.1007/s10803-007-0403-3. Epub 2007 Jun 29. PMID: 17605097.
23. Lord C, Rutter M. et al. Autism Diagnostic Observation Schedule Second Edition (ADOS -II) <https://www.wpspublish.com/ados-2-autism-diagnostic-observation-schedule-second-edition> (Date of access: 10.05.2021)
24. Lord C., Rutter M., DiLavore P.C., Risi S. *Autism Diagnostic Observation Schedule (WPS ed.) manual*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 1999, p. 52
25. Maenner M.J., Shaw K.A., Baio J., et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ* 2020. 69 (No.SS-4):1-12. DOI: <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1external%20icon>
26. Marianne Barton, Diana L. Robins, Deborah Fein, Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised, with Follow-Up (M-CHAT-R/F) [www.mchatscreen.com](http://www.mchatscreen.com) (Date of access: 12.05.2021)
27. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Autism: Recognition, Referral, Diagnosis and Management of Adults on the Autism Spectrum*. 2012 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg142> (Date of access: 12.06.2021)
28. Ofner M., Coles A., Decou M.L., et al. *Autism spectrum disorder among children and youth in Canada* 2018. Ottawa, Canada: Public Health Agency of Canada; 2018. -p. 42
29. Gary B. Mesibov, Victoria Shea, Eric Schopler, *The TEACCH Approach to Autism Spectrum Disorders (Issues in Clinical Child Psychology S)* 2004th ISBN-13: 978-0306486463 <https://teacch.com>.
30. Williams J.G. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Archives of Disease in Childhood*, 2005. 91(1), 8–15. doi:10.1136/adc.2004.062083
31. Wiggins L.D., Baio J., Schieve L., Lee L.C., Nicholas J., Rice C.E. Retention of autism spectrum diagnoses by community professionals: findings from the autism and developmental disabilities monitoring network, 2000 and 2006. *J Dev Behav Pediatr*. 2012. 33(5): 387-395. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3182560b2f>
32. Zander E., et al., The objectivity of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in naturalistic clinical settings. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2016. 25(7): p. 769-80.

**Контактная информация:**

**Касенова Гульжан Токтаубековна** –докторант PhD по специальности «Медицина» НАО «Казахский Национальный Университет имени аль-Фараби», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050008, г.Алматы, ул.Айтиева 154/1, кв 38,

**E-mail:** gulzhanerdanai@gmail.com

**Телефон:** моб.: +7 708 802 88 83

Получена: 17 июня 2021 / Принята: 20 октября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/SN.2021.23.5.022

УДК 616.12-008.46-089.843

## КАРДИОВЕРТЕР ДЕФИБРИЛЛЯТОРЫН НАУКАСТАРҒА ТИІМДІЛІГІ. ӘДЕБИ ШОЛУ

**Темирхан Бегисбаев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7536-3947>

**Валихан Ахметов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4462-4504>

**Дмитрий Хван<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5925-2275>

**Нуркен Абдиев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8806-8119>

**Шаттық Төлеуғали<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6496-6849>

<sup>1</sup> «ДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Ресей Федерациясының Денсаулық сақтау министрлігі, Е. Мешалкин атындағы Ұлттық медициналық ғылыми-зерттеу орталығы, Новосибирск қ., Ресей Федерациясы;

<sup>3</sup> С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

### Түйіндеме

**Кіріспе:** Жүрек-қан тамырлары аурулары бүкіл әлемде өлімнің негізгі себебі болып табылады. Жүрек-қан тамырлары ауруларын емдеуде имплантацияланатын кардиовертер дефибрилляторы (ИКД) сияқты технологиялық жетістіктер де маңызды рөл атқарады. ИКД аномалиялық жүрек ырағын түзете алады.

**Зерттеудің мақсаты** - жүрек ауруларындағы ИКД тиімділігін зерттеу.

**Әдіс-тәсілдер:** PubMed, Cochrane Library кітапханаларында әдебиеттерді іздеу жүргізілді. Издөу келесі кілт сөздер кірді: implantable cardioverter defibrillator, efficiency, or effectiveness, quality of life, sudden cardiac death. Әдістемелік сүзгілерге метаанализ және систематикалық зерттеулер кірді. Издөу 2011 жылдың қаңтары мен 2021 жылдың сәуірі аралығында жарияланған ағылшын және орыс тілдерімен шектелді. Қосу критерий: 1) мәліметтер базасында бар толық мәтіндер; 2) ағылшын немесе орыс тілдеріндегі мәтіндер; 3) соңғы онжылдықта (2011-2021) жүргізілген немесе жарияланған зерттеулер; 4) метаанализ және систематикалық зерттеулер. AMSTAR 2 бақылау тізімінің көмегімен енгізілген зерттеулердің сапасы талданды.

**Нәтижелер:** Жүргізілген зерттеулер көнеттен жүрек өлімнің, жүректің ишемиялық артерия ауруы жоқ және жүректің ишемиялық ауруы бар сол жақ қарыншалық дисфункцияның алдын-алу үшін ИКД тиімділігін зерттеуді, гипертрофиялық кардиомиопатия және қарыншалық аритмиямен ауыратын науқастардың клиникалық нәтижелері мен асқынуларын қамтиды.

**Қорытынды:** Қазіргі уақытта қол жетімді деректер альтернативті терапиямен салыстырғанда ИКД қолдану емдеудің маңызды нұсқасы екендігін көрсетеді.

**Түйінді сөздер:** кардиовертер дефибрилляторын имплантациялау, жүрек-қан тамырлары аурулары, ишемиялық кардиомиопатия, ИКД тиімділігі.

### Abstract

## EFFICACY OF AN IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR IN PATIENTS. LITERATURE REVIEW

**Temirkhan Begisbayev<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7536-3947>

**Valikhan Akhmetov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4462-4504>

**Dmitry Hvan<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5925-2275>

**Nurken Abdiev<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8806-8119>

**Shattyk Toleugali<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6496-6849>

<sup>1</sup> Kazakhstan`s Medical University " Graduate School of Public Health", Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> National Medical Research Center named after Academician E. Meshalkin, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

<sup>3</sup> Asfendiyarov Kazakh National medical university, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide. Technological advances such as the implantable cardioverter defibrillator (ICD) also play a key role in the treatment of cardiovascular disease. An ICD can correct an abnormal heart rhythm.

The aim is to study the effectiveness of ICD in heart disease.

**Methods:** Literature search was carried out in databases: PubMed, the Cochrane Library. The search strategy included the following keywords: implantable cardioverter defibrillator, efficiency, or effectiveness, quality of life, sudden cardiac death. Methodological filters included systematic reviews and meta-analyses. The search was limited to English and Russian, published between January 2011 and April 2021. Inclusion criterion: 1) full texts available in databases; 2) texts in English or Russian; 3) research carried out or published over the past decade (2011-2021); 4) systematic reviews and meta-analyses. Quality of the included studies was analyzed using the AMSTAR 2 checklist.

**Results:** The studies included the effectiveness of ICD for the prevention of sudden cardiac death, left ventricular dysfunction without coronary artery disease and with ischemic heart disease, with cardiac resynchronization therapy, clinical outcomes and complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular arrhythmia.

**Conclusions:** Currently available data demonstrate that the use of ICD is an important treatment option in comparison with the alternative therapies.

**Key words:** *implantation of a cardioverter defibrillator, cardiovascular disease, ischemic cardiomyopathy, effectiveness of ICD.*

#### Резюме

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА У ПАЦИЕНТОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Темирхан Бегисбаев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7536-3947>**

**Валихан Ахметов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4462-4504>**

**Дмитрий Хван<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5925-2275>**

**Нуркен Абдиев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8806-8119>**

**Шаттық Төлеуғали<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6496-6849>**

<sup>1</sup> Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», г.Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Мешалкина, Министерство здравоохранения Российской Федерации, г.Новосибирск, Федерация России;

<sup>3</sup> Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, г.Алматы, Республика Казахстан

**Введение:** Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти во всем мире. Технологические достижения, такие как имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), также играют ключевую роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. ИКД позволяет исправить нарушение сердечного ритма.

**Целью исследования** является изучить эффективность ИКД при заболеваниях сердца.

**Методы:** Поиск литературы проводился в базах данных: PubMed, the Cochrane Library. Стратегия поиска включала ключевые слова: implantable cardioverter defibrillator, efficiency, or effectiveness, quality of life, sudden cardiac death. Методологические фильтры включали систематические обзоры и метаанализ. Поиск был ограничен английским и русским языками, опубликованными в период с января 2011 года по апрель 2021 года. *Критерий включения:* 1) полные тексты, имеющиеся в базах данных; 2) тексты на английском, или русском языках; 3) исследования, выполненные или опубликованные за последнее десятилетие (2011-2021 гг.); 4) систематические обзоры и метаанализ. Качество включенных исследований было проанализировано с помощью контрольного списка AMSTAR 2.

**Результаты:** Анализировали исследования об эффективности ИКД для профилактики внезапной сердечной смертности, дисфункции левого желудочка без ИБС (Ишемическая болезнь сердца) и с ИБС, при сердечной ресинхронизирующей терапии, клинических исходах и осложнениях у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и желудочковой аритмией.

**Выводы:** Имеющиеся в настоящее время данные демонстрируют, что использование ИКД является важным вариантом лечения в сравнении с альтернативными методами лечения.

**Ключевые слова:** имплантация кардиовертера дефибриллятора, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая кардиомиопатия, эффективность ИКД

#### Библиографическая ссылка:

Бегисбаев Т., Ахметов В., Хван Д., Абдиев Н., Төлеуғали Ш. Кардиовертер дефибрилляторын наукастарға тиімділігі. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (T.23). Б. 203-212. doi 10.34689/SN.2021.23.5.022

Begisbayev T., Akhmetov V., Hvan D., Abdiev N., Toleugali Sh. Efficacy of an implantable cardioverter-defibrillator in patients. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 203-212. doi 10.34689/SN.2021.23.5.022

Бегисбаев Т., Ахметов В., Хван Д., Абдиев Н., Төлеуғали Ш. Эффективность кардиовертера-дефибриллятора у пациентов. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(T.23). С. 203-212. doi 10.34689/SN.2021.23.5.022

**Кіріспе**

Имплантацияланатын кардиовертер дефибриллятор (ИКД) кенеттен жүрек өлімінің алдын алу үшін өмірді сақтайтын терапия болып табылады. ИКД алғаш рет 1980 жылдан бастап енгізілген имплантациядан кейін әлем бойынша миллиондаған пациенттерге жасалған болатын. Клиникалық зерттеулер жүректің кенеттен қайтыс болуының бірнешілік және екіншілік профилактикасы үшін ИКД имплантациясы бойынша ұсыныстар әзірлеуге көмектесті [17]. Сол жақ қарыншаның дисфункциясы бар емделушілерде қарыншалық тахиаритмиясы фонда жүректің кенеттен қайтыс болуы (ЖКҚБ) қаупі жоғарылайды. Жүректің кенеттен өлу қаупі сол жақ қарыншаның лақтыру фракциясының төмендеуімен жоғарылайды. ИКД - бұл қарыншалық тахиаритмияны анықтайдын және емдейтін құрал. Ол импульстік генераторға қосылған батареялар, микропроцессорлар мен конденсаторлардан тұрады. ИКД әдетте импульс генераторы тери астына сол жақ алдыңғы кеуде қабырғасына жергілікті анестезия және седация кезінде имплантацияланады, сонымен бірге бұғанаастылық немесе бастың венасы арқылы жүректің камераларына сымдар енгізіледі. Бір камералы ИКД оң қарыншага имплантацияланған бір дефибриллятор электродына ие, ал екі камералы ИКД оң жақ жүрекшениң электродына және оң қарыншалық дефибриллятор электродына ие. Пациенттің тұрақты жүрекшелік фибрилляциясы бар-жоғына байланысты жүрекшениң стимуляциясы үшін электрод қолданылуы мүмкін. ИКД дәрігердің тағайындаған алгоритмі негізінде қарыншалық тахиаритмияны анықтаған кезде, терапияны тахикардия стимуляциясы және / немесе дефибрилляция арқылы бастайды. Тахикардияға қарсы терапияға қосынша, ИКД брадикардия стимуляциясын жасай алады және электрограмманы сақтай отырып жүрек (ритмін) соғу жылдамдығын бақылай алады [12, 15]. Көптеген рандомизирленген көпцентрлі клиникалық зерттеулер қарыншалық тахиаритмияны емдеу және кенеттен жүрек өлімінің алдын-алу үшін негіз ретінде имплантацияланатын кардиовертер-дефибриллятордың (ИКД) рөлін дәлелдеді. Имплантацияланатын кардиовертер дефибрилляторлары қаралайым хирургиялық жолмен имплантацияланған дефибрилляция қондырыларынан жүректің ресинхронизациясы терапиясын, жүрекшелер мен қарыншалық терапевтік стимуляция алгоритмдерін және тери астындағы ИКД-ні қоса алғанда, жетілдірілген көп камералы физиологиялық брадикардия құрылғысының технологияларына дейін дамыды. Бұл көптеген нұсқалар құрылғыны тандау мен бағдарламалауға жеке көзқарасты қажет етеді [9, 14]. Соңғы екі онжылдықта әр түрлі популяцияларда бірнеше құрылғы нұсқасын тандауға болатын ЖКҚБ-ның алдын алу үшін ИКД терапиясын қолдануда үлкен прогресс байқалды.

ЖКҚБ алдын алуда имплантацияланатын кардиовертер-дефибрилляторлар (ИКД); ЖКҚБ-ның бірнешілік және екіншілік профилактикасы. ЖКҚБ алдын алу проблемасы заманауи аритмологияның негізі болып табылады [28]. ИКД кенеттен болатын өлімінің алдын-алу тұжырымдамасындағы негізгі әдістердің бірі болып

табылады. ИКД-нің негізгі мақсаты - механизмде жетекші болатын қарыншалық аритмиялардың өміріне қауіп тәндіретін антитакикардиялық ынталандыруды (АТС) және / немесе жоғары энергетикалық шок разрядын беру [10].

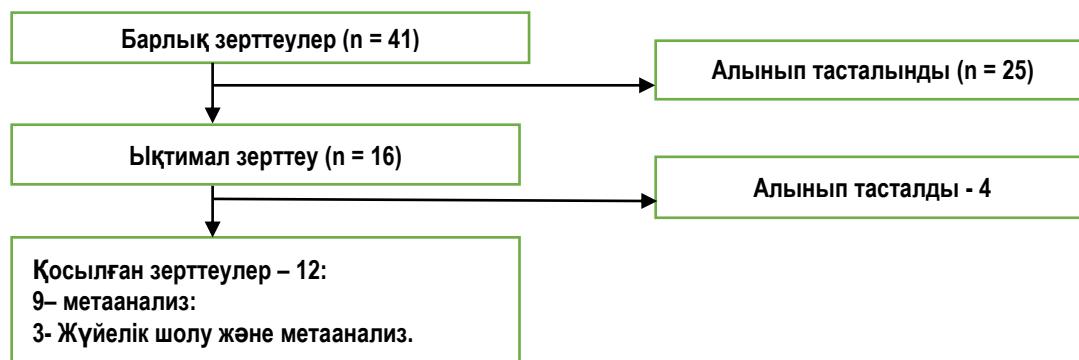
1980 жылы имплантацияланған бірінші ИКД -дан бастап, бұл құрылғыларды пайдалану көрсеткіштері технологияның жетістіктері мен клиникалық зерттеулердің арқасында көнеше түсті, бұл ИКД қолдану тиімділігі мен орындылығын раставды [12]. Iрі көп орталықты рандомизацияланған сынақтардан және клиникалық нұсқаулықтарды қабылдағаннан кейін ИКД систолалық дисфункциясы бар және СҚЛФ (сол жақ қарыншаның лақтыру фракциясы) төмендеген пациенттерде ЖКҚБ -нің алғашқы алдын-алуында көнінен қолданыла бастады [13, 26]. Қазіргі уақытта ИКД -ні қолданатын ЖКҚБ алдын-алу әдісі жоғары көрсеткіштер класына ие, маңызды дәлелдемелер базасымен бекітілген және ЖКҚБ қаупін төмендегендегі әсердің ауырлығы болжамға айтарлықтай жағымды әсер етеді және әртүрлі өлім-жітімді айтарлықтай төмендедетеді. ЖКҚБ алдын-ала және екінші рет алдын-алу кезінде көнінен қолданылады. «ЖКҚБ -ның бірнешілік алдын-алу тарихта қан айналымының күрт тоқтауы / ЖКҚБ қаупі бар, гемодинамикалық маңызды аритмиялардың өздігінен болатын шабуылдары және / немесе кенет қан айналымының тоқтауы қаупі бар пациенттерде профилактикалық шаралардың қажеттілігін білдіреді» [5, 3].

Біздің әдеби шолуымыздың **мақсаты** - жүрек ауруларындағы ИКД тиімділігін зерттеу.

**Зерттеу әдістері:** PubMed, Cochrane Library кітапханаларында әдебиеттерді іздеу жүргізілді. Іздеу стратегиясына келесі кілт сөздер кірді: implantable cardioverter defibrillator, efficiency, or effectiveness, quality of life, sudden cardiac death. Әдістемелік сұзгілерге метаанализ және систематикалық зерттеулер кірді. Іздеу 2011 жылдың қантыры мен 2021 жылдың сәуірі аралығында жарияланған ағылшын және орыс тілдерімен шектелді. Зерттеу сұрағы PICO анықтады: Р - жүрек-қан тамырлары аурулары бар науқастар; I - Имплантацияланатын кардиовертер дефибриллятор; С - дәрілік терапия ретінде баламалы технологиялар; О - клиникалық тиімділігі.

**Қосу критерий:** 1) мәліметтер базасында бар толық мәтіндер; 2) ағылшын немесе орыс тілдеріндегі мәтіндер; 3) соңғы онжылдықта (2011-2021) жүргізілген немесе жарияланған зерттеулер; 4) метаанализ және систематикалық зерттеулер. **Шығару критерий:** 1) зерттеудің төлнұсқалары; 2) когортты неме басқа зерттеу түрлері. зерттеу түрлері. 41 әдеби дереккөздердің 16-ы осы мақаланың аналитикалық материалы ретінде тандалып алынды. Түйіндемені оку арқылы 25 мақала шығарылды (7 дубликат болды, қалған 18 мақала ИКД қатысты емес). Екінші кезеңде 16 мақала толығымен зерттеліп, 4 мақала шығарылды (ИКД экономикалық сұрақтарына, яғни зерттеу критерийіне кірмейтін мақалалар) (сурет-1).

Бұл зерттеуде біз 3 мета-анализге және жүйелік шолупарға, сондай-ақ 9 мета-анализге талдау жасадық. Зерттеудің сапасы AMSTAR 2 бақылау парагы арқылы талданды (кесте-1).



Сурет 1. Издестіру сатылары.

(Figure 1. Search stages).

**Нәтижелер**

*Ahmed Al Turk* және авторлар (2017) өздерінің мета-талдауларында 2016 жылға дейін жарияланған алты байқау зерттеулерінің нәтижелерін талдады. Талдауға  $\geq 75$  жастағы 613 пациент (орташа жасы 82,7 жас) және  $<75$  жастағы 2810 пациент (орташа жасы 66,3 жас) кірді. Зерттеу нәтижелері бойынша авторлар 75 жастан асқан пациенттерді анықтады, олардың жас әріптестеріне қарағанда ИКД алу мүмкіндігі 74% тәмен болды. Егде жастағы науқастарда жас пациенттермен салыстырғанда ИКД қолдану едәүір аз болды (64,3% қарсы 37,9%) (мүмкіндік коэффициенті: 0,26; 95% сенімділік аралығы: 0,14-0,46;  $p <0,0001$ ). Авторлар ИКД алған егде жастағы пациенттерде ИКД имплантациясының тиімділігі мен рентабельділігін бағалау үшін болашақ зерттеулердің қажеттіліктерін атап өтеді. Авторлар аз зерттеулерге және талдауға болатын пациенттердің салыстырмалы түрде аздығына байланысты шектеулер болғанын, сондай-ақ бақылау сынақтарына кіретін пациенттер тек Еуропа мен АҚШтан болғанын айтады [6].

*Kah Yong Pack* және авторлар (2014) матаанализдегі сол жақ қарыншаның шығарындыларының азайтылған фракциясы бар пациенттердің нәтижелерін ұсынды (FVLH  $<40\%$ ). Авторлар ICD қондырығысы плацеоба қарағанда кене ттен жүрек өлімінің күрт тәмендегенін анықтады ( $n = 4269$ , RR = 0,39 [0,30-0,51],  $p <0,00001$ ). Авторлар ИКД дәрілік терапиядан гөрі тиімді деген қорытындыға келді [14].

*Demosthenes G. Katritsis* және бірлескен авторлар сол жақ қарыншаның шығарылу фракциясы (СҚШФ) өте тәмен көрсеткішін және QRS кешенінің ұзақтығының жоғарылауы ИКД терапиясынан болатын өлім-жітімді азайтуға әсер ететіндігін зерттеді. Бастапқы алдын-алудың рандомизацияланған бақыланатын зерттеулерінің мета-талдауы, салыстырмалы ИКД талдау нәтижелерін және стандартты дәрі-дәрмек терапиясын қамтыды, онда СҚШФ мәні мен QRS ұзақтығы анықталған, бастапқы СҚШФ  $< 35\%$  пациенттерде ИКД-нің өмір сүруіне тікелей әсер етпейді (кездейсоқ әсерлер HR 0,81; 95% сенімділік интервалы [CI] 0,70-0,94). Алайда, жақында миокард инфарктісін алған пациенттер ИКД-дан пайда көрмеген, әсіресе егер оларда СҚШФ  $<25\%$  (OP 1,49; 95% ДИ 0,84-2,68 және OP 1,51; 95% ДИ 0,83-2,83) және / немесе кен QRS кешені болса [15].

*Matthew J. Shun-Shin* бірлескен авторлары (2017) мета-анализде сол жақ қарыншалық дисфункциясы бар науқастарда өлімнің алғашқы алдын-алуда ИКД терапиясының болмауымен салыстырғанда ИКД қолдану туралы РКЗ деректерінің жиынтығын талдады. Авторлар талдауға 8567 қатысуышының нәтижелерін енгізген, оның ішінде 4371 бақылау тобы, 4196 ИКД терапиясы бар бақылау тобы, 3128 ЖИА жоқ және 5439 ЖИА бар. Нәтижелер бастапқы профилактикаға арналған ИКД сол жақ қарыншаның дисфункциясы бар пациенттерде ЖИА-мен де, онсыз да өлімді барлық себептерден ЖИА-мен ( $P = 0,03$ ) және ЖИА-сыз ( $P = 0,0023$ ) пациенттерде 24% - ға тәмендететінін көрсетті. Жедел миокард инфарктісінде ИКД артықшылықтары жоқ. ЖИА жоқ пациенттерде ИКД пайдалылығына қатысты бірыңғай пікір жоқ, мұнда белгісіздік ЖИА жоқ пациенттерде өлім-жітім деңгейі ЖИА бар пациенттерге қарағанда тәмен (тиісінше 11,3% / жылға қарағанда 5,4% / жыл), және, тиісінше, сенім аралықтары жеке сынақтар үшін көнірек болғандықтан туындауы мүмкін. Мета-анализ ЖИА жоқ пациенттерде бастапқы профилактика кезінде ИКД көмегімен барлық себептерден өлімнің статистикалық маңызды тәмендеуін растанады. Зерттеудің шектелуі қатар жүретін аурулардың нәтижелерге әсер ету дәрежесін ескермеу болды [24].

*Amr F Barakat* және бірлескен авторлар (2017) мета-анализдегі 2573 пациенттің қатысуымен бес көп орталықты РКЗ талдауы. Өлім-жітімнің өлшенген жиілігі ИКД тобында 15% құрады (8-ден 22-ге дейін 95% ДИ), сондай-ақ бақылаудың орташа өлшенген ұзақтығы 4,2 жыл ИКД орнату бақылау тобымен салыстырғанда барлық себептерден болатын өлім-жітімнің неғұрлым тәмен тәуекелімен байланысты болды (OP 0,79; 95% ДИ 0,64-тен 0,93-ке дейін;  $p <0,001$ ; I<sup>2</sup> = 0%). ЖҚА тәуекелі ИКД орнату кезінде тәмен болды (OP 0,47; 95% ДИ 0,30-дан 0,73-ке дейін;  $p = 0,001$ ; I<sup>2</sup> = 0%). Бұл мета-анализде ЖЕКМ (жұқпалы емес кардиомиопатия) бар пациенттерде бастапқы алдын-алу ИКД терапиясы салыстырмалы қауіптің 21% тәмендеуімен және орташа бақылау кезеңі ~ 4 жыл болатын бір дәрі-дәрмек терапиясымен салыстырғанда жалпы өлім қаупінің 3% тәмендеуімен байланысты екендігі көрсетілген. Кіші топтардағы ИКД-ді зерттеу кезінде  $<60$  жаста анықталған, ИКД-нің пайдасы егде жастағы пациенттермен салыстырғанда басым болады. Шектеулермен авторлар зерттеудің айырмашылығы

мен гетерогенділігін, сондай-ақ енгізілген зерттеулерде кейінгі бақылаудың ұзақтығы әртүрлі болғанын атап етті [8].

*Jorge Romero* және бірлескен авторлар (2018) мета-анализдегі ЖЕКМ ауыратын науқастарда жалпы өлімді тәмендеудегі ИКД рөлін бағалады. Талдауға 3128 пациенттің қатысуымен және  $48 \pm 22$  айдың орташа бақылау кезеңімен алты РКЗ нәтижелері енгізілді. Барлық себептерден болатын өлім-жітімнің статистикалық маңызды тәмендеуі болды тик тобы дәрі-дәрмекпен емдеу тобымен салыстырғанда (ОР 0,79, 95% ДИ (ДИ) 0,68-0,92, Р = 0,002). Жалпы өлімнің салыстырмалы және абсолютті тәмендеуі, ЖЕКМ-де бастапқы профилактика үшін ИКД имплантациясы тиісінше 21% және 4,2% құрады. Осылайша, қолда бар деректер ИКД пайдалану ЖЕКМ бар пациенттер арасында барлық себептерден болатын өлімнің нақты және елеулі тәмендеуін қамтамасыз ететінін көрсетті [23].

*Stavrakis S., Asad Z. және Reynolds D.* (2018) метанализде ишемиялық емес кардиомиопатиясы бар пациенттерде жалпы өлім-жітім мен аритмиядан болатын өлім-жітімге ИКД-ның әсерін және бақылау тобымен салыстырғанда жас пен жүрек қайта синхрондау терапиясының (ЖҚТ) ИКД-ның салыстырмалы әсеріне әсерін зерттеді. Талдауға барлығы 2 967 пациент енгізілді, оның ішінде 1553-і ИКД имплантациясынан етті және 1414-і бақылау тобына жатқызылды. Біріктілген алты зерттеудің негізінде ИКД қолдану бақылау тобымен салыстырғанда жалпы өлімнің айтарлықтай тәмендеуімен байланысты болды (HR = 0,78, 95% ДИ 0,66–0,92; Р = 0,003). Тиісті зерттеулердің тек төртеуі ЖЕКМ-мен ауыратын науқастарда кенеттен аритмиялық өлім туралы мәліметтерді хабарлады. Төрт қол жетімді зерттеулерде жиынтық бағалау негізінде ИКД қолдану кенеттен аритмиялық аурулардың едәүір тәмендеуімен байланысты болды өлім бақылау тобымен салыстырғанда (ОР = 0,46, 95% ДИ 0,29–0,71 Р = 0,0005). Кіші жас тобындағы (<65 жас) пациенттерде біріктілген талдау бақылаумен салыстырғанда (ОР = 0,63, 95% ДИ 0,46–0,86) ИКД пайдаланумен бастапқы нәтиженің жиілігі (жалпы өлім) 47% - да айтарлықтай тәмендегенін көрсетті; Р = 0,004). Керінше, үлкен жастағы топтағы пациенттерде екі сынақтың біріктілген талдауы бақылаумен салыстырғанда ИКД пайдаланумен байланысты елеулі пайданы анықталған жоқ (ОР = 0,97, 95% ДИ 0,56–1,68; Р = 0,92). Емделушілер тобында жүрек ресинхрондау терапиясы, ИКД қолдану бақылаумен салыстырғанда жалпы өлімнің айтарлықтай тәмендеуімен байланысты болды (HR = 0,78, 95% ДИ 0,65–0,95; Р = 0,02). Мета-анализ көрсеткендегі, ЖЕКМ пациенттерінде ИКД қолдану жалпы өлімнің 22% - да, бақылаумен салыстырғанда аритмиядан болатын өлімнің 54% - да тәмендеуімен байланысты [26].

*Tien-Hsing Chen* және бірлескен авторлар (2014) метанализдегі аппараттық терапияны (ИКД) қабылдаған бүйрек жеткіліксіздігінің соңғы сатысы бар пациенттердің өлімін аппараттық терапияны алмаған адамдармен салыстырды. Талдау үш зерттеуді қамтыйды, онда бүйрек жеткіліксіздігінің соңғы сатысы бар пациенттерде ИКД қолдану жалпы өмір сұру

денгейінің жоғарылауымен және 2 жылдық өмір сұрумен байланысты болды. Негізгі шектеу-енгізілген зерттеулердің аз саны [11].

*Patrick H. Run* және бірлескен авторлар (2014) мета-анализдегі бүйрек ауруы, гломерулярлық фильтрация жылдамдығы (ГФЖ) бойынша және ИКД емдеу өлім және ауруханаға қайта жатқызу әдеттегі күтіммен салыстырғандағы әсерін бағалауды жүргізді. Зерттеуге енгізілген 3 клиникалық зерттеулердің (MADIT-I, MADIT-II және SCD HeFT) барлығы 2867 пациент қосылды. Мета-анализге бастапқы профилактиканың ИКД бар 2867 субъектінің нәтижелері енгізілді, онда ИКД-мен байланысты өлім-жітімнің тәмендеуі бақылаумен салыстырғанда бүйректің бастапқы функциясына айтарлықтай тәуелді екендігі анықталды, өйткени ГФЖ азаяды. Топта ГФЖ <60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup> бар емделушілерде қайта емдеуге жатқызу қаупі жоғары болды, бірақ бүйрек функциясының денгейі (есептік ГФЖ көмегімен өлшенетін) мен қайта емдеуге жатқызу қаупі арасында елеулі өзара іс-қимыл анықталған жоқ. Е ГФЖ тобына байланысты ИКД-мен байланысты асқыну қаупінде айтарлықтай айырмашылық болған жоқ [22].

*Jit T. Vehmeijer* және бірлескен авторлар (2016) жүйелі шолу мен мета-анализде 2162 пациенттің қатысуымен 24 зерттеуді талдады, олардың жартысында тетрадо Фалло болды, орташа бақылау кезеңі  $3,6 \pm 0,9$  жыл. Пациенттердің орташа жасы  $36,5 \pm 5,5$  жасты құрады, 66% ер адамдар болды. Туа біткен жүрек ақауы бар, ИКД имплантациясына шалдықкан ересектерде бастапқы профилактика кезінде де (3,3 жылда 22%), сондай-ақ қайталама профилактика кезінде де (4,3 жылда 35%) ИКД тиісті арапасуының ете жоғары денгейі анықталды. ИКД бастапқы және қайталама алдын-алу үшін шамамен 50/50 қатынасында имплантацияланды. Бастапқы профилактикаға арналған көрсеткіштер тұрақсыз ҚТ (қарыншалық тахикардия), жүйелік қарыншалық функцияның бұзылуы, индукцияланған ҚТ және талу бар ауыспалы және көп факторлы болды. ИКД имплантациясының көрсеткіші болған науқастар ең қолайлы арапасуды алды (30%), сондықтан бұл пациенттерге ИКД имплантациясы орынды болған шығар. Тұрақсыз ҚТ, индукцияланған ҚТ, жұптасқан СВФ SVF және пресинкопе пациенттеріне тиісті арапасулар аз болды (15%). Сондықтан, осы көрсеткіштер бойынша ИКД имплантациясы қолайлы болуы мүмкін, әсіресе бірнеше қауіп факторлары болған кезде. Жүрек соғысы, ұзартылған QRS немесе қарыншаның өкпе функциясының бұзылуы бар науқастарға тиісті арапасулар болған жоқ [28].

*Arend F., Schinkel L.* бірлескен авторлары жүйелі шолу және мета-анализ жүргізді, онда 2190 пациенттің нәтижелері талдауларға енгізілді (ортаса жасы 42 жас; әйелдердің 38%), 83% ЖҚА-ның алғашқы алдын-алу үшін ИКД алды. ИКД арапасуының орташа жылдық жиілігі 3,3% - ды құрады, сондай-ақ жылдық есептеуде ИКД арапасуының сәйкес келмеу жиілігі 4,8% - ды құрады. Асқынулар туралы ақпарат, 260-та (15%) ИКД-мен байланысты асқынулардың кез-келген түрі болды, онда жиі асқыну 118 (7%) электрод функциясының бұзылуы, 59 (3%) инфекциясы және 28 (3%)

электродтың ығысы болды. Бұл мета-анализ ГКМП пациенттерінде ИКД терапиясынан кейін жүрек және жүрек емес өлімнің төмен деңгейін көрсетеді [7].

Kawakami H., бірлескен авторлар (2020) сол жақ қарыншаның механикалық дисперсиясы (СҚМД) және жиілігі қарыншалық аритмиялар және сол жақ қарыншаның механикалық дисперсиясы жиілік туралы керемет болжамдық ақпарат беретіндігін бағалады қарыншалық дисфункцияның шығарылу фракциясы және ғаламдық бойлық деформация (GLS) арасындағы байланысты жүйелі шолу және мета-анализ зерттеді. Авторлар 12 зерттеуді (6 проспективті және 6 ретроспективті) талдады, оған 3198 пациент қатысты

(орташа жасы 63 жыл; орташа жасы 30% әйелдер) жүректің ең көп таралған ауруы жүректің ишемиялық ауруы болды ( $n = 2634$ ). Авторлар үш негізгі тұжырым жасады: СҚМД маңызды және тәуелсіз болды; екіншіден, СҚМД -нің 1 орташа квадраттық ауытқуға өзгеруі қарыншалық дисфункцияның шығарылу фракциясы және GLS өзгерістерімен салыстырғанда ҚА оқиғаларының неғұрлым күшті болжаушысы болды; ҚА оқиғалары бар пациенттер ҚА оқиғасыз пациенттермен салыстырғанда едөүір үлкен механикалық дисперсияға ие болды, ал 60 мс тірі оқиғаларды болжака үшін СҚМД қолайлай шекті мәні болды [15].

Кесте 1.

### Жүйелік шолу және метаанализ.

(Table 1. Systematic overview and meta-analysis).

Автор	Зерттеу түрі	Пациенттер саны	Зерттеу нәтижелері	
			1	2
Demosthenes G. Katritsis	Метаанализ	6138	Сол жақ қарыншаның шығарылу фракциясы (СҚШФ) өте төмен көрсеткішін және QRS кешенінің ұзақтығының жоғарылауы ИКД терапиясынан болатын өлім-жітімді азайтуға әсер ететіндігін зерттеді. Бастапқы алдын-алудың рандомизацияланған бақыланатын зерттеулерінің мета-талдауы, салыстырмалы ИКД талдау нәтижелерін және стандартты дәрі-дәрмек терапиясын қамтыды, онда СҚШФ мәні мен QRS ұзақтығы анықталған, бастапқы СҚШФ < 35% пациенттерде ИКД-нің өмір сүруіне тікелей әсер етпейді (кездейсоқ әсерлер HR 0,81; 95% сенімділік интервалы [CI] 0,70-0,94). Алайда, жақында миокард инфарктісін алған пациенттер ИКД-дан пайда көрмеген, әсіресе егер оларда СҚШФ <25% (OP 1,49; 95% ДИ 0,84-2,68 және OP 1,51; 95% ДИ 0,83-2,83) және / немесе кең QRS кешені болса.	4
Patrick H. Pun, 2014	Метаанализ	2867	Мультицентрлі автоматты дефибриллятор имплантациясы (MADIT-I), MADIT-II және SCD-HeFT зерттеуінің I зерттеу деректері талдау үшін енгізілген. Авторлар 2867 пациентті талдады, оның 36,3% -ында ШСЖ <60 мл / мин / 1,73 м <sup>2</sup> болды. Каплан-Мейердің бақылаудан кейінгі өлім ықтималдығын бағалауы 1334 пациенттің күнделікті күтімі бойынша 43,3% және 1533 ИКД алушылары үшін 35,8% құрады. Бастапқы айырмашылықтарға түзетуден кейін ИКД-нің өмір сүруі әдеттегі күтіммен салыстырғанда ШСЖ -ге тәуелді екендігінің дәлелі болды (нәлдік өзара әрекеттесудің апостериорлы ықтималдығы, $P <0.001$ ). ИКД ШСЖ ≥60 мл / мин / 1,73 м <sup>2</sup> (түзетілген салыстырмалы коэффициенттер (OP), 0,49; 95% posterior credible interval, 0,24-0,95) бар пациенттер үшін өмір сүру тиімділігімен байланысты болды, бірақ ол көрсеткіш ШСЖ <60 мл / мин / 1,73 м <sup>2</sup> пациенттер үшін емес (түзетілген OP, 0,80; 95% posterior credible interval, 0,40-1,53).	5
Jim T. Vehmeijer, 2016	Жүйелік шолу және метаанализ	2162	Авторлар 2162 пациенттің қатысуымен 24 зерттеуді талдады, оның жартысында тетрадо Фалло болған, орташа бақылау кезеңі $3,6 \pm 0,9$ жыл. Науқастардың орташа жасы $36,5 \pm 5,5$ жасты құрады, 66% ер адамдар. ИКД бастапқы профилактика үшін 53% -да имплантацияланды (43,5-62,7). Жалпы алғанда, пациенттердің 24% (18,6-31,3) $3,7 \pm 0,9$ жыл ішінде бір немесе бірнеше сәйкес ИКД араласуын қабылдады (тахикардия стимуляциясы немесе электрошок): $3,3 \pm 0,3$ жылдан кейін алғашқы профилактикасы бар науқастардың 22% (16,9-28,8) және 35% (26,6-45,2) $4,3 \pm 1,2$ жылдан кейін қайталама профилактикасы бар науқастар. Тиісті емес разрядтар $3,7 \pm 0,8$ жылдан кейін 25% -да (20,1-31,0) $8 \pm 0,8$ жылда, ал басқа қорғасынмен байланысты асқынулар 3 жылдан кейін пациенттердің 26%-ында (18,9-33,6) пайда болды. Барлық себептерден болатын өлім $3,7 \pm 0,9$ жыл ішінде 10% құрады.	6

1	2	3	4
Matthew J. Shun-Shin, 2017	Метаанализ	8567	Авторлар сол жақ қарыншалық дисфункциясы бар 8567 қатысушыны, оның ішінде ЖИА жоқ 3128 пациентті және ЖИА-мен 5439 пациентті қамтыған 11 зерттеуді талдады. ЖИА жоқ емделушілерде ИКД терапиясы өлімді 24% тәмендеткен (ОР 0,76, 95% СИ 0,64-0,90 дейін, Р = 0,001). ЖИА бар науқастарда ИКД имплантациясы өлімді 24% -ға тәмендеткен (қауіптілік коэффициенті 0,76, 95% СИ 0,60-тан 0,96-ға дейін, Р = 0,02).
Kah Yong Pack, 2014	Метаанализ	4269	Сол жақ қарыншаның шығарындыларының азайтылған фракциясы бар пациенттердің нәтижелерін ұсынды (FVLH <40%). Авторлар ICD қондырғысы плацеоба қарағанда кеңе ттен жүрек өлімінің күрт тәмендегенін анықтады (n = 4269, RR = 0,39 [0,30-0,51], p <0,00001). Авторлар ИКД дәрілік терапиядан гөрі тиімді деген қорытындыға келді.
Ahmed AlTurki, 2017	метаанализ	3423	≥75 жастағы 613 пациент пен <75 жастағы 2810 пациентті қамтыған алты бақылау жұмыстарының нәтижелерін талдады. Жинақталған орташа жасы егде жастағы пациенттер үшін 82,7 жасты, ал жас пациенттер үшін 66,3 жасты құрады. Егде жастағы пациенттердің ИКД қолдануы кіші пациенттерге қарағанда айтарлықтай аз болды (37,9% қарсы 64,3%) (коэффициент коэффициенті: 0,26; 95% СИ: 0,14-0,46; p < 0.0001).
Arend F.L., 2012	Жүйелік шолу және метаанализ	2190	Гипертрофиялық кардиомиопатиямен ауыратын науқастардың клиникалық нәтижелері мен асқынуларын баяндайтын барлық қол жетімді зерттеулерге ИКД имплантациясы енгізілді. 2190 пациенттің нәтижелері (орташа жасы 42 жас; әйелдер 38%) талданды, олардың көпшілігі (83%) КЖӨ-нің алғашқы профилактикасы үшін ИКД алды. КЖӨ қаупінің факторлары сол жақ қарыншаның қабырғасының қалындығы ≥30 мм (20%), КЖӨ отбасылық тарихы (43%), тұрақсыз қарыншалық тахикардия (46%), синкоп жағдайы (41%) және қан қысымының қалыптан тыс реакциясы (25%) болды. Пациенттерде орташа есеппен 1,8 КЖӨ қауіпті факторлары болды. Гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатия науқастардың 27%-ында болған. Орташа КЖӨ қаупінің коэффици-енті 1.8-ге тең ГКМП пациенттерінде сәйкесінше ИКД араласуы жылына 3,3% деңгейінде болды, бұл КЖӨ-ін болдырмауға мүмкіндік берді.
Amr Barakat, 2017 F	метаанализ	2573	Біз 2573 пациентті қамтитын бес көп орталықты РКЗ-ны талдадық, бұл ИЕКМ (ишемиялық емес кардиомиопатия) бар науқастарда алғашқы профилактикалық ИКД терапиясы салыстырмалы қауіптің 21% тәмендеуімен және барлық себептерден болатын өлім қаупінің медикаментозды терапиямен, жылына ~ 4 орташа бақылауымен салыстырғанда 3% абсолютті тәмендеуімен байланысты болған. Әсерді жасына қарай өзгертуге болады, ал 60 жасқа дейінгі пациенттер үшін үлкен жастағы пациенттермен салыстырғанда үлкен пайда әкеледі (яғни, -60 жас). Басқа кіші топтардың талдауы ИКД үшін алғашқы профилактикалық терапия кезінде өлім-жітімнің жақсаруына ИЕКМ бар науқастардың кең ауқымында, әр түрлі демографиялық және клиникалық көріністермен қол жеткізуге болатындығын көрсететін әсердің айтарлықтай өзгеруін анықтаған жоқ. Cochrane Collaboration құралы мен GRADE ұлайын қолданып, барлық сынақтарда біржақтылықтың тәмен қаупі бар екендігі анықталды және нәтижелер үшін дәлелдемелер сапасы жоғары сапалық деңгейге жетті.
Jorge Romero, 2018	метаанализ	3128	3128 пациентті қамтитын алты РКЗ негізінде және ИЕКМ-дегі ИКД мен дәрі-дәрмек терапиясын салыстырғандағы $48 \pm 22$ айдағы орташа бақылау, дәрілік терапия тобымен салыстырғанда ИКД тобында барлық себептерден болатын өлімнің айтарлықтай тәмендеуі байқалды [ОР 0,79, 95% сенімділік аралығы (95% СИ) 0,68-0,92; Р = 0,002]. Осылайша, қолда бар деректер ИКД қолдану ИЕКМ бар науқастар арасындағы барлық себептерден болатын өлімнің айқын және айтарлықтай тәмендеуін қамтамасыз ететіндігін көрсетті.

1	2	3	4
Tien-Hsing Chen, 2014	метаанализ	5582	Аппараттық терапияны (ИКД) қабылдаған бүйрек жеткіліксіздігінің соңғы сатысы бар пациенттердің өлімін аппараттық терапияны алмаған адамдармен салыстырыды. Талдау үш зерттеуді қамтыйды, онда бүйрек жеткіліксіздігінің соңғы сатысы бар пациенттерде ИКД қолдану жалпы өмір сүру деңгейінің жоғарылауымен және 2 жылдық өмір сүрүімен байланысты болды. Негізгі шектеу-енгізілген зерттеулердің аз саны
Stavros Stavrakis, 2017	метаанализ	2967	2967 пациентті қамтитын алты зерттеу талданды (ИКД, n = 1553; бақылау тобы, n = 1414). Алты зерттеудің жиынтық бағалауы негізінде ИКД қолдану барлық себептерден болатын өлімнің (OR = 0.78, 95% СИ 0.66-0.92; P = 0.003) айтартықтай тәмендеуімен, сондай-ақ басқару элементтерімен салыстырғанда аритмиядан болатын өліммен (OR = 0.46, 95% СИ 0.29-0.71; P = 0.0005) байланысты болды. ИКД бақылаулармен салыстырғанда жас пациенттердегі жалпы өлімді тәмендеткен (OR = 0.63, 95% СИ 0.46-0.86; P = 0.004), бірақ егде жастағы науқастарда емес (OR = 0.97, 95% СИ 0.56-1.68; P = 0.92).
Hiroshi Kawakami, 2020	Жүйелік шолу және метаанализ	3198	3198 пациенттерді талдауға 12 зерттеулер енгізілді, мұнда 387 (12%) 17 айдан 70 айға дейінгі бақылау кезеңінде қарыншалық аритмия (ҚА) байқалды. ҚА бар пациенттерде сол жақ қарыншаның механикалық дисперсиясы (МҚМД) жоқ пациенттерге қарағанда жоғары болды (орташа айырмашылық -20,3 мс; 95% сенімділік аралығы: -27,3-тен-13,2; p <0,01). МҚМД өсіүнің әрбір 10 мс мәні айтартықтай және ҚА оқығаларымен байланысты болды (қауіптілік коэффициенті: 1,19; 95% СИ: 1,09 - 1,29; p <0,01). МҚМД болжамды мәні сол жақ қарыншаның лақтыру фракциясынан немесе глобалды бойлық деформациядан жоғары болды.

### Талқылау

Осы шолуда біз ИКД пациенттері жүректің кенеттен қайтыс болуын болдырмау үшін сол жақ қарыншаның дисфункциясымен жүректің ишемиялық ауры немесе жүректің ишемиясы жоқ жүректің ресинхрондаушы терапиясы кезінде, гипертрофиялық кардиомиопатиясымен және қарыншалық аритмиясы бар науқастардың асқынұлар мен клиникалық нәтижелері зерттелген.

ИКД терапиясының ЖККБ – ның профилактикасындағы тиімділігі мен өзектілігі пациенттердің аздығына немесе зерттеудің едәуір біртекті еместігіне байланысты қосымша зерттеулер жүргізу қажет [9, 12, 18, 19, 22, 26, 28]. Осыған қарамастан, ИКД жас кезінде туа біткен ақаулары бар науқастарда, сондай-ақ ГКМП [14-17] бар науқастарда өмірді ұзартуы мүмкін екендірі растанады. Жүйелі шолуда амиодаронның ЖҚА қаупін 12-34% - ға тәмендететіні және плацебога қарағанда барлық себептерден өлім қаупін 22% - ға дейін тәмендететіні немесе бастапқы алдын-алу жүйесіне араласпайтындығы туралы тәмен сапалы дәлелдер анықталған. ИКД-нің қайталама алдын-алу үшін амиодарон сияқты балама емнің пайдасы жоқ. Сонымен қатар, біздің талдауларымыздың нәтижелерін ескере отырып, ИКД қолданатын адамдар амиодаронның орнына қосымша терапия ретінде басқа антиаритмиялық препараттарды қолдануы керек [13, 20].

Сонымен қатар, ЖККБ-ның алғашқы профилактикасы бойынша зерттеулерде өлім-жітімнің тәмендеуі едәуір байқалды, ал ИКД тиімділігі ЖККБ-ның қайталама профилактикасы зерттеулерімен салыстырғанда дәрілік терапиядан едәуір асып түсті [9, 18, 19, 22, 2]. Nielsen K.M., бірлескен авторлармен жүйелі шолуындағы физикалық жаттығуларға негізделген кардиологиялық оңалту

бағдарламаларының пайдасы мен зиянын (физикалық жаттығуларға негізделген немесе психо-компоненттермен біріктірленген араласулар) бақылаумен салыстырғанда (араласпайтын топ, әдеттегі емдеу немесе физикалық жаттығу элементінсіз басқа оңалту бағдарламасы) ИКД бар ересектерде бағалады. Авторлар қысқа мерзімді перспективада жаттығуларға негізделген қалпына келтіру (8-ден 26 аптаға дейін аэробы жаттығулар, аптасына 2-ден 7 күнге дейін және бір сессияға 10-нан 60 минутқа дейін) тиімді екенін анықтады. Алайда, өлім, ИКД соққысы, антитахикардияны ынталандыру, жұмыспен қамту немесе денсаулыққа байланысты өмір сүру сапасы түрғысынан бұл тұжырымының дәлелі аз болды. Бұл жүйелі шолу пациенттерге, дәрігерлерге және саясаткерлерге ең маңызды нәтижелерге физикалық жаттығуларға негізделген кардиологиялық оңалтудың әсерін бағалау үшін жеткілікті қуаттылығы бар жақсы жоспарланған рандомизацияланған сынақтар қажет екенін көрсетеді [21].

Соңғы жылдары КД имплантациясының саны айтартықтай өсті. Бұл факт, әрине, ИКД терапиясындағы мета-анализдің және рандомизацияланған зерттеулердің оң нәтижелерімен байланысты. Алайда, әдісі кең таралған елдерде де ИКД имплантациясының қажеттілігінің саны 40—50% екені белгілі [14]. Науқасты хирургиялық емдеуге жіберу туралы шешім қабылдау қыынға соғады – КД-ді имплантациялау, бұл науқастың клиникалық жағдайына іс жүзінде әсер етпейді және өмірге қауіп төндіретін аритмиядан құтқаруышы «құзетші» болады [4, 1].

### Қорытынды

ИКД сияқты жүректің соғу жиілігін бақылау құралын қолданатын аралас терапия – кенеттен жүрек

өлімі, тахикардия қаупі бар адамдар үшін маңызды емдеу әдісі. Өмір сүрудің артықшылығына қарамастан, құрылғыны имплантациялау физикалық және психоәлеуметтік проблемалармен байланысты, бұл пациенттер мен дәрігерлер үшін шешім қабылдау процесінде айтарлықтай қызындықтар тудырады. Бұл шолу қай нозологиялар мен пациенттердің популяциясы үшін ИКД тиімді екендігі туралы және ИКД бойынша қосымша зерттеулер жүргізу қажеттілігі туралы біраз түсініктеме берілді.

#### **Авторлардың қосқан улесі**

Жұмыс «Қазақстан Республикасындағы деңсаулық сақтау технологияларын бағалау: қазірі жағдайы және даму перспективалары» тақырыбындағы докторлық диссертация аясында орындалды. Докторлық диссертацияның тақырыбы С.Д.Асфендиаров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінде 2020 жылғы 27 қарашадағы №18/13 хаттамамен бекітілді.

Әдеби дәреккөздердің іздеу мен талдауға және мақаланың бөлімдерін жазуға барлық авторлар бірдей атсалысты.

#### **Мұдделер қақтығысы** жарияланған жоқ.

Авторлар бұл материалың бұрын басқа басылымдарда жариялау үшін ұсынылмағанын мәлімдейді.

Бұл жұмыстарды жүргізу кезінде сырттан үйімдар мен медициналық өкілдер тарапынан қаржыландыру болмаған.

#### **Әдеби дереккөздер:**

1. Бокерия Л.А. и др. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти // Терапевтический архив 12, 2017. <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912>; 103-109.
2. Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Неминущий Н.М. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 272 р.
3. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. // Кардиология. 2018. 58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
4. Постол А. С., Неминущий Н. М., Иванченко А. В. и др. Альтернативный метод программирования кардиоресинхронизирующих устройств для эффективной терапии // Анналы аритмологии. 2018;15(3):185-90. doi:10.15275/annaritmol.2018.3.7.

5. Ревишвили А.Ш. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 2017. 470-478 с.

6. AlTurki A., Proietti R., Alturki H., Essebag V., Huynh T. Implantable cardioverter-defibrillator use in elderly patients receiving cardiac resynchronization: A meta-analysis // Hellenic J Cardiol. 2019. Sep-Oct. 60 (5):276-281. doi: 10.1016/j.hjc.2017.12.003. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29292244. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292244/>

7. Arend F.L.\_Schinkel A.F., Vriesendorp P.A., Sijbrands E.J., et al. Outcome and complications after implantable

cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis // Circ Heart Fail. 2012 Sep 15(5):552-9. doi: 10.1161/circheartfailure.112.969626. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22821634. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22821634/>

8. Barakat A.F., Saad M., Elgendi A.Y., et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillator in patients with non-ischaemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ Open. 2017. 7(6):e016352. Published 2017 Jun 21. doi:10.1136/bmjopen-2017-016352

9. Barra S., Providência R., Tang A., Heck P., Virdee M., Agarwal S. Importance of Implantable Cardioverter-Defibrillator Back-Up in Cardiac Resynchronization Therapy Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Am Heart Assoc. 2015 Nov 6. 4(11):e002539. doi: 10.1161/JAHA.115.002539. PMID: 26546574; PMCID: PMC4845241.

10. Barakat A.F., Saad M., Elgendi A.Y., et al. Chen T.H., Wo H.T., Chang P.C., Wang C.C., Wen M.S., Chou C.C. A meta-analysis of mortality in end-stage renal disease patients receiving implantable cardioverter defibrillators (ICDs) // PLoS One. 2014. 9(7):e99418. Published 2014 Jul 18. doi:10.1371/journal.pone.0099418

11. Chen TH, Wo HT, Chang PC, Wang CC, Wen MS, Chou CC. A meta-analysis of mortality in end-stage renal disease patients receiving implantable cardioverter defibrillators (ICDs). PLoS One. 2014;9(7):e99418. Published 2014 Jul 18. doi:10.1371/journal.pone.0099418

12. Chia Pow-Li, David Foo. Overview of implantable cardioverter defibrillator and cardiac resynchronisation therapy in heart failure management // Singapore medical journal vol. 57,7 (2016): 354-9. doi:10.11622/smedj.2016117

13. Claro J.C., Candia R., Rada G., Baraona F., Larrondo F., Letelier L.M. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death // Cochrane Database Syst Rev. 2015. 2015(12):CD008093. Published 2015 Dec 8. doi:10.1002/14651858.CD008093.pub2

14. Peck KY, Lim YZ, Hopper I, Krum H. Medical therapy versus implantable cardioverter -defibrillator in preventing sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure: a meta-analysis of > 35,000 patients. Int J Cardiol. 2014 May 1;173(2):197-203. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.02.014. Epub 2014 Feb 22. PMID: 24636548.

15. Katritsis D.G., Sontis K.C., Bigger J.T., Kadish A.H., Steinman R., Zareba W., Sontis G.C., Bardy G.H., Ioannidis J.P. Effect of left ventricular ejection fraction and QRS duration on the survival benefit of implantable cardioverter-defibrillators: meta-analysis of primary prevention trials // Heart Rhythm. 2013 Feb. 10(2):200-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.10.039. Epub 2012 Oct 27. PMID: 23107652.

16. Kawakami H., Nerlekar N., Haugaa K.H., Edvardsen T., Marwick T.H. Prediction of Ventricular Arrhythmias With Left Ventricular Mechanical Dispersion: A Systematic Review and Meta-Analysis // JACC Cardiovasc Imaging. 2020 Feb. 13(2 Pt 2):562-572. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.025. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31202762.

17. *Masri Ahmad et al.* "Wearable Cardioverter-Defibrillator Therapy for the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Systematic Review and Meta-Analysis" // JACC. Clinical electrophysiology vol. 5,2 (2019): 152-161. doi:10.1016/j.jacep.2018.11.011
18. *Miller J.D., Yousuf O., Berger R.D.* The implantable cardioverter-defibrillator: An update // Trends Cardiovasc Med. 2015 Oct. 25(7):606-11. doi: 10.1016/j.tcm.2015.01.015. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25912255
19. *Mirowski M., Reid P.R., Mower M.M., et al.* Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. N Engl J Med. 1980. 303(6):322-324.https://doi.org/10.1016/s0196-0644(80)80503-8
20. *Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., et al.* Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // N Engl J Med. B. 2002 346(12):877-883 https://doi.org/10.1056/nejmoa013474
21. *Barakat A.F., Saad M., Elgendi A.Y., et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for adult patients with an implantable cardioverter defibrillator // Cochrane Database Syst Rev. 2019;2(2):CD011828. Published 2019 Feb 12. doi:10.1002/14651858.CD011828.pub2
22. *Pun P.H., Al-Khatib S.M., Han J.Y., Edwards R., Bardy G.H.* Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in CKD: a meta-analysis of patient-level data from 3 randomized trials // Am J Kidney Dis. 2014 Jul. 64(1):32-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.009. Epub 2014 Feb 8. PMID: 24518128; PMCID: PMC4383404. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518128/
23. *Patrick H. Pun, Sana M. Al-Khatib, Joo Yoon Han, Rex Edwards, et al.* Implantable Cardioverter Defibrillators for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in CKD: A Meta-analysis of Patient-Level Data from 3 Randomized Trials // Am J Kidney Dis. 2014 July. 64(1): 32-39. doi:10.1053/j.ajkd.2013.12.009.
24. *Romero J. et al.* Clinical impact of implantable cardioverter-defibrillator in primary prevention of total mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: results from a meta-analysis of prospective randomized clinical trials. Europace. 2018 Sep 1;20(FI2):f211-f216. doi: 10.1093/europace/eux324. PMID: 29161424.
25. *Shun-Shin M.J., Zheng S.L., Cole G.D., Howard J.P., et al.* Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials // Eur Heart J. 2017;38(22):1738-1746. doi:10.1093/eurheartj/ehx028
26. *Solomon S.D., Wang D., Finn P. et al.* Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Circulation. 2004;110:2180-3
27. *Stavrakis S., Asad Z., Reynolds D.* Implantable Cardioverter Defibrillators for Primary Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // J Cardiovasc Electrophysiol. 2017 Jun;28(6):659-665. doi: 10.1111/jce.13204. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28316104.
28. *Wellens H.J., Schwartz P.J., Lindemans F.W., Buxton A.E., et al.* Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future // Eur Heart J. 2014; 35:1642-1651. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu176
29. *Vehmeijer J.T., Brouwer T.F., Limpens J., et al.* Implantable cardioverter-defibrillators in adults with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis // Eur Heart J. 2016;37(18):1439-1448. doi:10.1093/eurheartj/ehv735

**References [1-5]:**

1. Bokeriya L.A. i dr. Implantiruemye kardiovertry-defibrillaryatory v profilaktike vnezapnoi serdechnoi smerti. [Implantable cardioverters-defibrillators in the prevention of sudden cardiac death.] *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 2017. 12, 103-109 https://doi.org/10.17116/terarkh20178912; [In Russian]
2. Bokeriya L.A., Revishvili A.Sh., Neminushchii N.M. Vnezapnaya serdechnaya smert'. [Sudden cardiac death]. M.: GEOTAR-Media, 2013. 272 p. [In Russian]
3. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendatsii OSSN-RKO-RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (KhSN) i ostraya dekompensirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. [Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (CHF). Diagnosis, prevention and treatment]. *Kardiologiya* [Cardiology.] 2018. 58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475. [In Russian]
4. Postol A. S., Neminushchii N. M., Ivanchenko A. V. i dr. Al'ternativnyi metod programmirovaniya kardioresinkroniziruyushchikh ustroistv dlya effektivnoi terapii. [An alternative method of programming cardiosynchronizing devices for effective therapy]. *Annaly aritmologii* [Annals of arrhythmology]. 2018;15(3):185-90. doi:10.15275/annaritmol.2018.3.7. [In Russian]
5. Revishvili A.Sh. Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo spetsialistov po klinicheskoi elektrofiziologii, aritmologii i kardiostimulyatsii (VNOA). Klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu elektrofiziologicheskikh issledovanii, kateternoi ablyatsii i primeneniyu implantiruemykh antiaritmicheskikh ustroistv. [All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Pacing (VNOA). Clinical recommendations for conducting electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices]. 2017. 470-478 p. [In Russian]

**Байланыс:**

**Бегисбаев Темирхан Серикболович** – докторант, «ДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

**Почтовый индекс:** Республика Казахстан, 050060, г.Алматы, ул.Утепова, 19а

**Тел:** +7 777 027 08 95

**E-mail:** phhtahtaph@gmail.com

Получена: 17 июня 2021 / Принята: 20 сентября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

**DOI 10.34689/SN.2021.23.5.023**

**UDC 614.2:61-053.9:159.9**

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПРОСНИКА EASYCARE STANDARD 2010 В МИРОВОЙ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**

**Кербез Н. Киматова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1547-9731>**

**Людмила С. Ермуханова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7703-9649>**

**Гульнар Д. Султанова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8346-0077>**

**Гульшара Е. Аимбетова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>**

**Рысты К. Назарбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0993-9447>**

**Индира Т. Абдикадирова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2762-684X>**

<sup>1</sup> НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение:** проведение комплексных гериатрических оценок (КГО) в сочетании с долгосрочным менеджментом здравоохранения и социальной помощи может улучшить качество жизни пожилых людей. Инструмент EASYCare Standard 2010 - это инструмент КГО, предназначенный для оценки физического, умственного и социального функционирования, а также выявляющий медицинские и социальные потребности пожилых людей на уровне первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

**Цель:** проанализировать доказательства надежности, валидности и приемлемости инструмента EASYCare Standard 2010 и ее пригодности для оценки потребностей пожилых людей в разных странах.

**Методы:** обзор литературы в базах данных PubMed, PsycINFO, Ovid Embase, Cochrane с использованием заранее определенных условий поиска для статей на английском языке, сообщающих о надежности, валидности, приемлемости и внедрении EASY-Care в учреждениях ПМСП. Соответствующие статьи были подвергнуты критической оценке.

**Результаты:** двенадцать статей соответствовали критериям включения и прошли извлечение данных. Был проведен описательный синтез, поскольку было множество количественных и качественных результатов и характеристик. Доказательства надежности EASYCare и валидности хороши, и они получили многочисленные положительные подтверждения приемлемости в международных условиях от пожилых людей и практикующих врачей.

**Выводы:** В целом EASYCare Standard 2010- это действенный, всеобъемлющий и приемлемый инструмент, ориентированный на приоритеты пожилых людей по обеспечению собственного благополучия. Однако необходимы дальнейшие исследования использования EASYCare в разрезе развитых, слабо развитых и развивающихся стран.

**Ключевые слова:** EASYCare Standard 2010, пожилые люди, социальные и медицинские потребности пожилых людей, гериатрическая оценка

### **Abstract**

## **USE OF THE EASYCARE STANDARD 2010 QUESTIONNAIRE IN GLOBAL GERIATRIC PRACTICE. LITERATURE REVIEW**

**Kerbez N. Kimatova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1547-9731>**

**Lyudmila S. Yermuhanova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7703-9649>**

**Gulnar D. Sultanova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8346-0077>**

**Gulshara E.Aimbetova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>**

**Rysty K. Nazarbayeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0993-9447>**

**Indira T. Abdikadirova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2762-684X>**

<sup>1</sup> West Kazakhstan Marat Ospanov medical university, Aktobe, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Asfendiyarov Kazakh National medical university, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Conducting comprehensive geriatric assessments (CGA) in combination with long-term health and social care management can improve the quality of life of older people. The EASYCare Standard 2010 tool is a CGA tool designed

to assess the physical, mental and social functioning, as well as the unmet medical and social needs of older people in primary health care.

**Objective:** to analyze the evidence of the reliability, validity and acceptability of the EASYCare Standard 2010 to assess the needs of older people.

**Methods:** literature review in PubMed, PsycINFO, Ovid Embase, Cochrane databases using predefined search conditions for articles in English that report on the reliability, validity, acceptability and implementation of EASYCare in primary health care institutions. The relevant articles were critically evaluated.

**Results:** twelve articles met the inclusion criteria and underwent data extraction. A descriptive synthesis was carried out, since there were many quantitative and qualitative results and characteristics. The evidence for the reliability and validity of the EASYCare Standard 2010 is good, and they have received numerous positive confirmations of acceptability at international level both from old people and health practitioners.

**Conclusions:** All in all, EASYCare Standard 2010 is an effective, comprehensive and acceptable tool that focuses on the priorities of older people to ensure their own well-being. However, further research with the use of EASYCare is needed in the context of developed, underdeveloped and developing countries.

**Key words:** EASYCare Standard 2010, old people, social and medical needs of the elderly, geriatric assessment.

#### Түйінде

## EASYCARE STANDARD 2010 САУАЛНАМАСЫН ӘЛЕМДІК ГЕРИАТРИЯЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕ ҚОЛДАНУ. ӘДЕБИ ШОЛУ

**Кербез Н. Киматова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-1547-9731>

**Людмила С. Ермуханова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-7703-9649>

**Гульнар Д. Султанова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-8346-0077>

**Гульшара Е. Аимбетова<sup>2</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>

**Рысты К. Назарбаева<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-0993-9447>

**Индира Т. Абдикадирова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-2762-684X>

<sup>1</sup> КеАҚ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті»,

Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы

<sup>2</sup> С.Ж. Асфендиаров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** ұзақ мерзімді денсаулық сақтау және әлеуметтік көмек менеджментімен бірге кешенді гериатриялық бағалауды (КГБ) жүргізу қарт адамдардың өмір сүру сапасын жақсартпа алады. EASYCare Standard 2010 құралы-бұл КГБ-ның физикалық, ақыл-ой және әлеуметтік жұмыс істеуін, сондай-ақ егде жастағы адамдардың алғашқы медициналық-санитарлық көмек деңгейінде медициналық және әлеуметтік қажеттіліктерін бағалауға арналған құрал.

**Зерттеу мақсаты:** EASYCare Standard 2010-ның сенімділігі, жарамдылығы, қолайлылығы туралы дәлелдерді және оның түрлі елдерде қарт адамдардың қажеттіліктерін бағалауға жарамдылығын талдады.

**Әдістер:** PubMed, PsycINFO, Ovid Embase, Cochrane деректер базасынан әдебиеттердің алдын ала анықталған іздөу салу сәздерін пайдалана отырып, ағылшын тілінде іздөу, оның сенімділігі, дұрыстырылған, қолайлылығы және EASY-Care-нің алғашқы медициналық-санитарлық көмек деңгейінде енгізілуі туралы хабарлайтын мақалалар бағалауға ұшырады.

**Нәтижелер:** он екі мақала енгізу критерийлеріне сәйкес келіп, мәліметтер алынды. Сипаттамалық синтез жүргізілді, өйткені көптеген сандық және сапалық нәтижелер мен сипаттамалар болды. EASYCare Standard 2010-тың сенімділігінің дәлелі, жарамдылық туралы дәлелдер жақсы және олар халықаралық жағдайда егде жастағы адамдар мен медициналық қызыметкерлердің көптеген жағымды көзқарастары айтылған.

**Қорытындылар:** Жалпы алғанда, EASYCare Standard 2010-бұл егде жастағы адамдардың өз әл-ауқатын қамтамасыз етудегі басымдықтарына назар аударатын тиімді, жан-жақты және қолайлы құрал. Алайда дамыған, дамымаған және дамушы елдер жағдайында EASYCare –ны қолдануы қосымша зерттеулер қажет.

**Түйінди сөздер:** EASYCare Standard 2010, қарттар, қарттардың әлеуметтік және медициналық қажеттіліктері, гериатриялық бағалау.

#### Библиографическая ссылка:

Киматова К.Н., Ермуханова Л.С., Султанова Г.Д., Аимбетова Г.Е., Назарбаева Р.К., Абдикадирова И.Т. Использование опросника EASYCare Standard 2010 в мировой гериатрической практике. Литературный обзор // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 213-223. doi 10.34689/SN.2021.23.5.023

Kimatova K.N., Yermuhanova L.S., Sultanova G.D., Aimbetova G.E., Nazarbayeva R.K., Abdikadirova I.T. Use of the EASYCare Standard 2010 questionnaire in global geriatric practice. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 213-223. doi 10.34689/SN.2021.23.5.023

Киматова К.Н., Ермуханова Л.С., Султанова Г.Д., Аимбетова Г.Е., Назарбаева Р.К., Абдикадирова И.Т. EASYCare Standard 2010 сауалнамасын әлемдік гериатриялық тәжірибеде қолдану. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 213-223. doi 10.34689/SN.2021.23.5.023

## Введение

Население всего мира стремительно стареет с каждым днем [1]. Если в 50-х годах 20го века в мире насчитывалось около 250 миллионов человек старше 60 лет, то по оценкам всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2050 году эта цифра вырастет почти до 2 миллиардов [1]. Это свидетельствует о больших успехах в политике общественного здравоохранения и экономическом развитии. Однако это также ставит новые задачи для общества для улучшения оказания медицинской помощи [2].

Эффективное и адекватное реагирование на этот демографический сдвиг требует точной оценки состояния здоровья пожилых людей и выявления их потребностей в медицинской и социальной помощи. Раннее выявление потребностей и предотвращение ухудшения их состояния здоровья является приоритетом политики здравоохранения для стареющего населения. Этот подход привел к первоначальному развитию комплексной гериатрической оценки и с дальнейшей эволюцией привел к созданию таких систем, как EASYCare («Легкий уход»), которые нацелены на людей, подверженных риску инвалидности и плохого здоровья, выявляя возможности для практики профилактического, личностно-ориентированного ухода. Такие подходы выходят за рамки стандартных областей клинической медицинской оценки и включают немедицинские области, влияющие на здоровье, такие как качество жизни, финансы, психические и экологические факторы [2]. Кроме того, такой подход помогает централизовать уход, связывая воедино различные медицинские секторы, связанные со здоровьем, участвующие в уходе за человеком, синергетически сочетающие в себе медицинскую и социальную модели ухода. [3]. Они предоставляют возможность облегчить, интегрировать и координировать уход, оптимизируя использование часто ограниченных ресурсов [4].

Более того, с возрастом увеличивается вероятность слабости, обусловленной физическими, социальными, умственными и, возможно, факторами окружающей среды [2]. Было показано, что комплексные вмешательства помогают пожилым людям жить безопасно, и независимо, и могут быть адаптированы с учетом потребностей и предпочтений людей с помощью индивидуальной оценки здоровья [5]. Инструмент для этого в идеале должен быть всеобъемлющим, охватывающим широкий спектр областей; ориентирован на человека, ставя во главу угла пожилого человека; с доказанной пригодностью и надежностью для клинического использования; приемлем как для пациентов, так и для практикующих врачей для международного использования; и информативным для представителей здравоохранения и социальной помощи, чтобы помочь в планировании ресурсов здравоохранения.

## EASYCare Standard 2010

Анкета EASYCare была придумана во время исследования, проведенного одним из авторов в США, под руководством Роберта Кейна, лидера в области гериатрической оценки с целью установления краткой, стандартизированной оценки состояния здоровья и

потребности в уходе у людей старшего поколения, которым могли бы пользоваться практикующие врачи в системе первичной медико-санитарной помощи.

Первая версия 1994 года, "Easy" ("Легкая"), состояла из 31 вопроса. Затем делались поправки в 1999, 2004 и 2010 годах. Нынешняя версия EASYCare Standard 2010 включает в себя вопросы из нескольких валидированных и опубликованных показателей результатов здравоохранения, включая шкалу медицинских результатов Short Form 36, Индекс активности повседневной жизни Бартеля [4], Индекс активности инструментальной жизни Лоутона [30] и пункты из многонационального исследования ВОЗ по социально-медицинскому статусу пожилых людей [3]. В Великобритании была создана "некоммерческая" компания для размещения и лицензирования инструмента EASYCare Standard 2010 - EASYCare Foundation [6].

Анкета EASYCare Standard включает в себя: личные данные и 7 разделов, охватывающих вопросы о зрении, слухе, общении; заботы о себе; перемещении; безопасности; жилье и финансовом положении; поддержании физического здоровья; психическом здоровье и благополучии; Данные разделы охватывают 49 вопросов и оценивают необходимость в физической, психической и социальной помощи.

В начальной части опросника EASYCare указываются личные данные и история болезни людей. Социально-демографические данные включают: пол, возраст, текущее семейное положение (холост, в том числе разведен/разведена и вдовец/вдова, а также женат/замужем/сожительствует), образование (неполное начальное, неполное среднее, среднее, высшее образование), проживание (один/одна, с супругом, с большой семьей), профессиональный статус (занятый полный рабочий день, занятый неполный рабочий день, безработный, домохозяйка, пенсионер, студент). Некоторые аспекты были сформулированы в виде полнотекстовых вопросов: "Как в целом обстоят дела с финансами вашей семьи в конце месяца?" (не достаточно, для проживания, еле хватает на проживание, немного денег еще остается), «Вы ухаживаете за кем-то?» (да / нет), «Кто-то заботится о вас?» (да / нет / другое).

В основной части анкеты акцент делается на функционирование пожилых людей в 7 разделах путем постановки простых вопросов, связанных с его проблемами. Первый из них, «зрение, слух и общение», включает в себя 4 пункта, например: "Можете ли Вы пользоваться телефоном?". Второй домен, «забота о себе», состоит из 13 пунктов, например: "Можете ли Вы вымыть руки и лицо самостоятельно?". Третий, "мобильность (передвижение)", содержит 8 пунктов, например "Можете ли Вы передвигаться в помещении?". Четвертая область - "безопасность", включающая 5 пунктов, например: « Есть ли кто-нибудь, кто мог бы помочь вам в случае болезни или чрезвычайной ситуации? ». Пятый, "жилье и финансы", состоит из 3 пунктов, например: "В целом довольны ли вы своим жильем? ". Шестая область, называемая "оставаться здоровым (профилактика)", имеет 7 пунктов, например: "Как давно проверялось Ваше

артериальное?». Седьмая область «психическое здоровье и благополучие», включает в себя 9 пунктов, например: «В течение последнего месяца Вас часто беспокоило чувство подавленности, депрессии или безнадежности?».

Три суммирующих индекса рассчитываются в соответствии с алгоритмами EASY-Care Standard 2010, основанными на анализе, проведенном в рамках перечисленных выше областей:

- оценка независимости-определяет независимость оцениваемого индивида с точки зрения основных и сложных видов повседневной жизни; окончательная оценка колеблется между 0 и 100 баллами, где более высокая оценка указывает на большую степень зависимости;
- риск срыва в уходе-определяет риск госпитализации; окончательная оценка колеблется в пределах 0-12 баллов—более высокая оценка определяет повышенный риск госпитализации;
- риск падений—окончательная оценка колеблется в пределах 0-8 баллов; баллы 3 и более классифицированы как повышенный риск падений.

Оценка независимости содержит следующие пункты: 1 из 1-го домена («Можете ли Вы пользоваться телефоном?»), 10 из 2-го домена («Можете ли Вы ухаживать за собой?», «Вы можете одеваться самостоятельно?», «Вы можете принимать ванну или душ самостоятельно?», «Вы можете сами прибираться дома?», «Вы можете сами приготовить себе еду?», «Вы можете самостоятельно есть?», «Вы сами можете принимать лекарства?», «Бывают ли у Вас проблемы с мочевым пузырем (недержание мочи)?», «Бывают ли у Вас проблемы с кишечником (недержание кала)?», «Можете ли Вы воспользоваться туалетом самостоятельно?», 6 из 3-го домена («Можете ли Вы пересаживаться с кровати на стул, если они находятся рядом друг с другом?», «Вы можете передвигаться в помещении?», «Вы можете спускаться по лестнице?», «Можете ли Вы выходить на улицу?», «Вы можете пройтись по магазинам?», «Есть ли у Вас какие-либо трудности в получении государственных услуг? (например, врача, фармацевта, стоматолога и т. д.)»), и 1 из 5-го домена («Можете ли Вы управлять своими деньгами и финансовыми делами?»).

Риск срыва в уходе состоит из следующих пунктов: 5 из 2-го домена («Можете ли Вы одеться самостоятельно?», «Вы можете самостоятельно воспользоваться ванной или душем?», «Вы можете самостоятельно есть?», «Бывают ли у Вас проблемы с мочевым пузырем (недержание мочи)?», «Можете ли Вы воспользоваться туалетом самостоятельно?», 1 из 3-го домена («Были ли у вас какие-либо падения за последние 12 месяцев?»), 1 из 6-го домена («Есть ли у вас какие-нибудь переживания по поводу вашего веса?»), и 5 из 7-го домена («Как бы в общем Вы оценили свое здоровье?: (отличное, очень хорошее, хорошее, удовлетворительное, плохое?)», «Были ли у Вас боли в теле в течение последнего месяца?», «В течение последнего месяца Вас часто беспокоило чувство подавленности, депрессии или безнадежности?», «В течение последнего месяца Вас часто беспокоило отсутствие интереса или удовольствия от того, что Вы

делаете?», «Есть ли у вас какие-либо опасения по поводу потери памяти или забывчивости?»)

Риск падения содержит следующие пункты: 1 из 1-го домена («Вы можете видеть (в очках, если их носите?)?»), 4 из 3-го домена («Можете ли Вы пересаживаться с кровати на стул, если они находятся рядом друг с другом?», «У Вас есть какие-либо проблемы с ногами?», «Были ли у вас какие-нибудь падения за последние 12 месяцев?», «Можете ли Вы выходить на улицу?»), 2 из 4-го домена («Чувствуете ли вы себя в безопасности внутри своего дома?», «Чувствуете ли Вы себя в безопасности вне своего дома?»), и 1 из 6-го домена («Как вы думаете, Вы пьете слишком много алкоголя?»).

За время существования EASYCare были проведены работы, которые исследовали ее развитие, а также были проведены систематические и литературные обзоры, анализирующие потенциальные преимущества использования EASYCare в качестве инструмента поддержки комплексной гериатрической оценки для пожилых людей. Данный обзор направлен на изучение доказательств обоснованности, надежности и приемлемости EASYCare. Мы используем "приемлемость" в этом контексте как широкий термин для включения эффективности, межкультурной приемлемости для практикующих врачей, экономической эффективности и осуществимости.

Целью данной работы является проведение обзора литературы по использованию анкеты EASYCare Standard 2010 в гериатрии, а именно на предмет описания надежности, валидности и приемлемости.

#### Методы исследования

Нами был проведен обзор литературы, касающейся обоснованности, надежности и приемлемости EASYCare. Поиск литературы проводился по ключевым словам «EASYCare Standard 2010», «EASYCare» в заголовке или аннотации статей, опубликованных за последние 15 лет в базах данных PubMed, PsycINFO, Ovid Embase, Cochrane. Просмотрены полные статьи на соответствие следующим критериям: исследовали надежность, валидность или приемлемость EASYCare; сообщалось о внедрении EASYCare в рамках комплексного вмешательства, такого как условия, население, заинтересованные стороны, препятствия или фасилитаторы; анкета EASYCare применялась к пожилым людям (старше 60-65 лет) в условиях первичной медико-санитарной помощи; опубликованные на английском языке. Любые разногласия по поводу правомочности разрешались путем обсуждения в исследуемой группе. Было извлечено восемьдесят пять, из которых 25 были удалены из-за дубликации. Из оставшихся 60 оригинальных статей тридцать пять были исключены из-за несоответствия тематики исследования после скрининга названий и абстрактов. Таким образом, 25 полнотекстовых прошли проверку из которых 13 статей не соответствовали критериям включения и были исключены. Всего было проанализировано 12 работ. Подробнее в схеме 1. Также был предпринят поиск и серой литературы для выявления любых статей, которые могли быть актуальными, на предмет наличия термина «EASYCare Standard 2010».

Поиск литературы осуществлялся при Западно-Казахстанском медицинском университете имени Марата Оспанова в период с января по май 2021 года.



Схема 1. Алгоритм отбора статей для анализа. (Scheme 1. Algorithm for selecting articles for analysis)

## Результаты поиска по валидности и приемлемости EASYCare Standard 2010

Таблица 1.

## Характеристика включенных в обзор исследований.

(Table 1. Characteristics of studies included).

№ исследования	Год	Журнал	Страна, размер выборки	Цель использования EASYCare Standard 2010	Описание использования EASYCare Standard 2010	Результаты исследования	
						1	2
						3	4
				5	6	7	
1	2014	Jamda	Иран, Колумбия, Лесото, Тонга, Великобритания, N=115 (пациентов) N=37(врачей)	Обзор использования EASYCare, и оценить кросс-культурную приемлемость EASYCare в развивающихся и развитых странах	Исследование с количественным и качественными методами исследования, поэтому кол-во участников небольшое. В Колумбии - 10 врачей, 14 пациентов (город и село) Иран - 50 пациентов, Индия - 10 пациентов и 10 врачей, Тонга- 6 пациентов и 6 врачей, Великобритания - 32 пациента, Лесото - 11 пациентов. Для оценки приемлемости. EASYCare, была использована шкала Likert, оценивали время заполнения, понятность вопросов, способность выявлять истинные нужды пациентов, и будет ли рекомендовать пациент использование данного опросника другим.	Выявлен высокий уровень приемлемости анкеты на уровне всех разделов, ответы пациентов были позитивными касательно выявления нужд анкетой, профилактики потери здоровья, благосостояния, и независимости.	
2	2015	Age and Ageing	Великобритания,	Систематический обзор EASYCare для выявления нужд людей пожилого возраста	В данный обзор были включены статьи, проведенные с 1994-2014 год, которые оцениваливалидность, надежность, приемлемость, и реализацию портснона EASYCare.	29 исследований вошли в данный обзор с количественным и качественными методами исследования. Надежность была определена как минимальная, валидность - хорошая, высокая интернациональная приемлемость, как со стороны пожилых людей, так и со стороны врачей.	
3	2016	Age and Ageing	Гоа, Индия N=152, старше 60 лет	Оценка внутренней конструктивной валидности и иерархическую и классическую масштабированием EASYCare	На уровне ПМСП медицинскими работниками были выбраны 152 пожилых и физически зависимых от других людей. Для определения внутренней согласованности	Это исследование подтверждает, что шкала независимости EASY-Care обладает надежными характеристиками измерения. • Высокая внутренняя согласованность и	

1	2	3	4	5	6	7
					рассчитывался коэффициент Алифа-Кронбаха, а для оценки иерархичности и классического масштабирования - была использована модель Моккена.	иерархический характер свидетельствуют об одномерности. • Хорошие результаты шкалы независимости EASY-Care обнадеживают, поскольку она будет полезным подтверждающим показателем инвалидности и потребности в уходе у ослабленных пожилых людей.
4	2016	Scandinavian Journal of Caring Sciences	Польша, N=101	Изучить возможности самостоятельного функционирования пожилых людей и выяснить необходимость в поддержке с помощью Комплексной гериатрической оценки (CGA) и EASY-Care Standard 2010.	Были использованы Индекс Бартеля для выявления независимости подиных людей при выполнении действий необходимых для основной жизнедеятельности, также IADL (шкала инструментальной активности повседневной жизни) по Лоутону. Гериатрическая шкала депрессии для выявления депрессии, опросник EASY-Care Standard 2010 для оценки независимости, риска нарушения ухода и риска падений.	Исследуемая группа пожилых людей характеризовалась хорошим уровнем работоспособности в основной и инструментальной деятельности повседневной жизни. Анкета EASY-Care Standard 2010 позволяет выявить функциональные ограничения пожилых людей, которые могут лечь в основу планирования индивидуальной поддержки.
5	2017	Atencion Primaria	Португалия, N=244	Проверить валидность и надежность анкеты среди людей пожилого возраста проживающих в домах престарелых	В центрах ПМСП, для валидизации EASYCare сравнивали с опросником ВОЗ определяющим качество жизни- WHOQOL-BREF.	1) Это исследование показало, что EASYCare-2010 может стать более простым инструментом, в котором дихотомические элементы заменят полигомомические элементы. 2) Это исследование показало, что в Португалии EASYCare-2010 является надежной и валидной шкалой для оценки потребностей пожилых людей, проживающих в домах престарелых.
6	2017	European Review Medical of Pharmaceutical Sciences	Польша, N=506, старше 60 лет	Определить наиболее частые проблемы которые осложняют независимость пожилых людей дома и выявить если есть, взаимосвязь с возрастом и полом.	Инструментами исследования служили сокращенная оценка психического состояния AMTS и опросник EASY-Care Standard 2010, который позволяет анализировать функционирование пациента в семи областях и включает три шкалы риска: оценка независимости, риск сбоя в оказании помощи, риск падений.	Опросник EASY-Care выявил ответы на задачи поставленные в данном исследовании. В данной работе EASY-Care был использован как надежный инструмент выявляющий уровень функциональности и независимости пожилых людей

1	2	3	4	5	6	7
8	2018	European Journal Ageing	Польша, N=100, старше 60 лет	Определить, может ли самооценка (ЕС1) дать сопоставимые результаты с оценкой, проводимой профессионалами (ЕС2) для пожилых людей, живущих дома.	Данное исследование включало в себя две оценки (самостоятельную и профессиональную, суммирующие индексы: оценка независимости, риск срыва в уходе, риск падений, проведенный с интервалом времени от 1 до 2 недель.	Мы пришли к выводу, что самооценка с помощью EASYCare Standard у пожилых людей без серьезных функциональных нарушений, живущих дома, может дать достоверные результаты, аналогичные полученным при профессиональной оценке, что обеспечивает эффективную систему оценки относительно независимых людей.
9	2018	Medical Sciences Monitor	Польша, N=100, старше 60 лет	Изучить взаимосвязь между потребностями пожилых людей помочи оценкой качества жизни.	Участники исследования были членами Клуба пожилых людей в Познани. Для решения поставленных задач в данном исследовании наряду с EASYCare были использованы инструменты AMTS для выявления деменции, WHOQOL-BREF- для определения качества жизни.	Использование упомянутых опросников дало выявить, что, на качество жизни, а также уровень независимости, риск падений и потребность в круглосуточном уходе существенно повлияли следующие факторы: недержание мочи, трудности с передвижением вне дома, уныние и забывчивость.
10	2018	BMC Geriatrics	Сингапур, N=1325 старше 60 лет	Определение биопсихосоциального состояния здоровья пожилых людей	Использование опросников EASYCare Standard 2010 и Шкала социальных сетей Lubben. EASYCare была использована для самооценки общего состояния здоровья людей, моделирующихся на основе: количества падений; когнитивные нарушения; давние болезни; и дополнительно протестированы на использование услуг (связанные административные данные).	В данной работе EASY-Care была использован как надежный инструмент выявляющий уровень функциональности и независимости пожилых людей, а также для самооценки здоровья
11	2018	Acta Medica Portuguesa	Польша, Португалия. N =480, 65 лет и старше (247 португальцев)	Сравнить восприятие угроз здоровью и благополучию среди польских и португальских пожилых людей и изучить различия между странами в отношении моделей самооценки здоровья.	EASYCare standard 2010 использовался в двух странах как единый инструмент который позволит сделать сравнительный анализ.	В данной работе EASY-Care была использован как надежный единий инструмент.

1	2	3	4	5	6	7
12	2018	European Journal of Public Health	Косово, N=1890, старше 65 лет	Оценить потребности и приоритеты здоровья пожилых людей в Косово	Всем участникам ис-ия дали полную версию инструмента EASY-Care Standard 2010, задавая вопросы о необходимости поддержки в повседневной жизнедеятельности («независимость», «риске срыва в уходе» (приводящем к неотложной госпитализации) и «риск падений»).	Это один из очень немногих отчетов из региона Юго-Восточной Европы, информирующий о потребностях и приоритетах пожилых людей в области здравоохранения в большой и репрезентативной выборке пожилых мужчин и женщин.

Валидность показывает насколько эффективен инструмент для измерения того, что он предназначен измерять [5, 7]. Существует большое количество работ, которые оценивали валидность EASYCare [3,7,10,27,36]. Профессиональные гериатры внесли свой вклад в содержание, повысив достоверность анкеты и ее содержания [7, 8,12,10,27]. К примеру, при сравнении этого инструмента с другими измерениями здоровья из популяции 50 пациентов были получены смешанные значения Каппа Коэна (диапазон 0,39–1) [22]. Хорошие внутриклассовые корреляции вопросов об одиночестве, психологическом здоровье и оценке инвалидности свидетельствовали о валидности критерия [22]. Высокая корреляция результатов исследования (в португальской версии EASYCare, где участвовало 244 человек) с опросником ВОЗ определяющим качество жизни WHOQOL-BREF еще больше повышает содержательную валидность EASYCare [3].

Также, выявленная высокая внутренняя согласованность и иерархический характер анкеты в исследовании, проведенном в Индии, Гоа с 152 участниками старше 60 лет свидетельствуют об одномерности анкеты [11]. Это исследование подтверждает, что шкала независимости EASYCare обладает надежными характеристиками измерения. Шкала является одномерной, если все ее элементы измеряют одну общую скрытую переменную. Иерархические шкалы обладают особенно желательными измерительными свойствами с точки зрения точности и эффективности измерения. Было обнаружено, что шкала независимости EASYCare в высшей степени внутренне согласована и представляет собой строгую иерархическую шкалу, что дает убедительные доказательства одномерности. Анкета была переведена на разные языки самими авторами и использована во многих странах, в странах где не было официальной переведенной анкеты, переводили ее и делали валидизацию анкеты при котором, в большинстве случаев результаты были положительными, подтверждая высокую валидность EASYCare на международном уровне [16, 21].

На сегодняшний день опубликован значительный объем работ о валидности и надежности и экономической эффективности инструмента EASYCare в европейских условиях [12,10,24,27]. В 2008 году по итогам симпозиума на международной геронтологической конференции было принято решение адаптировать и развивать систему для ее потенциального использования в других регионах мира,

включая бедные, средние и богатые страны. Так, в исследовании, проведенном в пяти разных в экономическом отношении странах, таких как Иран, Тонго, Великобритания, Колумбия и Лесото, с использованием EASYCare был выявлен высокий уровень валидности и приемлемости анкеты для выявления социальных и медицинских нужд, профилактики потери здоровья, и независимости пожилых людей вне зависимости от благосостояния страны проживания [24].

В то время как в литературе положительно говорится о валидности и приемлемости EASYCare в качестве инструмента оценки личных потребностей, наличие работ о надежности и его использования в качестве оценки потребностей людей старшего поколения в разрезе развитых, слабо развитых и развивающихся стран ограничено, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований для проверки валидности и приемлемости инструмента. Было бы интересно провести исследование с использованием опросника EASYCare в странах постсоветского пространства и сделать сравнительный анализ данных.

EASY-Care доступен как в бумажном, так и в электронном формате. Испытания электронной версии проводились в Великобритании в 2004 г. [10], но результатов этого тестирования не последовало. EASYCare зарекомендовал себя как очень полезный инструмент в гериатрии по всему миру. Пожилые люди и эксперты подтверждают, что это возможно, и лишь небольшая часть респондентов выражает трудности с использованием EASYCare как для оценки потребностей, так и для диагностики [19, 30, 31].

Получив международное признание за простоту языка [13], можно разумно ожидать, что пожилые люди будут самостоятельно заполнять или завершать обучение при помощи семьи или друзей. Более ранние работы сообщают о предпочтаемости заполнения анкет под руководством медицинских сестер, что объясняется их коммуникативной способностью налаживать отношения с пациентами (особенно при задании потенциально деликатных вопросов) [14, 19, 22] и возможности проведения анкет вместо врачей из-за их постоянной занятости. Однако, недавнее исследование проведенное в Польше в 2018 году [27] показало, что результаты анкет заполненных самостоятельно пожилыми людьми статистически значимо соответствуют результатам анкет проведенных под руководством медицинских работников. Таким

образом, можно рассматривать EASYCare как несложный и быстрый инструмент оценивающий здоровье пациентов в гериатрической практике.

#### **Надежность EASYCare Standard 2010**

Надежность инструмента связана с тем, насколько согласованы результаты при многократном сборе, и насколько вариативность в измерении обусловлена случайностью. Доказательства надежности EASYCare как инструмента оценки потребностей ограничены одной статьей. Из одной и той же популяции из 50 пациентов разные эксперты, проводившие оценку в течение 2-недельного периода повторного тестирования, дали в целом положительные значения Каппа в диапазоне от -0,06 до 0,82 [10,6]. В исследовании в Португалии [3] был сделан вывод, что EASYCare Standard 2010 может стать более простым инструментом, в котором дихотомические элементы заменят полиграфические элементы, также данная работа подтвердила надежность и валидность анкеты для оценки потребностей пожилых людей, проживающих в домах престарелых.

С точки зрения ввода в эксплуатацию использование EASYCare Standard в качестве стандартизированного инструмента оценки потребностей может предоставить данные на уровне населения, что поможет в планировании здравоохранения и социальной помощи [12,28]. Практикующим врачам следует принять во внимание, какие дополнительные финансовые, кадровые и медицинские ресурсы требуются для успешного проведения оценки EASYCare. Страны с низким уровнем дохода, использующие EASYCare, могут спокойно использовать этот инструмент, но могут быть в состоянии удовлетворить потребности своих граждан, выявленные из-за нехватки ресурсов [21]. Это не обязательно плохо, поскольку может помочь обеспечить эффективное использование ресурсов, когда они недостаточны. Использование EASYCare в электронном формате также могло бы способствовать лучшему планированию здравоохранения и социальной помощи для отдельных лиц, если будет доступна инфраструктура для обмена информацией о пациентах, тем самым устранив возможное дублирование опросов и создавая более интегрированную систему.

Потенциальные преимущества использования EASYCare на практике описаны [24] и подходят для практической деятельности на уровне ПМСП как инструмент оценки потребностей [11, 18, 20], как диагностический инструмент [17,23, 15]. Важно отметить, что эти положительные отчеты, подтверждающие преимущества использования EASYCare на практике, получили международное признание и получили последовательные отзывы участников из разных стран [16, 21].

#### **Обсуждение**

В этом обзоре были представлены доказательства приемлемости EASYCare при использовании в качестве инструмента для оценки личных потребностей с высокими уровнями осуществимости и удобства использования, а также некоторые доказательства экономической эффективности. Имеются разумные доказательства валидности благодаря включению в

инструмент проверенных шкал, вкладу профессиональных гериатров в содержание и хорошей корреляции с другими инструментами измерения здоровья. Кроме того, он хорошо согласуется с классификациями ВОЗ и имеет доказательства межкультурной валидности. Одно исследование, оценивающее надежность, имело небольшие размеры выборки и плохой разброс данных. Было обнаружено лишь минимальное количество доказательств использования инструмента EASYCare для оценки потребностей на уровне населения и в качестве инструмента диагностики слабости.

Благодаря нашему поиску литературы, были выявлены интересные данные о проведенных исследованиях с помощью анкеты EASYCare. Мы узнали о ее валидности, приемлемости и надежности. Однако в данной работе рассматривались только статьи, опубликованные на английском языке. Штаб-квартира EASYCare находится в Соединенном Королевстве, где проводится ежегодная конференция, на которой можно ожидать сообщения о важных результатах. Несколько статей, включенных в этот обзор, были подготовлены в странах, где английский не является первым языком, но все же публикации производились на английском языке, поэтому мы не ожидаем, что наше ограничение статей на английском языке внесет предвзятость в результаты, представленные здесь.

Учитывая, что EASYCare была аккредитована для использования в рамках единой процедуры оценки (SAP) в Англии в 2001 году, мы ожидали найти в литературе больше примеров использования EASYCare на практике. Из-за ограниченности доказательств вне исследовательского контекста мы не можем сказать, насколько полезен EASYCare на практике. Однако есть свидетельства того, что он предпочтительнее других аккредитованных инструментов [19].

Существуют убедительные доказательства того, что медицинские работники во всем мире могут рассмотреть возможность использования EASYCare для оценки потребностей пожилых людей и в качестве инструмента диагностики слабости. Было бы полезно больше исследований, документирующих использование EASYCare на практике, основываясь на данных из Нидерландов о том, что программа гериатрического вмешательства, в основе которой лежит EASYCare, может привести к лучшим результатам для здоровья эффективным и рентабельным образом [23, 24]. Результаты приемлемости использования электронного формата также будут информативными для тех, кто проводит комплексные гериатрические оценки.

С точки зрения ввода в эксплуатацию использование EASYCare в качестве стандартизированного инструмента оценки потребностей может предоставить данные на уровне населения, что поможет в планировании здравоохранения и социальной помощи [2]. Практикующие врачи должны учитывать, какие дополнительные финансовые, кадровые и медицинские ресурсы требуются для успешного проведения оценки EASYCare. Страны с низким уровнем дохода, использующие EASYCare, могут столкнуться с тем, что могут быть не в состоянии удовлетворить потребности

своих граждан, выявленные из-за нехватки ресурсов [30]. Это не обязательно может быть негативным явлением, так как может способствовать эффективному использованию ресурсов, когда их не хватает. Использование EASYCare в электронном формате также могло бы способствовать лучшему планированию здравоохранения и социальной помощи для отдельных лиц, если будет доступна инфраструктура для обмена информацией о пациентах, тем самым устранив возможное дублирование опросов и создавая более интегрированную систему. При рассмотрении других инструментов оценки потребностей все обзоры инструментов комплексной гериатрической оценки, включенные в этот обзор, сделаны как минимум 15-летней давности. В настоящее время мы продолжаем наш обзор, расширяя его, чтобы помочь практикующим специалистам, уполномоченным и поставщикам услуг в выборе подходящего инструмента в гериатрии.

Потенциальные преимущества использования EASYCare на практике описаны [29] и подходят для медсестринской практики либо как инструмент оценки потребностей [19], либо как диагностический инструмент [16]. Важно отметить, что эти положительные отчеты, подтверждающие преимущества использования EASYCare на практике, получили международное признание и получили последовательные отзывы участников из разных стран [16,21].

**Выводы.** Данная работа содержит обзор имеющихся данных использования EASYCare для различных целей. В то время как в литературе положительно говорится о валидности, надежности и приемлемости EASYCare в качестве инструмента оценки личных потребностей, имеется ограниченное количество доказательств надежности и его использования в странах с разным экономическим статусом. В целом, EASYCare Standard 2010- это действенный, всеобъемлющий и приемлемый инструмент, ориентированный на приоритеты пожилых людей по обеспечению собственного благополучия. Однако отсутствие более широких исследований с участием большого количества участников на предмет надежности и валидности разрезе развитых, слабо развитых и развивающихся стран предполагает, что необходимы дальнейшие исследования.

#### Ключевые моменты

- Необходимы дальнейшие исследования доказательства надежности EASYCare
- Существуют убедительные доказательства валидности и приемлемости EASYCare на международном уровне.
- Фактические данные свидетельствуют о том, что использование EASYCare может положительно способствовать при планировании социальной и медицинской помощи людям пожилого возраста, упрощая процесс оценки состояния их здоровья.

#### Вклад авторов

Все авторы в равной мере принимали участие в поиске и проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

#### Конфликт интересов не заявлен.

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

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

#### Литература:

1. Aman Z., Liew S.M., Ramdzan S.N., Philip I., Khoo E.M. The impact of caregiving on caregivers of older persons and its associated factors: a cross-sectional study // Singapore medical journal, 2020. 61(5), p.238.
2. Bath P., Philip I., Boydell L. Standardized health check data from community-dwelling elderly people: the potential for comparing populations and estimating need // Health Soc Care Community. 2000. 8: 17–21.
3. Brandão M.P., Martins L., Philip I., Cardoso M.F. Reliability and validity of the EASYCare-2010 Standard to assess elderly people in Portuguese Primary Health Care // Atencion primaria, 2017.49(10), pp.576-585.
4. Brandão M.P., Martins L., Szewczyzak M., Talaraska D., Philip I., Cardoso M.F. Threats to health and well-being perceived by older people in Poland and Portugal // Acta medica portuguesa, 2018. 31(7-8), pp.409-415.
5. Beswick A.D., Rees K., Dieppe P. et al. Complex interventions to improve physical function and maintain independent living in elderly people: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2008. 371: 725–35.
6. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet 2013; 381: 752–62.
7. Esteban R.F.C., Mamani P.G.R., On the validity and reliability of the EASYCare-2010 S Standard to assess elderly people in Portuguese Primary Health Care // Atencion primaria, 2019. 51(4), p.252.
8. EASYCare Group. EASYCare tool website. 2014. <http://www.easycareproject.org/> (3 December 2014, date last accessed).
9. Fillenbaum G.G., Smyer M.A. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire // J Gerontol. 1981. 36: 428–34.
10. Foreman P., Thomas S., Gardner I. The review and identification of an existing, validated, comprehensive assessment tool. 2004. P.1–136.
11. Gerino E., Rollè L., Sechi C., Brustia P. Loneliness, resilience, mental health, and quality of life in old age: A structural equation model // Frontiers in psychology, 2017. 8, 2003.
12. Growing at a slower pace, world population is expected to reach 9.7 billion in 2050 and could peak at nearly 11 billion around 2100 | UN DESA | United Nations Department of Economic and Social Affairs.2019. Retrieved from <https://www.un.org/development/desa/en/news/population/world-population-prospects-2019.html>
13. Jerliu N., Burazeri G., Toçi E. et al. Application of EASY-Care Standard 2010 instrument in a population-based survey in transitional Kosovo // European journal of public health, 2019. 29(2), pp.367-371.
14. Jotheeswaran A.T., Dias A., Philip I., Patel V., Prince M. Calibrating EASY-Care independence scale to improve accuracy // Age and ageing, 2016. 45(6), pp.890-893.
15. Kaehr E., Abele P., Little M. Utility of the Easy-Care Standard 2010 in the Comprehensive Geriatric Assessment of Adults Aging with Developmental Disabilities. 2016. 98p.
16. Keiren S.M., van Kempen J.A., Schers H.J., et al. Feasibility evaluation of a stepped procedure to identify

- community-dwelling frail older people in general practice. A mixed methods study. *Eur J Gen Pract.* 2013. 20: 107–13.
17. Lambert S., Thomas V., Gardner L. 'Introducing yourself to strangers': nurses' views on assessing older people with complex care needs // *J Res Nurs* 2007. 12: 349–61.
  18. Lambert S., Cheung W., Davies S., Gardner L., Thomas V. Comparison of two tools developed to assess the needs of older people with complex care needs // *J Res Nurs.* 2009. 14: 421–36.
  19. Lambert S., Gardner L., Thomas V., Davies S. Assessing older people with complex care needs using EASYCare a pre defined assessment tool // *Res Policy Plan.* 2007; 25: 43–56.
  20. Landis J.R., Koch G.G. The measurement of observer agreement for categorical data // *Biometrics.* 1977. 33(1):159–174. doi:10.2307/2529310
  21. Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional evaluation: The Barthel Index // *State Med J.* 1965. 14: 61–5.
  22. Marques A., Martins A., Jacome C., Figueiredo D. Linking the EASY-Care standard to the international classification of functioning, disability and health // *Disabil Rehabil.* 2014. 36: 593–9.
  23. Melis R., Van Eijken M., Teerenstra S. et al. A randomized study of a multidisciplinary program to intervene on geriatric syndromes in vulnerable older people who live at home (Dutch EASYcare Study) // *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2008. 63: 283.
  24. Melis R.J., Adang E., Teerenstra S. et al. Cost-effectiveness of a multidisciplinary intervention model for community-dwelling frail older people // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008. 63: 275–82.
  25. Millán-Calenti J. C., Tubío J., Pita-Fernández S., et al. Prevalence of functional disability in activities of daily living (ADL), instrumental activities of daily living (IADL) and associated factors, as predictors of morbidity and mortality // *Archives of gerontology and geriatrics.* 2010. 50(3), 306-310.
  26. Olde-Rikkert M.G., Long J.F., Philip I. Development and evidence base of a new efficient assessment instrument for international use by nurses in community settings with older people // *Int J Nurs Stud.* 2013. 50: 1180–3.
  27. Ostbye T., Tyas S., McDowell I., Koval J. Reported activities of daily living: agreement between elderly subjects with and without dementia and their caregivers // *Age Ageing.* 1997. 26: 99–106.
  28. Pinar R., Ergün A., Erol S., et al. The Adaptation of the EASY-Care standard assessment instrument into Turkish and evaluation of psychometric properties among Turkish older people // *Prevention.* 2015. 49. 53.
  29. Philip I. Can a medical and social assessment be combined? // *J R Soc Med.* 1997. 90(Suppl. 32): 11–3.
  30. Philip I. A systematic approach to the assessment of older people // *Geriatr Med.* 2000. 30: 15–9.
  31. Philip K.E., Alizad V., Oates A., Donkin D.B., et al. Development of EASY-Care, for brief standardized assessment of the health and care needs of older people;
- Контактная информация:**
- Киматова Кербез Наушаевна** – PhD докторант НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан;
- Почтовый адрес:** Республика Казахстан, D03B0D5 г. Актобе, ул. Рыскулова 251.
- E-mail:** kibi1992@mail.ru
- Тел.:** +77759693892
- with latest information about cross-national acceptability // *Journal of the American Medical Directors Association,* 2014. 15(1), pp.42-46
32. Philip I., Newton P., McKee K.J., Dixon S. et al. Geriatric assessment in primary care: formulating best practice // *Br J Community Nurs.* 2001. 6: 290–5.
  33. Richardson J. The Easy-Care assessment system and its appropriateness for older people // *Nurs Older People.* 2001. 13: 17–9.
  34. Streiner D.L., Norman G.R. *Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and use,* 4th edition. Oxford: Oxford University Press, 2008. 128p.
  35. Talaraska D., Pacholska R., Strugała M., Wieczorowska-Tobis K. Functional assessment of the elderly with the use of EASY-Care Standard 2010 and Comprehensive Geriatric Assessment // *Scandinavian journal of caring sciences.* 2016. 30(2), pp.419-426.24
  36. Talaraska D., Tobis S., Kotkowiak M., et al. Determinants of quality of life and the need for support for the elderly with good physical and mental functioning // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* 2018. 24, p.1604.
  37. Talaraska D., Kropińska S., Strugała M., Szewczyzak M., Tobis S., Wieczorowska-Tobis K. The most common factors hindering the independent functioning of the elderly at home by age and sex // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017. 21(4), pp.775-785.
  38. Tobis S., Jaracz K., Talaraska D., et al. Validity of the EASYCare Standard 2010 assessment instrument for self-assessment of health, independence, and well-being of older people living at home in Poland // *European journal of ageing.* 2018. 15(1), pp.101-108.
  39. Van Kempen J.A., Schers H.J., Jacobs A. et al. Development of an instrument for the identification of frail older people as a target population for integrated care // *Br J Gen Pract.* 2013. 63: e225–31
  40. van Kempen J. The Identification of Frail Older Persons in Primary Care: the Development and Validation of the EASY- Care Two Step Older Persons Screening. Dissertation // Radboud University, 2013. 7–179.
  41. Van Kempen J., Schers H., Melis R., Olde Rikkert M. Convergent validity of a two-step identification method for frailty in older persons: Easycare-TOS // *Eur Geriatr Med [Conference Abstract].* 2012. 3: S60.
  42. World Population Ageing 2017: Highlights Retrieved from [https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017\\_HIGHLIGHTS.pdf](https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_HIGHLIGHTS.pdf)
  43. WHO: the number of people over 60 will double by 2050, 2015. Retrieved from <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/older-persons-day/ru/>
  44. WHO (2021). Retrieved 5 September 2021, from <https://www.who.int/ageing/ru/>
  45. WHO | Process of translation and adaptation of instruments. (2021). Retrieved 5 September 2021, from <https://yandexwebcache.net/yandbtm?fmode=inject&tm=16>

Получена: 17 июня 2021 / Принята: 20 октября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/S.H.2021.23.5.024

UDC 614:616.314

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ОРТОДОНТИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Кенжеш Р. Досматова<sup>1,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6113-00X>**

**Кобейсин Д. Алтынбеков<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4549-5268>**

**Курал К. Куракбаев<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8117-6846>**

**Игорь В. Токаревич<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2855-5975>**

**Ардак М. Ауезова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5620-1651>**

**Ардак Н. Нурбакыт<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4854-6809>**

**Наталья Е. Глушкова<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>**

<sup>1</sup> Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>4</sup> Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение:** практически во всех странах мира распространенность и интенсивность зубочелюстных аномалий продолжает неуклонно расти. Зубочелюстные аномалии находятся на третьем месте по частоте поражения после карIESа и заболеваний пародонта. Данное обстоятельство в условиях ограниченного финансирования и значительной стоимости ортодонтической аппаратуры диктует необходимость оптимизации оказания ортодонтической помощи как взрослому, так и детскому населению различных стран. Изучение эпидемиологии аномалий зубочелюстной системы позволяет решать важные вопросы оптимизации оказания ортодонтической помощи населению. Эти проблемы касаются расчета штата врачей-ортодонтов, организации сети ортодонтических кабинетов, планирования лечебно-профилактических мероприятий. В этой ситуации необходимо отметить возрастающее значение медико-социального фактора, а именно доступность ортодонтической помощи населению.

**Цель:** изучить степень актуальности ортодонтической помощи при окклюзионных стоматологических патологиях у детей и взрослых, а также осветить вопрос важности своевременной организации ортодонтического ухода.

**Стратегия поиска:** поиск литературы был осуществлен в электронных базах MEDLINE, PubMed, EMBASE, Web of Science, Google Scholar и e-library, по ключевым словам (ортодонтическая помощь населению; стоматологические индексы для оценки окклюзии; изучение эпидемиологии аномалий зубочелюстной системы). Глубина поиска составила 35 лет (с 1986 по 2021 годы). В ходе поиска найдено 59 публикаций, соответствующих целям нашего исследования.

**Результаты и обсуждение:** в обзоре проанализированы результаты ключевых клинических исследований относительно реализации ортодонтической помощи в Республике Казахстан и за рубежом. Проведен анализ наиболее эффективных инструментов оценки необходимости ортодонтического лечения. Установлено, что наиболее комфортным и простым, с точки зрения клинического применения, является индекс ICON. Определены критерии, предъявляемые к результатам ортодонтического лечения с учетом качества жизни пациентов.

**Выводы:** на сегодняшний день ранее назначение ортодонтического вмешательства при окклюзионных стоматологических патологиях имеет высокую степень актуальности, как среди детей, так и у взрослых. Поскольку позволяет добиться эстетического эффекта, оказывает общее лечебное воздействие на опорно-двигательный аппарат и предотвращает развитие осложнений. Планирование эффективного ортодонтического лечения требует комплексного подхода со стороны системы здравоохранения и регулярного информирования населения с профилактическими целями. На сегодняшний день требуется острая необходимость оптимизации ортодонтической службы в Республике Казахстан.

**Ключевые слова:** ортодонтическая помощь населению; стоматологические индексы для оценки окклюзии; изучение эпидемиологии аномалий зубочелюстной системы.

## Abstract

## ORGANIZATIONAL AND EPIDEMIOLOGICAL ISSUES OF ORTHODONTICS. LITERATURE REVIEW

**Kenzhesh R. Dosmatova<sup>1,4</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6113-000X>

**Kobeysin D. Altynbekov<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4549-5268>

**Kural K. Kurakbayev<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8117-6846>

**Igor V. Tokarevitch<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2855-5975>

**Ardak M. Auezova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5620-1651>

**Ardak N. Nurbakyt<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4854-6809>

**Natalya E. Glushkova<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

<sup>1</sup>Kazakhstan's medical university «Higher School of Public Health KSPH», Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Kazakh national medical university named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>Belarusian State Medical University. Minsk, Republic of Belarus;

<sup>4</sup>al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** in almost all countries of the world, the prevalence and intensity of dental anomalies continues to grow steadily. Dental anomalies are on the third place in the frequency of lesions after caries and periodontal diseases. This circumstance, in the context of limited funding and significant cost of orthodontic equipment, dictates the need to optimize the provision of orthodontic care to both adults and children in various countries. The study of the epidemiology of anomalies of the dentoalveolar system allows us to solve important issues of optimizing the provision of orthodontic care to the population. These problems relate to the calculation of the staff of orthodontists, the organization of a network of orthodontic offices, and the planning of therapeutic and preventive measures. In this situation, it is necessary to note the increasing importance of the medical and social factor, namely, the availability of orthodontic care to the population.

**Aim:** to study the degree of relevance of orthodontic care for occlusive dental pathologies in children and adults, as well as to highlight the importance of timely organization of orthodontic care.

**Search strategy:** the literature search was carried out in the electronic databases MEDLINE, PubMed, EMBASE, Web of Science, Google Scholar and e-library, by keywords (orthodontic care for the population; dental indices for assessing occlusion; study of the epidemiology of anomalies of the dental system). The search depth was 35 years (from 1986 to 2021). 59 publications were identified that correspond to the objectives of our study.

**Results and discussions:** the review analyzes the results of the most important clinical studies on the implementation of orthodontic care in the Republic of Kazakhstan. The analysis of the most effective tools for assessing the need for orthodontic treatment is carried out. It is established that the most comfortable and simple, from the point of view of clinical application, is the ICON index. The criteria for the results of orthodontic treatment, considering the quality of life of patients, are shown.

**Conclusions:** to date, the earlier appointment of orthodontic care for occlusive dental pathologies has a high degree of relevance, among children and adults. Since it allows you to achieve an aesthetic effect, it has a general therapeutic effect on the musculoskeletal system and prevents the development of complications. Planning effective orthodontic treatment requires a comprehensive approach from the health system and regular public awareness for preventive purposes. Today, there is an urgent need to optimize the orthodontic service in the Republic of Kazakhstan.

**Keywords:** orthodontic care for the population; dental indices for assessing occlusion; study of the epidemiology of anomalies of the dentoalveolar system.

## **ОРТОДОНТИЯНЫҢ ҰЙЫМДАСТЫРУШЫЛЫҚ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ МӘСЕЛЕЛЕРИ. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ**

**Кенжес Р. Досматова<sup>1,4</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6113-000X>

**Кобейсин Д. Алтынбеков<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4549-5268>

**Курал К. Куракбаев<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8117-6846>

**Игорь В. Токаревич<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2855-5975>

**Ардак М. Аузакова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5620-1651>

**Ардак Н. Нурбакыт<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4854-6809>

**Наталья Е. Глушкива<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

<sup>1</sup> «Қоғамдық денсаулық сақтау жөнін мектебі» Қазақстан медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

<sup>3</sup> Беларусь мемлекеттік медицина университеті, Минск қ., Беларус Республикасы;

<sup>4</sup> Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

### Түйіндеме

**Кіріспе:** әлемнің барлық дерлік елдерінде тіс-жақ аномалияларының таралуы мен қарқындылығы тұрақты түрде өсіп келеді. Тіс-жақ аномалиялары тіскегі мен пародонт ауруларынан кейін зақымдану жиілігі бойынша үшінші орында. Атальп өткен жағдай, ортодонтиялық жабдықтардың шектеулі қаржыландырылуы мен едәүір қымбат болуы жағдайында, әртүрлі елдердегі ерсектерге де, балаларға да ортодонтиялық көмек көрсетуді оңтайландыру қажеттілігін туындалады. Тіс-жақ жүйесі ауытқуларының эпидемиологиясын зерттеу, халықта ортодонтиялық көмек көрсетуді оңтайландырудың маңызды мәселелерін шешуге мүмкіндік береді. Бұл мәселелер ортодонт дәрігерлерінің қажетті санын есептеуге, ортодонтиялық кабинеттер желісін ұйымдастыруға, емдеу, алдын алу ішараларын жоспарлауға әсерін тигізеді. Осы арада медициналық-әлеуметтік фактордың өсіп келе жатқан маңыздылығын, атап айтқанда, халықта ортодонтиялық көмектің қол жетімділігін атап өткен жөн.

**Мақсаты:** балалар мен ерсектердегі окклюзиялық стоматологиялық патологиялар болған кездегі ортодонтиялық көмектің өзектілік дәрежесін зерттеу, сонымен қатар ортодонтиялық күтімді уақытыны ұйымдастырудың маңыздылығы туралы мәселені атап өту.

**Іздеу стратегиясы:** әдебиеттерді іздеу Medline, PubMed, EMBASE, Web of Science, Google Scholar және e-library электронды базаларында жүргізілді (халықта ортодонтиялық көмек; окклюзияны бағалауға арналған стоматологиялық индекстер; стоматологиялық жүйе ауытқуларының эпидемиологиясын зерттеу). Іздеу тереңдігі 35 жылды құрады (1986 жылдан 2021 жылға дейін). Біздің зерттеуіміздің мақсаттарына сәйкес келетін 59 жарияланым анықталды.

**Нәтижелері мен талқылаулары:** в обзоре проанализированы результаты ключевых клинических исследований относительно реализация ортодонтической помощи в Республике Казахстан и за рубежом. шолуда Қазақстан Республикасы мен шет елдердегі ортодонтиялық көмекті іске асыруға қатысты маңызды клиникалық зерттеулердің нәтижелері талданған. Ортодонтиялық емдеу қажеттілігін бағалаудың ең тиімді құралдарына талдау жасалды. Клиникалық қолдану тұрғысынан ең ыңғайлы және қарапайым ICON индексі екендігі анықталды. Науқастардың өмір сүру сапасын ескере отырып, ортодонтиялық емдеу нәтижелеріне қойылатын критерийлер көрсетілген.

**Қорытындылар:** бұғынға таңда окклюзиялық стоматологиялық патологиялар үшін ортодонтиялық күтімді тағайындау – балалар мен ерсектер арасында жөнін өзектілікке ие. Эстетикалық әсерге қол жеткізуге мүмкіндік беретіндіктен, тірек-қымыл жүйесіне жалпы терапиялық әсер етеді және асқынулардың дамуына жол бермейді. Тиімді ортодонтиялық емдеуді жоспарлау – денсаулық сақтау жүйесі тараҧынан кешенді тәсілді және халықты алдын алу мақсаттарымен тұрақты хабардар етуді талап етеді. Бұғынға таңда Қазақстан Республикасында ортодонтиялық қызыметті оңтайландыру қажет.

**Түйінді сөздер:** халықта ортодонтиялық көмек көрсету; окклюзияны бағалауға арналған стоматологиялық индекстер; стоматологиялық жүйенің ауытқуларының эпидемиологиясын зерттеу.

### Библиографическая ссылка:

Досматова К.Р., Алтынбеков К.Д., Куракбаев К.К., Токаревич И.В., Ауезова А.М., Нурбакыт А.Н., Глушкова Н.Е. Эпидемиологические и организационные аспекты ортодонтии. Обзор литературы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (T.23). Б. 224-235. doi 10.34689/SN.2021.23.5.024

Dosmatova K.R., Altynbekov K.D., Kurakbayev K.K., Tokarevitch I.V., Auezova A.M., Nurbakyt A.N., Glushkova N.E. Organizational and epidemiological issues of orthodontics. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 224-235. doi 10.34689/SN.2021.23.5.024

Досматова К.Р., Алтынбеков К.Д., Куракбаев К.К., Токаревич И.В., Ауезова А.М., Нурбакыт А.Н., Глушкова Н.Е. Ортодонтияның ұйымдастырушылық-эпидемиологиялық мәселелері. Әдебиеттерге шолу // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(T.23). С. 224-235. doi 10.34689/SN.2021.23.5.024

### Актуальность

Зубочелюстно-лицевые аномалии являются распространенной нозологической формой в структуре стоматологических заболеваний, что способствует активному изучению эпидемиологических вопросов ортодонтии [9]. Как отмечено в некоторых исследованиях, в структуре распространенности стоматологических заболеваний у детей аномалии зубочелюстной системы занимают третье место после

кариеса и заболеваний пародонта [15]. Частота развития таких аномалий, по данным ВОЗ, составляет в среднем 50% от общего числа стоматологических болезней [40]. Количество аномалий, связанных с развитием неправильного прикуса колеблется от 32% до 96% [64, 50, 47].

Пациенты с аномалиями зубочелюстной системы страдают не только от нарушения фонетики и жевания, они также имеют психологические проблемы: в связи с

изменением внешнего облика возникают ощущение ущербности, собственной неполноценности и, как следствие этого, трудности общения вплоть до ограничений в выборе профессии [42, 33]. Большинство исследований пришли к выводу, что неправильный прикус связан с издевательствами со стороны сверстников [27, 60, 30, 39]. Известно, что возрастной диапазон пациентов ортодонтического профиля варьирует от детского контингента (различные этапы формирования молочного, смешного и постоянного прикуса) до взрослого населения [41].

В период формирования постоянной окклюзии ортодонтическая патология может сочетаться с заболеваниями ЛОР-органов, что скажется в дальнейшем на формировании физиологически неправильного прикуса и краиномандибулярной системы в целом [12]. Когда зубы находятся в неправильном положении, либо отсутствуют — это является негативным фактором, влияющим на мышцы и суставы головы и шеи [55, 48, 44, 45].

В Казахстане, по данным Алдашевой М.А. (1992), различные челюстно-лицевые аномалии у детей до 15 лет составляли 36,8%, из них слабовыраженные – 17,3%, умеренные или тяжелые – у 19,4%. Число лиц молодого возраста с аномалиями зубочелюстной системы было 31,3% от общего числа стоматологических больных [14]. Анализ, проведенный в 2012 году, показал, что зубочелюстные аномалии в возрасте до 15 лет встречаются уже у 69 процентов обследованных детей [25].

Исследования последних лет выявили, что среди стоматологических заболеваний детского возраста аномалии развития зубочелюстной системы продолжают занимать ведущее место [41]. Причем, 30% из них, как считается предопределенны наследственными факторами, а 70% - обусловлены отсутствием массовой профилактики и своевременной диагностики зубочелюстных аномалий [37]. Данные по мегаполису, городу - Алматы, показывают, что в структуре зубочелюстных аномалий преобладают сочетанные аномалии (65,23%). Аномалии зубных рядов выявлены у 22,72%, аномалии окклюзии – у 65,4%, аномалии отдельных зубов – у 11,9% [5].

Таким образом, значимым для лечения данной формы стоматологических заболеваний является профессиональное взаимодействие ведущего специалиста - ортодонта с коллегами не только стоматологического профиля, но и привлечение к решению проблем, при необходимости, врачей-клиницистов других специальностей [9].

**Цель:** изучить степень актуальности ортодонтической помощи при окклюзионных стоматологических патологиях у детей и взрослых, а также осветить вопрос важности своевременной организации ортодонтического ухода по данным литературы.

**Стратегия поиска.** Поиск литературы был осуществлен в электронных базах MEDLINE, PubMed, EMBASE, Web of Science, Google Scholar и e-library, по ключевым словам (ортодонтическая помощь населению; стоматологические индексы для оценки окклюзии; изучение эпидемиологии аномалий

зубочелюстной системы). Глубина поиска составила 35 лет (с 1986 по 2021 годы). Релевантные работы, отражающие характеристики проблемы были приняты для описания в обзоре.

Источники отбирались в соответствии с базовым контекстом исследования на английском и русском языках. Преимущество отдавалось публикациям в рецензируемых изданиях. На первом этапе был отобран общий массив статей, из которого были отфильтрованы наиболее подходящие, по ключевым словам, и контексту. Выявлено 59 публикаций, соответствующих целям нашего исследования.

Нами не были строго заданы критерии включения материалов в литературный обзор, кроме использования материалов по контексту и по экспертному анализу исследователя. Предпочтение отдавалось статьям высокого методологического качества.

#### Результаты поиска и их обсуждение Оценка индексов потребности при ортодонтической помощи

Большинство исследователей сходятся во мнении, что при адекватной организации ортодонтической помощи и при применении объективных индексов, можно значительно снизить число пациентов, нуждающихся в данном виде лечения. Для решения этого вопроса с середины прошлого века много внимания уделяется разработке объективных стоматологических индексов для оценки окклюзии. Наибольшую распространность при оценке нуждаемости в ортодонтическом лечении получил индекс DAI (от англ. Dental Aesthetic index, рус. - Стоматологический Эстетический Индекс), рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для оценки нуждаемости в ортодонтическом лечении [58], а также IOTN (от англ. Index of Orthodontic Treatment Need, рус. - Индекс Нуждаемости в Ортодонтическом Лечении). Dental Aesthetic Index (DAI) разработан в 1986 году Cons и соавторами [40] и был рекомендован ВОЗ для клинического применения в 1989 году [59, 56, 20, 26]. Оценка по данному индексу комбинирует оценку как клинических, так и эстетических проявлений аномалий окклюзии, оценивая также и социальную приемлемость конкретной нозологической формы аномалии [20]. Важной особенностью данных индексов является их адаптивность к финансовым возможностям конкретных регионов, в которых они применяются [1].

Для классификации окклюзии и одновременно сведения к минимуму субъективности, связанной с диагностикой, направлением и оценкой сложности неправильного прикуса, был сделан обзор четырех часто используемых американских и европейских индексов потребности в ортодонтическом лечении [35, 34]. Также рассмотрены их модификации, преимущества и ограничения. К индексам IOTN и DAI, добавили индекс HLD (от англ. Handicapping Labio-Lingual Deviation index, рус. – индекс лабиолингвального отклонения с ограниченными возможностями) [1, 4]. Затем в 2000 году был разработан ICON (от англ. Index of Complexity, Outcome and Need, рус. - Индекс сложности, Индекс Сложности, Результата и

Необходимости Ортодонтического Лечения), который состоит из пяти компонентов [20, 23]. Во-первых, идет оценка эстетики прикуса пациента по шкале IOTN. Вторым компонентом является определение скученности, либо диастем и трем. Результат исследования сравнивают с табличными показателями. Третий компонент — выявление перекрестного прикуса, затем определяется наличие открытого или глубокого прикуса (четвертый компонент). Последним, пятым компонентом — является оценка фиссурно-буторковых соотношений в боковой группе зубов. Степень контакта зубов оценивают следующим образом - множественные фиссурно-буторковые контакты - ноль баллов; 1 балл - любое соотношение, за исключением прямого контакта; 2 балла - при выраженному прямом бугорковом контакте. Выявленный балл умножают на 3 [20].

IOTN состоит из двух отдельных компонентов: эстетического AC (от англ. Aesthetic Component, рус. - эстетический компонент) и компонента здоровья зубов DHC (от англ. Dental Health Component, рус. - компонент здоровья зубов), при этом окклюзия более приоритетной и с эстетической позиций и с точки зрения последствий для здоровья зубов [63].

Помимо этого, индексы можно использовать для оценки потребности и необходимости в ортодонтическом лечении, определения приоритетности для тех пациентов, которые направлены на ортодонтию, особенно, в тех случаях где есть ограниченные ресурсы для ортодонтии среди прочих услуг общественного здравоохранения и охраны здоровья пациентов.

В ряде исследований отмечено, что, степень нуждаемости в ортодонтическом лечении при использовании индекса IOTN увеличивается с возрастом в значительной степени ( $r_s=0,13$ ;  $p=0,0006$ ), в отличие от данных, по степени нуждаемости согласно индекса DAI ( $r_s=0,08$ ;  $p=0,031$ ). Это обстоятельство позволяет сделать вывод о том, что индекс IOTN более чувствителен к изменению степени нуждаемости в лечении в период активного роста детей и также при оценке нуждаемости в лечении у детей школьного возраста [1].

В настоящее время накоплены данные ряда исследователей о том, что степень и вариативность потребности в ортодонтии зависит от этнической принадлежности населения [51]. Известно, что дети индийской и китайской национальностей имели более высокую клиническую потребность в лечении. Эти результаты отражены в исследовании Mandall et al [52], где также сообщается, о том, что этническая принадлежность не влияла на самооценку эстетических проблем и что азиатские подростки больше нуждались в ортодонтическом лечении, чем их европейские сверстники [28].

Стоит отметить, что на практике не всегда используются индексы потребности, например, в более чем трети случаев, при оказании ортодонтической помощи, индексы были не зарегистрированы, что подчеркивает необходимость улучшения системы мониторинга результатов. Кроме того, SES (от англ. socioeconomics status, рус. - социально-экономический статус) градиенты указывают на неравенство в

ортодонтических результатах, поскольку дети из неблагополучных сообществ имеют худшие результаты, по сравнению с более обеспеченными сверстниками [57].

Известно, что в оценках, сделанных эпидемиологами и ортодонтами, имеются значительные различия, в частности об уровнях потребности в ортодонтическом лечении. Результаты двух независимых исследований потребности в ортодонтическом лечении в Соединенном Королевстве Великобритании с использованием Индекса потребности в ортодонтическом лечении показывают, что примерно треть детей в возрасте 11–12 лет объективно нуждалась в ортодонтическом лечении [36]. Оба исследования проводилось в сравнительном аспекте, с распределением пациентов по группам, нуждающимся в различном лечении, касающихся наиболее серьезных окклюзионных особенностей [37].

Результаты систематического обзора показали наличие потребности в ортодонтическом лечении у подростков в возрасте 10-19 лет в 54,2% исследований. Самый высокий уровень неудовлетворенных стоматологических потребностей был обнаружен в Юго-Восточной Азии. И, напротив, хорошая удовлетворенность стоматологических потребностей отмечалась в Европе. Также в странах Северной Америки, Южной Америки и Европы распространенность стоматологических потребностей была выше, чем в других регионах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Распространенность неудовлетворенных стоматологических потребностей была выше в Юго-Восточной Азии и Африке в сравнении с другими регионами ВОЗ [43].

В Казахстане анализ необходимости в ортодонтическом лечении у детей проводился по данным индекса DAI. Было выяснено, что в структуре зубочелюстных аномалий преобладали аномалии положения отдельных зубов (39%) и аномалии прикуса (28%). Показатели дентального эстетического индекса свидетельствовали о том, что у 76% детей отсутствовали или имелись незначительные нарушения прикуса, не требующие ортодонтического лечения. Каждый 12-й, школьник (8%) имел тяжелые нарушения прикуса; очень тяжелые нарушения, где требовалось комплексное лечение встречались реже в 4% [6].

Таким образом, в результате анализа методик и результатов проведенных исследований, можно сделать следующее заключение. Наиболее комфортным и простым, с точки зрения клинического применения, является индекс ICON. Индекс IOTN не исключает возможность субъективной оценки состояния пациента, что, с одной стороны, дает представление об уровне просвещения и мотивации среди исследуемого контингента, но, с другой, искажает конечный результат эксперимента. Индексная оценка с помощью DAI не дает представление о ряде патологий прикуса. Следовательно, ICON является наиболее универсальным и результативным инструментом при оценке состояния прикуса как в клиническом аспекте, так и при эпидемиологическом обследовании [20, 16].

### Потребность в ортодонтическом лечении у взрослых и детей

Анализ данных по возрастным аспектам оказания ортодонтической помощи показывает, что из общего числа выявленных заболеваний 54,08% составили дети и подростки с аномалиями прикуса. Аномалия прикуса у детей младшего школьного возраста встречается в 46,38%. По мере роста и развития детей частота аномалии прикуса уменьшается, и в период постоянного прикуса составляет 37,69%, что по мнению ряда авторов связано с развитием компенсаторных механизмов челюстно-лицевой системы. Показано, что дистальная окклюзия встречается у 24,76% обследуемых детей, у 20,10% – глубокий прикус, у 4,05% – открытый прикус, реже всего встречается мезиальная окклюзия – у 2,58% и перекрестный прикус

– 2,55%. При изучении частоты зубочелюстных аномалий среди детей и подростков установлено, что самые низкие показатели частоты аномалий отдельных зубов наблюдаются у детей в период раннего возраста, при этом меняется не только количество аномалий, но и их виды [22].

Известно, что раннее удаление зубов у детей вызывает деформацию зубных рядов, задержку прорезывания постоянных зубов. По этой причине уже в 6-летнем возрасте более 22% детей нуждаются в помощи стоматолога-ортодонта [3]. Причины обращения к стоматологу часто носят эстетико-функциональный характер (рисунок 1), что требует дифференцированного подхода к выбору методов не только диагностики, но и лечения.

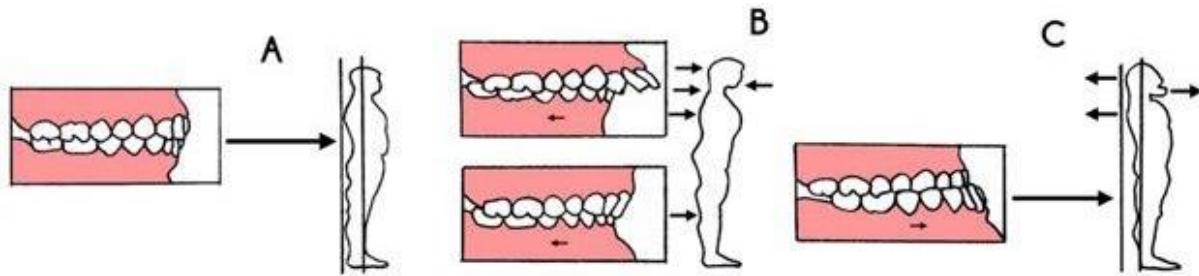


**Рисунок 1. Эстетико-функциональное состояние пациента при неправильно сформированном прикусе:  
А – обратное резцовое перекрытие; В – изменение внешнего облика; С – вогнутый профиль лица.**

(Figure 1. Aesthetic and functional state of the patient with an incorrectly formed bite:  
A - reverse incisor overjet; B - change in appearance; C - concave profile of the face).

Подтверждено, что с возрастом без ортодонтической коррекции и профилактики аномалии прикуса усугубляются. В то же время, ортодонтическое лечение наиболее эффективно в смешном прикусе, а профилактику рекомендуется начинать с дошкольного возраста (в период временного прикуса). Необходимой частью профилактики является просветительская работа среди детей, родителей и педагогов. Отмечена эффективность ортодонтического лечения и

профилактики на фоне общего оздоровления детей и комплексного подхода ко всем патологиям ввиду связи зубочелюстного аппарата с другими системами органов [7, 38]. Поскольку аномалии прикуса оказывают влияние на весь опорно-двигательный аппарат, на позвоночный столб, что приведет к его компенсаторным изменениям относительно положения и функционирования (рисунок 2) [55, 5].



**Рисунок 2. Осанка при различных видах прикуса: А – осанка при нейтральном (нормальном) прикусе;  
В – осанка при дистальном прикусе; С – осанка при мезиальном прикусе.**

(Figure 2. Posture for different types of bite: A - posture with a neutral (normal) bite;  
B - posture with a distal bite; C - posture with a mesial bite).

Есть данные о потребности взрослого населения в европейских странах, в которых выявлено, что в ортодонтическом лечении нуждается свыше 20% пациентов. Были обнаружены значительные различия в

восприятии пациента по полу, поскольку женщины испытывали большую потребность (23,9%), чем мужчины (14,4%). Значительные различия были обнаружены между средним / высоким (15%) и низким

(9%) социальным классом [36], а также между средним / высшим (14%) и начальным (3,3%) образованием [32].

Таким образом, обзор проведенных исследований показывает, что потребность в ортодонтическом лечении чаще оценивалась среди детей, значительно меньше исследований с использованием международно-признанных показателей среди взрослого или молодого взрослого населения разных стран.

#### **Влияние ортодонтической помощи на качество жизни пациентов**

Социально-демографические, психологические и экономические характеристики населения, как потребителя ортодонтических услуг, оказывают значительное влияние на организацию, объем и финансирование ортодонтической помощи. Это диктует необходимость выявления таких характеристик, как возраст, уровень образования и доходов социальных групп населения [65, 61, 29]. Между оценкой состояния здоровья пациентов и уровнем культуры и образования личности существует прямая зависимость, что оказывает непосредственное влияние на осознание необходимости проведения профилактических мероприятий и прохождения курса лечения. Место проживания пациентов оказывает определенное влияние на их информированность, в том числе и об ортодонтической помощи населению. Причина обращения пациентов к стоматологу может рассказать о внимательности родителей к здоровью их детей, компетентности коллег других специальностей. Основная цель ортодонтического лечения — это восстановление стоматологического здоровья и функции зубочелюстной системы, затем эстетики [17].

Установлено, что чем серьезнее степень зубочелюстных аномалий, тем более значима ортодонтическая помощь и тем большее влияние она оказывает на качество жизни и здоровья [62, 49, 46]. В то же самое время любая, даже, казалось бы, незначительная аномалия положения зубов может привести к понижению самооценки молодого человека, сформировать у него негативное отношение к самому себе и ухудшить качество его жизни [31, 53]. В этом свете оказание ортодонтической стоматологической помощи приобретает особое значение, так как это не только коррекция недостатков зубочелюстной системы, но и многом создание психологического комфорта для дальнейшего существования индивидуума [11].

Как показано в ряде исследований, врачи-ортодонты, тем не менее не всегда уделяют внимание сбору анамнеза, осмотру пациентов, проведению клинических проб и использованию специальных дополнительных методов обследования пациентов, таких как цефалометрия и функциональная диагностика [10].

Таким образом, существует четыре интегральных критерия, которые считаются основополагающими для оценки результатов ортодонтического лечения: 1) эстетика; 2) функциональность (аппаратуры и результатов ортодонтического лечения); 3) эффективность лечения (оптимальность сроков); 4) результативность (полнота терапевтического эффекта, наличие осложнений, побочного действия, осложнений)

[16]. Эти критерии обобщают все требования, предъявляемые к результатам ортодонтического лечения. Экспертиза качества ортодонтического лечения, проведенная с их помощью, является наиболее полной, с учетом реальных возможностей использования существующих методов и технологий диагностики и лечения.

#### **Организация ортодонтической помощи**

В настоящее время, в мире существуют различные модели организации ортодонтической помощи. Как правило они включают цепочку взаимосвязанных технологических процессов (диагностических, лечебных, профилактических и реабилитационных), составляющих стандарт лечебно-диагностических и профилактических процедур для больных, нуждающихся в ортодонтической помощи. В основе модели находится потребность (спрос) населения в ортодонтической помощи (виды и объемы услуг), организационная структура, ресурсы и технологии для ортодонтической помощи, система целевых показателей и их индикаторов, характеризующих качество и доступность медицинской помощи [18].

В статье ряда российских авторов указывается, что в стоматологии фактическая нормативная правовая поддержка не занимается такими проблемами как организации ортодонтического ухода за детским населением и контроля качества ортодонтического лечения. Предполагается, что в условиях обновленного законодательства в области здравоохранения будут предприняты дополнительные усилия по повышению качества и доступности ортодонтической помощи. Затем в сфере нормативно-правовой поддержки дополнительно будут разработаны процедуры организации ортодонтического обслуживания населения [18, 24].

Подготовка кадров по специальности «Ортодонтия» реализуется на всех уровнях профессионального образования: высшего профессионального образования по специальности «Стоматология», послевузовского профессионального образования - ординатуре специальности «Ортодонтия» и дополнительного профессионального образования. Повышение квалификации проводится не реже одного раза в 5 лет в течение всей трудовой деятельности специалиста [21]. Ряд авторов предлагают модель качества ортодонтической помощи населению, включающую следующие элементы: потребность населения в ортодонтической помощи, миссия ортодонтической службы, регламент ортодонтической помощи, табель оснащения, штатное расписание, стандарты оценки эффективности и аудита эффективности помощи населению. Есть данные, где на примере типовой стоматологической поликлиники показаны резервы совершенствования качества и доступности ортодонтических услуг населению в деятельности медицинской организации [19].

В исследованиях, затрагивающие вопросы организации ортодонтической помощи детям и подросткам подчеркивается необходимость интерсептивного воздействия для предотвращения инициализации зубочелюстных аномалий и деформаций. В настоящее время студенты -

стоматологи недостаточно ориентируются в вопросах организации, составлении и проведении интерсептивных мероприятий при выявлении ортодонтических аномалий у детского населения. Отмечается, что в ортодонтии уже пора перейти от непосредственного устранения зубочелюстной аномалии к медицинской стратегии, которая подразумевала бы приоритет интерсептивной и профилактической помощи и раннее выявление индикаторов риска основных ортодонтических заболеваний. Все это должно быть обеспечено новыми парадигмами обучения стоматологов на до- и постдипломном уровнях обучения [8].

Ряд исследователей акцентируют внимание на лечении пациентов с ятрогенными проблемами. Такое лечение требует хорошей ортодонтической подготовки, персонализированного информированного согласия пациента. Как считают авторы, что это вероятно, единственный способ снизить вероятность возникновения ортодонтической ятрогении [2].

Следует также расширить санитарно-просветительную работу среди населения и в средствах массовой информации (радио, телевидение, печать) по пропаганде здорового образа жизни, своевременному выявлению и лечению аномалий зубочелюстной системы, целесообразности профилактического протезирования [4].

В Казахстане, плановая стоматологическая помощь в системе ОСМС оказывается детям до 18 лет и беременным женщинам. В условиях стоматологической поликлиники специалисты обеспечивают профилактику, диагностику и лечение стоматологических заболеваний в соответствии с клиническими протоколами. При выявлении осложнений осуществляют разбор и анализ причин выявленных осложнений; организацию и проведение диспансерного наблюдения за пациентами; экспертизу временной нетрудоспособности пациентов со стоматологическими заболеваниями. [13] Эффективным методом организации медицинской помощи при зубочелюстных аномалиях и дефектов у детей считается организация ранней диагностики (6-7 лет), медицинские и воспитательные воздействия на ребенка и организация системы диспансерного наблюдения за данной группой пациентов.

В настоящее время, исключение из стоматологической помощи детям и подросткам ортодонтический мероприятий, перевод в разряд платных медицинских услуг привело в республике к резкому сокращению врачей-ортодонтов, работающих в детских стоматологических учреждениях. Профилактическая работа среди детского коллектива по предупреждению зубочелюстных аномалий не проводится.

Как отмечают казахстанские исследователи, в ближайшее время не стоит ожидать значительного увеличения объема финансирования здравоохранения, поэтому следует изменить приоритеты и уделить внимание профилактике стоматологических заболеваний, требующих гораздо меньших (более чем в 50 раз) затрат, чем при лечении. Здесь необходимо сосредоточить внимание на рекомендациях по реорганизации работы школьных стоматологических

кабинетов, включить в систему врача-ортодонта, который сможет вовремя определить аномалии прикуса и оказать помочь [23]. Путями оптимизации ортодонтической службы также являются: снабжение врачей-ортодонтов полным набором ортодонтического инструментария; улучшение материально-технической базы; профессиональная подготовка кадров; улучшение санитарно-гигиенических условий; полное внедрение электронного документооборота, единая информационная база данных о распространенности зубочелюстных аномалий [7].

В связи с этим, представляется необходимым более широкое применение диагностических технологий, в частности использование телерентгенограмм головы в различных проекциях. Разработка рекомендаций и алгоритма такой диагностики будет полезна для выявления зубочелюстных аномалий прикуса с учетом средних параметрических данных (в том числе и этнически обусловленных) для костей лицевого скелета. Повсеместное использование данных методов позволит врачам-ортодонтам владеть одновременно тремя одинаково важными источниками диагностической информации: от пациента, телерентгенограммы головы и модели в артикуляторе.

### **Заключение**

Таким образом, изучив эпидемиологические и организационные аспекты ортодонтической помощи по данным литературных источников, доступных для анализа, мы выявили высокую степень актуальности раннего назначения ортодонтического ухода при окклюзионных стоматологических патологиях у детей и взрослых.

Систематический обзор опубликованных исследований в ортодонтии позволяет утверждать, что планирование эффективного ортодонтического лечения в системе здравоохранения требует комплексного подхода и необходимой информации об ортодонтических потребностях населения. Помимо экономической составляющей немаловажным является внедрение актуальных образовательных программ по всем направлениям подготовки компетентных кадров для качественного развития, планирования и управления стоматологической помощью.

### **Благодарность**

Кафедре «Эпидемиологии, доказательной медицины и биостатистики», Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», г.Алматы, за существенный вклад в продвижение научной работы.

### **Конфликт интересов**

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

### **Литература:**

1. Багненко Н.М. и др. Определение первоочередной нуждаемости в ортодонтическом лечении детей школьного возраста в ленинградской области // Стоматология. 2016. № 2 (95). С. 48–53.
2. Вахней С.Н. Ошибки и осложнения в ортодонтии. Часть II // Ортодонтия. 2015. № 55 (4). С. 33–37.
3. Восканян А.Р., Алексеенко С.Н., Аюпов Ф.С. Проблемы и перспективы оказания помощи детям с

- зубочелюстными аномалиями // Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2016. № 11 (16). С. 452–456.
4. Гонтарев С.Н., Саламатина О.А. Распространенность зубочелюстных аномалий и дефектов зубных рядов у детей и подростков Белгородского региона. Оценка состояния ортодонтической помощи населению // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2011. № 105 (10). С. 212–217.
  5. Ермуханова Г.Т. и др. Особенности клинического течения пародонтитов у детей и подростков с зубочелюстными аномалиями // Медицина. 2017. № 186 (12). С. 62–65.
  6. Жармагамбетова А.Г., Тулеутаева С.Т. Определение нуждаемости в ортодонтическом лечении у 12-летних детей // Медицина и экология. 2018. № 4 (89). С. 69–72.
  7. Жумабеков А.И., Калбаев А.А. Совершенствование и пути оптимизации организации ортодонтического звена стоматологической службы // Современная медицина: актуальные вопросы. 2016. № 46 (2-3). С. 78–83.
  8. Ипполитов Ю.А. и др. Принципы интерсептивной терапии в ортодонтии // Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 8. С. 204–205.
  9. Колесник К.А. и др. Нуждаемость детей регионов Крыма с разным уровнем медико- социальных условий в ортодонтическом лечении // Стоматология. 2018. № 4 (97). С. 55–57.
  10. Лапина А.К. и др. К вопросу о заполнении врачами ортодонтами медицинских карт при диагностике зубочелюстных аномалий и деформаций // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. № 2 (25). С. 279–288.
  11. Митин Н.Е., Тихонов В.Э., Гришин М.И. Влияние стоматологического ортодонтического лечения на самооценку и качество жизни стоматологических пациентов // Медико-Фармацевтический Журнал «Пульс». 2015. № 4 (17). С. 349–353.
  12. Нигматов Р.Н., Нигматова И.М., Нодирхонова М.О. Влияние заболеваний опорно-двигательного аппарата на зубочелюстную систему детей в периоде сменившегося прикуса (обзорная статья) // Вестник КазНМУ. 2021. № 1. С. 1–6.
  13. Нигай Г.А. Совершенствование ортодонтической помощи детям и подросткам г. Алматы с зубочелюстными аномалиями в современных условиях: дис. к-та мед. Наук. 2010. 130 с.
  14. Рузудинов С.Р., Лобанов Ю.С., Седунов А.А. Этиология и клиника дефектов в зубных рядах - Параграф - WWW [Electronic resource]. URL: [https://online.zakon.kz/Document/?doc\\_id=31038079#pos=6;108](https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31038079#pos=6;108) (accessed: 20.05.2021).
  15. Свириденкова Е.С., Бойкова Е.И. Распространенность зубочелюстных аномалий и патологии мягких тканей у детей младшего школьного возраста // Евразийский союз ученых. 2015. № 20 (11). С. 110–113.
  16. Спицьна О.Б., Трезубов В.Н., Трезубов В.В. Система экспертной оценки качества ортодонтического лечения пациентов с зубочелюстными аномалиями // Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И. П. Павлова. 2015. № 2 (22). С. 41–43.
  17. Чабан А.В., Вдовенко Е.С., Шевченко О.Л. Социологическое исследование мнения населения Дальнего Востока о возможностях и необходимости ортодонтического лечения // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. № 3. С. 76–78.
  18. Чабан А.В., Капитоненко Н.А. Организация ортодонтической помощи населению на уровне субъекта федерации (на примере Хабаровского края) // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. № 2. С. 57–60.
  19. Чабан А.В., Щепин В.О., Кораблев В.Н. Организация контроля качества ортодонтической помощи населению // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015. № 2 (23). С. 22–26.
  20. Черноморенко Н.С. Сравнение применения индексной оценки аномалий прикуса: анализ и оценка ранее проведенных исследований // Современная наука актуальные проблемы теории и практики. Серия естественные и технические науки. 2019. С. 200–205.
  21. Чуйкин С.В. и др. Организация ортодонтической помощи населению. Уфа: ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2014. 82 с.
  22. Шамсидинов А.Т. и др. Распространенность и структура зубочелюстной патологии у детей и подростков г. Душанбе и необходимость в их коррекции // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2015. № 4. С. 49–52.
  23. Шарипова С.К., Кыдрабиеева К.С. Организация ортодонтической помощи детскому населению // Вестник КазНМУ. 2013. № 2 (4). С. 204–205.
  24. Щепин В.О. и др. Нормативное правовое обеспечение ортодонтической помощи населению на уровне субъекта федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015. № 2 (23). С. 3–5.
  25. 85 процентов казахстанских детей страдают карIESом - КН [Electronic resource]. URL: <https://kstnews.kz/news/education/item-504> (Дата обращения: 20.05.2021).
  26. Agarwal A. An Overview of Orthodontic Indices // World J. Dent. 2012. № 1 (3). P. 77–86.
  27. Al-Bitar Z.B. et al. Bullying among Jordanian schoolchildren, its effects on school performance, and the contribution of general physical and dentofacial features // Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. American Association of Orthodontists, 2013. № 6 (144). P. 872–878.
  28. Alkhateeb M.N. et al. Ethnic variations in orthodontic treatment need in London schoolchildren // BMC Oral Health. 2005. № 1 (5). P. 8.
  29. Alrashed M., Alquerban A. The relationship between malocclusion and oral health-related quality of life among adolescents: a systematic literature review and meta-analysis // Eur. J. Orthod. 2021. № 2 (43). P. 173–183.
  30. Badran S.A. The effect of malocclusion and self-perceived aesthetics on the self-esteem of a sample of Jordanian adolescents // Eur. J. Orthod. 2010. № 6 (32). P. 638–644.
  31. Banu A. et al. Dental health between self-perception, clinical evaluation and body image

- dissatisfaction – a cross-sectional study in mixed dentition pre-pubertal children // BMC Oral Health. 2018. № 1 (18). P. 74.
32. Bellot-Arcis C. et al. Orthodontic treatment need in a Spanish young adult population // Med. Oral Patol. Oral y Cir. Bucal. 2012. № 4 (17). P. 638–643.
  33. Benson P.E., Javidi H., Dibiase A.T. What is the value of orthodontic treatment? // Br. Dent. J. 2015. № 3 (218). P. 185–190.
  34. Borzabadi-Farahani A. A review of the evidence supporting the aesthetic orthodontic treatment need indices // Prog. Orthod. Elsevier Srl. 2012. № 3 (13). P. 304–313.
  35. Borzabadi-Farahani A. An Overview of Selected Orthodontic Treatment Need Indices // Princ. Contemp. Orthod. 2011. № 2 (12). P. 132–142.
  36. Brook P.H., Shaw W.C. The development of an index of orthodontic treatment priority // Eur. J. Orthod. 1989. № 3 (11). P. 309–320.
  37. Burden D.J., Holmes A. The need for orthodontic treatment in the child population of the United Kingdom // Eur. J. Orthod. 1994. № 5 (16). P. 395–399.
  38. Chen M. et al. Impact of malocclusion on oral health-related quality of life in young adults // Angle Orthod. 2015. № 6 (85). P. 986–991.
  39. Chikaodi O. et al. Bullying, its effects on attitude towards class attendance and the contribution of physical and dentofacial features among adolescents in Northern Nigeria // Int. J. Adolesc. Med. Health. 2019. № 2 (31). P. 3–10.
  40. Cons N. C., Jenny J K.F.J. DAI—the dental aesthetic index (Book, 1986) [WorldCat.org] [Electronic resource].
  41. Dimberg L. et al. Prevalence and change of malocclusions from primary to early permanent dentition: A longitudinal study // Angle Orthod. 2015. № 5 (85). P. 728–734.
  42. Dimberg L., Arnrup K., Bondemark L. The impact of malocclusion on the quality of life among children and adolescents: A systematic review of quantitative studies // Eur. J. Orthod. 2015. № 3 (37). P. 238–247.
  43. Ghafari M. et al. The global prevalence of dental healthcare needs and unmet dental needs among adolescents: a systematic review and meta-analysis // Epidemiol Heal. 2019. № 41. P. 1–13.
  44. Giannakopoulos N.N. et al. Neuromuscular Interaction of Jaw and Neck Muscles During Jaw Clenching // J. Orofac. Pain. 2013. № 1 (27). P. 61–71.
  45. Giannakopoulos N.N., Schindler H.J., Hellmann D. Co-contraction behaviour of masticatory and neck muscles during tooth grinding // J. Oral Rehabil. 2018. № 7 (45). P. 504–511.
  46. Kallunki J. et al. Oral health-related quality of life among children with excessive overjet or unilateral posterior crossbite with functional shift compared to children with no or mild orthodontic treatment need // Eur. J. Orthod. 2019. № 2 (41). P. 111–116.
  47. Kasparaviciene K. et al. The prevalence of malocclusion and oral habits among 5-7-year-old children // Med. Sci. Monit. 2014. (20). P. 2036–2042.
  48. Klostermann I. et al. Relationship between back posture and early orthodontic treatment in children // Head Face Med. Head & Face Medicine, 2021. № 1 (17). P. 1–8.
  49. Kragt L. et al. The impact of malocclusions on oral health-related quality of life in children—a systematic review and meta-analysis // Clin. Oral Investig. Clinical Oral Investigations. 2016. № 8 (20). P. 1881–1894.
  50. Krooks L. [et al.]. Prevalence of malocclusion traits and orthodontic treatment in a Finnish adult population // Acta Odontol. Scand. 2016. № 5 (74). P. 362–367.
  51. Lochib S. et al. Occlusal characteristics and prevalence of associated dental anomalies in the primary dentition // J. Epidemiol. Glob. Health. Ministry of Health, Saudi Arabia, 2015. № 2 (5). P. 151–157.
  52. Mandall N. A. et al. Perceived aesthetic impact of malocclusion and oral self-perceptions in 14-15-year-old Asian and Caucasian children in Greater Manchester // European Journal of Orthodontics. 2000. № 2 (22). C. 175–183.
  53. Martins-Júnior P.A., Marques L.S., Ramos-Jorge M.L. Malocclusion: Social, functional and emotional influence on children // J. Clin. Pediatr. Dent. 2012. № 1 (37). P. 103–108.
  54. Meeran N.A. Iatrogenic possibilities of orthodontic treatment and modalities of prevention // J Orthod Sci. 2013. № 2 (3). P. 73–86.
  55. Parrini S. et al. Postural changes in orthodontic patients treated with clear aligners: A rasterstereographic study // J. Electromyogr. Kinesiol. 2018. № 38. P. 44–48.
  56. Piassi E. et al. The impact of mixed dentition malocclusion on the oral health-related quality of life for children and their families: A case-control study // J. Clin. Pediatr. Dent. 2019. № 3 (43). P. 211–217.
  57. Price J. et al. Socioeconomic disparities in orthodontic treatment outcomes and expenditure on orthodontics in England's state-funded National Health Service: A retrospective observational study // BMC Oral Health. BMC Oral Health, 2017. № 1 (17). P. 1–9.
  58. Sá-Pinto A.C. et al. Association between malocclusion and dental caries in adolescents: a systematic review and meta-analysis // Eur. Arch. Paediatr. Dent. Springer Berlin Heidelberg, 2018. № 2 (19). P. 73–82.
  59. Sardenberg F. et al. Malocclusion and oral health-related quality of life in Brazilian school children: A population-based study // Angle Orthod. 2013. № 1 (83). P. 83–89.
  60. Seehra J. et al. Bullying in orthodontic patients and its relationship to malocclusion, self-esteem and oral health-related quality of life // J. Orthod. 2011. № 4 (38). P. 247–256.
  61. Singh A., Peres M.A., Watt R.G. The Relationship between Income and Oral Health: A Critical Review // J. Dent. Res. 2019. № 8 (98). P. 853–860.
  62. Taghavi Bayat J. et al. Daily life impact of malocclusion in Swedish adolescents: A grounded theory study // Acta Odontol. Scand. 2013. № 3–4 (71). P. 792–798.
  63. Tolossa M., Singel A.T., Merga H. Epidemiology of orthodontic treatment need in southwestern Ethiopian children: A cross sectional study using the index of orthodontic treatment need // BMC Oral Health. BMC Oral Health, 2020. № 1 (20). P. 1–6.
  64. Tristão S.K.P.C. et al. Is there a relationship between malocclusion and bullying? A systematic review // Prog. Orthod. Progress in Orthodontics, 2020. № 21 (1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7459069/> (дата обращения: 19.05.2021).

65. Vedovello S.A.S. et al. Association between malocclusion and the contextual factors of quality of life and socioeconomic status // Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. 2016. № 1 (150). P. 58–63.

### References [1-25]:

1. Bagnenko N.M. et al. Opredelenie pervoocherednoi nuzhdaemosti v ortodonticheskem lechenii detei shkol'nogo vozrasta v leningradskoi oblasti [Determination of the priority need for orthodontic treatment of schoolchildren in the Leningrad region]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2016. № 2 (95). pp. 48–53. [in Russian]
2. Vahnej S.N. Oshibki i oslozhneniya v ortodontii. Chast' II [Errors and complications in orthodontics]. *Ortodontiya* [Orthodontics]. 2015. № 55 (4). pp. 33–37. [in Russian]
3. Voskanjan A.R., Alekseenko S.N. Problemy i perspektivy okazaniya pomoshchi detyam s zubochelyustnymi anomaliyami [Problems and prospects of helping children with dentoalveolar anomalies]. *Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2016. № 11(16). pp. 452–456. [in Russian]
4. Gontarev S.N., Salamatina O.A. Rasprostranennost' zubochelyustnykh anomalii i defektov Zubnykh ryadov u detei i podrostkov Belgorodskogo regiona. Otsenka sostoyaniya ortodonticheskoi pomoshchi naseleniyu [Prevalence of dentoalveolar anomalies and dentition defects in children and adolescents in the Belgorod region. Assessment of the state of orthodontic care for the population]. *Nauchnye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya.* [Scientific statements. Medicine series. Pharmacy]. 2011. № 105 (10). pp. 212–217. [in Russian]
5. Ermuhanova G. T. et al. Osobennosti klinicheskogo techeniya parodontitov u detei i podrostkov s zubochelyustnymi anomaliyami [Features of the clinical course of periodontitis in children and adolescents with dentoalveolar anomalies]. *Meditsina* [Medicine]. 2017. № 186 (12). pp. 62–65. [in Russian]
6. Zharmagambetova A.G., Tuleutaeva S.T. Opredelenie nuzhdaemosti v ortodonticheskem lechenii u 12-letnikh detei [Determination of the need for orthodontic treatment in 12-year-old children]. *Meditsina i ekologiya* [Medicine and Ecology]. 2018. (4). pp. 69–72. [in Russian]
7. Zhumabekov A.I., Kalbaev A.A. Sovershenstvovanie i puti optimizatsii organizatsii ortodonticheskogo zvena stomatologicheskoi sluzhby [Improvement and ways of optimizing the organization of the orthodontic unit of the dental service]. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy* [Modern medicine: topical issues]. 2016. № 46 (2–3). pp. 78–83. [in Russian]
8. Ippolitov Ju.A. et al. Printsipy interseptivnoi terapii v ortodontii [Principles of interceptive therapy in orthodontics]. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya.* [International Journal of Experimental Education]. 2015. № 8. pp. 204–205. [in Russian]
9. Kolesnik K.A. et al. Nuzhdaemost' detei regionov Kryma s raznym urovnem mediko- sotsial'nykh usloviy v ortodonticheskem lechenii. [The need for orthodontic treatment in children of the Crimean regions with different levels of medical and social conditions]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2018. № 4 (97). pp. 55–57. [in Russian]
10. Lapina A.K. et al. K voprosu o zapolnenii vrachami ortodontami meditsinskikh kart pri diagnostike zubochelyustnykh anomalii i deformatsii [On the issue of filling out medical records by orthodontists in the diagnosis of dentoalveolar anomalies and deformities]. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [Russian medico-biological bulletin named after academician I.P. Pavlova]. 2017. № 2 (25). pp. 279–288. [in Russian]
11. Mitin N.E., Tihonov V.Je., Grishin M.I. Vliyanie stomatologicheskogo ortodonticheskogo lecheniya na samootsenku i kachestvo zhizni stomatologicheskikh patsientov [Influence of dental orthodontic treatment on self-esteem and quality of life of dental patients]. *Mediko-Farmatsevticheskii Zhurnal «Pul's»* [Mediko-Pharmaceutical Journal «Pulse»]. 2015. № 4 (17). pp. 349–353. [in Russian]
12. Nigmatov R.N., Nigmatova I.M., Nodirhonova M.O. Vliyanie zabolevanii oporno-dvigatel'nogo apparata na zubochelyustnyu sistemu detei v period smennogo priusa (obzornaya stat'ya). [The impact of diseases of the musculoskeletal system on the dentition of children in the period of mixed bite (review article)]. *Vestnik KazNMU* [Vestnik KazNMU]. 2021. № 1. P. 1–6. [in Russian]
13. Nigay G.A. Sovershenstvovanie ortodonticheskoi pomoshchi detyam i podrostkam g. Almaty s zubochelyustnymi anomaliyami v sovremennykh usloviyakh: dis. kand. med. nauk [Improvement of orthodontic care for children and adolescents in Almaty with dentoalveolar anomalies in modern conditions: dis.]. 2010. 130 p. [in Russian]
14. Ruzuddinov S.R., Lobanov Yu.S., Sedunov A.A. *Etiologiya i klinika defektov v Zubnykh ryadakh* - [Etiology and clinic of defects in the dentition]. Paragraf [Electronic resource]. URL: [https://online.zakon.kz/Document/?doc\\_id=31038079#pos=6;-108](https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31038079#pos=6;-108) (accessed: 20.05.2021). [in Russian]
15. Sviridenkova E.S., Bojkova E.I. Rasprostranennost' zubochelyustnykh anomalii i patologii myagkikh tkanei u detei maldshego shkol'nogo vozrasta. [The prevalence of dentoalveolar anomalies and soft tissue pathology in primary school children]. *Evraziiskii soyuz uchenykh* [Eurasian Union of Scientists]. 2015. № 20 (11). pp. 110–113. [in Russian]
16. Spycyna O.B., Trezubov V.N., Trezubov V.V. Sistema ekspertnoi otsenki kachestva ortodonticheskogo lecheniya patsientov s zubochelyustnymi anomaliyami [The system of expert evaluation of the quality of orthodontic treatment of patients with dentoalveolar anomalies]. *Uchenye zapiski SPbGMU im. Akad. I.P. Pavlova* [Scientific notes of SPbSMU academician I. P. Pavlov]. 2015. № 2 (22). P. 41–43. [in Russian]
17. Chaban A. B., Vdovenko E. S., Shevchenko O. L. Sotsiologicheskoe issledovanie mneniya naseleniya Dal'nego Vostoka o vozmozhnostyakh i neobkhodimosti ortodonticheskogo lecheniya [Sociological research of the opinion of the population of the Far East on the possibilities and necessity of orthodontic treatment]. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal* [Far Eastern Medical Journal]. 2009. № 3. pp. 76–78. [in Russian]
18. Chaban A.V., Kapitonenko N.A. Organizatsiya ortodonticheskoi pomoshchi naseleniyu na urovne sub'ekta federatsii (na primere Khabarovskogo kraja) [Organization of orthodontic care for the population at the level of a

- constituent entity of the federation (on the example of the Khabarovsk Territory)]. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal* [Far Eastern Medical Journal]. 2014. № 2. pp. 57–60. [in Russian]
19. Chaban A.V., Shhepin V.O., Korablev V.N. Organizatsiya kontrolya kachestva ortodonticheskoi pomoshchi naseleniyu [Organization of quality control of orthodontic care for the population]. *Problemy sotsial'noi gигиены, здравоохранения и истории медицины* [Problems of social hygiene, health care and history of medicine]. 2015. № 2 (23). pp. 22–26. [in Russian]
  20. Chernomorensko N.S. Sravnenie primeneniya indeksnoi otsenki anomalii prikusa: analiz i otsenka ranee provedennykh issledovanii [Comparison of the use of the index assessment of bite anomalies: analysis and evaluation of previous studies]. *Sovremennaya nauka aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya estestvennye i tekhnicheskie nauki* [Modern science: actual problems of theory and practice. Series: natural and technical sciences]. 2019. pp. 200–205. [in Russian]
  21. Chujkin S.V. et al. Chujkin S.V., Averyanov S.V., Snetkova T.V., Akateva G.G., Chujkin O.S. *Organizatsiya ortodonticheskoi pomoshchi naseleniyu* [Organization of orthodontic care for the population. Ufa: Publishing house of the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education BSMU of the Ministry of Health of Russia], 2014. 82 p. [in Russian]
  22. Shamsidinov A.T. et al. *Rasprostranennost' i struktura zubochelyustnoi patologii u detei i podrostkov g. Dushanbe i neobkhodimost' v ikh korrektsei* [The prevalence and structure of dentoalveolar pathology in children and adolescents in Dushanbe and the need for their correction]. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya* [Bulletin of Postgraduate Education in Healthcare]. 2015. № 4. pp. 49–52. [in Russian]
  23. Sharipova S.K., Kydralieva K.S. *Organizatsiya ortodonticheskoi pomoshchi detskomu naseleniyu* [Organization of orthodontic care for children]. *Vestnik KazNU* [Vestnik KazNMU]. 2013. № 2 (4). P. 204–205.
  24. Shhepin V.O. et al. *Normativnoe pravovoe obespechenie ortodonticheskoi pomoshchi naseleniyu na urovne sub"ekta federatsii* [Regulatory legal support of orthodontic care to the population at the level of a constituent entity of the Federation]. *Problemy sotsial'noi gигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2015. № 2 (23). pp. 3–5. [in Russian]
  25. *85 protsentov kazakhstanskikh detei stradayut kariesom* [85 percent of Kazakhstani children suffer from dental caries] CN [Electronic resource]. URL: <https://kstnews.kz/news/education/item-504> (accessed: 20.05.2021). [in Russian]

#### Контактная информация:

**Досматрова Кенжеш Рахимжановна** – докторант кафедры «Эпидемиологии, доказательной медицины и биостатистики», Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», преподаватель кафедры клинических специальностей Казахского национального медицинского университета им. Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан,

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Алматы, А15D5T8, мкр. Орбита-3, д.49, кв.41

**E-mail:** kenzhe.82@mail.ru

**Телефон:** +7 777 695 77 77

Получена: 25 августа 2021 / Принята: 08 сентября 2021 / Опубликована online: 31 октября 2021

**DOI 10.34689/SN.2021.23.5.025**

**УДК 614.2:616-051**

## **ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ О ГЕНЕРИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ СРЕДИ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА И ПАЦИЕНТОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Динара Е. Калиева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8231-7965>**

**Асия К. Тургамбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>**

**Закира А. Керимбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2618-3151>**

**Сауле М. Жумамбаева<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9298-005>**

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра общественного здоровья и менеджмента, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра детских болезней с курсами аллергологии, гематологии и эндокринологии, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Актуальность:** В современном мире расходы на лекарственные препараты являются очень высокими. Одна из мер по сокращению трат здравоохранения - применение генериков. Замена оригинального /референтного/ патентованного лекарственного препарата на воспроизведенный лекарственный препарат практикуется в большинстве стран и позволяет высокоэффективно расходовать бюджетные средства, а также улучшает доступ к лекарственным препаратам среди различных слоев населения. Однако низкая осведомленность и нежелание медицинских работников назначать генерики может негативно влиять на рациональное использование непатентованных лекарственных препаратов.

**Цель:** Анализ литературных данных, посвященных изучению осведомленности о генерических препаратах среди медицинского персонала и пациентов.

**Стратегия поиска:** Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, в электронной научной библиотеке eLibrary.ru, CyberLeninka. Критерии включения: публикации Казахстанских авторов, а также работы ученых ближнего и дальнего зарубежья; глубина поиска составила 10 лет (2010-2020). Исследование было осуществлено путем поиска ключевых слов: генерики, осведомленность, анкета, замена рецепта. В обзор включены результаты поперечных исследований и систематических обзоров. Проанализировано более 1200 публикаций, в анализ включено 59 работ.

**Результаты:** осведомленность о генерических препаратах среди медицинского персонала и пациентов остается не удовлетворительной. Это обусловлено множеством факторов, среди которых главными являются низкий уровень знаний врачей о концепции биоэквивалентности, а также сомнения в эффективности, безопасности и переносимости воспроизведенных лекарственных препаратов.

**Выводы:** Должны быть приняты адекватные меры для повышения осведомленности общественности о генерических препаратах.

**Ключевые слова:** генерики, осведомленность, анкета, замена рецепта.

### **Abstract**

## **AWARENESS OF GENERIC DRUGS AMONG MEDICAL PRACTITIONERS AND PATIENTS: LITERATURE REVIEW**

**Dinara E. Kaliyeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8231-7965>**

**Asiya K. Turgambayeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>**

**Zakira A. Kerimbayeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2618-3151>**

**Saule M. Zhumambaeva<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9298-005>**

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University", Department of public health and management, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NJSC "Astana Medical University", Department of children diseases with courses of allergy, hematology and endocrinology, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

**Background.** In the modern world, the costs of medicines are very high. One of the measures to reduce the cost of health care - the use of generic drugs. Substitution of the original/reference/patented drug on generic is practiced in most countries and allows you to spend budget funds effectively and improves access to drugs for all patients. However, low awareness and unwillingness of medical workers to prescribe generics can negatively affect the rational use of substitutes for generics.

**Aim of the study.** to analyze published data regarding the awareness of generic drugs among medical staff and patients.

**Search strategy.** Search for scientific publications in the search engines such as PubMed, Cochrane Library, GoogleScholar, in the electronic scientific library eLibrary.ru, CyberLeninka. Inclusion criteria: publications of Kazakhstan authors, as well as scientific works from the near and far abroad; the search depth was 10 years (2010-2020). The study was carried out by next keywords search: *generic drugs, awareness, questionnaire, prescription substitution*. The review included the results of cross-sectional studies and systematic reviews. More than 1200 publications were analyzed, 59 works were included in the analysis.

**Results.** awareness of generic drugs among medical staff and patients remains unsatisfactory. This is due to many factors, among which the main ones are the low level of knowledge of doctors about the concept of bioequivalence, as well as doubts about the efficacy, safety and tolerability of the drug.

**Conclusions.** Adequate measures should be taken to increase public awareness of generic drugs.

**Key words:** Generic drugs, Awareness, Questionnaire, Prescription substitution.

Түйінде

## **МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚЫЗМЕТКЕРЛЕР ЖӘНЕ НАУҚАСТАР АРАСЫНДАҒЫ ГЕНЕРИК ДӘРІЛІК ЗАТТАР ТУРАЛЫ ЖАЛПЫ АҚПАРАТ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ**

**Динара Е. Калиева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8231-7965>**

**Асия К. Тургамбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>**

**Закира А. Керимбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2618-3151>**

**Сауле М. Жумамбаева<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9298-005>**

<sup>1</sup> КеАҚ «Астана медицина университеті», Қоғамдық денсаулық сақтау және менеджмент кафедрасы, Нур-Султан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> КеАҚ «Астана медицина университеті», Аллергология, гематология және эндокринология курстары бар балалар аурулары кафедрасы, Нур-Султан қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзекілігі:** Қазірі әлемде дәрі - дәрмектернің бағасы өте жоғары. Денсаулық сақтау шығындарын төмендетуге бағытталған шаралардың бірі - генериктерді қолдану. Тұпнұсқалық/анықтамалық/патенттеген дәрілік препаратты қайта өндірілген дәрілік препаратпен ауыстыру көптеген елдерде тәжірибеге енеді және бюджетті тиімді жұмысайға мүмкіндік береді, сонымен қатар халықтың әр түрлі топтарының дәрі-дәрмектерге қол жетімділікі жақсартады. Алайда медициналық қызметкерлердің хабардар еместігі және генериктерді тағайындауға құлықсыздығы қайта өндірілген дәрілік препараттарды ұтымды пайдалануға көрі әсер етуі мүмкін.

**Мақсаты:** медициналық қызметкерлер және науқастар арасындағы генерик дәрілік заттар туралы әдебиеттің талдау жасау.

**Іздеу стратегиясы:** PubMed, Cochrane Library, GoogleScholar, іздеу жүйелерінен, eLibrary.ru, CyberLeninka электрондық ғылыми кітапханасынан ғылыми жарияланымдарды іздеу. Қосу критерийлері: қазақстандық авторлардың жарияланымдары, сонымен қатар жақын және алыс шетел ғалымдарының еңбектері; іздеу терендігі 10 жылды құрады (2010-2020 жж.). Зерттеу негізгі сөздерді іздеу арқылы жүргізілді: генерик, хабардарлық, саул нама, рецептті ауыстыру. Көлденен зерттеулердің нәтижелері және жүйелі шолулар нәтижелерін қамтиды. 1200-дан астам жарияланымдар талданды, 59 мақала талдауға енгізілді.

**Нәтижелер:** денсаулық сақтау қызметкерлері мен пациенттер арасында генерик дәрілік заттар туралы ақпарат қанағаттанарлықсыз болып қалады.

**Қорытынды:** генерик дәрілік заттар туралы халықтың хабардарлығын арттыру үшін тиісті шаралар қабылдануы керек. Бұл көптеген факторларға байланысты, олардың ішінде негізгісі - дәрігерлердің биоэквиваленттілік үғымы туралы білімінің төмендігі, сонымен қатар препараттың тиімділігіне, қауіпсіздігіне және тәзімділігіне күмән.

**Түйінди сөздер:** генерик, хабардарлық, саул нама, рецептті ауыстыру.

### **Библиографическая ссылка:**

Калиева Д.Е., Тургамбаева А.К., Керимбаева З.А., Жумамбаева С.М. Осведомленность о генерических препаратах среди медицинского персонала и пациентов: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 236-247. doi 10.34689/SN.2021.23.5.025

Kaliyeva D.E., Turgambayeva A.K., Kerimbayeva Z.A., Zhumambaeva S.M. Awareness of generic drugs among medical practitioners and patients: literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 236-247. doi 10.34689/SN.2021.23.5.025

Калиева Д.Е., Тургамбаева А.К., Керимбаева З.А., Жумамбаева С.М. Медициналық қызметкерлер және науқастар арасындағы генерик дәрілік заттар туралы жалпы ақпарат: әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 236-247. doi 10.34689/SN.2021.23.5.025

### **Актуальность**

Фармацевтические препараты являются одним из самых дорогостоящих компонентов систем здравоохранения, особенно в странах с низким и средним уровнем доходов. Данные ВОЗ об общих расходах на фармацевтические препараты за 2006 г. подтверждают, что лекарственные препараты составляют значительную долю всех расходов на здравоохранение. Расходы на фармацевтические препараты колеблются от 19,7% в странах с высоким уровнем доходов до 30,4% в странах с низким уровнем доходов [56]. Одна из эффективных мер по сокращению трат здравоохранения – применение генерических препаратов.

Согласно действующего законодательства Республики Казахстан, генерик определен как «воспроизведенный лекарственный препарат (генерик / дженерик / непатентованный препарат) – лекарственный препарат, который имеет такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и оригинальный лекарственный препарат, при этом его биоэквивалентность оригинальному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности» [3].

Замена оригинального / референтного лекарственного препарата на воспроизведенный лекарственный препарат практикуется в большинстве стран и позволяет эффективно расходовать бюджетные средства, а также улучшает доступ к лекарственным препаратам для всех пациентов.

Доля генериков на рынке различается в зависимости от страны. На фармацевтическом рынке Республики Казахстан доля воспроизведенных препаратов составляет 85% [1].

Замена на непатентованный лекарственный препарат стала обычной практикой с конца 1970-х годов. Основные мировые рынки генериков включают Соединенные Штаты Америки, за которыми следуют Европейский Союз, Канада, Япония и Австралия. Основные поставщики воспроизведенных препаратов - Китай и Индия - демонстрируют огромный рост в секторе генериков [49].

В США использование непатентованных препаратов одобрением Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) позволило сэкономить потребителям более 2,2 триллиона долларов за последнее десятилетие, 9 из 10 рецептов в США выписаны на генерики. В 2019 году, согласно данным, предоставленным IQVIA, благодаря генерическим препаратам экономия в США составила 313 миллиардов долларов. Расширение доступа к воспроизведенным препаратам может увеличить экономию еще больше [6].

По всему миру выступают за использование генериков, выдвигая различные политики, инициативы и стратегии. В некоторых странах системой здравоохранения предусмотрено автоматическое замещение - при наличии в аптеке хотя бы одного генерика фармацевт обязан заменить им оригинальный препарат, выписанный врачом. Генерики также имеют дополнительную социальную ценность, превышающую

их потенциал экономии за счет снижения цен. Воспроизведенные препараты расширяют доступ к фармакотерапии, создают стимул для инноваций, как компаниями-производителями оригиналами, так и компаниями-производителями генериками, а также при определенных обстоятельствах положительно влияют на приверженность к лечению [26].

Расходы на лекарства, оплачиваемые из собственного кармана, создают пациентам огромное финансовое бремя [56]. В связи с этим, во многих странах внедрена со-оплата за лекарственные средства, где пациент сам вправе решать - принимать оригинальный препарат или более дешевый аналог. Низкая осведомленность о характеристиках непатентованных препаратов и нежелание медицинских работников назначать генерики оказывает существенное негативное влияние на рациональное использование более приемлемых по цене воспроизведенных препаратов.

В Республике Казахстан Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 июля 2021 года № КР ДСМ-61 утверждены правила осуществления со-оплаты на лекарственные средства и медицинские изделия. В соответствии с приказом, со-оплата является добровольной в случае несогласия получать бесплатное лекарственное средство в рамках ГОБМП. При отпуске лекарственного средства с со-оплатой, пациенту предлагаются все имеющиеся в ассортименте торговые наименования лекарственных средств по соответствующему международному непатентованному названию (МНН) с учетом формы выпуска и дозировки лекарственного средства, начиная с препарата по наименьшей цене [4].

Таким образом, осведомленность о характеристиках генерических препаратов среди медицинского персонала и пациентов становится особенно актуальной.

**Целью** данного обзора являлся анализ литературных данных, посвященных изучению осведомленности о генерических препаратах среди медицинского персонала и пациентов.

**Материалы и методы:** Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, CochraneLibrary, GoogleScholar, в электронной научной библиотеке eLibrary.ru, CyberLeninka.

**Критерии включения:** Глубина поиска составила 10 лет (2010-2020). Включались публикации на казахском, русском и английском языках. Исследование было осуществлено путем поиска ключевых слов: генерики, осведомленность, анкета, замена рецепта. В обзор включены результаты поперечных исследований и систематических обзоров.

**Критерии исключения:** публикации низкого методологического качества, которые не отражали основной значимости, с неясными и неоднозначными выводами, исследования, повторно встречающиеся публикации, материалы конференций. В результате поиска нами было идентифицировано всего 1200 зарубежных и отечественных публикаций. Из них в данный обзор вошли 59 публикаций с учетом критериев включения и исключения.

## Результаты

Средняя стоимость воспроизведенных препаратов дешевле стоимости оригинальных препаратов на 83,7% в ценах дистрибуторов [2]. Применение непатентованных лекарственных препаратов рассматривается как важный инструмент для достижения большей справедливости и доступа к лекарствам. В зрелых системах здравоохранения и фармацевты, и врачи поддерживают использование генериков и предлагают их всем пациентам независимо от социально-экономического статуса [54].

Разница в стоимости между оригиналом и генериком заключается в жизненном цикле лекарственного препарата. Разработка инновационного лекарственного препарата - длительный и дорогостоящий процесс, тогда как цена непатентованного препарата значительно дешевле, поскольку не требуется проведение обширной программы доклинической и клинической разработки. Как правило, фармацевтические компании обладают правом патентообладателя сроком на 20 лет, с целью оправдать затраченные ресурсы [25].

После истечения срока патентной защиты генерики становятся доступными и могут производиться другими компаниями, а не только компанией - новатором.

До выхода на фармацевтический рынок воспроизведенный препарат подтверждает свою эквивалентность оригинальному лекарственному препарату соответствующими исследованиями биодоступности.

Остановимся немного на терминологии. **Биодоступность** – скорость и степень, с которой активное вещество всасывается из лекарственной формы и становится доступным в месте действия. **Биологическая эквивалентность (биоэквивалентность)** – отсутствие значимых различий по скорости и степени, с которыми действующее вещество или активная часть молекулы действующего вещества фармацевтических эквивалентов или фармацевтических альтернатив становятся доступными в месте своего действия при введении в одинаковой молярной дозе в схожих условиях в исследовании с надлежащим дизайном [3].

Исследования биоэквивалентности проводят на здоровых добровольцах. Для определения скорости и степени абсорбции в исследованиях биоэквивалентности обычно используется кривая «концентрация – время». Следующие фармакокинетические параметры и заранее установленные границы их допустимых отклонений позволяют судить о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов путем оценки их сравнительной биодоступности: площадь под кривой «концентрация – время» (AUC), отражающая величину экспозиции; максимальная концентрация вещества ( $C_{max}$ ) в крови, плазме или сыворотке (далее также – плазма, биожидкость); время достижения максимальной концентрации в биожидкости ( $t_{max}$ ). При этом  $C_{max}$  и  $t_{max}$  являются параметрами, на которые оказывает влияние скорость абсорбции действующего вещества из лекарственной формы. В качестве основного критерия биоэквивалентности используют 90 %

доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемых фармакокинетических параметров исследуемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата. Генерик подтверждает свою эквивалентность оригинальному препарату при условии, что значения  $C_{max}$  и AUC не выходят за пределы 80-125% от таких же показателей оригинального препарата [5].

*Else-Lydia Toverud* с соавторами в систематическом обзоре показали, что врачи и фармацевты осведомлены об экономической выгоде генериков, а также об их роли в улучшении глобального доступа к лекарственным препаратам для всех пациентов. Однако в менее зрелых системах здравоохранения сообщалось о недоверии к эффективности и качеству воспроизведенных препаратов, тогда как в более развитых системах здравоохранения участники без колебаний предлагали их всем пациентам независимо от социально-экономического статуса. Интересный факт – оказалось, что фармацевты обладают большими знаниями о концепции биоэквивалентности и характеристиках генерических препаратов, нежели врачи [54].

В систематический обзор *Hassali M.A.* с соавторами было включено 16 исследований, из которых 11 были проведены в странах с высоким уровнем доходов и 5 с низким и средним уровнем доходов. Было выявлено несколько общих черт между группами стран с разным уровнем доходов, а именно: низкий уровень знаний врачей о концепции биоэквивалентности, стоимость генериков является стимулирующим фактором для их назначения, озабоченность врачей безопасностью и качеством воспроизведенных лекарств. Основное различие между странами с высоким и низким уровнями доходов состояло в том, что врачи из стран с высоким уровнем дохода обычно имеют положительное мнение, тогда как врачи из стран с низким доходом, как правило, имеют смешанные взгляды на непатентованные лекарства. Это может быть связано с различиями в системе здравоохранения и системе финансирования фармацевтической отрасли, политике в области медицины, уровне образовательных мероприятий и источниках информации о лекарствах [34].

Все 7 665 членов Чешской палаты фармацевтов были приглашены для участия в анкетном опросе *Maly J* с соавторами. В целом 56,1% респондентов узнали об инновационных и непатентованных препаратах во время учебы на бакалавриате, 61,5% считали генерики биоэквивалентными и 74,0% терапевтически эквивалентными оригинальному препарату. Только 16,1% фармацевтов считали, что воспроизведенные препараты имеют более низкое качество в сравнении с оригиналными лекарствами, а 11,2% респондентов ожидали, что генерики будут вызывать больше побочных реакций. Авторы пришли к выводу, что использование непатентованных лекарственных препаратов в повседневной практике зависит от знания фармацевтами соответствующего законодательства и личного отношения к генерическим препаратам [43].

В Италии *F Mattioli* с соавторами проанализировали демографические, социальные, экономические и

культурные факторы, которые могут влиять на уровень осведомленности о генериках. Из 2000 опрошенных амбулаторных пациентов 95% знали о непатентованных лекарствах и около 40% по-прежнему их не использовали, в связи с сомнениями о том, что низкая их стоимость приводит к снижению качества, эффективности, безопасности, а также переносимости лекарственного препарата. Исследователи пришли к выводу, что необходима новая образовательная политика в поддержку воспроизведенных препаратов [44].

В марте 2015 года латвийские ученые *Salmane Kulikovska* с соавторами провели опрос населения количестве 1005 человек в возрасте от 18 до 74 лет. Всего 72,3% населения были проинформированы о генериках. Из тех, кто помнил о применении генериков (441) 94,4% оценили свой опыт как положительный или нейтральный. Несмотря на это, только 21% населения выбрали бы непатентованные лекарственные препараты. Наибольшее предпочтение инновационным препаратам отдавалось в возрастной группе старше 55 лет (40,5%). При этом мнение врача было наиболее важным фактором при выборе между воспроизведенными и оригинальными лекарствами (88,7%). Исследователи пришли к выводу, что чем позитивнее воспринимается информация о генериках, предоставленная врачами, фармацевтами, членами семьи, друзьями и интернетом, тем охотнее респонденты выбирают непатентованные лекарства ( $p < 0,001$ ) [51].

В исследовании *Lee VW* с соавторами, проведенном в Гонконге приняли участие 2106 пациентов, 73 врача, 22 медсестры и 50 фармацевтов. Хотя большинство медицинских работников знали, что генерики имеют одинаковые активные вещества, что оригинальные лекарственные препараты (врачи: 79,5%; медсестры: 86,4%; фармацевты: 98,0%), многие не знали о концепции биоэквивалентности (врачи: 37,0%; медсестры: 18,2%; фармацевты: 50,0%). «Эффективность» была оценена как основная проблема для всех групп, значительная часть респондентов сообщили о нежелательных реакциях на лекарства при замене на генерик (пациенты: 26,6%; врачи: 23,3%; медсестры: 9,1%; фармацевты: 42,0%). По крайней мере, половина населения, медсестры и фармацевты считали, что пациентам следует предоставить возможность выбора замены на генерик. Авторы заключили, что осведомленность и восприятие замены препаратов остаются низкими как среди населения, так и среди специалистов здравоохранения [41].

*Mahdi L.A.* с соавторами провели исследование среди 124 иракских врачей в пяти государственных больницах Багдада. Только 26,6% участников знали, что генерики терапевтически эквивалентны оригинальным лекарствам, так же безопасны, как и референтные препараты (34,7%). Что касается восприятия, многие врачи отрицательно относились к непатентованным лекарственным препаратам, например, рассматривали генерики как препараты с более низким качеством (57,3%) и вызывающие больше побочных эффектов (41,1%) по сравнению с оригинальными аналогами. Что

касается отношения врачей к непатентованным лекарствам, 64,5% врачей были готовы прописывать недорогие лекарства, однако только 51,6% врачей сообщили, что предлагают своим пациентам воспроизведенные препараты, 64,5% участников были недовольны тем, что фармацевт произвел замену на генерик [42].

В исследовании греческих ученых приняли участие врачи разных специальностей. Всего было получено 134 анкет из 162, что дает 82,71% ответов. Выявлен ряд значимых корреляций между информированностью и восприятием непатентованных лекарственных препаратов, а также демографическими характеристиками. Предоставление качественной информации о воспроизведенных препаратах влияло на отношение врачей и практику выписывания рецептов на генерические препараты. [55].

В исследовании *Mendoza-Chuctaya G* с соавторами приняли участие 4914 пациентов в возрасте 18 лет и старше. Всего 46,7% считали, что генерики менее эффективны, чем патентованные лекарства и 49,3% рекомендовали бы воспроизведенные препараты другим людям. Многофакторный анализ показал, что люди с доходом менее 300 долларов США были склонны рекомендовать непатентованный препарат [45].

*El-Jardali F.* с соавторами изучили мнение фармацевтов в отношении внедрения новой лекарственной политики, в связи с тем, что в августе 2015 года Министерство общественного здравоохранения Ливана ввело замещение на генерики и единую форму рецептов на лекарства. Из 204 приглашенных участвовали 153 местных аптеки (75%). Большинство респондентов (64%) высказались за замену на воспроизведенный препарат, однако только 40% указали, что они заменили патентованные лекарства на генерические аналоги. Большинство респондентов указали, что врачи чрезмерно используют вариант «незаменимого» (84%). Полученные данные свидетельствуют о потенциально значимой связи между информированием о генериках и поддержкой респондентами новой политики [28].

Схожие данные получили исследователи в Саудовской Аравии, где лишь 22% участников правильно ответили на все вопросы о непатентованных препаратах и 68,2% поддержали замену на генерик. Стоимость лекарств и просьбы пациентов были наиболее часто упоминаемыми причинами для замены на воспроизведенный препарат [8].

А также *Drozdowska A.* с соавторами показали, что только 40% фармацевтов информируют пациентов об их праве выбрать воспроизведенный препарат. Чем меньше времени фармацевт занимается практикой, тем меньше вероятность того, что он предложит потребителям сделать выбор между генериком и новатором. На вероятность информирования не влияли ни пол и ни возраст фармацевта, а также расположение или статус аптеки ( $p > 0,05$ ). Была продемонстрирована значительная корреляция между взглядами фармацевтов на терапевтическую эффективность и их готовность заменить на непатентованный препарат всякий раз, когда это разрешено врачом [19].

В Эфиопии из 80 опрошенных фармацевтов 74 (92,5%) заполнили анкету. Всего 67% респондентов знали, что воспроизведенные препараты биоэквивалентны оригинальным лекарствам и 86,5% утверждали, что генерики дешевле. Почти половина (48,6%) участников считали, что непатентованные препараты менее эффективны и действуют медленнее (58,1%) оригинальных препаратов. Женщины-фармацевты были более склонны к положительному отношению, а общие знания были выше у тех, кто имел опыт работы более 5 лет [46].

Опрос среди 450 врачей и фармацевтов первичного звена в четырех крупных городах Боснии и Герцеговины (Сараево, Баня-Лука, Тузла и Мостар) выявил положительное отношение к генерикам. Большинство респондентов (87,0%) считают воспроизведенные препараты такими же, как и оригиналы и что они могут быть взаимозаменяемы. Врачи чаще выписывали оригинальные препараты (66,6%), хотя 86,8% из них знали о непатентованных альтернативах [14].

В Великобритании 163 пациента перенесших трансплантацию почки приняли участие в опросе, 84% респондентов знали о воспроизведенных препаратах, 70% понимали термины «генерик» и «оригинал», а 54% знали о практике замены на непатентованные препараты, однако 75% не знали, принимают ли они генерики. Почти 84% считали, что воспроизведенные препараты не эквивалентны оригинальным препаратам и сомневались в их качестве, более того, многие пациенты признались, что они не согласятся на генерическую замену циклоспорина, когда она станет доступной в Великобритании [7].

Среди англоговорящих женщин, которые участвовали в программе TennCare (Medicaid) в США, почти 97,6% считали, что непатентованные препараты дешевле, но только 45,3% предпочли принимать генерики, только 23,3% полагали, что оригинальные лекарства более эффективны и 13,4% считали, что воспроизведенные препараты вызывают больше побочных эффектов [39].

В Ирландии более 84% пациентов знакомы с непатентованными препаратами, примерно 74% врачей и 84% фармацевтов поддерживают замену на генерик. Основными проблемами, которые могут повлиять на успешное осуществление политики замещения генериками, были проблема биоэквивалентности непатентованных лекарств, компьютерные программные системы, используемые в настоящее время в терапевтических кабинетах, и доступность воспроизведенных препаратов [47].

В исследовании Dunne S.S. с соавторами рассмотрено 59 статей. Знакомство и доверие брендовым маркам являются существенным препятствием для более широкого использования непатентованных препаратов, пациенты также придерживаются мнения, что если препарат дешевле, то он не может быть таким же качественным. Применение генериков выше среди потребителей с более высоким уровнем образования, в то время как пациенты из более низких социально-экономических демографических групп испытывают большее недоверие к ним. По мнению авторов, предоставление

потребителям информации и улучшение восприятия генериков у врачей, может повысить доверие к непатентованным препаратам [24].

В систематический обзор Dunne SS с соавторами включены 16 публикаций посвященных изучению мнения врачей, 11 мнения фармацевтов и 31 мнения пациентов. Во всех трех когортах отношение к генерикам положительное, но сохраняется некоторое недоверие, особенно среди пациентов, где имеет место твердое убеждение, что чем дешевле, тем хуже качество. Принятие генериков выше среди потребителей с более высоким уровнем образования, в то время как пациенты из более низких социально-экономических демографических групп с более низким уровнем образования испытывают большее недоверие к воспроизведенным препаратам [21].

Wanton B.L. с соавторами изучали роль влияния аффективного состояния потребителя на выбор оригинального препарата в сравнении с генериком. В выборку вошли 426 мужчин и женщин из Австралии, которые заполнили онлайн-опрос со сценарием покупки фармацевтического препарата после посещения врача общей практики. Результаты показывают, что те потребители, которые испытывают более высокий уровень беспокойства, и которым врач прописал патентованные лекарства, с большей вероятностью предпочтут оригинальные лекарства более дешевым непатентованным альтернативам [12].

В Гватемале проведены полу-структурированные интервью с 30 сотрудниками аптек и 12 врачами. Персонал аптек и врачи выразили сомнение о безопасности и эффективности дешевых непатентованных лекарств. Низкая стоимость генериков часто воспринималась как доказательство их низкого качества. В случае диабета и гипертонии решение об использовании генерика было основано на множестве факторов, включая финансовое положение пациента, предпочтения потребителей и, в значительной степени, рекомендации врача [30].

Wong Z.Y. с соавторами изучили данные 202 пациентов, 49% из которых знали термин «генерик». Более того, только 53,5% респондентов считали, что эффективность воспроизведенных лекарственных препаратов такая же, как у оригинальных лекарств. Что касается качества, только 44% респондентов не согласились с тем, что непатентованные препараты были более низкого качества. Около трети (32,2%) считали, что генерики дешевле, потому что они менее эффективны. Примерно 44,5% респондентов считали, что непатентованные лекарства имеют тот же профиль побочных эффектов, что и оригинальные лекарственные препараты [57].

В исследовании Domeyer P.J. с соавторами было опрошено 1402 студента. Фармацевты заявили, что обладают превосходными знаниями о генериках, более удовлетворены информацией, которую они получают о них, и твердо верят в замену лекарств. По сравнению с другими профессионалами фармацевты также чаще указывали на существенные различия между оригинальными и генерическими препаратами [18].

В исследовании James из 62 студентов только двое (3,2%) знали о допустимых пределах

биоэквивалентности. Половина респондентов согласились с тем, что генерики терапевтически эквивалентны их новаторскому аналогу. Половина студентов-медиков (21/42) и медсестер (66,6%), по сравнению со студентами-фармацевтами (45,5%), считают, что для патентованных препаратов требуется более высокие стандарты безопасности, чем для воспроизведенных препаратов. Большинство из них согласились с тем, что им нужно больше информации об аспектах безопасности, качества и эффективности генериков (95,2%) [37].

В исследовании, проведенном в Индии, ученые установили, что 93% потребителей генериков и 87% оригинальных препаратов считают, что их препараты эффективны в борьбе с их недугами ( $P = 0,238$ ). Никаких существенных различий не наблюдалось в сообщаемых побочных эффектах между потребителями непатентованных и оригинальных препаратов [17].

Исследование Basak S.C. с соавторами проводилось также в Индии, где из 66 респондентов (фармацевты и продавцы лекарств) около 30% респондентов считают, что генерики хуже по качеству, чем оригинальные препараты. Только 63,6% опрошенных фармацевтов и розничных продавцов лекарств согласились с тем, что непатентованные препараты можно считать терапевтически эквивалентными их оригинальным аналогом. Более высокий уровень образования имел прямую связь со знанием характеристик воспроизведенных препаратов ( $P < 0,01$ ). Большинство респондентов (80%) не поддержали замену генериками, даже если прописанные лекарства недоступны. Многие местные фармацевты и продавцы лекарств имеют неправильные представления о воспроизведенных препаратах [13].

В исследовании Gebresillassie B.M. с соавторами приняли участие 612 человек. Всего 56% пациентов знали о термины «оригинал» и «генерик», а 38,7% пациентов согласились с тем, что оригинальные лекарства более эффективны. Почти половина (47%) пациентов согласились с тем, что у них должна быть возможность выбора между генерическим препаратом и новатором, а 61,4% пациентов считают, что при назначении лекарства следует учитывать стоимость. Большинство врачей (70,6%) указали на очень низкую частоту выписывания рецептов на непатентованные лекарства. Всего 56% врачей и 87,2% фармацевтов согласились с тем, что им нужны стандартные рекомендации по процессу замены на генерик. Кроме того, 39,9% врачей и 87,2% фармацевтов согласились с тем, что реклама лекарств, производимая производителями, повлияет на их практику назначения/отпуска лекарств [32].

В исследовании Shraim N.Y. с соавторами проведенном в Палестине приняли участие 302 местных фармацевта. На показатель знаний не оказывали значительного влияния какие-либо социально-демографические характеристики. Большинство фармацевтов (95,4%) согласились с тем, что органы здравоохранения должны внедрить политику биоэквивалентности до утверждения непатентованных препаратов на рынке. В целом 87,4%

участников согласились с тем, что им следует предоставить право на замену воспроизведенными препаратами, а 62,3% поддерживают замену патентованных лекарств во всех случаях, когда доступен генерик. Два основных фактора, влияющих на выбор фармацевтов - это личная вера в продукт (86,1%) и экономическая эффективность генериков (84,1%) [53].

Dunne S. с соавторами была проведена серия исследований в различных контингентах – среди пациентов, фармацевтов, а также врачей. Так, из 42 пациентов около одной трети (31%) не знали о непатентованных препаратах, 39% путали слова «генерик» и «генетический». Почти четверть (24%) придерживались мнения, что генерики хуже по качеству, чем оригиналы, а 18% выразили мнение, что воспроизведенные препараты не работают так же хорошо, как оригинальные препараты. Почти 90% пациентов заявили, что они бы принимали непатентованные лекарства, если бы им прописал терапевт, однако 24% пациентов заявили, что предпочли бы оригинальный препарат, если им был предложен выбор. Около 50% пациентов заявили, что им были бы полезны брошюры или аналогичные материалы с соответствующей, понятной и доступной информацией о непатентованных лекарствах [23].

Среди 44 фармацевтов из регионов Среднего Запада, Юга и Юго-Запада Ирландии 98% считают, что генерики аналогичны по качеству оригинальному препарату, а 96% заявили, что они столь же эффективны. Всего 89% фармацевтов сообщили, что получали жалобы пациентов при применении генериков, хотя 64% предположили, что это было связано с эффектом ноцебо. Лишь меньшинство (21%) сообщили, что они пытались разъяснить пациентам концепцию биоэквивалентности [22].

Врачи общей практики считали, что большинство негативных переживаний, о которых сообщали пациенты (при применении генериков), были не действительными / ноцебо [20, 22].

В государстве Катар, в исследовании Awaisu A. с соавторами, 72% фармацевтов поддержали замену патентованных лекарств во всех случаях, когда генерики доступны, и большинство (93%) согласились с тем, что фармацевтам следует предоставить право замены на генерик. Почти 61% фармацевтов считают отсутствие доказанной биоэквивалентности оригинальным препаратом важным препятствием для выбора генериков, а 55% считают «отсутствие политики управления практикой непатентованных препаратов» важным препятствием [10].

Созвучные данные получены Babar Z.U. с авторами при опросе 360 фармацевтов, среди которых 70% фармацевтов заявили, что нет разницы в безопасности между оригинальными и генерическими лекарственными препаратами. Однако 65% заявили, что новаторские препараты более высокого качества, чем их аналоги, а половина заявили, что генерики и инновационные препараты одинаково эффективны. Большое количество фармацевтов сообщили об опасениях по поводу замены на генерик и высказали мнение о необходимости рекламных кампаний, брошюр для пациентов, обновления программного обеспечения

для лиц, назначающих лекарства, и отдельной упаковки для непатентованных лекарств. Было обнаружено, что восприятие фармацевтами непатентованных лекарств, в первую очередь определяется лекарственной политикой и их опытом работы с потребителями [11].

В исследовании *Fadare J.O.* с соавторами, проведенном в Нигерии ответы на анкету составили 74,3% (191/257). Средний балл знаний о генериках составил 5,3 (максимум 9), при этом 36,6%, 36,1% и 27,2% имели плохие, средние и хорошие знания соответственно. Выявлена корреляция с продолжительностью практики, но не с должностью, специальностью или полом. Терапевтическая неэффективность вызывала серьезную озабоченность у 82,7%, что потенциально препятствовало назначению генериков, и большинство (63,9%) не поддержали замену на генерик фармацевтами. Были выявлены пробелы в знаниях, особенно в отношении восприятия генериков, которые необходимо устранить [29].

Исследование *Yousefi N.* с соавторами проведено в Иране. Результаты заполненных анкет показали, что среди вышеупомянутых факторов врач имеет первостепенное значение для поощрения пациентов к использованию генериков, за которыми, соответственно, следуют роль фармацевта, стоимость лекарств, эффективность и соображения безопасности [58].

В исследовании *Fraeumtan J.* общее отношение к генерикам было положительным, только 5% предпочли бы не использовать генерики. Тем не менее, только 17% респондентов смогли распознать генерик. Потребители без высшего образования, как правило, более сомневались в эффективности и качестве непатентованных лекарств. Когда были представлены разные бренды, возможное ценовое преимуществоказалось важным мотивом для перехода на более дешевый препарат [31].

Целью исследования *Hassali M.A.* с соавторами было изучить влияние образовательных мероприятий на знания врачей о генериках и практику их назначения. Вмешательство было эффективным с точки зрения повышения осведомленности врачей о биоэквивалентности и характеристиках генерических препаратов. Однако вмешательство не оказало никакого влияния на практику назначения генериков ( $p>0,05$ ) [35].

Исследование среди 237 студентов-медиков старших курсов проведено *Gyawali S.* с соавторами. Правильно ответили на вопрос о допустимых пределах биоэквивалентности только 5% респондентов. Всего 79,3% респондентов согласились с тем, что воспроизведенный препарат биоэквивалентен оригинальному лекарству и 72,5% согласились с тем, что генерический препарат должен присутствовать в той же лекарственной форме и той же дозе, что и референтный препарат. Однако почти у половины респондентов сложилось впечатление, что оригинальные препараты соответствуют более высоким стандартам безопасности, чем непатентованные лекарства. Почти 90% респондентов считают, что реклама фармацевтических компаний повлияет на использование патентованных лекарств, и им нужно

больше информации о генериках. Авторы пришли к выводу, что это исследование подчеркивает негативное восприятие и дефицит знаний о генериках среди респондентов [33].

В исследовании *Shankar P.R.* с соавторами участвовали 65,8% студентов медицинского факультета Университета Ксавьера в Арубе, только три респондента (5,3%) предоставили правильное значение о допустимых пределах биоэквивалентности. Средний общий балл составил 43,41 (максимум 60). Существенной разницы в баллах между подгруппами не было [52].

В исследовании малазийских ученых было получено 263 анкеты от врачей из 735 разосланных, что дает 35,8% ответов. Только 2,3% врачей знали о допустимых пределах биоэквивалентности и 23,2% респондентов согласились с тем, что они «всегда» выписывают рецепты, используя название оригинального препарата, тогда как 50,2% делают это «обычно». Был обнаружен ряд значимых корреляций между знанием, восприятием непатентованных лекарств и демографическими характеристиками [40].

Студенты Пакистана получили низкие баллы по допустимым пределам биоэквивалентности. Половина студентов согласились с тем, что генерический препарат биоэквивалентен оригинальному препарату ( $P <0,001$ ). Что касается качества, эффективности и безопасности, более 75% студентов не согласились с тем, что непатентованные лекарства имеют более низкое качество и менее эффективны, чем оригинальные лекарства ( $P <0,001$ ). Более 50% студентов не согласились с тем, что генерические лекарства вызывают больше побочных эффектов, чем новаторы аналоги ( $P <0,001$ ) [38].

В исследовании *Auta A.* с соавторами проведенном в Нигерии приняли участие 154 фармацевта. Всего 54,5% респондента сообщили, что генерические лекарства не имеют такого же качества, как новаторы. Не было существенной разницы ( $p> 0,05$ ) в восприятии респондентами качества импортных генериков и лекарств местного производства. В то время как 92,9% респондента поддержали практику замены на генерик, только 68,2% предпочли бы рекомендовать генерические лекарства, а не оригинальные. Больничные фармацевты с большей вероятностью рекомендовали непатентованные лекарства, а 99,4% респондента поддержали бы реализацию права замены на генерик для фармацевтов в Нигерии [9].

В исследовании *Quintal C.* с соавторами обнаружено, что на правильное представление о характеристиках генерических препаратов влияли уровень образования, личный опыт и беседы с врачом, 77,5% респондентов применяли непатентованные лекарства, а 88,7% были готовы согласиться на замену лекарств по рекомендации врача (фармацевта) [48].

В систематическом обзоре *Colgan S.* с соавторами проанализировано 2737 статей и 52 статьи были включены в окончательный анализ. Непрофессионалы (35,6%) значительно чаще считали генерики менее эффективными, чем оригинальные лекарства по сравнению с врачами (28,7%) и фармацевтами (23,6%) ( $p <0,0001$ ). Фармацевты (33,4%) значительно чаще

считали, что воспроизведенные препараты более низкого качества по сравнению с инновационными препаратами, чем врачи (28,0%) и непрофессионалы (25,1%). Врачи (24,4%) считали, что генерики вызывают больше побочных эффектов, чем оригинальные лекарства, по сравнению с фармацевтами (17,6%) и непрофессионалами (18,8%). Врачи (28,5%) и фармацевты (25,4%) имели значительно больше опасений по поводу безопасности генериков, чем непрофессионалы (18,0%). Около 34,0% непрофессионалов имели негативное мнение о замене на генерик, по сравнению с врачами (24,1%) и фармацевтами (11,0%) [16].

В исследовании *Salhia H.O.* с соавторами 178 опрошенных врачей сообщили, что они знакомы с терминами «генерик» (76%) и «биоэквивалентность» (47%), в то время как 44% сообщили, что они могут объяснить своим пациентам концепцию биоэквивалентности. Примерно 52% врачей сообщили, что оригинальные лекарственные препараты следует заменять местными генериками, если они подходят для конкретного случая, только 21,9% считают, что местные генерики терапевтически эквивалентны их оригинальным аналогам. Всего 71,9% врачей указали на клиническую эффективность как на наиболее влиятельный фактор, влияющий на назначение препарата. Три независимых значимых предиктора нечастого назначения местных генериков врачами: занятость в государственном секторе, уровень консультанта и низкий уровень знаний о местных генериках [50].

В исследовании *EI-Dahiyat* 77,4% врачей заявили, что часто назначают непатентованные лекарственные препараты, более 69,4% приняли замену на генерик. Врачи, которые работают в частном секторе, как правило, выступали против замены по сравнению с врачами, которые работают в государственном секторе. Врачи в большинстве своем (72,1%) возражали против того, чтобы замена на непатентованный препарат разрешалась только по запросу пациента. В целом иорданские врачи положительно относятся к непатентованным лекарствам и проявляют большую готовность принятия стратегий, которые поощряют использование генериков [27].

По результатам исследования *Charan J.* с соавторами из 240 врачей первичной медико-санитарной помощи только 11,6% смогли определить все правильные утверждения относительно генериков. Всего 57% врачей согласны с тем, что должны прописывать только непатентованные лекарственные препараты. Худшее качество (24,4%) и меньшая эффективность (35,6%) генериков были названы основной причиной низкого применения. Большинство (76,1%) полагали, что пациенты согласятся на замену на генерик, но 21% либо не сообщали пациентам, либо редко информировали их о возможности замены. Авторы пришли к выводу, что уровень знаний и восприятия генериков среди врачей по-прежнему низкий. Необходимо приложить усилия, чтобы повысить осведомленность о воспроизведенных препаратах [15].

Исследование *Zaoui S.* с соавторами проведено в Марокко, в опросе приняли участие 100 врачей,

работающих в разных сферах. Менее чем у половины врачей рецепты на непатентованные лекарства составляют более 20% от общих рецептов на лекарства. Для 68% врачей воспроизведенный препарат не всегда эффективен. Только 66% врачей в определении «генерик» упоминали биоэквивалентность патентованному аналогу, а 51% считают, что генерик, биоэквивалентный патентованному препарату, является лекарственным средством с таким же периодом полураспада. Всего 88% врачей назначают непатентованные лекарства при более низкой стоимости, 70% когда демонстрируется биоэквивалентность в сравнении с новатором и 68% выступают против замены, поскольку это препятствует их свободе назначения лекарств [59].

Целью исследования *Heikkilä R.* с соавторами было изучить факторы, влияющие на выбор рецептурных препаратов, через пять лет после введения в Финляндии (2003 г.) политики замены на генерик. Анкета была разослана 3000 человек в возрасте от 18 лет, получено 1844 ответов (62%). Цена, доступность и известность были тремя наиболее важными факторами, которые повлияли на выбор лекарств. Для пациентов, отказавшихся от замены на генерик, наиболее важным фактором было знакомство с препаратом. Авторы сделали заключение, что цена, известность и доступность были важными факторами при выборе лекарств, отпускаемых по рецепту. Характеристики лекарственных препаратов, например, цвет и форма или внешний вид упаковки, не были важными для потребителей [36].

**Обсуждение результатов и выводы.** Литературный обзор показал, что уровень осведомленности о генерических препаратах и восприятия замены патентованных препаратов на воспроизведенный лекарственный препарат в различных странах остается низким как среди населения, так и среди работников здравоохранения.

Поскольку доверие пациентов к своему врачу часто преобладает над их личным недоверием к непатентованным препаратам, то улучшение восприятия генериков у врачей может иметь особое значение в стратегии по продвижению применения воспроизведенных препаратов в будущем.

Крайне важно, чтобы врачи и фармацевты имели правильное представление о характеристиках генерических препаратов и сообщали пациентам полную и подробную информацию. Ключевым фактором повышения доверия к непатентованным препаратам является обеспечение информации в областях: эквивалентности, регулирования и развенчания мифов о генериках (например, убежденности в том, что они менее эффективны и вызывают больше побочных эффектов).

**Вклад авторов:** Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования и написании статьи.

**Конфликт интересов:** не заявлено.

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

При проведении данной работы финансирования сторонними организациями / медицинскими представительствами не заявлено.

**Литература:**

1. Абишев У.С. Отчет по результатам маркетингового исследования производство фармацевтических препаратов и медицинских материалов, Нур-Султан, 2020. <https://atameken.kz/uploads/content/files/Производство фармацевтических продуктов.pdf>
2. Отчет товарищества с ограниченной ответственностью «СК-ФАРМАЦИЯ» по итогам 2020 года. Нур-Султан, 2020. <https://sk-pharmacy.kz/files4/Народный контроль/Годовой отчет ЕД за 2020 год.pdf> (дата обращения: 10.08.2021).
3. Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 27 января 2021 года № КР ДСМ-10 «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022144> (дата обращения: 15.07.2021).
4. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 июля 2021 года № КР ДСМ-61 «Об утверждении правил осуществления сооплаты». <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100023589> (дата обращения: 29.07.2021).
5. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения". [https://docs.eaeunion.org/docs/ruru/01411969/cncc\\_21112\\_016\\_78](https://docs.eaeunion.org/docs/ruru/01411969/cncc_21112_016_78) (дата обращения: 15.07.2021)
6. AAM/Generic Drug & Biosimilars Access & Savings Report, New Jersey 2020. <https://accessiblemeds.org/2020-Access-Savings-Report> (дата обращения: 15.07.2021)
7. Al Ameri M.N., Whittaker C., Tucker A., Yaqoob M., Johnston A. A survey to determine the views of renal transplant patients on generic substitution in the UK // Transpl Int. 2011 N 24(8). P. 770-9.
8. Alkuzaee F.S., Almalki H.M., Attar A.Y., Althubiani S.I., Almuallim W.A., Cheema E., Hadi M.A. Evaluating community pharmacists' perspectives and practices concerning generic medicines substitution in Saudi Arabia: A cross-sectional study // Health Policy. 2016. N120(12). P1412-1419.
9. Auta A., Bala E.T., Shalkur D. Generic medicine substitution: a cross-sectional survey of the perception of pharmacists in North-Central, Nigeria // Med Princ Pract. N 23(1). P. 53-8.
10. Awaisu A., Kheir N., Ibrahim M.I., El-Hajj M., Hazi H., Khudair N., Barazi R. Knowledge, attitudes, and practices of community pharmacists on generic medicines in Qatar // Int J Clin Pharm. 2014 N 36(2). P 394-404.
11. Babar Z.U., Grover P., Stewart J., Hogg M., Short L., Seo H.G., Rew A. Evaluating pharmacists' views, knowledge, and perception regarding generic medicines in New Zealand // Res Social Adm Pharm. 2011. N 7(3). P. 294-305.
12. Barton B.L., Burke P.F., Waller D.S. Effects of anxiety on preferences for generic medicines in Australia // Health Promot Int. 2021. N 36(1). P. 187-195.
13. Basak S.C., Sathyaranayana D. Exploring knowledge and perceptions of generic medicines among drug retailers and community pharmacists // Indian J Pharm Sci. 2012. N 74(6). P 571-5.

14. Čatić T., Avdagić L., Martinović I. Knowledge and attitudes of physicians and pharmacists towards the use of generic medicines in Bosnia and Herzegovina // Med Glas (Zenica). 2017 N 14(1). P. 25-32.
15. Charan J., Saxena D., Chaudhri M., Dutta S., Kaur R.J., Bhardwaj P. Opinion of primary care physicians regarding prescription of generic drugs: A Cross-sectional study // J Family Med Prim Care. 2021. N 10(3). P. 1390-1398.
16. Colgan S., Faasse K., Martin L.R., Stephens M.H., Grey A., Petrie K.J. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review // BMJ Open. 2015. N 5(12). P. e008915.
17. Das M., Choudhury S., Maity S., Hazra A., Pradhan T., Pal A., Roy R.K. Generic versus branded medicines: An observational study among patients with chronic diseases attending a public hospital outpatient department // J Nat Sci Biol Med. 2017. N 8(1). P. 26-31.
18. Domeyer P.J., Katsari V., Sarafis P., Aletras V., Niakas D. Greek students' attitudes, perception and knowledge regarding generic medicines in times of economic crisis: a cross-sectional study // BMC Med Educ. 2018. N 18(1). 262 p.
19. Drozdowska A., Hermanowski T. Exploring factors underlying the attitude of community pharmacists to generic substitution: a nationwide study from Poland // Int J Clin Pharm. 2016. N 38(1). P. 162- 170.
20. Dunne S., Shannon B., Hannigan A., Dunne C., Cullen W. Physician and pharmacist perceptions of generic medicines: what they think and how they differ // Health Policy. 2014. N 116(2-3). P. 214-23.
21. Dunne S.S., Dunne C.P. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs // BMC Med. 2015 N13. 173 p.
22. Dunne S.S., Shannon B., Cullen W., Dunne C.P. Beliefs, perceptions and behaviours of GPs towards generic medicines. Fam Pract. 2014 N 31(4). P. 467-74.
23. Dunne S.S., Shannon B., Cullen W., Dunne C.P. Perceptions and attitudes of community pharmacists towards generic medicines // J Manag Care Spec Pharm. 2014. N 20(11). P. 1138-46.
24. Dunne S.S. What Do Users of Generic Medicines Think of Them? A Systematic Review of Consumers' and Patients' Perceptions of, and Experiences with, Generic Medicines // Patient. 2016. N 9(6). P. 499-510.
25. Dylst P., Vulto A., Godman B., Simoens S. Generic medicines: solutions for a sustainable drug market? // Appl Health Econ Health Policy. 2013. N 11(5). P. 437-43.
26. Dylst P., Vulto A., Simoens S. Societal value of generic medicines beyond cost-saving through reduced prices // Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015. N 15(4). P. 701-11.
27. El-Dahiyat F., Kayyali R., Bidgood P. Physicians' perception of generic and electronic prescribing: A descriptive study from Jordan // J Pharm Policy Pract. 2014 N 7. 7 p.
28. El-Jardali F., Fadlallah R., Morsi R.Z., Hemadi N., Al-Gibbawi M., Haj M., Khalil S., Saklawi Y., Jamal D., Akl E.A. Pharmacists' views and reported practices in relation to a new generic drug substitution policy in Lebanon: a mixed methods study // Implement Sci. 2017. N12(1). 23p.

29. Fadare J.O., Adeoti A.O., Desalu O.O., Enwere O.O., Makusidi A.M., Ogunleye O., Sunmonu T.A., Truter I., Akunne O.O., Godman B. The prescribing of generic medicines in Nigeria: knowledge, perceptions and attitudes of physicians // Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2016. N 16(5). P. 639-650.
30. Flood D., Mathieu I., Chary A., García P., Rohloff P. Perceptions and utilization of generic medicines in Guatemala: a mixed-methods study with physicians and pharmacy staff // BMC Health Serv Res. 2017. N 17(1). 27 p.
31. Fraeyman J., Peeters L., Van Hal G., Beutels P., De Meyer G.R., De Loof H. Consumer choice between common generic and brand medicines in a country with a small generic market // J Manag Care Spec Pharm. 2015. N 21(4). P. 288-96.
32. Gebresillassie B.M., Belachew S.A., Tefera Y.G., Abebe T.B., Mekuria A.B., Haile K.T., Erku D.A. Evaluating patients', physicians' and pharmacy professionals' perception and concern regarding generic medicines in Gondar town, northwest Ethiopia: A multi-stakeholder, cross-sectional survey // PLoS One. 2018. N 13(11). P. e0204146.
33. Gyawali S., Hassali M.A., Saha A. A survey exploring the knowledge and perceptions of senior medical students in Nepal toward generic medicines // SAGE Open Med. N 4. P. 2050312116662570.
34. Hassali M.A., Wong Z.Y., Alrasheedy A.A., Saleem F., Mohamad Yahaya A.H., Aljadhey H. Perspectives of physicians practicing in low and middle income countries towards generic medicines: a narrative review // Health Policy. 2014. N 117(3). P. 297-310.
35. Hassali M.A., Wong Z.Y., Alrasheedy A.A., Saleem F., Mohamad Yahaya A.H., Aljadhey H. Does educational intervention improve doctors' knowledge and perceptions of generic medicines and their generic prescribing rate? A study from Malaysia // SAGE Open Med. 2014. N2. P. 2050312114555722.
36. Heikkilä R., Mäntyselkä P., Ahonen R. Price, familiarity, and availability determine the choice of drug - a population-based survey five years after generic substitution was introduced in Finland // BMC Clin Pharmacol. 2011. N 11. 20 p.
37. James P.B., Bah A.J., Margao E.K., Hanson C., Kabba J.A., Jamshed S.Q. Exploring the Knowledge and Perception of Generic Medicines among Final Year Undergraduate Medical, Pharmacy, and Nursing Students in Sierra Leone: A Comparative Cross-Sectional Approach // Pharmacy (Basel). 2018. N 6(1). 3p.
38. Jamshed S.Q., Ibrahim M.I., Hassali M.A., Sharrad A.K., Shafie A.A., Babar Z.U. Understanding and perceptions of final-year Doctor of Pharmacy students about generic medicines in Karachi, Pakistan: a quantitative insight // Adv Med Educ Pract. 2015. N 6. P.359-66.
39. Keenum A.J., Devoe J.E., Chisolm D.J., Wallace L.S. Generic medications for you, but brand-name medications for me // Res Social Adm Pharm. 2012. N 8(6). P. 574-8.
40. Kumar R., Hassali M.A., Saleem F., Alrasheedy A.A., Kaur N., Wong Z.Y., Kader M.A. Knowledge and perceptions of physicians from private medical centres towards generic medicines: a nationwide survey from Malaysia // J Pharm Policy Pract. 2015 N 8(1). 11 p.
41. Lee V.W., Cheng F.W., Fong F.Y., Ng E.E., Lo L.L., Ngai L.Y., Lam A.S. Branded versus generic drug use in chronic disease management in Hong Kong-perspectives of health care professionals and the general public // Hong Kong Med J. 2018. N 24(6). P. 554-560.
42. Mahdi L.A., Kadhim D.J., Al-Jumaili A.A. Knowledge, Perception and Attitude Regarding Generic Medicines among Iraqi Physicians // Innov Pharm. 2020. N 11(1). Article 9. P. 1-10.
43. Maly J., Dosedel M., Kubena A., Vlcek J. Analysis of pharmacists' opinions, attitudes and experiences with generic drugs and generic substitution in the Czech Republic // Acta Pol Pharm. 2013. N 70(5). P. 923-31.
44. Mattioli F., Siri G., Castelli F., Puntoni M., Zuccoli M.L., Stimamiglio A., Martelli A. Approval rating and opinion of outpatients and general practitioners toward generic drugs: a questionnaire-based real-world study // Patient Prefer Adherence. 2017. N 11. P. 1423-1433.
45. Mendoza-Chuctaya G., Cubas-Llalle W.S., Mejia C.R., Chachaima-Mar J.E., Montesinos-Segura R., Arce-Villalobos L.R., Mamani-Cruz J.C. Percepción de la población con respecto a medicamentos genéricos frente a los de marca en hospitales del Perú [The population's perceptions of generic drugs compared to original brand-name drugs in Peruvian hospitals] // Cad Saude Publica. 2019. N 35(10). P. 1 -13.
46. Mohammed A.S., Woldekidan N.A., Mohammed F.A. Knowledge, attitude, and practice of pharmacy professionals on generic medicines in Eastern Ethiopia: A cross-sectional study // PLoS One. 2020. N 15(7). P. e0235205.
47. O'Leary A., Usher C., Lynch M., Hall M., Hemeryk L., Spillane S., Gallagher P., Barry M. Generic medicines and generic substitution: contrasting perspectives of stakeholders in Ireland // BMC Res Notes. 2015. N8. 790 p.
48. Quintal C., Mendes P. Underuse of generic medicines in Portugal: an empirical study on the perceptions and attitudes of patients and pharmacists // Health Policy. 2012. N 104(1). P. 61-8.
49. Rana P., Roy V. Generic medicines: issues and relevance for global health // Fundam Clin Pharmacol. 2015. N 29(6). P. 529-42.
50. Salhia H.O., Ali A., Rezk N.L., El Metwally A. Perception and attitude of physicians toward local generic medicines in Saudi Arabia: A questionnaire-based study // Saudi Pharm J. 2015. N 23(4). P. 397-404.
51. Salmane Kulikovska I., Poplavská E., Čeha M., Mežinska S. Use of generic medicines in Latvia: awareness, opinions and experiences of the population // J Pharm Policy Pract. 2019. N12. 1 p.
52. Shankar P.R., Herz B.L., Dubey A.K., Hassali M.A. Assessment of knowledge and perceptions toward generic medicines among basic science undergraduate medical students at Aruba // Indian J Pharmacol. 2016. N 48 (Suppl 1). P. 29-32.
53. Shraim N.Y., Al Taha T.A., Qawasmeh R.F., Jarrar H.N., Shtaya M.A.N., Shayeb L.A., Sweileh W.M. Knowledge, attitudes and practices of community pharmacists on generic medicines in Palestine: a cross-

sectional study // BMC Health Serv Res. 2017 N 17(1). 847 p.

54. Toverud E.L., Hartmann K., Håkonsen H.A Systematic Review of Physicians' and Pharmacists' Perspectives on Generic Drug Use: What are the Global Challenges? // Appl Health Econ Health Policy. 2015. N 13(Suppl 1). P. 35-45.

55. Tsaprantzi A.V., Kostagiolas P., Platis C., Aggelidis V.P., Niakas D. The Impact of Information on Doctors' Attitudes Toward Generic Drugs // Inquiry. 2016. N 53. P. 1-8

56. WHO. The World Medicines Situation // WHO/EMP/MIE/2011.2.6. Geneva: World Health Organization, 2011. [https://www.who.int/health-accounts/documentation/world\\_medicine\\_situation.pdf?ua%2520&hx003D%3B1](https://www.who.int/health-accounts/documentation/world_medicine_situation.pdf?ua%2520&hx003D%3B1) (дата обращения: 15.07.2021).

57. Wong Z.Y., Hassali M.A., Alrasheedy A.A., Saleem F., Yahaya A.H., Aljadhey H. Patients' beliefs about generic medicines in Malaysia // Pharm Pract (Granada). 2014. N 12(4). 474 p.

58. Yousefi N., Mehralian G., Peiravian F., NourMohammadi S. Consumers' perception of generic substitution in Iran // Int J Clin Pharm. 2015. N 37(3). P. 497-503.

59. Zaoui S., Hakkou F., Filali H. Le médicament générique au Maroc : enquête auprès des médecins [Generic drugs in morocco: survey of physicians]. Therapie. 2011 N. 66(6). P. 499-506.

#### References [1-5]:

1. Abishev U.S. Otchet po rezul'tatam marketingovogo issledovaniya proizvodstvo farmacevticheskikh preparatov i medicinskikh materialov, Nur-Sultan, 2020. [https://atameken.kz/uploads/content/files/Proizvodstvo\\_farmacevticheskikh\\_produktov.pdf](https://atameken.kz/uploads/content/files/Proizvodstvo_farmacevticheskikh_produktov.pdf)

2. Otchet tovarishchestva s ogranicchennoj otvetstvennost'yu «SK-FARMACIYA» po itogam 2020 goda. Nur-Sultan, 2020. [https://sk-pharmacy.kz/files4/Narodnyj\\_kontrol/Godovoj\\_otchet\\_ED\\_za\\_2020\\_god.pdf](https://sk-pharmacy.kz/files4/Narodnyj_kontrol/Godovoj_otchet_ED_za_2020_god.pdf)

3. Prikaz Ministerstva zdravooхранениya Respubliki Kazahstan ot 27 yanvarya 2021 goda № KR DSM-10 «Ob utverzhdenii pravil provedeniya ekspertizy lekarstvennyh sredstv i medicinskikh izdelij» <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022144>

4. Prikaz Ministra zdravooхранениya Respubliki Kazahstan ot 16 iyulya 2021 goda № KR DSM-61 «Ob utverzhdenii pravil osushchestvleniya sooplaty». <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100023589>

5. Reshenie Soveta Evraziskoj ekonomicheskoy komissii ot 3 noyabrya 2016 g. № 78 "O Pravilah registracii i ekspertizy lekarstvennyh sredstv dlya medicinskogo primeneniya". [https://docs.eaeunion.org/docs/ruru/01411969/cncd\\_21112\\_016\\_78](https://docs.eaeunion.org/docs/ruru/01411969/cncd_21112_016_78)

#### Контактная информация:

**Калиева Динара Елубаевна** - магистр медицинских наук, PhD докторант, Кафедра общественного здоровья и менеджмента, НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

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

**e-mail:** de.kaliyeva@gmail.com

**Телефон:** +7 707 220 02 42

Received: 15 July 2021 / Accepted: 05 October 2021 / Published online: 31 October 2021

DOI 10.34689/S.2020.22.5.026

UDC 616-006.6

## **ANAPLASTIC TRANSFORMATION OF *BRAF* AND *TERT* PROMOTER DOUBLE MUTANT PAPILLARY THYROID CARCINOMA: CLINICAL, MORPHOLOGICAL, AND MOLECULAR GENETIC FEATURES**

**Akbota Targynova<sup>1</sup>, Zhanna Mussazhanova<sup>1,2</sup>, Nozomi Ueki<sup>2</sup>,  
Saltanat Bolsynbekova<sup>3</sup>, Zhanar Yeleubayeva<sup>4</sup>, Zhanna Kalmatayeva<sup>1</sup>,  
Raushan Issayeva<sup>1</sup>, Lazzat Sarsenova<sup>1</sup>, Raushan Umirova<sup>5</sup>, Dulat Serikbaiuly<sup>6</sup>,  
Aray K. Mukanova<sup>7</sup>, Madina R. Madiyeva<sup>7</sup>, Masahiro Nakashima<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Faculty of Medicine and Health Care, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Atomic Bomb Disease Institute, Department of Tumor and Diagnostic Pathology, Nagasaki University, Japan;

<sup>3</sup> National Research Oncology Center, Department of Diagnostic Pathology and Laboratory, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Center of Morphological Examination, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>6</sup> National Research Oncology Center, Multidisciplinary surgery department, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

<sup>7</sup> Semey Medical University, Department of Radiology, Semey, Republic of Kazakhstan.

### **Abstract**

**Background.** We report the case of a 74-year-old woman with *BRAF* and *TERT* promoter double-mutation, with an aggressive papillary thyroid carcinoma (PTC) with a focal undifferentiated component.

**Case presentation.** PTC was diagnosed via cytological analysis and total thyroidectomy and lymph node dissection were performed 15 months before her death. Pathological diagnosis revealed stump-positive PTC pT4aN1bM1, Stage IVB. An initial radioiodine ablative dose (150 mCi) was administered. Thereafter, the mediastinal lymph node and multiple bilateral lung metastases were observed upon computed tomography. Six months later, recurrent lesions were irradiated with external beam radiation (39 Gy/13 fr). Within the next five months, she developed multiple-organ metastases. A month before death, recurrent lesions increased rapidly and an undifferentiated cancer was diagnosed upon biopsy. The multifocal disease was rendered inoperable. After gradual progression of respiratory failure, the patient died.

During initial resection, a focal invasion component with severe nuclear atypia and spindle-shaped, giant cells were noted, thereby increasing the probability of focal undifferentiated transformation. A focal hobnail pattern and minor necrosis were observed. Upon autopsy, lung and multiple-organ metastases and massive mediastinal invasion were observed. The immunohistochemically undifferentiated lung cancer expressed vimentin, AE1/AE3, CK7, and p53, but not thyroglobulin, TTF-1, and Napsin A. Furthermore, a PTC component was observed in the lung, showing micropapillary architecture with a prominent hobnail pattern. Molecular analysis revealed a double-mutation in *BRAF* (V600E) and *TERT* (C228T) promoters. The Ki-67 labeling index of surgical papillary carcinoma tissue was 34%. *BRAF* mutations associated with p53 mutations triggered an additional *TERT* promoter mutation with upregulated Ki-67 in primary PTC, which can be a network of genetic alterations driving tumor progression and distant metastasis to the undifferentiated/anaplastic phenotype.

**Conclusions.** The above mentioned molecular genetic features with the histologically hobnail component should be considered and tumor recurrence should be assessed carefully.

**Keywords.** Papillary thyroid carcinoma, anaplastic thyroid carcinoma, thyroglobulin, radioiodine therapy, mutation.

### **Резюме**

## **АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ПАПИЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ДВОЙНОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *BRAF* И ПРОМОТЕРЕ *TERT*: КЛИНИЧЕСКИЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

**Акбота Т. Таргынова<sup>1</sup>, Жанна Б. Мусажанова<sup>1,2</sup>, Нозоми Йеки<sup>2</sup>,  
Салтанат О. Болсынбекова<sup>3</sup>, Жанар Б. Елеубаева<sup>4</sup>,  
Жанна А. Калматаева<sup>1</sup>, Раушан Б. Исаева<sup>1</sup>, Ляззат К. Сарсенова<sup>1</sup>,  
Раушан У. Умирова<sup>5</sup>, Дулат Серикбайулы<sup>6</sup>, Арай К. Муканова<sup>7</sup>,  
Мадина Р. Мадиева<sup>7</sup>, Масахиро Накашима<sup>2</sup>**

- <sup>1</sup> Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, Факультет медицины и здравоохранения, Алматы, Республика Казахстан;
- <sup>2</sup> Институт болезней атомной бомбы, Отделение опухолей и диагностической патологии, Университет Нагасаки, Япония;
- <sup>3</sup> Национальный научный онкологический центр, Отделение диагностической патологии и лаборатории, Нур-Султан, Республика Казахстан;
- <sup>4</sup> Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Центр морфологической экспертизы, Алматы, Республика Казахстан;
- <sup>5</sup> Казахский национальный медицинский университет имени С. Ж. Асфендиярова, Кафедра акушерства и гинекологии, Алматы, Республика Казахстан;
- <sup>6</sup> Национальный научный онкологический центр, Отделение многопрофильной хирургии, Нур-Султан, Республика Казахстан;
- <sup>7</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра радиологии, г. Семей, Республика Казахстан

**Введение.** Описан клинический случай 74-летней женщины с двойной мутацией в промоторе *TERT* и *BRAFV600E*, агрессивный папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) с очаговым недифференцированным компонентом.

**Клинический случай.** ПРЩЖ был диагностирован цитологически, и за 15 месяцев до смерти была выполнена тотальная тиреоидэктомия с лимфодиссекцией. Патологический диагноз: ПРЩЖ pT4aN1bM1, стадия IVB, положительный край резекции. Была проведена начальная ablационная доза радиоактивного йода (150 мКи). На компьютерной томографии выявлены метастатические лимфатические узлы средостение и множественные метастазы в обеих легких. Через шесть месяцев на область очагов рецидива опухоли проведена дистанционная лучевая терапия (39 Гр / 13 фр). В течение следующих пяти месяцев у пациентки развились множественные метастазы. За месяц до смерти рецидивирующие поражения быстро увеличивались в размерах. Недифференцированный рак выставлен на биопсии. Мультифокальное поражение было расценено нерезектабельным. В результате прогрессирования дыхательной недостаточности наступила смерть.

В первичной опухоли был очаговый инвазивный компонент с высокой ядерной атипиею, веретенообразными клетками, гигантскими клетками, что увеличивало вероятность очаговой недифференцированной трансформации. Наблюдались очаговые скопления клеток в виде "шляпки гвоздей" и незначительный некроз. На патологоанатомическом вскрытии были выявлены метастазы в легких и других органах, а также массивная инвазия в средостение. Иммуногистохимически недифференцированный рак легкого с экспрессией виментина, AE1/AE3, CK7 и p53, но без экспрессии тиреоглобулин, TTF-1 и напсинА. Кроме того, компонент ПРЩЖ, демонстрирующий микропапиллярную архитектуру с клетками в виде "шляпки гвоздей" был обнаружен в легких. Молекулярный анализ выявил двойную мутацию в промоторе *TERT* C228T и *BRAFV600E*. Индекс Ki-67 папиллярной карциномы составил 34%. Мутация *BRAFV600E*, связанная с мутацией p53, вызвали дополнительную мутацию промотора *TERT* с усилением регуляции Ki-67 в первичной ПРЩЖ. Данные молекулярные изменения могут иметь место в цепочке генетических изменений, приводящих к прогрессированию опухолевого процесса и развитию отдаленных метастатических поражений с недифференцированным/анапластическим фенотипом.

**Выводы.** Следует учитывать вышеупомянутые молекулярно-генетические особенности с гистологическим компонентом в виде "шляпки гвоздей" для оценки рецидива опухоли.

**Ключевые слова.** Папиллярный рак щитовидной железы, анапластический рак щитовидной железы, тиреоглобулин, радиоидтерапия, мутации.

#### Түйіндеме

## ҚОСАРЛЫ BRAF ГЕНІНІҢ ЖӘНЕ TERT ПРОМОТЕРІНІҢ МУТАЦИЯСЫ БАР ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ПАПИЛЛЯРЛЫ КАРЦИНОМАСЫНЫҢ АНАПЛАСТИКАЛЫҚ ТРАНСФОРМАЦИЯСЫ: КЛИНИКАЛЫҚ, МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ МОЛЕКУЛАЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРИ

**Ақбота Т. Тарғынова<sup>1</sup>, Жанна Б. Мусажанова<sup>1,2</sup>, Нозоми Йеки<sup>2</sup>,**  
**Салтанат О. Болсынбекова<sup>3</sup>, Жанар Б. Елеубаева<sup>4</sup>,**  
**Жанна А. Калматаева<sup>1</sup>, Раушан Б. Исаева<sup>1</sup>, Ляззат К. Сарсенова<sup>1</sup>,**  
**Раушан У. Умиролова<sup>5</sup>, Дулат Серикбайұлы<sup>6</sup>, Арай К. Муканова<sup>7</sup>,**  
**Мадина Р. Мадиева<sup>7</sup>, Масахиро Накашима<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Медицина және денсаулық сақтау факультеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Атом бомбасы аурулары институты, Ісік және диагностикалық патология бөлімі, Нагасаки университеті, Жапония;

<sup>3</sup> Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Диагностикалық патология және зертхана бөлімшесі, Нұр-Султан, Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Морфологиялық зерттеу орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Акушерлік және гинекология кафедрасы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>6</sup> Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Қазақстан Республикасы;

Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы;

<sup>7</sup> "Семей медицина университеті" КеАҚ, Радиология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. 74 жастағы әйел адамда *TERT* және *BRAFV600E* промоторында екі мутациясы анықталған сараланбаған ошақты компоненті бар қалқанша безі папиллярлы қатерлі ісігінің (ҚБПҚ) агрессивті жағдайы сипатталған.

**Клиникалық жағдай.** ҚБПҚ цитологиялық түрғыда анықталған және науқас өліміне 15 ай бұрын лимфодиссекция мен толықтай тиреоидэктомия жүргізілді. Патологиялық диагнозы: ҚБПҚ pT4aN1bM1, IVB кезең, резекция шетінің он болуы. Радиоактивті йодтың бастапқы абляциялық дозасы (150 мКи) жүргізілді. Компьютерлік томографияда кеуде қуысында метастаздық лимфа түйіндегі және өкпе екі жағындағы көптеген метастаздар анықталған. Алты айдан соң рецидив ошақтары аймағына дистанциялық сәулеlei терапия (39 Гр / 13 фр) жүргізілді. Келесі бес айда науқаста көптеген метастаздар пайда болды. Науқас өліміне дейін бір ай бұрын рецидивтік зақымданулар көлемі жылдам ұлғайып, биопсия көмегімен сараланбаған қатерлі ісік анықталды. Мультифокалды зақымдану резекция жасау арқылы өмделмейтіндігі анықталды. Тыныс алу жетіспеушілігінің үдеуі науқас өліміне әкелді.

Біріншілік ісікте сараланбаған ошақты трансформация ықтималдылығын арттыратын, жоғары ядролық атипиясы бар алып жасушалар және ұршық тәрізді жасушалардың ошақты инвазивті компоненті анықталды. "Шеге қалпақшалары" тәрізді жасушалардың ошақты жиналуы және біраз некроз байқалды. Аутопсия әкпедегі және басқа мүшелердегі метастаздарды, сонымен қатар қоюқшалардың біршама инвазияны көрсетті. Иммуногистохимиялық түрғыда виментин, AE1/AE3, CK7 және p53 экспрессиясы, бірақ тиреоглобулин, TTF-1 және напсинA экспрессиясы анықталмады. Сонымен қатар, "шеге қалпақшалары" тәрізді жасушалары бар микропапиллярлы архитектуралық көрсететін ҚБПҚ компоненті әкпеде анықталды. Молекулалық анализ *TERT* C228T және *BRAFV600E* промоторындағы екі мутацияны анықтады. Папиллярлы карцинома Ki-67 индексі 34% болып шықты. p53 мутациясымен байланысқан *BRAFV600E* мутациясы біріншілік ҚБПҚ Ki-67 реттелуінің үдеуімен қосынша *TERT* промоторының мутациясын тудырды. Көрсетілген молекулалық өзгерістер ісіктің үдеуіне және сараланбаған/анапластикалық фенотипі бар басқа мүшелердегі метастаздарға әкеліп соқтыратын генетикалық өзгерістер тізбегінде орын алуы мүмкін.

**Қорытынды.** Жоғарыда көрсетілген "шеге қалпақшалары" тәрізді гистологиялық компоненті бар молекулалық-генетикалық ерекшеліктердің ісік рецидивін бағалау үшін қарастыру қажет.

**Негізгі сөздер.** Қалқанша безінің папиллярлы қатерлі ісігі, қалқанша безінің анапластикалық қатерлі ісігі, тиреоглобулин, радиоіодтерапия, мутациялар.

#### Bibliographic citation:

Targynova A., Mussazhanova Z., Ueki N., Bolsynbekova S., Yeleubayeva Z., Kalmatayeva Z., Issayeva R., Sarsenova L., Umirova R., Serikbaiuly D., Nakashima M., Mukanova A.K., Madiyeva M.R. Anaplastic transformation of BRAF and TERT promoter double mutant Papillary Thyroid Carcinoma: clinical, morphological, and molecular genetic features // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 248-256. doi 10.34689/SN.2021.23.5.026

Тарғынова А.Т., Мұсажанова Ж.Б., Йеки Н., Болсынбекова С.О., Елеубаева Ж.Б., Калматаяева Ж.А., Исаева Р.Б., Сарсенова Л.К., Умирова Р.У., Серикбайулы Д., Накашима М., Муканова А.К., Мадиева М.Р. Анапластическая трансформация папиллярной карциномы щитовидной железы с двойной мутацией в гене BRAF и промотера TERT: клинические, морфологические и молекулярно-генетические особенности // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 248-256. doi 10.34689/SN.2021.23.5.026

Тарғынова А.Т., Мұсажанова Ж.Б., Йеки Н., Болсынбекова С.О., Елеубаева Ж.Б., Калматаяева Ж.А., Исаева Р.Б., Сарсенова Л.К., Умирова Р.У., Серикбайулы Д., Накашима М., Муканова А.К., Мадиева М.Р. Қосарлы BRAF генінің және TERT промоторінің мутациясы бар қалқанша безінің папиллярлы карциномасының анапластикалық трансформациясы: клиникалық, морфологиялық және молекулалық-генетикалық ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 248-256. doi 10.34689/SN.2021.23.5.026

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common thyroid malignancy, generally with an indolent clinical course and patient survival in stage I is approximately 100% [1]. Aggressive subtypes of PTC include tall cell, columnar cell, diffuse sclerosing variant, and hobnail variant. These variants have been associated with higher rates of extrathyroidal extension, multifocality, nodal and distant metastases, recurrence, and resistance to radioiodine therapy [2,3].

Radiation exposure is a well-known risk factor for thyroid carcinoma (American Cancer Society, Thyroid Cancer,

American Cancer Society, 2016). Well-differentiated thyroid carcinomas can dedifferentiate via a multistep process involving genetic and epigenetic changes, ultimately culminating in a poorly differentiated or undifferentiated/anaplastic carcinoma [4]. Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) is the most aggressive form of thyroid cancer and accounts for less than 5% of thyroid cancers, with a mortality rate greater than 90% and median survival of six months after diagnosis [5]. Anaplastic transformation of PTC is well documented and, in most cases, transformations occur

within the thyroid gland itself or in surrounding lymph nodes [6]. However, few cases of PTC transforming to poorly differentiated/ATC at sites other than the neck, including the lungs, and in one particular case, the shoulder, thereby mimicking a sarcoma [6,7]. In fact, a study of a series of autopsies revealed that the most common sites of distant metastasis in ATC include, in descending order of frequency, the lungs (78%), intrathoracic lymph nodes (58%), neck lymph nodes (51%), pleura (29%), adrenal glands (24%), liver (20%), brain (18%), and retroperitoneal lymph nodes (18%) [8].

Analysis of molecular markers including *BRAF* has reported an association between the *BRAF* V600E mutation and poor prognosis of PTC patients; however, clinical application of the *BRAF* V600E mutation has limitations, especially in areas with a high frequency of this mutation [9–13].

Recently, telomerase reverse transcriptase (*TERT*) promoter mutations, C228T and C250T, have been proposed as robust prognostic biomarkers and are reportedly associated with aggressive clinicopathological characteristics, thereby rendering biomarker research as a newly emerged field in cancer research [14]. Both mutations generate a consensus binding site in the *TERT* promoter for E-twenty-six (ETS) transcription factors, which confers increased transcriptional activity at the *TERT* promoter [15–17]. The *TERT* C228T mutation is more common than the *TERT* C250T mutation and have been reported, on average, in 0%, 11.3%, 17.1%, 43.2%, and 40.1% of benign thyroid tumors, PTC, follicular thyroid cancer, poorly differentiated thyroid cancer (PDTC), and undifferentiated/ATC, respectively, thereby displaying an association with aggressive thyroid cancers [18]. *TERT* promoter mutations are suggested to be associated with the aggressiveness of thyroid tumors, tumor recurrence, and

patient mortality and are probably strong predictors for poor clinical outcomes in thyroid cancer. Coexisting *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations have a prominent synergistic impact on PTC aggressiveness, including increased tumor recurrence and patient mortality, while either mutation alone reportedly displayed a modest effect [19].

The molecular mechanism underlying the synergistic effects of the two mutations involves the upregulation of ETS transcription factors via the *BRAF* V600E-activated mitogen-activated protein kinase pathway. Upregulation of ETS transcription factors in turn upregulates *TERT* by binding to the binding site in the *TERT* promoter, generated via C228T or C250T mutation. *TERT* overexpression promotes tumorigenesis and malignant transformation in thyroid cancer [20]; however, the underlying mechanism is unclear owing to limited data regarding individual mutations and their coexistence.

Lubitz CC et al. First reported that the hobnail variant of PTC displays aggressive behavior, with a high incidence of infiltrative tumors and metastasis, harbors a *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation (80%) or a *RET/PTC1* rearrangement (20%). Furthermore, a few patients with an aggressive hobnail variant reportedly had very poor disease-specific survival (43–66%) [21–23].

To our knowledge, we describe the case of a patient harboring a double promoter mutation in *BRAF* and *TERT*, with an aggressive disease course of PTC with multifocal distant metastases, and transformation to anaplastic carcinoma.

#### Case presentation

A 74-year-old woman presented with a thyroid tumor and lymphadenopathy diagnosed via preoperative clearance single-photon emission computed tomography (SPECT-CT) (Fig. 1).

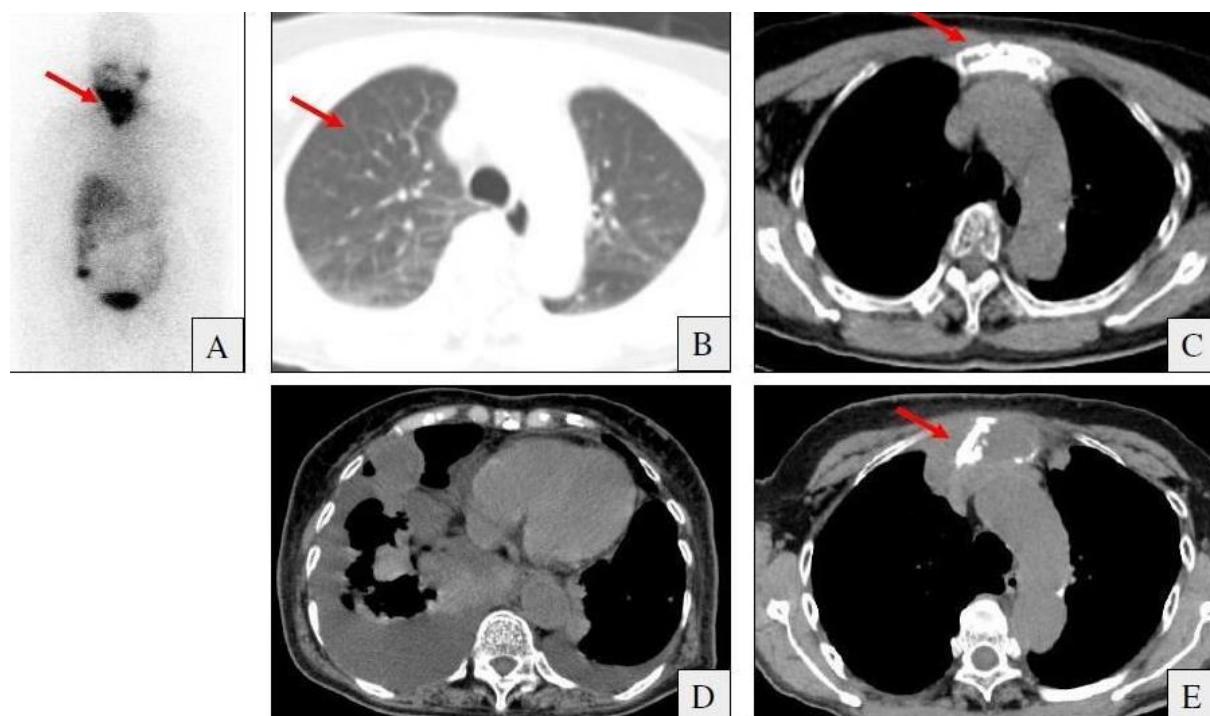


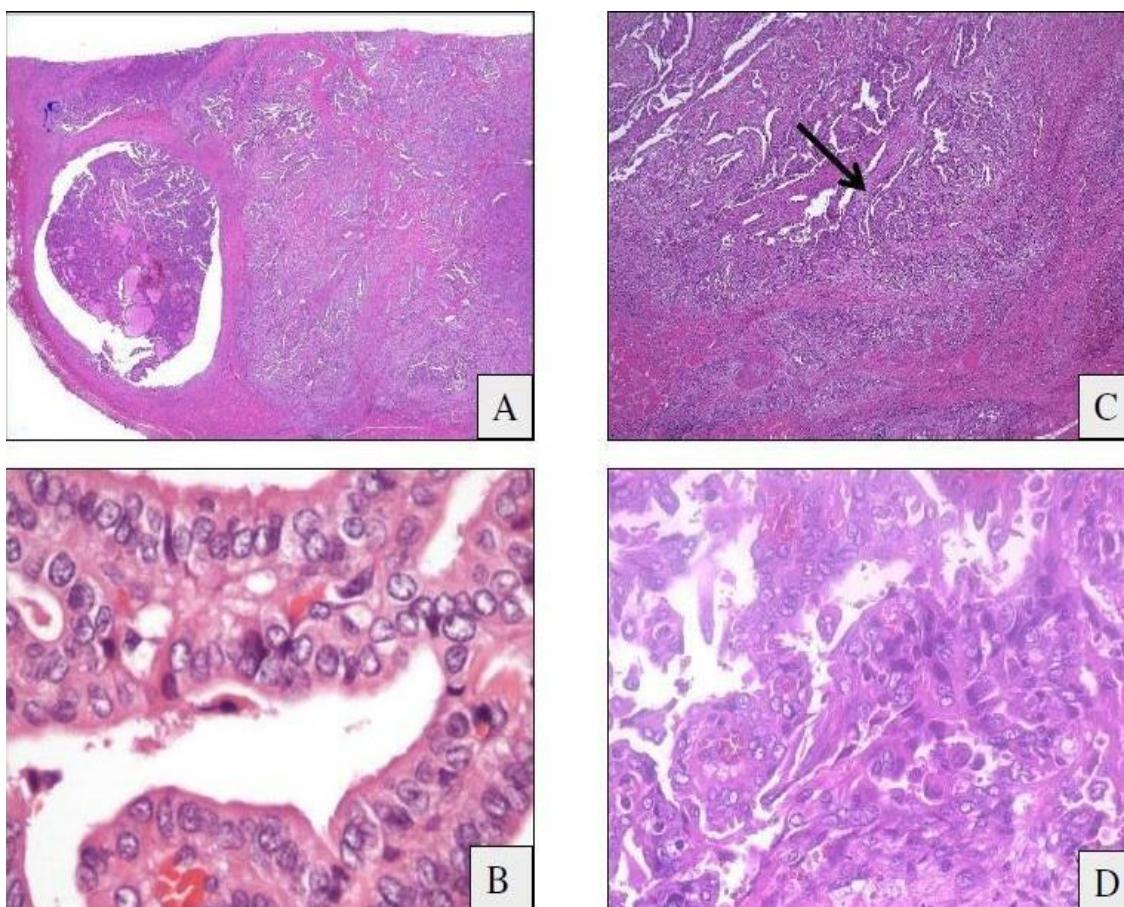
Figure 1. Eleven months before death (A-C). (A) Single-photon emission computed tomography (SPECT-CT): uptake by the in the right paratracheal area, near the medial hyoid bone (red arrow). No accumulation in the lungs. Computed tomography (CT): (B) scattered multiple granular shadows in both lungs; (C) osteolytic lesions with sternal destruction. One month before death (2). CT: (D) multiple lung metastases, increased in size. (E) Stenotic osteolytic mass. Rapid increase.

The thyroid mass was subjected to biopsy via fine-needle aspiration and a PTC was detected. Fifteen months before her death, she underwent total thyroidectomy with lymph node dissection for definitive surgical management. The surgical pathological diagnosis was reported as pT4aN1bM1, stage IVB. The initial radioiodine ablative dose (150 mCi) was administered. Approximately two months later, thyroglobulin levels elevated slightly to 54.8 ng/mL, which normalized a month later. Thereafter, the mediastinal lymph node and multiple metastases in both lungs were observed on CT. The patient's lung nodules, at that time, were not assessed via biopsy and followed up. Six months later, recurrent lesions were irradiated with external beam radiation (39 Gy/13 fr). Within the next five months, the patient developed multiple-organ metastases, including both lungs, the heart, right kidney, clavicle, sternum, thymus, diaphragm, peritoneum, lymph node masses in the mediastinum, and upper mediastinum. Owing to difficulties

of resection in the lung and other lesions, respiratory symptoms such as shortness of breath and dry cough increased. Her thyroglobulin levels normalized at that time. She was transferred to the medical intensive care unit the day before her death owing to an altered mental status and exacerbated symptoms, which finally resulted in her death.

#### Pathological analysis (postoperative)

Pathological analysis revealed a  $4 \times 2.5$  cm<sup>2</sup>-sized white solid tumor, an unclear border with calcifications, and invasion to the surrounding tissue. An extrathyroidal extension was observed during resection, margins were positive, and lymph node metastases were observed, along with venous/lymphatic invasion. Histological analysis revealed a typical papillary carcinoma pattern with nuclei showing ground glass opacity, groove lesions, and pseudo-inclusions. Small foci of undifferentiated components of the invading tumor with nuclear atypia and spindle-shaped and giant cells were observed (Fig. 2).



**Figure 2.** Representative histological images of (A and B) primary papillary thyroid tumor nuclei showing ground glass opacity and groove lesions, (C) black arrow indicating the undifferentiated component, and (D) high-power view of the focal undifferentiated component in the tumor with large, hyperchromatic and bizarre-looking nuclei, spindle-shaped, and giant cells.

These findings increase the probability of focal undifferentiated transformation during initial resection. Focal hobnail patterns and small necrosis were observed. Immunostaining analyses revealed that thyroglobulin, p53, TTF-1, AE1/AE3, and CK7 were expressed with a Ki-67 labelling index (LI) of 34% (Fig. 3). Molecular genetic analysis revealed a double mutation in *BRAF* and *TERT* promoters (Fig. 5).

**Pathology analysis (autopsy).** Metastatic PTC and coexistent multifocal undifferentiated thyroid carcinoma were identified upon autopsy in both lungs, the heart, right kidney, clavicle, sternum, thymus, diaphragm, peritoneum, lymph node masses in the mediastinum, and upper mediastinum. The majority of tumor mass was located in the lungs, measuring up to 4 cm. Microscopic examination revealed masses with diffuse proliferation of spindle-shaped

cells with multinucleated giant cells. The nuclei of spindle cells were polymorphic and displayed severe atypia (Fig. 4). Furthermore, masses with a PTC pattern showing micropapillary architecture with a hobnail pattern were observed (Fig. 4).

The hobnail component was more prominent in post-autopsy specimens than in initial tumors. Tumor cells displaying an undifferentiated pattern expressed vimentin, CK7, AE1/AE3, p53, but not TTF-1, Napsin A, thyroglobulin (Fig. 3).

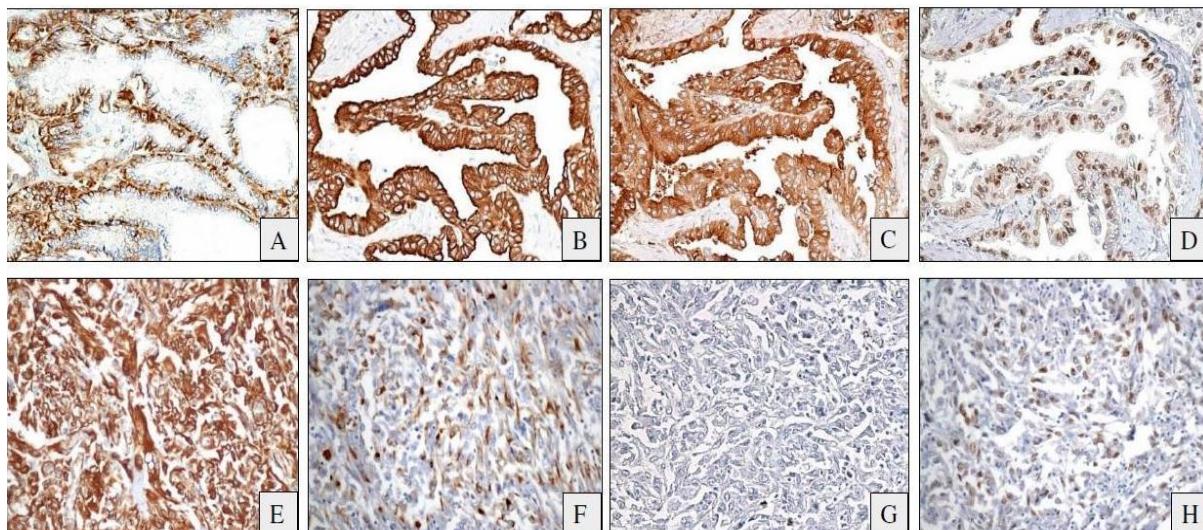


Figure 3. Images of primary thyroid tumor, papillary thyroid carcinoma, immunohistochemical stain (A-D).

Images of (A) vimentin (-), (B) AE1/AE3 (++) (C) thyroglobulin (+), (D) p53 (+).

Images of lung metastasis, undifferentiated carcinoma, immunohistochemical stain (E-H).

Images of (E) vimentin (++) (F) AE1/AE3 (+), (G) thyroglobulin (-), (H) p53 (+). Magnification, x100.

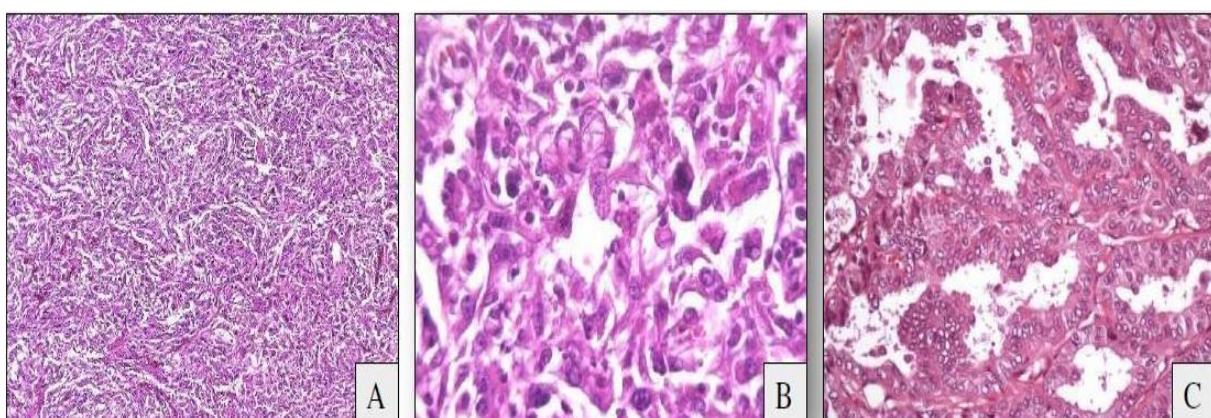
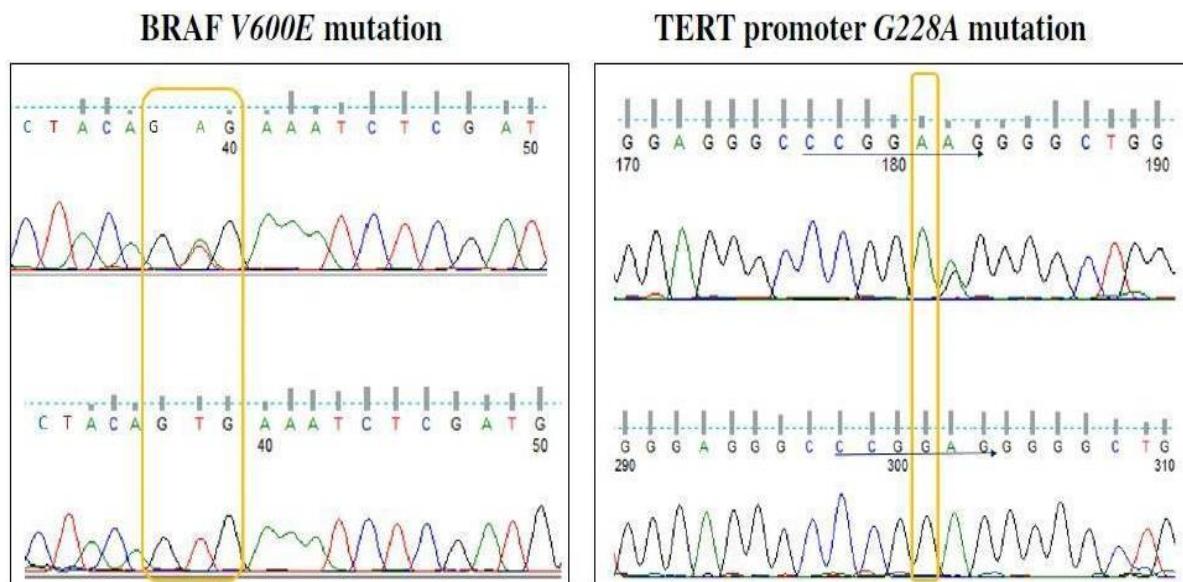


Figure 4. Representative histological images of lung metastasis. (A) Undifferentiated carcinoma with (B) diffuse proliferation of spindle-shaped cells with multinucleated giant cells. The nucleus of spindle cells is polymorphic, with severe atypia. (C) Lung metastasis component showing typical papillary thyroid pattern.

### Discussion

Transformation of PTC to more aggressive undifferentiated/ATC is well known and reported recently; however, the transformation of metastatic PTC in a distant location other than the neck and cervical lymph node metastases, including the lungs, similar to that in the present case, is uncommon and such cases have been reported previously [6,24–28]. Immunostaining for TTF-1, thyroglobulin, and Napsin A, diagnostic markers differentiating PTC from primary lung adenocarcinoma, were not expressed in the present case. However, different reports reveal challenging results for immunohistochemistry staining in undifferentiated thyroid carcinomas/anaplastic carcinoma and metastases among tumor cells expressing TTF-1, thyroglobulin, Napsin A, and

CK7, which confounds the diagnosis (if thyroglobulin is negative), when it is required to differentiate from a primary lung adenocarcinoma [3,29]. The tumor in the present case was primarily a well-differentiated PTC, and the undifferentiated component (noted to have severely atypical nuclear features, and spindle-shaped and giant cells) included small foci upon initial findings. Upon autopsy, multiple nodules were observed in both lungs, showing papillary and undifferentiated components, coupled with the aforementioned immunohistochemistry findings for negative TTF-1, thyroglobulin, and Napsin A expression, which would most prominently indicate a metastatic papillary thyroid carcinoma with undifferentiated/anaplastic transformation in the lung (multifocal in this case).



**Figure 5. Molecular analysis. Double mutation of *BRAF* V600E and *TERT* promoter C228T. Polymerase chain reaction-based sequence analysis.**

The pathogenesis of papillary thyroid carcinoma transformation in poorly differentiated papillary and undifferentiated/anaplastic thyroid carcinoma remains unknown. Recently, molecular analysis has provided some insights into undifferentiated/anaplastic transformation. For instance, *BRAF* and *RAS* mutations are well-known drivers of thyroid carcinoma with poor prognosis and transformation in PDTC and ATC [30]. Recent molecular evidence suggests that distant metastatic PTC harbors additional (including double *BRAF* and/or *RAS* mutations) genetic alterations. Mutations in tumor protein p53 (TP53) occur with increasing frequency in more clinically aggressive subsets of thyroid cancers including PDTC and ATC, the highest frequency of TP53 mutations being in ATC, at a lower frequency than that in PDTC, and uncommon in PTC [30–32].

ATC may progress spontaneously from well-differentiated thyroid carcinomas and based on the former scenario, are believed to frequently harbor *BRAF* mutations. This supports the hypothesis that *BRAF* mutations and loss of p53 coordinate in vivo to facilitate tumor progression to ATC. However, additional somatic genetic or epigenetic alterations driving tumor progression and conversion to the anaplastic phenotype may be required for ATC [33–36]. Furthermore, this could be a *TERT* promoter mutation, based on recent reports, the most prominent mutation in undifferentiated/anaplastic transformation with aggressive clinicopathological features and disease recurrence [19]. Matsuse et al. reported that recurrence of PTC was 44.4% (4/9) when the *TERT* promoter mutation and Ki-67 labelling index (LI) was 10% or greater, thereby suggesting that Ki-67 LI may be an additional promising marker to predict PTC recurrence in patients harboring a combination of *TERT* promoter/*BRAF* V600E mutations [37].

Radiation exposure is a well-known risk factor for thyroid carcinoma [1]. However, our patient cannot be considered to have been affected by radiation-induced

transformation, since the patient died in the short period after the second exposition, thereby suggesting that genetic abnormalities of primary papillary cancer are involved, rather than radiation exposure.

Recently, the hobnail variants or other PTC variants with hobnail features have received increasing attention and recently, several reports about aggressive behavior, with a high incidence of infiltration and metastasis, are available. Furthermore, only one study reported genetic abnormalities such as *BRAF* V600E mutation (80%) or a RET/PTC1 rearrangement (20%) associated with PTC hobnail variants [21–23]. Our case includes a hobnail component in initial PTC and in PTC showing micropapillary architecture after autopsy. The hobnail component was more prominent in autopsy specimens than in the initial tumor.

### Conclusion

Our patient experienced an aggressive disease course of PTC with a focal undifferentiated component after surgery, with a p53 mutation harboring a *TERT* promoter mutation in combination with a *BRAF* V600E mutation and high Ki-67 LI with distant metastatic transformation to undifferentiated/anaplastic carcinoma; this is the first case of extremely short survival rate. The present results also support previous suggestions that *TERT* promoter with *BRAF* V600E mutations, high Ki-67 LI, and p53 immunohistochemistry constitute a promising new set of diagnostic and prognostic genetic markers representing prove to be clinically useful for the management of thyroid cancer. Moreover, a histologic component such as hobnail with necrosis and a focal undifferentiated component of PTC could be considered for the future study, and patients could be observed for poor prognosis.

### Abbreviations

PTC: Papillary thyroid carcinoma  
ATC: Anaplastic thyroid carcinoma

TERT: Telomerase reverse transcriptase  
 ETS: E-twenty-six  
 PDTC: Poorly differentiated thyroid cancer  
 SPECT-CT: Single-photon emission computed tomography  
 TP53: Tumor protein p53

**Declarations****Ethics approval and consent to participate**

Not applicable.

**Consent for publication:** Written informed consent for publication of their clinical details and/or clinical images was obtained from the patient. A copy of the consent form is available for review by the Editor of this journal.

**Availability of data and materials:** The data sets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding:** This work was supported in part by the Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, the Joint Research by Hiroshima University, Nagasaki University, and Fukushima Medical University Research Base for Radiation Accidents and Medical Science.

**Authors' contributions**

Akбота Таргынова, Жанна Муссаҗанова, Ноэми Уэки carried out the molecular genetic studies.

Akбота Таргынова, Жанна Муссаҗанова drafted the manuscript.

Akбота Таргынова, Ноэми Уэки, Жанна Муссаҗанова, Салтанат Болсунбекова, Зханар Елеубайева, Жанна Калматаяева, Раушан Иссайева, Лаззат Сарсенова, Раушан Умирова, Дулат Серкбайuly, Муканова А.К., Мадиева М.Р., Масаиро Накашима participated in the diagnosis and interpretation of immunoassays.

Масаиро Накашима conceived of the study and participated in coordination and helped to draft the manuscript.

All authors have read and approved the final version to be published.

**Acknowledgements:** Not applicable.

**References:**

1. American Cancer Society. Thyroid Cancer. 2016. <https://www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer> 18.01.2021
2. Livolsi V.A. Papillary thyroid carcinoma: An update // Mod. Pathol. Mod Pathol, 2011. Vol. 24. P. S1–S9.
3. Siegel R. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012 // CA. Cancer J. Clin. Wiley, 2012. Vol. 62, № 4. P. 220–241.
4. Papp S., Asa S.L. When Thyroid Carcinoma Goes Bad: A Morphological and Molecular Analysis // Head Neck Pathol. Humana Press Inc., 2015. Vol. 9, № 1. P. 16–23.
5. Ragazzi M. et al. Update on anaplastic thyroid carcinoma: Morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid cancer // International Journal of Endocrinology. Hindawi Limited, 2014. Vol. 2014. P. 1-13.
6. Al-Qsous W., Miller I.D. Anaplastic transformation in lung metastases of differentiated papillary thyroid carcinoma: an autopsy case report and review of the literature // Ann. Diagn. Pathol. Ann Diagn Pathol, 2010. Vol. 14, № 1. P. 41–43.
7. Kaushal S. et al. Anaplastic transformation of metastatic papillary thyroid carcinoma at shoulder mimicking soft tissue sarcoma // Indian J. Pathol. Microbiol. Indian J Pathol Microbiol, 2011. Vol. 54, № 4. P. 796–799.
8. Besic N., Gazic B. Sites of metastases of anaplastic thyroid carcinoma: Autopsy findings in 45 cases from a single institution // Thyroid. Mary Ann Liebert Inc., 2013. Vol. 23, № 6. P. 709–713.
9. Kim T.H. et al. The association of the BRAFV600E mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: A meta-analysis // Cancer. Cancer, 2012. Vol. 118, № 7. P. 1764–1773.
10. Xing M. et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer // J. Clin. Endocrinol. Metab. J Clin Endocrinol Metab, 2005. Vol. 90, № 12. P. 6373–6379.
11. Yasuhiro I. et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma in a Japanese population: Its lack of correlation with high-risk clinicopathological features and disease-free survival of patients // Endocr. J. Endocr J, 2009. Vol. 56, № 1. P. 89–97.
12. Kim T.Y. et al. The BRAFV600E mutation is not associated with poor prognostic factors in Korean patients with conventional papillary thyroid microcarcinoma // Clin. Endocrinol. (Oxf). Clin Endocrinol (Oxf), 2005. Vol. 63, № 5. P. 588–593.
13. Song Y.S., Lim J.A., Park Y.J. Mutation profile of well-differentiated thyroid cancer in asians // Endocrinology and Metabolism. Korean Endocrine Society, 2015. Vol. 30, № 3. P. 252–262.
14. Siegel R. et al. Cancer statistics, 2014 // CA. Cancer J. Clin. American Cancer Society, 2014. Vol. 64, № 1. P. 9–29.
15. Horn S. et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma // Science. American Association for the Advancement of Science, 2013. Vol. 339, № 6122. P. 959–961.
16. Huang W. et al. Radical migration-addition of N-tert-butanesulfinyl imines with organozinc reagents // J. Org. Chem. J Org Chem, 2013. Vol. 78, № 22. P. 11229–11237.
17. Bell R.J.A. et al. The transcription factor GABP selectively binds and activates the mutant TERT promoter in cancer // Science. American Association for the Advancement of Science, 2015. Vol. 348, № 6238. P. 1036–1039.
18. Liu R., Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer // Endocrine-Related Cancer. BioScientifica Ltd., 2016. Vol. 23, № 3. P. R143–R155.
19. Moon S. et al. Effects of Coexistent BRAFV600E and TERT Promoter Mutations on Poor Clinical Outcomes in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis // Thyroid. Mary Ann Liebert Inc., 2017. Vol. 27, № 5. P. 651–660.
20. Liu C. et al. TERT promoter Mutation and Its Association with Clinicopathological Features and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-analysis // Sci. Rep. Nature Publishing Group, 2016. Vol. 6, № 1. P. 36990.
21. Ascoli S. et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: A new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases // Am. J. Surg. Pathol. Am J Surg Pathol, 2010. Vol. 34, № 1. P. 44–52.
22. Motosugi U. et al. Thyroid papillary carcinoma with micropapillary and hobnail growth pattern: a histological

- variant with intermediate malignancy? // Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. Thyroid, 2009. Vol. 19, № 5. P. 535–537.
23. Lubitz C.C. et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: An institutional case series and molecular profile // Thyroid. Mary Ann Liebert Inc., 2014. Vol. 24, № 6. P. 958–965.
24. Solomon J.P., Wen F., Jih L.J. Anaplastic Transformation of Papillary Thyroid Cancer in the Retroperitoneum // Case Rep. Pathol. Hindawi Limited, 2015. Vol. 2015. P. 1–4.
25. Benedict M., Costa J. Metastatic Papillary Thyroid Carcinoma with Multifocal Synchronous Transformation to Anaplastic Thyroid Carcinoma // Case Rep. Pathol. Hindawi Limited, 2016. Vol. 2016. P. 1–5.
26. Riaz S. et al. Aggressive Disease Course of Papillary Thyroid Carcinoma with Focal Undifferentiated Component: A Case Report // Molecular Imaging Radionucl. Ther. Galenos Yayinevi, 2016. Vol. 25, № 3. P. 134–139.
27. Awan L.L. et al. Press Recurrence of Thyroid Cancer: From Papillary to Anaplastic // J Med Cases . 2013. Vol. 4, № 8. P. 533–534.
28. Abe T. et al. Anaplastic transformation of papillary thyroid carcinoma in multiple lung metastases presenting with a malignant pleural effusion: A case report // J. Med. Case Rep. BioMed Central Ltd., 2014. Vol. 8, № 1. P. 1–5
29. Bejarano P.A. et al. Thyroid Transcription Factor-1, Thyroglobulin, Cytokeratin 7, and Cytokeratin 20 in Thyroid Neoplasms // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2000. Vol. 8, № 3. P. 189–194.
30. Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer // Nature Reviews Endocrinology. Nat Rev Endocrinol, 2011. Vol. 7, № 10. P. 569–580.
31. Fagin J.A. et al. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas // J. Clin. Invest. The American Society for Clinical Investigation, 1993. Vol. 91, № 1. P. 179–184.
32. Ito T. et al. Unique association of p53 mutations with undifferentiated carcinoma of the thyroid // Nippon rinsho. Japanese journal of clinical medicine. 1994. Vol. 52, № 4. P. 1069–1074.
33. Ricarte-Filho J.C. et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1 // Cancer Res. Cancer Res, 2009. Vol. 69, № 11. P. 4885–4893.
34. Gauchotte G. et al. BRAF, p53 and SOX2 in anaplastic thyroid carcinoma: Evidence for multistep carcinogenesis // Pathology. Lippincott Williams and Wilkins, 2011. Vol. 43, № 5. P. 447–452.
35. La Perle K.M.D., Jhjiang S.M., Capen C.C. Loss of p53 promotes anaplasia and local invasion in ret/PTC1-induced thyroid carcinomas // Am. J. Pathol. American Society for Investigative Pathology Inc., 2000. Vol. 157, № 2. P. 671–677.
36. McFadden D.G. et al. p53 constrains progression to anaplastic thyroid carcinoma in a Braf-mutant mouse model of papillary thyroid cancer // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. National Academy of Sciences, 2014. Vol. 111, № 16. E1600–E1609.
37. Matsuse M. et al. TERT promoter mutations and Ki-67 labeling index as a prognostic marker of papillary thyroid carcinomas: Combination of two independent factors // Sci. Rep. Nature Publishing Group, 2017. Vol. 7, № 1. P. 41752.

**Corresponding author:**

Akbota Targynova - doctoral student in the specialty "Medicine", al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Mailing address:** Republic of Kazakhstan, 050040, Almaty, 71 al-Farabi Ave.,

Tel: + 7 701 150 85 80

E-mail: targynova.akbota@kaznu.kz

Received: 15 August 2021 / Accepted: 05 October 2021 / Published online: 31 October 2021

DOI 10.34689/S.H.2020.22.5.027

UDC 616-036.22:578.834.1

## **ATYPICAL PRESENTATION OF ZONA DURING COVID PANDEMICS: CASE REPORT**

**Aynur Yurtseven<sup>1</sup>, Yasemin Yılmaz Aydın<sup>1</sup>, Kemal Aydın<sup>1</sup>,  
Elif Hamzaçebi<sup>1</sup>, Cemil Kavalci<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt Trainingv and Research Hospital, Emergency Department,  
Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Antalya Training vand Research Hospital, Emergency Department,  
Antalya, Turkey

### **Abstract**

**Aim:** Varicella zoster virus (VZV) is a double stranded DNA virus from herpes virus family. Only infection source is human and it is very contagious. With this case we want to mention about atypical presentation of zona and it should be kept in mind as differential diagnosis for atypically located vesicular lesions.

**Case:** 50 years old healthcare worker female patient presented to emergency service with parestesia and coldness of one leg followed by vesicular lesions. Predisposing factors are chronic disease, immunocompromising disease, age more than 60 but for our patient no predisposing factors observed. The COVID Pandemic has brought with it other additional health problems.

**Conclusion:** With this case, we wanted to show that zona zoster, which we frequently encounter in thoracic and cranial dermatomes, may show atypical involvement and at the same time, the immune system of healthcare workers may be impaired in the fight against the epidemic and cause additional health problems.

**Key Words:** Varicella Zoster Virus, atypical presentation, reactivation.

### **Резюме**

## **АТИПИЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЗОНЫ ПОРАЖЕНИЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ**

**Айнур Юрцевен<sup>1</sup>, Ясемин Йылмаз Айдын<sup>1</sup>, Кемаль Айдын<sup>1</sup>,  
Элиф Хамзачеби<sup>1</sup>, Джемиль Кавальчи<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Учебная и исследовательская больница Дишкапы Йылдырым Беязит, Отделение неотложной помощи, г. Анкара, Турция;

<sup>2</sup> Учебная и исследовательская больница Анталии, Отделение неотложной помощи, г. Анталия, Турция.

**Цель:** Вирус ветряной оспы (VZV) представляет собой двухцепочечный ДНК-вирус из семейства вирусов герпеса. Единственным источником инфекции является человек, вирус очень контагиозен. В описании этого случая мы хотим упомянуть об атипичном представлении зоны поражения вирусом, это следует иметь в виду при дифференциальной диагностике атипично расположенных везикулярных поражений.

**Случай:** 50-летняя пациентка, медицинский работник, обратилась в службу неотложной помощи с парестезией и похолоданием одной ноги с последующим везикулярным поражением. Предрасполагающими факторами являются хронические заболевания, иммунодефицитные заболевания, возраст старше 60 лет, однако у нашей пациентки никаких предрасполагающих факторов не наблюдалось. Пандемия коронавирусной инфекции принесла с собой другие дополнительные проблемы со здоровьем пациентки.

**Вывод:** При описании данного случая мы хотели показать, что опоясывающий лишай, с которым мы часто сталкиваемся в области грудной клетки и черепа, может проявляться нетипичным поражением, и в то же время иммунная система медицинских работников может быть подавлена в борьбе с эпидемией, что вызывает дополнительные проблемы со здоровьем.

**Ключевые слова:** Вирус ветряной оспы, атипичная форма, реактивация.

## Түйінде

## КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯ ПАНДЕМИЯСЫ КЕЗЕҢІНДЕ ЗАҚЫМДАНУ АЙМАҒЫН ТИПТІК ЕМЕС ОҚШАУЛАУ: ЖАҒДАЙДЫҢ СИПАТТАМАСЫ

**Айнұр Юрцевен<sup>1</sup>, Ясемин Йылмаз Айдын<sup>1</sup>, Кемал Айдын<sup>1</sup>,  
Элиф Хамзачеби<sup>1</sup>, Джемиль Кавальчи<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Дишкапы Йылдырым Бейазит оқу-зерттеу ауруханасы, Жедел жәрдем бөлімі, Анкара қ., Түркия;  
<sup>2</sup> Анталияның оқу және зерттеу ауруханасы, Жедел жәрдем бөлімі, Анталия, Түркия.

**Мақсаты:** жел шешек вирусы (VZV)-герпес вирустары тұқымдастарының екі ішекті ДНҚ вирусы. Инфекцияның жалғыз көзі-адам, вирус өте жүқпалы. Бұл жағдайды сипаттауда біз вирустың зақымдану аймағының типтік емес көрінісін атап өткіміз келеді, мұны типтік емес орналасқан везикулярлық зақымданулардың дифференциалды диагнозында есте ұстаған жөн.

**Жағдай:** 50 жастағы науқас, медицина қызметкері жедел жәрдем қызметіне парестезиямен және бір аяғының салқындауымен, кейіннен везикулярлық зақымданумен жүгінді. Алдын-ала болжайтын факторлар созылмалы аурулар, иммун тапшылығы аурулары, 60 жастан асқан, бірақ біздің науқаста алдын-ала болжайтын факторлар болған жоқ. Коронавирустық инфекцияның пандемиясы пациенттің денсаулығына басқа да қосымша проблемалар әкелді.

**Қорытынды:** бұл жағдайды сипаттау кезінде біз кеуде және бас сүйек аймағында жиі кездесетін бөртпелер типтік емес зақымданумен көріні мүмкін, сонымен бірге денсаулық сақтау мамандарының иммундық жүйесі індекте қарсы құресте басылуы мүмкін, бұл қосымша денсаулық проблемаларын тудырады.

**Түйінді сөздер:** жел шешек вирусы, типтік емес түрі, реактивация.

**Bibliographic citation:**

Yurtseven A., Aydin Ya.Yi., Aydin K., Hamzaçebi E., Kavalci C. Atypical presentation of zona during COVID pandemics: case report // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 257-259. doi 10.34689/SN.2021.23.5.027

Юрцевен А., Айдын Я.Й., Айдын К., Хамзачеби Э., Кавальчи Ч. Атипичная локализация зоны поражения в период пандемии коронавирусной инфекции: описание случая // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 257-259. doi 10.34689/SN.2021.23.5.027

Юрцевен А., Айдын Я.Й., Айдын К., Хамзачеби Э., Кавальчи Ч. Коронавирустық инфекция пандемиясы кезеңінде зақымдану аймағын типтік емес оқшаулау: жағдайдың сипаттамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 257-259. doi 10.34689/SN.2021.23.5.027

**Introduction.** Varicella zoster virus (VZV) has 2 presentation mechanisms; chickenpox of toddler and zona zoster at older ages due to reactivation of latent VZV from sensory ganglions. Primary infection is transmitted via respiratory secretions and multiplies at nasopharynx spreading to reticuloendothelial system leading to viremia. After viremia, virus sleeps at sensory ganglions and in the presence of predisposing factors, latent virus reactivates and causes zona. Reactivation mechanism is not well known. Atypically located lesions are rarely seen [1]. We want to point out atypically located zona infection should be kept in mind at patient with no immunocompromising status but intense working hours due to pandemics.

**Case:** 50 years old female healthcare worker presented to our emergency service with 2 days of fatigue, nausea, abdominal pain. No specific disease except hyperlipidemia. Initial vitals are 36.6 C body temperature, pulse 85 bpm, blood pressure 135/80 mmHg. Physical examination revealed no specific features. Patient had right upper quadrant sensitivity with no wall defence or rebound tenderness. Laboratory values; leukocyte 5071 /μl (58,6% neutrophil), platelet 231, AST (14,4U/l) and ALT (11,1 U/l) and normal values of amilase, lipase, bilirubin, INR and urine. Chest X-ray and abdominal X-ray showed no specific

features and Covid-19 PCR came to be negative. Patient is discharged with suggestions and prescription. Following day patient presented to emergency room with numb feeling and coldness of one leg and vesicular lesions (Picture 1).

Vesicular lesions was spread on right front leg and around the ankle, neurological examination was normal and bilateral pulses were palpable. No specific clinical history and no immune compromising disease led us think about decreased immune reponse due to intense shifts and emotional stress due to standing away from family. Patient is treated with 30 mg/kg/day asiklovir for 7 day, lesions fade away within 7 days of treatment.

**Discussion**

Childhood chickenpox resolves with lifelong immunity but virus stays latent at sensory ganglions and may be reactivated at certain circumstances. Zona is a disease which can be seen at any age but especially after age of 60. Incidence increases with age and female gender. Incidence increases by 4% at patients who had zona at least once in lifetime.

Lesions generally do not cross the one half of body and spread is followed by body dermatomes usually one or 2 adjacent dermatomes (3). Our patient has one leg vesicular lesions compatible with literature.



**Figure 1: Application zona with vesicular materials showing atypical placement.**

Recativation mechanism is not well known. Virus settles down to back root ganglions during primary infection and reactivates with any predisposing etiology. T3-L3 dermatomes are most frequently effected regions. Paresthesia, sensory symptoms, itching and severe pain may be felt 48-72 hours before eruption. Red itchy lesions converts into erythematous maculopapular vesicular lesion [4]. However our patient had an unexplainable abdominal pain and oral presentation of vesicular lesions within 24 hours of symptoms onset.

Fever and regional lymphadenopathy may accompany lesions. Disease lasts approximately 7 to 10 day. Rarely disease may precede to postherpetic neuralgia syndrome due to chronic irritation of nerve root. Permanent hypo or hyperesthesia of effected dermatome is another chronic sequale of disease. [4]. Our patient's symptoms ceased with treatment. hematological dissemination of VZV may cause pneumonia, hepatitis, encephalitis and DIC [4]. Diagnosis are put with inspection of lesions. For our case, coalescence nature of lesions, one sided involvement and dermatomal spread of vesicular lesions led us to diagnosis of varicella zoster.

Chickenpox and varicella zoster infection are treated with antiviral agents. Nucleotide analogues like valacyclovir and famciclovir are mainstay agents of treatment [5]. Analgesics and local wound care are recommended.

**Conclusion:** Immunocompromised patients may present with atypical locations and atypical symptoms. Atypical and severe clinical cases may have higher mortality rates. Immunocompromised patients with atypically located vesicular lesions, VZV recativation should be kept in mind for differential diagnosis.

**Acknowledgments:** Authors thank patient's family members for consent with this publication.

**Conflict of interest:** The authors have no conflict of interests to declare.

**Author contributions:** Aynur Yurtseven, Yasemin Yilmaz Aydin conceptualized, acquired data, and wrote the draft of the report. Cemil Kavalci and Elif, Kemal Aydin Hamzaçebi acquired data and reviewed the report for scientific content.

All the authors had access to the data and a role in writing the manuscript.

#### Ethics approval

Informed consent was obtained from family of the patient prior writing this case report.

#### References:

1. Ultsch B., Köster I., Reinhold T., Siedler A., Krause G., Icks A., Schubert I., Wichmann O. Epidemiology and cost of herpeszoster and postherpetic neuralgia in Germany // Eur J HealthEcon. 2013. 14(6):1015-26. doi:10.1007/s10198-012-0452-1.
2. Drew W.L. Varicella Zoster Virus. Murray Drew, Kobayashi Thomson (eds): Medical Microbiology. Wolfe Medical Publ. London 1990. s512-517
3. Brunell P.A. Varicella. Wyngaarden, Smith, Bennett (eds): CecilTextbook of Medicine. 19th edition. WB. Saunders Comp Philadelphia 1992, s1840- 1842
4. Whitley R.J. Varicella - Zoster Virus. In: Mandell GL, Bennett J.E., Dolin R (eds.). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p.1963-9. [CrossRef]
5. Kara A. Varisella. Zoster Virüs Enfeksiyonlarında Asiklovir Kullanımı. Asiklovir böbrekler aracılığıyla elimine edildiğinden, hastaların sıvı alımlarının sağlanması ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması yapılması gereklidir (8). 8. Heininger U, Seward JF. Varicella // Lancet J Pediatr Inf 2007; 1: 162-6 2006; 368: 1365-76. [CrossRef]

#### Coresponding author

Cemil Kavalci - Training and Research Hospital, Emergency Department, Antalya, Turkey

Antalya, Turkey

E-mail: cemkavalci@yahoo.com

Tel: +902422494400

**НУРАЛИНОВА ГУЛЬНАР ИНЖИКАНОВНА - К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ**

В ноябре 2021 года отмечает свой 70 летний юбилей кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и иммунологии, профессор Государственного медицинского университета города Семей» Нуралинова Гульнар Инжикановна.

Нуралинова Г.И. окончила с отличием педиатрический факультет Семипалатинского государственного медицинского института в 1975 году. После окончания института она была оставлена на кафедре инфекционных болезней в качестве стажера исследователя. С 1978 по 1981г. обучалась в очной аспирантуре. В 1981 году Гульнар Инжикановна была принята ассистентом кафедры инфекционных болезней СГМИ. В 1983 году защитила кандидатскую диссертацию по бруцеллезу у детей в Новосибирском государственном медицинском институте. В 1990 году была переведена на должность доцента и по сегодняшний день работает в этой же должности. В 2010 году Ученым Советом ей было присвоено звание профессора ГМУ г. Семей. В течение многих лет по итогам рейтинга входила в группу номинантов «Лучший доцент», «Лучший лектор ГМУ г.Семей».

Нуралинова Г.И. – опытный педагог и клиницист высшей квалификационной категории. Гульнар Инжикановна стоит у истоков создания казахского отделения на кафедре и продолжает руководить его работой на кафедре. Проводимые ею лекции и практические занятия характеризуются высоким научно-методическим уровнем с использованием современных инновационных методов. Активно занимается учебно-методической работой, отличающейся высоким уровнем профессионализма и творческим подходом. Она проводит большую работу по подготовке молодых специалистов (бакалавров, интернов, резидентов, слушателей ФПК). В течение многих лет являлась ответственной за резидентуру «Инфекционные болезни, в т.ч. детские», подготовила учебно-методический материал по резидентуре (образовательная программа, рабочие программы, силлабусы, контрольно-измерительные средства). Принимала активное участие в подготовке типовых программ по ГОСО 2003, 2006гг., издала ряд учебно-методических пособий по инфектологии для обучения на русском и казахском языках.

Гульнар Инжикановна – врач-инфекционист высшей категории, выполняет большой объем лечебной работы в виде консультативно-методической помощи практическому здравоохранению. Является постоянным консультантом диагностического отделения инфекционной больницы, больницы скорой и медицинской помощи, часто выезжает на консультации в лечебные учреждения города и области. Работала секретарем Ассоциации врачей-инфекционистов г. Семей. С первых дней пандемии Нуралинова Г.И. консультировала больных с COVID-19 очно и онлайн, читала лекции по клинике, диагностике и профилактике КВИ врачам, населению, выступала на телевидении, проводила экспертизу историй болезни, писала аналитические справки. Гульнар Инжикановна является врачом-экспертом, постоянно проводит экспертизы историй болезни диагностические неясных, летальных случаев. Отвечает за клиническую работу на кафедре.

В течение многих лет она является ответственной за воспитательную работу на кафедре. Отмечена номинацией «Лучший куратор». Постоянно проводит мероприятия на уровне вуза, города, области.

Постоянно повышает педагогический и врачебный профессиональный уровень.

В плане научно-исследовательской работы выполняет поисковые и грантовые работы. Является автором 200 печатных работ, 5 рационализаторских предложений, 8 учебно-методических пособий, предназначенных для обучающихся и врачей.

Выполняет общественную работу, многие годы являлась членом КОП факультета «сестринское дело», членом проблемной комиссии, членом рабочих групп.

Гульнар Инжикановну отмечает высокий профессионализм, коммуникабельность, умение самостоятельно и инициативно решать возникающие проблемы и вопросы, отсутствие консерватизма, активный потенциал по повышению педагогического и врачебного уровня.

Среди сотрудников и студентов университета, коллектива клиники инфекционных болезней и других лечебных учреждений пользуется заслуженным уважением, неоднократно получала поощрения, благодарности, грамоты, имеет медали «За трудовое отличие», «60 лет ГМУ г.Семей», "Ерен енбек үшін" «Ветеран труда», «Отличник здравоохранения».

С уважением коллектив кафедры инфекционных болезней и иммунологии,  
НАО «Медицинский университет Семей».

## Мазмұны

### COVID-19 - өзекті тақырып

Мухамедьярова А.Б., Рахыпбеков Т.К.,  
Дюсупова А.А., Тұрсынбекова А.Е., Фаизова Р.И.,  
Беляева Т.М., Цигенгагель О.П.  
Қазақстан Республикасында алғашқы медициналық-санитариялық көмек көрсетуді жан басына шаққандағы қаржыландыруды үйімдастыруға COVID-19 пандемиясының әсері  
Мадиева М.Р., Буkenova A.M., Bekturganov N.B.,  
Куанышева А.Г., Рахимбеков А.В.  
COVID - 19 рентгенограммаларында өкпе зақымдануының ауырлығын бағалау әдістері: әдеби шолу  
Данбаева Ж.С., Хамидуллина З.Г., Мырзабекова А.Ж.,  
Алдабекова Г.У., Бектұрсынова И.Н., Тажибаева К.Д. Нұр-Сұлтан қаласы №3 Қөпбейінді қалалық аурухананың инфекциялық режимдеги COVID – 19 инфекциясы кезеңіндегі жүктілік және босану жүргізуі

### Біртума зерттеулер

Адилгереева А.С., Abdelazim I.A., Журабекова Г.А.  
Қатерлілік индексінің қауіп көрсеткіштерінің және аналық без ісіктерінің морфологиялық детерминанттарының өзара байланысы  
Нургалиева А.Н., Нургалиева Г.Т., Кадыргазина М.К.,  
Бакытжанкызы Н., Жексенаева А.М., Курабай А.А.,  
Манабаева Г.К.  
Ерте және кеш преклапсия: аналық, перинаталдық нәтижелері және плацентаның патоморфологиялық өзгерістері  
Чувакова Т.К., Карин Б.Т., Джаксалыкова К.К.,  
Жумамбаева С.М.  
Қазақстан Республикасында ерте неонаталдық өлім-жітімді төмендету резервтері  
Хасенова М.Н., Хамидуллина З.Г., Абдраширова С.,  
Кокиева Г.А., Исаева Е.И., Марханова Н.Т.,  
Тұрсынбекова Ж.У., Мукашева К.М., Алдабекова Г.У.,  
Акетаева А.С., Хасенова А.Ж.  
Репродуктивті денсаулық туралы жоғары жасөспірім қыздардың ақпараттық бағалауы  
Арингазина А.М., Айтамбаева Н.Н., Назарова Л.З.,  
Алимбекова Г.Т., Исмаилов Ш.Ш., Аденов М.М.,  
Джазыбекова П.М., Мусабекова Г.А., Аликеева Э.А.  
Қазақстан Республикасы халқының және негізгі топтардың туберкулез мәселелері бойынша хабардар болу деңгейі  
Кожахметова Д.К., Нұртазина А.У., Даутов Д.Х.,  
Казымов М.С., Адильгожина С.М., Сайдуалиев Д.Н.  
В және А1 аполипопротеиндегің қолданатын қазақ үлттының артериялық гипертензиясы бар науқастарда дислипидемияны анықтау және метаболикалық синдромды тексеру бағдарламасы  
Рахимова И.Р., Хайбуллин Т.Н., Абдрахманова Ж.С.,  
Ковальчук В.В., Абдрахманов А.С.  
Этиологиясы анықталған ишемиялық инсультпен ауыратын науқастарда жүрек соғы жиілігін ұзак бақылау әдістерін қолдану арқылы жүрекшелердің фибрилляциясын анықтау  
Забихи М., Ислами М., Глушкова Н., Алтаева А.  
Luminal B - Алматы онкологиялық орталығының пациенттерінде сүт безі обурының ең көп таралған кіші түрі  
Фатхи Р.А., Сейдинов Ш.М.  
Несеп-тас ауруының таралуымен судың сапасының байланысы  
Жұматаев Д.Т., Баймаханов А.Н., Смаголов А.М.,  
Алматаев Ү.К., Бараускас Г., Аскеев Б.Т.  
Бірмезетті хирургиялық тактика - жедел холециститтің холедохолитиазбен қосарласуы кезіндегі емге заманауи қадам  
Диллон К.С., Сингх Д., Чирумболо С., Чартранд М.С.,  
Сингх Л.Дж., Бъёрклунд Г.  
Әкше ауырсынуын минералды тұздарды қолдану арқылы емдеу: клиникалық пилоттық зерттеу хаттамасы

## Table Of Contents

### COVID-19 - Topical Subject

- 6-12 Mukhamedyarova A.B., Rakhyrbekov T.K.,  
Dyusupova A.A., Tursynbekova A.E., Faizova R.I.,  
Belyaeva T.M., Tsigengagel O.P.  
The impact of COVID-19 on the performance of primary health care service providers in a capitation payment system in the Republic of Kazakhstan
- 13-22 Madiyeva M.R., Bukenova A.M., Bekturganov N.B.,  
Kuanyshева A.G., Rakimbekov A.V.  
Methods for assessing severity of lung lesion on radiographs in COVID-19: literature review
- 23-30 Danbayeva Zh.S., Khamidullina Z.G., Myrzabekova A.Zh.,  
Aldabekova G.U., Bektursynova I.N., Tazhibayeva K.D.  
Management of pregnancy and childbirth with COVID – 19 infection during the operation of the Multidisciplinary city hospital No 3 of Nur-Sultan in the infectious mode
- Original articles**
- 31-39 Adilgerezeyeva A.S., Abdelazim I.A., Zhurabekova G.A.  
Interrelation of risk indicators of malignancy index and morphological determinants of ovarian tumor
- 40-48 Nurgalieva A.N., Nurgalieva G.T., Kadyrgazina M.K.,  
Bakytzhankzy N., Zheksenaeva A.M., Kurabay A.A.,  
Manabaeva G.K.  
Early and late preeclampsia: maternal, perinatal outcomes and pathomorphological changes of the placenta
- 49-57 Chuvakova T.K., Karin B.T., Dzhaksalykova K.K.,  
Zhumambayeva S.M.  
Reserves for reducing early neonatal mortality in the Republic of Kazakhstan
- 58-66 Khassenova M.N., Khamidullina Z.G., Abdrashidova S.,  
Kokisheva G.A., Isayeva E.I., Markhanova N.T.,  
Tursunbekova Zh.U., Mukasheva K.M., Aldabekova G.U.,  
Aketayeva A.S., Khassenova A.Zh.  
Assessment of awareness level of senior adolescent girls' about reproductive health
- 67-77 Aringazina A., Aitambaeva N., Nazarova L.,  
Alimbekova G., Ismailov Sh., Adenov M.,  
Jazybekova P., Musabekova G., Alikeyeva E.  
Awareness level of the population and key groups of the Republic of Kazakhstan in matters of tuberculosis
- 78-84 Kozhakhmetova D., Nurtazina A., Dautov D.,  
Kazymov M., Adilgozhina S., Saidualiev D.  
Program for detecting dyslipidemia and verification of metabolic syndrome in Kazakh patients with arterial hypertension using apolipoproteins B and A1
- 85-92 Rakhimova I.R., Khaibullin T.N., Abdrrakhmanova Zh.S.,  
Kovalchuk V.V., Abdrrakhmanov A.S.  
Detection of atrial fibrillation with prolonged heart rate monitoring in patients with ischemic stroke of undetermined etiology
- 93-100 Zabihi M., Islami M., Glushkova N., Altayeva A.  
Luminal B is the most common breast cancer subtype in patients of Almaty oncology center
- 101-102 Fatkhı R.A., Seidinov Sh.M.  
Relationship between the prevalence of urolithiasis and water quality
- 109-117 Zhumataev D.T., Baimakhanov A.N., Smagulov A.M.,  
Almatayev Ү.К., Barauskas G., Askeyev B.T.  
One-stage surgical tactics - as a modern approach in the treatment of acute cholecystitis in combination with choledocholithiasis
- 118-124 Dhillon K.S., Singh J., Chirumbolo S., Chartrand M.S.,  
Lyall J.S., Björklund G.  
Treatment of heel pain with mineral salts exchange: protocol for a clinical pilot study

Аккалиев М.Н., Ауkenов Н.Е., Масабаева М.Р.,  
Рахыжанова С.О., Апсаликов Б.А., Крыкпаева А.С.,  
Садыков Н.М., Кудербаев М.Т.  
Қазақ популяциясы ерлерінің жасына байланысты  
гипогонадизмі бар семіздік тұрларі мен тестостерон деңгейінің  
арасындағы байланыс

### **Әдебиеттік шолу**

Тлегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Гендлин Г.Е.,  
Балмагамбетова С.К., Курманалина Г.Л., Талипова И.Ж.  
Сүт безінің қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда  
антрациклинердегі және моноклоналды антиденелермен  
химиотерапия кезіндегі кардиоутылышқұ диагностикасында  
тропониннің болжамды потенциалы  
Нуртазина А.У., Кошлесова Г.К., Апсаликов Б.А.,  
Коростова Е.В., Айнабекова Б.А., Риб Е.А.,  
Нильдибаева Ф.У., Шеръязданова Д.Н., Парахина В.Ф.,  
Кулімбет М.Б., Фахрадиев И.Р., Баспакова А.М.,  
Жамалиева Л.М., Салиев Т.  
Семіздік, қант диабеті және артериялық гипертензия - қазіргі  
қоғамның жаһандық мәселелері. Әдебиетке шолу  
**Жолдасова Ж.А.**  
Қазақстан Республикасында деменцияның таралуы туралы  
теориялық болжамы  
**Асқарова А.М., Кошербаева Л.К., Табаров А.Б.**  
Тиімді шешімдер қабылдаудағы жаңа медициналық  
технологиялардың дамуы мен әсерінің рөлі. Әдеби шолу  
**Айткулова А.М., Кулмамбетова Г.Н.,**  
**Джамантаева Б.Д., Жолдыбаева Е.В.**  
Мидың интракраниалды аневризмаларының отбасылық  
формаларының генетикалық қауіп факторлары. Әдеби шолу  
**Касенова Г.Т., Садуакасова К.З., Исаева Р.Б.**  
Аутизм туралы ілімнің негізгі ережелер дайджесті  
**Бегисбаев Т., Ахметов В., Хван Д.,**  
**Абдиев Н., Төлеугали Ш.**  
Эффективность кардиовертера-дефибриллятора у пациентов.  
Обзор литературы  
**Киматова К.Н., Ермұханова Л.С., Султанова Г.Д.,**  
**Аимбетова Г.Е., Назарбаева Р.К., Абдикадирова И.Т.**  
EASYCare Standard 2010 сауалнамасын өлемдік гериатриялық  
тәжірибеде қолдану. Әдеби шолу  
**Досматова К.Р., Алтынбеков К.Д., Куракбаев К.К.,**  
**Токаревич И.В., Ауезова А.М., Нурбакыт А.Н., Глушкова Н.Е.**  
Ортодонтияның үйымдастыруышылық-епидемиологиялық  
мәселелері. Әдебиеттерге шолу  
**Калиева Д.Е., Тұргамбаева А.К., Керимбаева З.А.,**  
**Жумамбаева С.М.**  
Медициналық қызыметкерлер және науқастар арасындағы  
генерик дәрілік заттар туралы жалпы ақпарат: әдебиеттерге  
шолу

### **Клиникалық жағдай**

Тарғынова А.Т., Мусажанова Ж.Б., Йеки Н.,  
Болсынбекова С.О., Елеубаева Ж.Б., Калматаева Ж.А.,  
Исаева Р.Б., Сарсенова Л.К., Умирова Р.У., Серикбайұлы Д.,  
Муканова А.К., Мадиева М.Р., Накашима М.  
Қосарлы BRAF генінің және TERT промоторінің мутациясы бар  
қалқанша безінің папиллярлы карциномасының анап-  
ластикалық трансформациясы: клиникалық, морфологиялық  
және молекулалық-генетикалық ерекшеліктері  
**Юрцевен А., Айдын Я.Й., Айдын К.,**  
**Хамзачеби Э., Кавальчи Ч.**  
Коронавирустық инфекция пандемиясы кезеңінде зақымдану  
аймағын типтік емес оқшаулау: жағдайдың сипаттамасы

### **Мерейтой**

Гүлнэр Нуралинованың туғанына 70 жыл!

- |                      |   |
|----------------------|---|
| 125-131              | Akkaliev M.N., Aukenov N.Ye., Massabayeva M.R., Rakhyzhanova S.O., Apsalikov B.A., Krykpayeva A.S., Sadykov N.M., Kuderbaev M.T.<br>The relationship between types of obesity and testosterone Levels in men with age-related hypogonadism from Kazakh population   |
| <b>Reviews</b>       |   |
| 132-148              | Tleganova Zh.Sh., Zholdin B.K., Gendlin G.E., Balmagambetova S.K., Kurmanalina G.L., Talipova I.Zh.<br>The Troponin prognostic capability in diagnosing cardio-toxicity during chemotherapy with anthracyclines and monoclonal antibodies in breast cancer patients   |
| 149-160              | Nurtazina A.U., Koshpesova G.K., Apsalikov B.A., Korostova E.V., Ainabekova B.A., Rib Ye.A., Nildibaeva F.U., Sheryazdanova D.N., Parakhina V.F., Kulimbet M.B., Fakhradiyev I.R., Baspakova A.M., Zhamaliyeva L.M., Saliev T.<br>Obesity, diabetes mellitus and arterial hypertension - global problems of modern society. Review                    |
| 161-173              | Zholdassova Zh.A.<br>Theoretical prediction of the prevalence of dementia in Republic of Kazakhstan   |
| 174-184              | Askarova A.M., Kosherbayeva L.K., Tabarov A.B.<br>The role of the development and influence of new medical technologies in making effective decisions. Review   |
| 185-193              | Aitkulova A.M., Kulmambetova G.N., Jamantayeva B.D., Zholdybayeva E.V.<br>Genetic risk factors for familial intracranial aneurysms. Literature review   |
| 194-202              | Kassenova G.T., Saduakassova K.Z., Issayeva R.B.<br>Digest of the main provisions of the doctrine of autism   |
| 203-212              | Begisbayev T., Akhmetov V., Hvan D., Abdiev N., Toleugali Sh.<br>Efficacy of an implantable cardioverter-defibrillator in patients. Literature review   |
| 213-223              | Kimatova K.N., Yermuhanova L.S., Sultanova G.D., Aimbetova G.E., Nazarbayeva R.K., Abdikadirova I.T.<br>Use of the EASYCare Standard 2010 questionnaire in global geriatric practice. Literature review   |
| 224-235              | Dosmatova K.R., Altynbekov K.D., Kurakbayev K.K., Tokarevitch I.V., Auezova A.M., Nurbakyty A.N., Glushkova N.E.<br>Organizational and epidemiological issues of orthodontics. Literature review  |
| 236-247              | Kaliyeva D.E., Turgambayeva A.K., Kerimbayeva Z.A., Zhumambaeva S.M.<br>Awareness of generic drugs among medical practitioners and patients: literature review  |
| <b>Clinical case</b> |   |
| 248-256              | Targynova A., Mussazhanova Z., Ueki N., Bol'synbekova S., Yeleubayeva Z., Kalmatayeva Z., Issayeva R., Sarsenova L., Umirova R., Serikbaiuly D., Mukanova A.K., Madiyeva M.R., Nakashima M.<br>Anaplastic transformation of BRAF and TERT promoter double mutant Papillary Thyroid Carcinoma: clinical, morphological, and molecular genetic features |
| 257-259              | Yurtseven A., Aydin Ya.Yi., Aydin K., Hamzaçebi E., Kavalci C.<br>Atypical presentation of zona during COVID pandemics: case report   |
| <b>Anniversary</b>   |   |
| 260-260              | 70th anniversary of Gulnara Nuralinova!   |

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

Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

**Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.**

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал практикует двойное слепое рецензирование, при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя рецензента. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по специальности также и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

**Импакт-фактор по РИНЦ (Российская Федерация) – 0,321**

**Импакт-фактор по КАЗ БЦ (Республика Казахстан) – 0,161**

**С ЕДИНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» можно ознакомиться на сайте <http://newjournal.ssmu.kz>**

Отклоненные статьи не возвращаются.

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала.

**Адрес редакции:**

Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103. НАО «Медицинский университет Семей», редакция журнала «Наука и Здравоохранение», каб. 212.

**Телефон редакции:**

+7(7222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: +7(7222) 56-97-55;

**E-mail:**

selnura@mail.ru, elnura.sapargaliyeva@nao-mus.kz

**НАО «Медицинский университет Семей»**

**Министерство здравоохранения Республики Казахстан**

**Редакционно-издательский отдел.**

**071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.**

**Подписано в печать 31.10.2021 г.**

**Формат 60x90/8. Печать цифровая.**

**Усл. п. л. 33,0.**

**Тираж 500 экз.**