

ВЕСТНИК КАЗНМУ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ №3 2022

ҚазҰМУ
ХАБАРШЫСЫ
Ғылыми-практикалық журнал

Vestnik KazNMU
Scientific-practical Journal of medicine



ISSN 2524 - 0684 (print)
ISSN 2524 - 0692 (online)

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

Asfendiyarov Kazakh National Medical university

ВЕСТНИК КАЗНМУ



НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КАЗАХСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІНІҢ

ХАБАРШЫСЫ

Ғылыми-практикалық журнал

VESTNIK KAZNMU

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL OF MEDICINE

№3 2022

Рекомендован Комитетом по контролю в сфере образования и науки
Министерства образования и науки РК

Журнал основан в 2007 году
Минимальная периодичность
журнала 4 раза в год

Журнал 2007 жылы негізделген
Журнал жылына кем дегенде
4 рет шығады

Свидетельство о постановке на учет СМИ № 8141-Ж

Главный редактор Шоранов М.Е. / Бас редактор Шоранов М.Е.
Заместитель главного редактора / Бас редактордың орынбасары Датхаев У.М.
Редактор Курманбаева И.А. kurmanbayeva.i@kaznmu.kz
Технический редактор / Техникалық редактор Сон Е.А. son.e@kaznmu.kz

Редакционная коллегия / Редакциялық алқа: Абдуллаева Г.М., Алчинбаев М.К., Божбанбаева Н.С.,
Дерябин Л.П., Дюсембеков Е.К., Исраилова В.К., Кусаинов А.З., Медеулова А.Р., Мусаева Д.М.,
Негай Н.А., Нерсесов А.В., Сугралиев А.Б., Тезекбаев К.М.

Международный редакционный совет / Халықаралық редакциялық кеңес:
Афанасьев В. В. (Российская Федерация), Джусупов К. (Кыргызская республика), Махмуджанова
К.С. (Республика Узбекистан), Мейрманов С. (Япония), Наркевич И.А. (Российская Федерация),
Незнанов Н.Г. (Российская Федерация), E.Stankevicius (Литовская Республика).

Собственник: Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный медицинский
университет им.С.Д.Асфендиярова» МЗ РК / Меншік иесі: ҚР ДСМ «С.Ж.Асфендияров атындағы
Қазақ ұлттық медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы

Адрес редакции: Алматы, ул. Толе Би, 94. Научно-исследовательский институт
фундаментальной и прикладной медицины им.Б. Атчабарова. 4 этаж, офис 402 / Редакцияның
мекен-жайы: Алматы қ., Төле би көшесі, 94үй. Б.Атшабаров атындағы Іргелі және қолданбалы
медицина ғылыми-зерттеу институты. 4 қабат, 408 кабинет.

Свидетельство о постановке на учет СМИ №8141-Ж. Выдано Министерством информации и
общественного развития РК 12.03.2007 / БАҚ тіркеу туралы куәлік № 8141-Ж. / ҚР Ақпарат және
әлеуметтік даму министрлігі 2007 жылғы 12 наурызда шығарылды.

Выпуск 3 (62) – 2022 г. / 3 (62) шығарылым - 2022 ж.
Периодичность: 4 раза в год / Жиілігі: жылына 4 рет.
Журнал публикуется только в цифровом виде / Журнал тек цифрлық түрде шығарылады.

СОДЕРЖАНИЕ

АХМЕТОВА А.Ж., ЧАМОЙЕВА А.Е., ҚҰРМАНҒАЛИ Д.Е., АКИЛЬЖАНОВА А.Р., КОЖАМКУЛОВ У.А. Генотипирование клинических изоляторов <i>m. Tuberculosis</i> среди повторных случаев туберкулеза в Казахстане (на казахском языке)	1
ГАНЖУЛА Ю.Л., ЧУЛЕНБАЕВА Л.Е., УРАЗОВА С.Н., НУРГАЗИЕВ М.А., КУШУГУЛОВА А.Р. Распространенность и предикторы анемии у долгожителей Республики Казахстан (на английском языке)	14
КАБЫЛБЕКОВА А.К., АРИНГАЗИНА А.М., АУЕЗОВА А.М., ОРАЗБЕКОВ Л.Н. Общенациональный опрос детских врачей-офтальмологов относительно подходов к диагностике и лечению врожденной катаракты в Казахстане (на английском языке)	24
МАШКУНОВА О.В., ДУСЕКЕЕВА Г.М., БОТАБЕКОВА А.Ж., СОРОКИНА И.И. Нарушение ритма сердца, как проявление постковидного синдрома (клинический случай)	34
МЕНЖАНОВА Д.Д., МЕНЧИШЕВА Ю.А., ЕСПОЛАЕВА А.Р. Оценка комплексного применения плазмопорошка, пьезоножа и диодного лазера при заполнении костных полостей челюстных костей и подготовки к дентальной имплантации при атрофии альвеолярных отростков	43
САҒЫМБАЕВА А.А., КУСАИНОВ А.З., ТУРСУНОВ К. Эпидемиологическая и диагностическая значимость метаболических, микробиологических исследований при обтурирующих камнях верхних мочевых путей у детей	55
САДВАКАСОВА Д.Г., САВЧУК Т.Н., ТУРЛУБЕКОВА Д.Н., ЛИ С.А. Апробация биохимического экспресс анализатора «fujifilm dri-chem px500» в стационарных условиях для исследования донорских образцов на определение активности аланинаминотрансферазы	65
УРСТЕМОВА К.К., БОЖБАНБАЕВА Н.С., БОРАНБАЕВА Р.З., БИШМАНОВА А.Ж., СЕЙИДОВА Г.С. Распространенность коронавирусной инфекции среди новорожденных детей в Казахстане	74
ОБЗОРЫ	86
АРИНГАЗИНА Р.А., САПАРБАЕВ С.С., АМАНЖОЛКЫЗЫ А., ГУБАШЕВА Г.К., ЖОЛДАСОВА Н.Ж. Роль гепсидина в развитии железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний у беременных (Обзор)	87
БЕКМАГАМБЕТОВА Р.Б., ИСПАЕВА Ж.Б., МУСТАФИНА М.О., ЖАКИЕВА А.Б., ДЖАНАБАЕВА Н.Б. Роль генетических факторов в развитии бронхиальной астмы (Обзор)	98
ЖАКАЕВ М.А., НУРБАЙ Ж.Н., ТУЛЕУТАЕВ Р.М., КОДАСБАЕВ А.Т. Гипертрофическая кардиомиопатия – современное состояние многогранной проблемы (Обзор)	113
УМБАЕВ Б.А., САФАРОВА (ЯНЦЕН) Ю.И. Старение соматических стволовых клеток (Обзор)	127
Содержание на казахском языке	148
Содержание на английском языке	149

ӘОЖ 616-002.5; 577.21

DOI: 10.53065/kaznmu.2022.12.44.001

АХМЕТОВА А.Ж.^{1,2}, ЧАМОЙЕВА А.Е.¹, ҚҰРМАНҒАЛИ Д.Е.³,
АКИЛЬЖАНОВА А.Р.^{1,2}, КОЖАМКУЛОВ У.А.¹

¹ Геномды және дербес медицина зертханасы, National Laboratory Astana, Назарбаев университеті, Астана қ.

² Жалпы биология және геномика кафедрасы, Л. Н. Гумилев атындағы Еуразия Ұлттық университеті, Астана қ.

³ Микробиология және биотехнология кафедрасы, Л. Н. Гумилев атындағы Еуразия Ұлттық университеті, Астана қ.

ҚАЗАҚСТАНДА ТАРАЛҒАН ТУБЕРКУЛЕЗДІҢ ҚАЙТАЛАНҒАН ЖАҒДАЙЛАРЫ АРАСЫНДА *M. TUBERCULOSIS* КЛИНИКАЛЫҚ ИЗОЛЯТТАРЫН ГЕНОТИПТЕУ

Түйін. Қазақстанда туберкулез мәселесі әлі күнге дейін өзекті болып қалуда. Жылдан жылға дәріге-төзімді туберкулез формаларымен ауру деңгейінің жоғарылауы – аталған аурумен күресте негізгі мәселелердің бірі. Қазақстан дүниежүзінде туберкулезге қарсы қолданылатын ең тиімді бірінші қатардағы препараттар – изониазид пен рифампицинмен ассоциацияланған көптік дәріге төзімді туберкулез көрсеткіштері жоғары отыз мемлекеттер қатарына кіреді. Жұмыстың мақсаты MIRU-VNTR әдісін пайдалана отырып, Қазақстанда таралған туберкулездің қайталанған жағдайларының арасында *M. tuberculosis* клиникалық изоляттарының биологиялық әртүрлілігін бағалау болып табылады. Аталған зерттеу жұмысында рецидивтердің арасында 79 *M. tuberculosis* клиникалық изоляттары жиналды. *M. tuberculosis* клиникалық үлгілерін генотиптеу 12 MIRU локустары бойынша өткізілді. Барлық 12 локустың ПТР-амплификациясы реакцияға 5М бетаин қосу арқылы жүзеге асырылды. ПТР-өнімдері бромистік этидиймен боялған 1,5% агароздық геледе бөлінді. Содан кейін MIRU локустарындағы қайталанулар саны есептелді және әрбір *M. tuberculosis* клиникалық изолятына 12 саннан тұратын сандық профиль алынды. Жиналған *M. tuberculosis* клиникалық изоляттарының тұқымдастары MIRU-VNTRplus.org мәліметтер базасы көмегімен анықталды. Генотиптеу нәтижелері қайталанылған туберкулез жағдайларының арасында 88,6% (n=70) изоляттар Beijing тұқымдасына жататынын көрсетті.

Кілт сөздер: туберкулез, *Mycobacterium tuberculosis*, дәрілік төзімділік, мультирезистентті туберкулез, MIRU-VNTR, генотиптеу, Beijing тұқымдасы.

Кіріспе. Соңғы жылдары дүниежүзі [1] мен Қазақстанда [2] туберкулездің ауру мен өлім көрсеткіштерінің төмендеу тенденциясының байқалуына қарамастан, туберкулез (ТБ) мәселесі өзекті болып қалуда. Дәрілік

препараттарға төзімді туберкулез формаларының, әсіресе 1 қатардағы туберкулезге қарсы ең тиімді препараттар – изониазид пен рифампицинге төзімділікпен ассоциацияланған көптік дәріге төзімді туберкулездің (КДТ-ТБ) кең таралуы, туберкулезбен күрестегі ең негізгі кедергі болып табылады. Соңғы жылдары *M. tuberculosis* клиникалық изоляттарының рифампицинге төзімділігіне ерекше көңіл бөлінуде. Қазіргі таңда рифампицинге төзімділікті анықтау көптік дәріге төзімді туберкулезді идентификациялаудың маркері ретінде қолданылуда. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) мәліметтері бойынша, 2019 ж. ~500 000 адамда рифампицин-төзімділік анықталды, оның 78%-да көптік дәріге төзімді туберкулез болды [1]. 2019 ж. КДТ-ТБ/рифампицин-төзімді ТБ (РТ-ТБ) жаңа жағдайлар арасында 3,3% жағдайда және қайталанған жағдайлар арасында 17,7% жағдайда табылды. Қайталанған жағдайлардың арасында 50%-дан көп жағдайда КДТ-ТБ/рифампицин-төзімді ТБ бұрынғы Кеңес Одағы елдерінде анықталды. ДДСҰ мәліметтері бойынша, Қазақстан дүниежүзінде КДТ-ТБ көрсеткіштері жоғары 30 мемлекеттер құрамына кіреді [1], 2019 ж. Қазақстанда КДТ-ТБ көрсеткіштері 100 000 халыққа 26 жағдайды құрады [3].

M. tuberculosis генотиптеу әдістері әр түрлі географиялық аймақтарда таралған туберкулез микобактерияларының таралуын қадағалау мен мониторингте маңызды рөл атқарады [4]. Дүниежүзінде *M. tuberculosis* генотиптеуінің 10-нан аса әдісі бар, клиникалық изоляттарды генотиптеуде ең жиі қолданылатын әдістер - IS6110-RFLP (Insertion sequence 6110 restriction fragment length polymorphism), сполиготиптеу және MIRU-VNTR (Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit – Variable Number Tandem Repeat). IS6110-RFLP әдісі 1993 ж. ұсынылды және қазіргі таңда *M. tuberculosis* генотиптеуінің «алтын стандарты» болып табылады, өйткені бұл әдістің дискриминациялау қабілеті өте жоғары [5]. Бірақ, IS6110-RFLP анализінің әдістемелік күрделілігі, алынған мәліметтерді интерпретациялау және әдістің көп еңбекті талап етуі сияқты кемшіліктері IS6110-RFLP әдісінің дүниежүзінде аса кең пайдаланылмайтындығына септігін тигізді [4-9]. Сполиготиптеу әдісі *M. tuberculosis*-ң DR (direct repeat) локусында 43 бірегей спейсерлік аймақтардың болуын немесе болмауын анықтауға негізделген [10] және бұл әдіс 1 мен 34 спейсерлік аймақтардың арасында сигналдардың болмауымен сипатталатын Beijing тұқымдасының штаммдарын идентификациялауда жиі қолданылады [11]. Сполиготиптеу әдісінің нәтижелерін SITVIT2 [12] және MIRU-VNTRplus [13] сияқты көпшілікке қолжетімді мәліметтер базалары көмегімен оңай анализдеуге болады, бірақ бұл әдістің дискриминациялау қабілеті төмен. MIRU-VNTR әдісі *M. tuberculosis* генотиптеуінде қолданылатын ең жиі таралған әдістердің бірі, себебі әдіс оңай және барлық молекулалық-генетикалық зертханаларда қолжетімді болып табылады [14]. Сонымен қатар,

MIRU-VNTR генотиптеудің нәтижелерін MIRU-VNTRplus.org онлайн мәліметтер базасының көмегімен оңай анализдеуге және басқа зертханаларда алынған нәтижелермен салыстыруға болады. Қазіргі таңда генотиптеуді 12, 15 және 24 MIRU-VNTR локустары бойынша өткізуге болады. 15 және 24 локустарды қолданатын MIRU-VNTR сызбанұсқаларының дискриминациялау қабілеті IS6110-RFLP әдісіне жақын [15, 16, 17]. 12 MIRU сызбанұсқасының дискриминациялау қабілеті «алтын стандартқа» қарағанда кішкене төмен, бірақ 12 локус бойынша генотиптеу өткізілген зерттеулердің мәліметтері бойынша аталған сызбанұсқа ауқымды проспективті зерттеулерде қолданыла алады [14, 18]. Осы жұмысының зерттеу мақсаты: Қазақстанда қайталанған жағдайлардың арасында таралған *M. tuberculosis* клиникалық изоляттарының биологиялық әртүрлілігін стандартты 12 MIRU локустарын пайдалана отырып анықтау.

Материалдары мен әдістері. Аталған жұмыста Қазақстанның әр түрлі облыстарынан туберкулездің қайталанған жағдайлары бар науқастардан 79 *M. tuberculosis* клиникалық изоляттарының үлгілері жиналды. Зерттеу хаттамасы мен ақпараттандырылған келісім Назарбаев университеті, ЖМ «National Laboratory Astana», Өмір туралы ғылымдар орталығының этикалық комитетімен бекітілді (хаттама №05-2020, 24.09.2020 ж.).

Қақырықта *Mycobacterium tuberculosis* үлгілерін микробиологиялық әдістер көмегімен идентификациялау, сонымен қатар *M. tuberculosis* үлгілерінен ДНҚ бөліп алу жұмыстары Алматы қаласында орналасқан Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылыми фтизиопульмонология орталығының Ұлттық референс-зертханасында өткізілді.

Патологиялық материалды (қақырық) себу алдында деконтаминациялау үшін Петровтың модификацияланған әдісі қолданылды [19]. *M. tuberculosis* үлгілерін өсіру мен бөліп алу үшін Левенштейн-Йенсен коректік ортасы қолданылды, жағындылар Циль-Нильсон әдісі көмегімен боялды [20]. 1-ші қатардағы төрт туберкулезге қарсы препараттарға – рифампицин, изониазид, этамбутол мен стрептомицинге дәрілік сезімталдық BACTEC-MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) 960 (BD Diagnostic Systems, АҚШ) автоматтандырылған жүйесін пайдалана отырып анықталды.

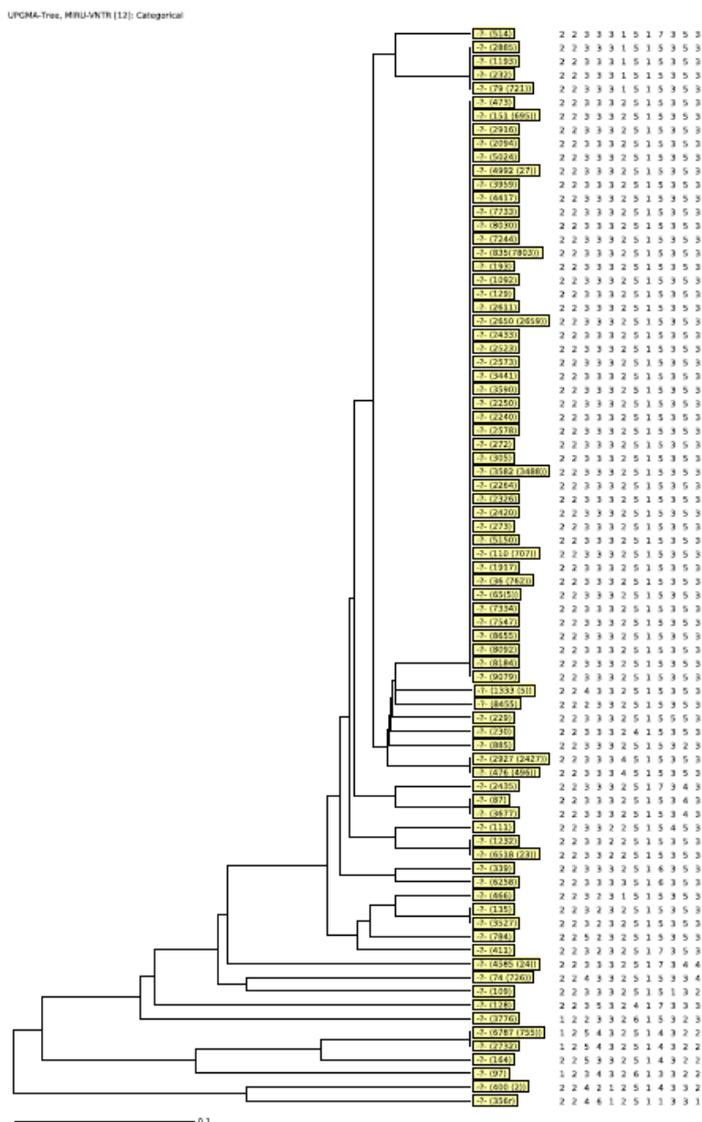
M. tuberculosis жасушаларының лизаттары су моншасында 80°C температурасында 45-60 минут қайнату көмегімен дайындалды. Содан кейін жасушалар центрифугаланды және -20°C температурада түні бойы мұздатылды. *M. tuberculosis* үлгілерінің геномдық ДНҚ-сы Van Soolingen D. сипаттаған әдіске сәйкес бөлініп алынды [21].

Барлық жиналған 79 *M. tuberculosis* клиникалық изоляттарын генотиптеу 12 MIRU локустары бойынша өткізілді. Барлық локустардың ПТР-амплификациясы 63°C температурада реакцияға 5М бетаин қосу арқылы өткізілді. ПТР-өнімдері бромистық этидиймен боялған 1,5% агароздық гельде

визуализацияланды. ПТР-өнімдері фрагменттерінің ұзындықтары мен әрбір MIRU-VNTR локустарындағы тандемді қайталанулар саны Quantity 1 (BioRad) бағдарламасы көмегімен анықталды. Соңында, әрбір үлгіге 12 саннан тұратын аллельдік профиль алынды. *M. tuberculosis* тұқымдастары MIRU-VNTRplus.org веб ресурсында анықталды. Филогенетикалық ағаш UPGMA (Unweighted pair group method with arithmetic mean) алгоритмін қолдана отырып құрастырылды.

Нәтижелері мен олардың талқылауы. Аталған зерттеу жұмысына өкпе туберкулезінің рецидивтері бар 79 науқас қатысты, олардың ішінде 72,2% еркектер және 27,8% әйелдер. Туберкулез науқастарының орташа жасы айтарлықтай төмен және 39,7 жасты құрайды. ВАСТЕС-MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) 960 (BD Diagnostic Systems, АҚШ) автоматтандырылған жүйесінде бірінші қатардағы туберкулезге қарсы препараттарға дәрілік сезімталдықтың нәтижелері бойынша жиналған үлгілер төрт топқа (көптік дәріге төзімді туберкулез, монорезистентті туберкулез, полирезистентті туберкулез және дәрілік препараттарға сезімтал туберкулез) бөлінді. Туберкулездің қайталанған жағдайларының арасынан бөлініп алынған 79 *M. tuberculosis* клиникалық изоляттарының 89,9% жағдайында изоляттар дәріге төзімді (көптік дәріге төзімді туберкулез – 66 изолят, полирезистентті туберкулез – 3 изолят, монорезистентті туберкулез – 2 изолят) және 10,1% үлгілер (8 изолят) дәрілік препараттарға сезімтал болды.

79 *M. tuberculosis* клиникалық изоляттарын MIRU-VNTR әдісі бойынша генотиптеу 12 MIRU локустары көмегімен өткізілді. Генотиптеу нәтижелері бойынша жиналған барлық клиникалық изоляттардың арасында 29 генотип анықталды, олардың 22 (27,8%) бірегей болды, яғни олар үлгілер топтамасында тек бір үлгіде ғана идентификацияланды. Қалған 57 үлгі (72,2%) 7 кластерге біріктірілді, әрбір кластер құрамына минимум 2 үлгіден кірді. Ең үлкен кластер құрамына 43 *M. tuberculosis* клиникалық изоляттары кірді, екінші топта 4 изолят, қалған 5 кластерде екі *M. tuberculosis* клиникалық изолянтан болды (сурет 1).

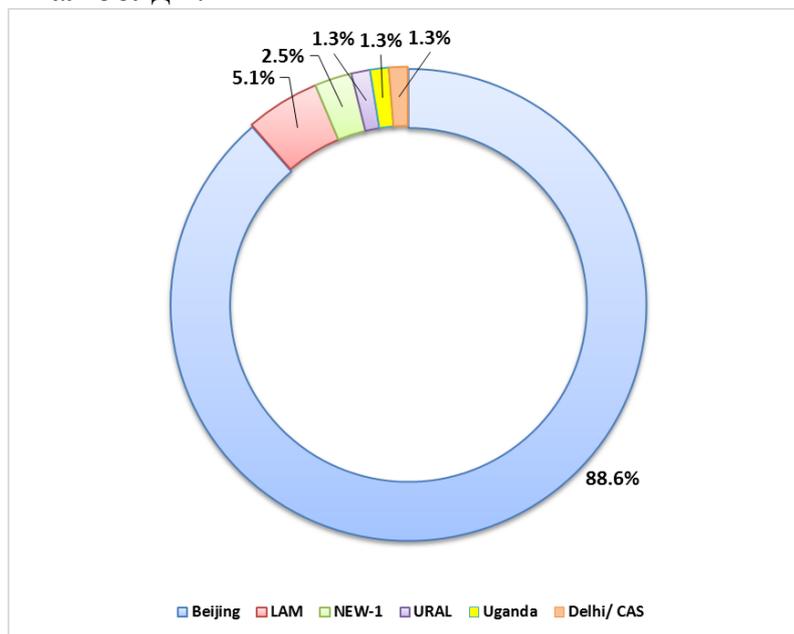


Сурет 1 - Қазақстанда туберкулездің қайталанылған жағдайларының арасынан бөлініп алынған 79 *M. tuberculosis* клиникалық изоляттарының филогенетикалық ағашы

79 *M. tuberculosis* клиникалық изоляттарын генотиптеу нәтижесінде туберкулездің қайталанған жағдайларының арасында 88,6 % (n=70) жағдайда үлгілер Beijing тұқымдасының изоляттары болып идентификацияланды. LAM және NEW-1 тұқымдастары рецидивтердің арасында 5,06 % және 2,53% жағдайларда анықталды. Қалған 3,81% жағдайда URAL (1,27 %), Delhi/CAS (1,27 %) және Uganda (1,27%) сияқты тұқымдастар идентификацияланды (сурет 2).

Beijing тұқымдасына жататын барлық 70 клиникалық үлгінің 94,3% (n=66) дәрілік препараттарға төзімді болды: 64 үлгі мультirezистентті, 1 үлгі полирезистентті және 1 изолят монорезистентті болды. Beijing тұқымдасына

жататын қалған 5,7% (n=4) *M. tuberculosis* клиникалық изоляттары дәрілік препараттарға сезімтал болды.



Сурет 2 - Қазақстанда туберкулездің қайталанған жағдайларының арасында таралған *M. tuberculosis* тұқымдастары

Beijing тұқымдасының штаммдары ең алғаш рет 1995 жылы [22] 85% жағдайда Қытайда жиналған *M. tuberculosis* клиникалық изоляттарының арасында анықталды. Үлгілердің көп бөлігі Пекин (ағылшын тілінде Beijing) қаласынан жиналғандықтан, осы үлгілер тобына «Beijing» атауы берілді. Қазіргі уақытта, Beijing тұқымдасының изоляттары дүниежүзінде көптеген мемлекеттерде идентификацияланды [23], Азия мемлекеттері мен Шығыс Еуропада аталған генотип 1,4%-79,4% жағдайда табылды [24]. Әр түрлі зерттеулер Beijing *M. tuberculosis* тұқымдасының көптік дәрілік төзімділікпен ассоциациясын көрсетеді, сонымен қатар жас индивидтердің Beijing генотипімен басқа жас топтарына қарағанда көп инфекциялануы да сипатталады [25-27]. Аталған тұқымдастың изоляттары АҚШ пен бірқатар Еуропа мемлекеттеріндегі бірнеше туберкулез өршуінің себебі болды [28-31]. Жарияланымдарға сәйкес, Beijing генотипі емдеудің нашар нәтижесінің жоғары қауіпімен, соның ішінде емдеудің тиімсіздігі мен рецидивімен ассоциацияланған [32, 33].

Қазақстанда таралған *M. tuberculosis* үлгілерін әр түрлі әдістермен генотиптеу бойынша бірнеше зерттеу жұмыстары өткізілді [34-38]. Біздің ертерек зерттеуімізде [38] Қазақстанның 3 аймағынан (Оңтүстік Қазақстан, Солтүстік Қазақстан және Алматы қ.) туберкулездің жаңа жағдайларынан жиналған 271 *M. tuberculosis* клиникалық изоляттары 15 MIRU-VNTR локустары бойынша генотиптелді. Генотиптеу нәтижелері бойынша 65,3%

изоляттар Beijing тұқымдасына жатты, олардың 68,3 % дәрілік препараттарға төзімді болды. Біздің басқа жұмысымызда [34] туберкулездің жаңа (51,9 % үлгі) және қайталанған (48,1 % үлгі) жағдайлары арасынан жиналған 77 пиразинамид-төзімді және пиразинамид-сезімтал *M. tuberculosis* клиникалық изоляттары 12 MIRU локустары көмегімен генотиптелді және олардың *pncA* мен *rpsA* гендерінің нуклеотидтік тізбектері анықталды. Генотиптеу нәтижесінде үлгілердің 78,4 % Beijing тұқымдасының изоляттары екендігі анықталды. Ibrayeva A *et.al* [36] мақаласында Қарағанды мен Ақмола облыстарының пенитенциарлы жүйесінен 60 изолят және азаматтық сектордан 125 үлгі алынды, аталған үлгілер топтамасында сәйкесінше 23,3 % және 43,2 % изоляттар жаңа жағдайлардан, 43,2 % және 56,8% изоляттар рецидивтерден коллекцияланды. Зерттеу жұмысының мақсаты Қазақстанның түрме жүйесіндегі *M. tuberculosis* изоляттарының генетикалық әртүрлілігін және дәрілік препараттарға төзімділік профилін азаматтық сектормен салыстыра отырып бағалау және анықтау болып табылады. Генотиптеу 24 MIRU-VNTR локустары бойынша өткізілді, типтеу нәтижелері пенитенциарлы жүйеден жиналған үлгілердің 68,3 % Beijing тұқымдасына жататынын көрсетті. Kubisa *et.al* [35] жұмысында Қазақстанның 9 облысынан аурудың жаңа және қайталанған жағдайлары арасынан жиналған 142 *M. tuberculosis* клиникалық изоляттары IS6110-RFLP әдісі мен спוליготиптеу көмегімен генотиптелді және анализденді. Бұл жұмыста дәрілік препараттарға төзімді изоляттардың 70% Beijing тұқымдасының изоляттары болды. Skiba *et.al* [37] зерттеу жұмысында Қазақстанның әр түрлі облыстарынан жиналған 151 изолят генотиптелді және анализденді. Нәтижесінде 72,2 % үлгі (109/151) Beijing генотипі болып идентификацияланды және олардың арасында көптік дәрілік төзімділігі бар клиникалық изоляттар басым болды (64/109).

Біздің зерттеу жұмысымызда туберкулездің қайталанған жағдайларынан бөлініп алынған 79 *M. tuberculosis* үлгілерінің 88,6% Beijing генотипіне жатты, алынған нәтиже жоғарыда аталып өткен қазақстандық зерттеулердегі туберкулездің жаңа жағдайлары бар топтамалары мен жалпы топтамаларда (аурудың жаңа және қайталанған жағдайлары) айтарлықтай жоғары болды [34-38]. Біздің жұмысымызда Beijing тұқымдасы изоляттарының арасында 94,3% үлгілер дәрілік препараттарға төзімді болды, олардың басым бөлігі КДТ-ТБ үлгілері (барлық дәрілік препараттарға төзімді Beijing изоляттарының 97%). Алынған нәтижелер ертерек өткізілген зерттеулердегі аурудың жаңа жағдайлары бар топтамалары және жалпы топтамалармен (аурудың жаңа және қайталанған жағдайлары) салыстырғанда да жоғары болды [34-38].

Қазақстандық *M. tuberculosis* изоляттарының биотүрлілігі бойынша өткізілген алдыңғы зерттеулерде туберкулез бактерияларымен жаңадан

инфекцияланған индивидтердің арасынан коллекцияланған үлгілер топтамасы жақсы сипатталған, рецидивтер арасынан алынған клиникалық изоляттар топтамасы толықтай зерттелмеген, себебі жарияланымдарда тұқымдастар мен дәрілік төзімділік жалпы топтамада (жаңа және қайталанған жағдайлар) сипатталған [34-36]. Біздің зерттеу жұмысымызда үлгілер топтамасы айтарлықтай үлкен емес, бірақ қайталанған жағдайлар арасында үлгілерді жинау бойынша жұмыстар әлі жалғасуда. Осы жұмыста біздің мақсатымыз рецидивтердің арасында *M. tuberculosis* тұқымдастары бойынша 12 MIRU локустары көмегімен алдын ала анализ өткізу болды. Рецидивтердің арасында Beijing тұқымдасының көптік дәрілік төзімді туберкулезбен шынайы статистикалық ассоциациясын көрсету үшін келешекте үлгілер топтамасы кеңейтіледі, тағы қосымша 12 MIRU-VNTR локустары зерттеледі және нәтижесінде 24 MIRU-VNTR локустары негізінде филогенетикалық ағаш құрылады. Оған қоса, *M. tuberculosis* клиникалық изоляттарының туберкулезге қарсы бірінші қатардағы препараттарға дәрілік төзімділікпен ассоциацияланған гендері секвенирленеді.

Қорытынды. Туберкулездің қайталанған жағдайлары арасынан бөлініп алынған 79 *M. tuberculosis* клиникалық изоляттарының арасында көп мөлшерде Beijing тұқымдасының изоляттары анықталды – 88,6% (n=70). Beijing тұқымдасына жататын барлық 70 үлгілердің арасында 94,3% (n=66) клиникалық изолят дәрілік препараттарға төзімді болды, олардың көптеген бөлігі (97%, n=64) мультирезистентті үлгілер. Қорыта келгенде, Beijing тұқымдасы туберкулездің қайталанған жағдайларының құрылымында маңызды рөл атқарады және келешекте мұқият зерттеуді талап етеді.

Алғыс. Біз Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылыми фтизиопульмонология орталығының Ұлттық референс-зертханасының қызметкерлеріне - б.ғ.к В.Л. Бисмилдаға және м.ғ.к Л.Т. Чингисоваға *M. tuberculosis* клиникалық изоляттарын жинау бойынша көмек көрсеткені үшін алғысымызды білдіреміз.

Мүдделер қақтығысы. Біз мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейміз.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар тұжырымдаманы әзірлеуге, орындауға, нәтижелерді өңдеуге және мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмегенін және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмағанын мәлімдейміз.

Қаржыландыру. Зерттеу жұмысы ҚР Білім және Ғылым министрлігінің AP09259750 гранттық жобасы аясында орындалды.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – 2020. – P. 23-70.
Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – 2020. – P. 23-70.
2. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан. Редактор: Аденов М.М.. Национальный центр проблем туберкулеза, Алматы. - 2018. - С. 75.
Ministerstvo zdravotstva Respubliki Kazakhstan [Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan]. Statisticheskii obzor po tuberkulezy v Respublike Kazakhstan [Statistical review on tuberculosis in the Republic of Kazakhstan]. Redaktor [Editor]: Adenov M.M. Nazionalnii zentr problem tuberkuleza [National Center for Tuberculosis Problems]. - 2018. - P.75
3. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization. 2019. Licence: CCBY-NC-SA3. 0IGO. – 2019. – P. 58-268.
4. Ei PW, Aung WW, Lee JS, Choi G, and Chulhun L. Molecular Strain Typing of *Mycobacterium tuberculosis*: a Review of Frequently Used Methods // J Korean Med Sci. – 2016. - №31 (11). - P. 1673–1683.
5. van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology // J Clin Microbiol. – 1993. – №31. – P. 406–9.
6. Molina-Moya B, Lacombe A, García-Sierra N et. al. PyroTyping, a novel pyrosequencing-based assay for *Mycobacterium tuberculosis* genotyping // Sci Rep. – 2017. - №7. – P. 6777.
7. Jeon S, Lim N, Park S, Park M, Kim S. Comparison of PFGE, IS6110-RFLP, and 24-Locus MIRU-VNTR for Molecular Epidemiologic Typing of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates with Known Epidemic Connections // J Microbiol Biotechnol. – 2018. - №28 (2). – P. 338-346.
8. Cláudio José Augusto, Wânia da Silva Carvalho, Isabela Neves de Almeida, Lida Jouca de Assis Figueiredo, Nayanne Gama Teixeira Dantas, Philip Noel Suffys, Silvana Spíndola de Miranda. Comparative study of RFLP-IS6110 and MIRU-VNTR from *Mycobacterium tuberculosis* isolated in the state of Minas Gerais, Brazil // Bacterial, Fungal and Virus Molecular Biology. - 2018. - №49 (3). – P. 641-646.
9. Jagielski T, Minias A, Ingen JV, Rastogi N, Brzostek A, Żaczek A and Dziadek J. Methodological and Clinical Aspects of the Molecular Epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* and Other Mycobacteria // Clin Microbiol Rev. – 2016. - №29 (2). – P. 239–290.
10. Ramazanzadeh R, Shakib P, Rouhi S, Mohammadi B, Mohajeri P, Borji S. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Iran using spoligotyping // New Microbes and New Infections. – 2020. - №38. – P. 100767.
11. Mathuria JP, Srivastava GN, Sharma P, Mathuria BL, Ojha S, Katoch VM, Anupurba S. Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and its association with drug resistance in North India // Journal of Infection and Public Health. – 2017. - №10 (4). – P. 409-41.
12. Couvin D, David A, Zozio T. et.al. Macro-geographical specificities of the prevailing tuberculosis epidemic as seen through SITVIT2, an updated version of the *Mycobacterium tuberculosis* genotyping database // Infect. Genet. Evol. – 2019 - №72. - №31–43.

13. Thain N, Le C, Crossa A, Ahuja SD, Meissner JS, Mathema B, Kreiswirth B, Kurepina N, Cohen T, Chindelevitch L. Towards better prediction of *Mycobacterium tuberculosis* lineages from MIRU-VNTR data // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2019. - №72. – P. 59-66.
14. Shi, J., Zheng, D., Zhu, Y. et.al. Role of MIRU-VNTR and spoligotyping in assessing the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Henan Province, China // *BMC Infect Dis*. – 2018. - №18. – P. 447.
15. Silva C, Perdigao J, Jordao L, Portugal I. Mycobacterial interspersed repetitive unit typing and mutational profile for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis surveillance in Portugal: a 3-year period overview // *Int J Antimicrob Agents*. – 2014. - №44 (6). – P. 546–51.
16. Weerasekera D, Pathirane H, Madegedara D, Dissanayake N, Thevanesam V & Magana-Arachchi DN. Evaluation of the 15 and 24-loci MIRU-VNTR genotyping tools with spoligotyping in the identification of *Mycobacterium tuberculosis* strains and their genetic diversity in molecular epidemiology studies // *Infectious Diseases*. – 2019. - №51 (3). – P. 206-215.
17. Sann WWM, Namwat W, Faksri K, Swe TL, Swe KK, Thwin T, Sangka A. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* using 24-locus MIRU-VNTR typing and Spoligotyping in Upper Myanmar // *J Infect Dev Ctries*. – 2020. - №14 (11). – P. 296-1305.
18. Han H, Wang F, Xiao Y, Ren Y, Chao Y, Guo A et al. Utility of mycobacterial interspersed repetitive unit typing for differentiating *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Wuhan, China // *J Med Microbiol*. – 2007. - №56. – P. 1219–23.
19. Kent PT, Kubica GPW. *Public Health Mycobacteriology. A guide for the level III Laboratory*. Atlanta: Centers for Disease Control. – 1985. №21. P.44.
20. World Health Organization (WHO). *Laboratory services in tuberculosis control Part II: Microscopy*. Geneva: World Health Organization. 1998. WHO/TB/98.258.
21. Van Soolingen D., Kremer K., Vynnycky E. New perspectives in the molecular epidemiology of tuberculosis // In book: *Mycobacteria and TB*. Berlin. - 2003. - №2. - P. 17-45.
22. van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, Douglas JT, Traore H, Portaels F, Qing HZ, Enkhsaikan D, Nymadawa P, van Embden JD. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia // *J Clin Microbiol*. – 1995. - №33 (12). – P. 3234-8.
23. Wiens KE, Woyczynski LP, Ledesma JR, et al. Global variation in bacterial strains that cause tuberculosis disease: A systematic review and meta-analysis // *BMC Med*. – 2018. - № 16 (1). – P. 196.
24. Merker M, Blin C, Mona S, et al. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage // *Nat Genet*. – 2015. - №47 (3). – P. 242–249.
25. Bifani PJ, Mathema B, Kurepina NE, Kreiswirth BN. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains // *Trends Microbiol*. – 2002. - №10. – P. 45–52.
26. European Concerted Action on New Generation Genetic Markers and Techniques for the Epidemiology and Control of Tuberculosis. Beijing/W genotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance // *Emerg Infect Dis*. – 2006. - №12. – P. 736–43.
27. Erie H, Kaboosi H, Javid N, Shirzad-Aski H, Taziki M, Kuchaksaraee MB and Ghaemi EA. The high prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strain at an early age and extra-pulmonary tuberculosis cases // *Iran J Microbiol*. – 2017. - №9 (6). – P. 312–317.
28. Munsiff SS, Nivin B, Sacajiu G, Mathema B, Bifani P, Kreiswirth BN. Persistence of a highly resistant strain of tuberculosis in New York city during 1990–1999 // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2003. – №188 (3). – P. 356–363.

29. Faccini M, Codecasa LR, Ciconali G, Cammarata S, Borriello CR, De Gioia C, et al. Tuberculosis outbreak in a primary school, Milan, Italy // *Emerg Infect Dis.* – 2013. - №19. – P. 485–7.
30. Norheim G, Seterelv S, Arnesen TM, Mengshoel AT, Tønjum T, Rønning JO, et al. Tuberculosis outbreak in an educational institution in Norway // *J Clin Microbiol.* – 2017. №55. – P. 1327–33.
31. Genestet et.al. Prospective Whole-Genome Sequencing in Tuberculosis Outbreak Investigation, France, 2017–2018 // *Emerging Infectious Diseases.* – 2019. №25 (3). – P. 589-592.
32. Parwati I, Alisjahbana B, Apriani L, Soetikno RD, Ottenhoff TH, van der Zanden AG, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype is an independent risk factor for tuberculosis treatment failure in Indonesia // *J Infect Dis.* – 2010. - №201. P.:553e7.
33. Burman WJ, Bliven EE, Cowan L, Bozeman L, Nahid P, Diem L, et al. Tuberculosis Trials C: relapse associated with active disease caused by Beijing strain of *Mycobacterium tuberculosis* // *Emerg Infect Dis.* – 2009. - №15. – P. 1061e7.
34. Akhmetova A., Kozhamkulov U., Bismilda V et al. Mutations in the *pncA* and *rpsA* genes among 77 *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Kazakhstan // *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases.* – 2015. - №19 (2). – P. 179-184.
35. Kubica T., Agzamova R., Wright A., Aziz M.A., Rakishev G., Bismilda V., Richter E., Rüsç-Gerdes S., Niemann S. The Beijing genotype is a major cause of drug-resistant tuberculosis in Kazakhstan // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2005. - №9 (6). – P. 646–653.
36. Ibrayeva A., Kozhamkulov U., Raiymbek D et al. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in the penitentiary system of Kazakhstan // *International Journal Tuberculosis and Lung Diseases.* – 2014. - №18 (3). – P. 298-301.
37. Skiba Y., Mokrousov I., Ismagulova G et al. Molecular snapshot of *Mycobacterium tuberculosis* population in Kazakhstan: A country-wide study // *Tuberculosis.* – 2015. - №95 (5). – P. 538-546.
38. Akhmetova, A., Akilzhanova, A., Bismilda, V., Chingissova, L., Kozhamkulov, U. Use of 15 MIRU-VNTR genotyping for discriminating *M. tuberculosis* clinical isolates from Kazakhstan // *Georgian Medical News.* – 2021. - №7-8 (316-317). – P. 129-135.

Поступил в редакцию 01.06.2022.

Принято к публикации 27.09.2022.

Авторлар туралы мәліметтер

Ахметова А.Ж – Ғылыми қызметкер, Геномды және дербес медицина зертханасы, National Laboratory Astana, Назарбаев университеті, Астана, Қазақстан, ainur.akhmetova2@nu.edu.kz; 8 (7172) 70-93-18, PhD студент, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5557-3338>.

Чамойева А.Е – Зерттеуші ассистенті, Геномды және дербес медицина зертханасы, National Laboratory Astana, Назарбаев университеті, Астана, Қазақстан, ayaulym.chamoieva@nu.edu.kz. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>.

Курмангали Д.Е – Магистрант, Микробиология және биотехнология кафедрасы, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия Ұлттық университеті, Астана, Қазақстан, d.qurmangali@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8437-3346>.

Акильжанова А.Р – м.ғ.д, PhD, профессор, зертхана жетекшісі, Геномды және дербес медицина зертханасы, National Laboratory Astana, Назарбаев университеті, Нұр-Сұлтан,

Қазақстан, akilzhanova@nu.edu.kz; Оқытушы, Жалпы биология және геномика кафедрасы, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия Ұлттық университеті, Астана, Қазақстан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

Кожамкулов У.А – м.ғ.к, ассоциациялық профессор, жетекші ғылыми қызметкер, Геномды және дербес медицина зертханасы, National Laboratory Astana, Назарбаев университеті, Астана, Қазақстан, ulan.kozhamkulov@nu.edu.kz. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>

АХМЕТОВА А.Ж.^{1,2}, ЧАМҒАЙЕВА А.Е.¹, ҚҰРМАНҒАЛИ Д.Е.³,
АКИЛЬЖАНОВА А.Р.^{1,2}, КОЖАМКУЛОВ У.А.¹

¹Лаборатория геномной и персонализированной медицины, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев университет, г. Астана

²Кафедра общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, г. Астана

³Кафедра микробиологии и биотехнологии, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, г. Астана

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *M. TUBERCULOSIS* СРЕДИ ПОВТОРНЫХ СЛУЧАЕВ ТУБЕРКУЛЕЗА В КАЗАХСТАНЕ

Резюме. В Казахстане проблема туберкулеза остается актуальной. С каждым годом увеличивается уровень заболеваемости лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, что является главной преградой в борьбе с данным заболеванием. Казахстан является одной из тридцати стран в мире с высоким показателем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью ассоциированного с лекарственной устойчивостью к самым эффективным противотуберкулезным препаратам первого ряда – изониазиду и рифампицину. Цель данной работы заключается в оценке биологического разнообразия клинических изолятов *M. tuberculosis* среди рецидивов в Казахстане с использованием MIRU-VNTR метода. В данном исследовании было собрано 79 клинических образцов *M. tuberculosis* среди повторных случаев туберкулеза из разных областей Казахстана. Генотипирование собранных клинических изолятов было проведено по 12 MIRU локусам. ПЦР-амплификация всех 12 локусов была выполнена с добавлением в реакцию 5М бетаина. Разделение ПЦР-продуктов было проведено на 1,5% агарозном геле. Далее проводился подсчет тандемных повторов в MIRU локусах и был получен 12-ти значный цифровой профиль для каждого образца. *M. tuberculosis* семейства собранных клинических изолятов были определены с помощью базы данных MIRU-VNTRplus.org. Результаты генотипирования показали, что 88,6% (n=70) изолятов среди рецидивов были отнесены к семейству Beijing.

Ключевые слова: туберкулез, *Mycobacterium tuberculosis*, лекарственная устойчивость, мультирезистентный туберкулез, MIRU-VNTR, генотипирование, семейство Beijing.

AKHMETOVA A. ZH^{1,2} , CHAMOIEVA A.E¹ , KURMANGALI D.E² ,
AKILZHANOVA A.R^{1,2} , KOZHANKULOV U.A¹ 

¹Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana

²Department of General Biology and Genomics, L.N.Gumilyov Eurasian National University, Astana

³Department of Microbiology and Biotechnology, L.N.Gumilyov Eurasian National University, Astana

GENOTYPING OF *M. TUBERCULOSIS* CLINICAL ISOLATES AMONG RECURRENT CASES OF TUBERCULOSIS IN KAZAKHSTAN

Abstract. Tuberculosis still remains one of the important health issues in Kazakhstan. Extension of the incidence of drug-resistant forms every year is the main obstacle in the fight against the disease. Kazakhstan is one of the thirty countries on the planet with high rates of multidrug-resistant tuberculosis associated with resistance to the most effective first-line antituberculosis drugs – isoniazid and rifampicin. Aim of this research is to evaluate biological diversity of clinical isolates of *M. tuberculosis* among recurrent tuberculosis cases in Kazakhstan by MIRU-VNTR method. 79 clinical isolates of *M. tuberculosis* were gathered from the patients with recurrent tuberculosis. Genotyping of the clinical samples was conducted by 12 MIRU loci. PCR amplification of 12 loci was done by addition of 5M betaine solution. PCR products were visualized on 1,5% agarose gel. Tandem repeats in the loci were calculated and the digital profile for every sample was obtained. *M. tuberculosis* families of the gathered clinical isolates were determined using MIRU-VNTRplus.org database. Genotyping results revealed that 88,6% of isolates (n=70) among recurrent cases were identified as the isolates of Beijing family.

Key words: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, drug resistance, multidrug resistant tuberculosis, MIRU-VNTR, genotyping, Beijing family.

УДК 616.155.194.8

DOI: 10.53065/kaznmu.2022.31.86.002

Y.L. GANZHULA ^{1,2}, L.E. CHULENBAYEVA ¹,
S.N. URAZOVA ², M.A. NURGAZIYEV ¹,
A.R. KUSHUGULOVA¹ 

¹Laboratory of human microbiome and longevity, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana

²NJSC «Astana Medical University», Astana

PREVALENCE AND PREDICTORS OF ANEMIA AMONG CENTENARIANS OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Background. Anemia is a common disease in any age group, which can serve as a background and a manifestation or a mask of other, more dangerous diseases. Especially often anemia occurs in older people, but there is very little information about anemia in centenarians of the Republic of Kazakhstan.

Objective. To study the prevalence of anemia among the elderly of the Republic of Kazakhstan and the influence of possible predictors on its development.

Materials and methods. The study included 46 people (11 men and 35 women) aged 95 years and older from the cities of Astana and Karaganda. Data are presented as the means \pm standard deviations and number (%). The differences between the means and proportions of the two groups were compared by Student's t-tests and chi-square tests. Blood markers, demographic variables, and chronic diseases were used to determine possible predictors of anemia.

Results. The prevalence of anemia was 81.8% in men and 48.6% in women, respectively. The decrease in estimated glomerular filtration rate was a predictor of anemia in centenarians.

Conclusions. Anemia is widespread among centenarians. A decrease in kidney function is a determinant of anemia and, with progression, contributes to a decrease in hemoglobin levels. This factor must be taken into account when assessing and treating centenarians.

Keywords. Anemia, centenarians, predictors of anemia, prevalence, Chronic Kidney Disease, estimated Glomerular Filtration Rate.

Background. Anemia is quite widespread among the elderly people. Large number of studies have brought to the light the fact that the prevalence of anemia ranges is from 12% to 47% in people over 65 years of age [1] and have displayed that the chance of contracting aforementioned illness, in other words, prevalence of anemia is directly proportional to the age of a patient and increments dramatically

after the age of 85 years [2,3]. The prevalence of anemia can assume such values as 30.7% in patients older than 80 years, 37% in patients older than 90 years, and more than 50% in centenarians. [4–6]. Identification of anemia in any age group, especially in the elderly, is of great importance as it is associated with various adverse health outcomes such as cognitive impairment [7-9] and reduced quality of life [10-12]. However, despite the meaningfulness of understanding what serves the reason of the disease, the underlying mechanism of anemia lacks clarity. Among centenarians, the mechanism of its development can depend on many factors [13]. A decline in the estimated glomerular filtration rate (eGFR), as a sign of chronic kidney disease (CKD), is known to have one of its consequences as anemia [14]. The degree of reduced kidney function necessary and sufficient to cause anemia in older adults is a matter of ongoing debate [15-17]. Thus, for a better grasping of anemia, all predictors should be studied to develop measures of prevention and treatment.

Materials and methods. The study involved 46 subjects from the cities of Astana and Karaganda over the age of 95 years. All subjects had signed an informed consent before the examination. Inclusion criteria for the study group were female / male gender, age 95 and older, signed informed consent. Exclusion criteria: age under 95, absence of informed consent, participation of the patient in another study, presence of acute infectious diseases, oncological diseases, use of antibiotics, cytostatics, hormones in the last 3 months before the study initiation. The studies were carried out in-situ: at patients' residence in the form of questionnaires, examinations, and blood sampling by staff of clinical - diagnostic laboratory "Olymp" in accordance with standard procedures. All questionnaires and procedures were approved by the Nazarbayev University research group. Chronic diseases were identified on the basis of a questionnaire results, a research of subjects' medical histories, and also in combination with medical data.

According to the World Health Organization (WHO) anemia is a condition when hemoglobin concentration is less than 120.0 g/L in women and less than 130.0 g/L in men. Severe anemia is a condition when hemoglobin concentration is less than 100 g/L in women and men [4]. The mean corpuscular volume (MCV) characterizes anemia as microcytic (MCV < 80 fL), normocytic (MCV 80–100 fL) or macrocytic (MCV > 100 fL). Kidney function was classified into the five stages of CKD as follows: stage 1 (eGFR \geq 90), stage 2 (eGFR between 60 and 89), stage 3 (eGFR between 30 and 59), stage 4 (eGFR between 15 and 29) and stage 5 (eGFR <15) (unit: mL/min/1.73 m²). The eGFR was calculated using a modified version of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation based on population data : $175 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}^{-1.234} \times \text{age (years)}^{-0.179} \times K$, where K=0.79 for female and K=1 for male [18].

The data is presented as the means \pm standard deviations or medians for continuous variables and as numbers (%) for categorical variables. The differences

between the means and proportions of the two groups were compared by Student's t-tests and chi-square tests. In addition to it, several multiple constructed logistic regression models explored the association of anemia with a variety of predictors. We have introduced the following set of data as independent variables in the model: age, sex, ethnicity, BMI, inflammation, albumin, cholesterol, vitamin D, creatinine, eGFR and chronic conditions (hypertension, diabetes mellitus, heart disease, COPD/asthma, and Cholelithiasis). All of the analyses were performed with STATA15.0, R. P value below 0.05 was considered as statistically significant.

Results. Among all centenarians 56.5% had been diagnosed with anemia, with a higher prevalence observed in men rather than in women (81.8% vs 48.7% respectively). The average hemoglobin level in the anemic group was 110.3 \pm 9.4 g/l, while in the group without anemia it was 129.2 \pm 7.3 g/l. In most cases (76.9%) it was normochromic anemia, 15.3% of cases constituted hypochromic anemia, and only in 7.8% of cases the anemia was determined as hyperchromic.

Table 1 presents the individual categories studied in centenarian groups with and without anemia. There is no statistically significant difference between the groups of centenarians with and without anemia, divided according to such criteria as BMI, albumin, CRP, vitamin D, eGFR, creatinine, ethnicity. Nonetheless, it can be noticed that the older subject was, the more frequently anemia was diagnosed ($p=0.041$) as was previously discovered. Another remarkable fact is that centenarians without anemia have greater median level of cholesterol ($p=0.019$). For all diseases, the p-value is more than 0.05, which indicates that these diseases are equally manifested in the two compared groups.

Table 1 - Selected Characteristics of Centenarians stratified by anemia.

Parameter	With Anemia (n = 26)	Without Anemia (n = 20)	<i>p</i> - <i>value</i>
Age, mean \pm SD	96,9 (+/-1,3)	95,4 (+/-0,6)	0,041
BMI, kg/m ² , mean \pm SD	22,9 (+/-1,2)	23,7 (+/-1,5)	0,364
Albumin, g/L, mean \pm SD	65,7 (+/-2,6)	67,2 (+/-1,7)	0,313
CRP, mg/l, mean \pm SD	5,51 (+/-3,7)	4,74 (+/-2,2)	0,425
Cholesterol, mmol/l, mean \pm SD	4,34 (+/-0,4)	5,24 (+/-0,6)	0,019
Vit D3, mean \pm SD	13,4 (+/-4,8)	11,6 (+/-4,5)	0,574
eGFR, mL/min/1.73 m ² , mean \pm SD	66,7 (+/-6,5)	69,0 (+/-6,5)	0,612
Creatinine, mkmol/l, mean \pm SD	87,7 (+/-11,9)	76,7 (+/-7,9)	0,122
Male, %	9 (34,6%)	2 (10,0%)	0,082
Female, %	17 (65,4%)	18 (90,0)	
BMI:			
Low < 18,5 kg/m ²	2 (7,0%)	0 (0,0%)	0,498
High > 25 kg/m ²	6 (23,1%)	8 (40,0%)	0,216

Ethnicity:			
Kazakh	11 (42,3%)	6 (30,0%)	0,592
Russian	11 (42,3%)	12 (60,0%)	
Other	4 (15,4%)	2 (10,0%)	
Chronic conditions :			
Hypertension	23 (88,5%)	18 (90,0%)	1,000
Diabetes mellitus	2 (7,7%)	2 (10,0%)	1,000
COPD/Asthma	3 (11,5%)	0 (0,0%)	0,246
Cholelithiasis	1 (3,8%)	2 (10,0%)	0,572
Heart disease	13 (50,0%)	6 (30,0%)	0,232

Table 2 demonstrated how the distribution frequency of eGFR by stage differed in two groups of patients with and without anemia. The table showed that all stages of eGFR are distributed approximately equally ($p = 0.732$) in both groups.

Table 2 -Association between eGFR stage and anemia status

			status		Total	p - value
			Anemia absent	Anemia present		
eGFR _stages	I	Frequency	1	0	1	0,732
		% in status	5,0%	0,0%	2,2%	
	II	Frequency	12	17	29	0,732
		% in status	60,0%	65,4%	63,0%	
	III	Frequency	7	8	15	0,732
		% in status	35,0%	30,8%	32,6%	
	IV	Frequency	0	1	1	0,732
		% in status	0,0%	3,8%	2,2%	
Total		Frequency	20	26	46	
		% in status	100,0%	100,0%	100,0%	

Table 3 presents the results of a comparison of the average hemoglobin values of stages II and III eGFR, p -value = 0.04, hence, the difference between average hemoglobin for two stages of eGFR is statistically significant.

Table 3 - Association between eGFR stages and hemoglobin

groups		N	Average	95% confidence interval for average		p - value
				Lower bound	Upper bound	
HGB	eGFR 2 stage	17	111,7	106,9041	116,5077	0,042
	eGFR 3 stage	8	105,0	100,0238	109,9762	

A decrease in hemoglobin is also associated with an increase in the stage of CKD ($p = 0.04$). We also found weak positive association between hemoglobin and reduced kidney function, and, therefore, increased risk of anemia (*Fig. 1*).

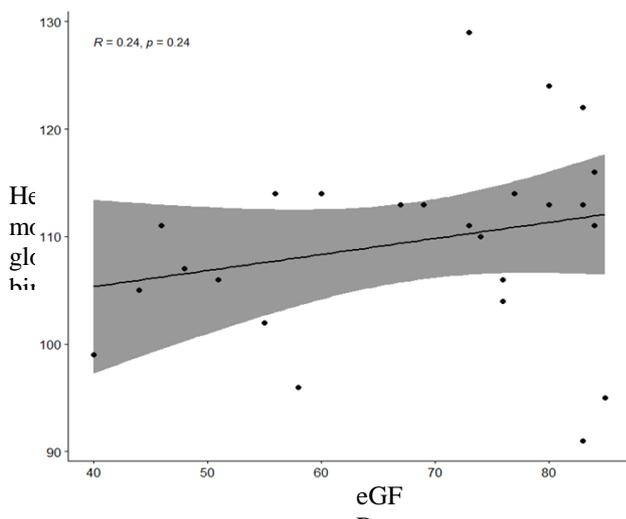


Figure1 - Correlation between eGFR stages and hemoglobin

Subsequently, logistic regression calculations were carried out, where previously identified predictors (from Table 1) were used as factors of anemia development. Impact of anemia development predictors examination did not reveal new risk factors (Table 4).

Table 4 - Analysis of the impact of anemia development predictors

Predictor	OR	(95% CI)		p-value
Low IMT	2,48	1,64	-	0,992
SRB	1,55	3,77	6,74	0,544
Albumin	2,79	6,91	12,94	0,163
Cholesterol	7,19	1,86	2,69	0,625
Creatinine	4,83	9,15	38,41	0,086
Vit D	3,75	1,63	4,01	0,442
Male	3,88	6,78	31,93	0,151
Nation	2,40	1,07	6,41	0,048
Hypertension	4,78	4,76	3,90	0,494
Diabetes mellitus	1,55	1,40	17,41	0,709
COPD/Asthma	1,74	1,13	NA	0,994
Cholelithiasis	4,01	1,25	6,83	0,545
Heart disease	2,40	5,63	10,92	0,239

Discussion. This is one of the first studies of anemia prevalence and various anemia development predictors identification in the population of centenarians of the Republic of Kazakhstan. We considered different predictors that could affect the risk of anemia development and investigated the relationship between the risk of anemia and reduced kidney function depending on the stages of CKD. The causes of anemia in centenarians are different. Most often, this is associated with the development of a large number of chronic diseases [13,19]. Specifically, it is related to the reduction of kidney function. As people age, there is a greater risk of chronic kidney disease development [20,21], resulting in the activation of inflammatory responses and down regulation of red cell production hormones, consequently affecting red cell production [22,23]. Understanding this interaction emphasizes the importance of chronic disease management, specifically chronic kidney disease, in the older population and finding ways to attenuate the interaction of disease and anemia. We found a high prevalence of anemia in men (81.8%) compared to women (48.7%), what reconciles with previous studies that have also shown a higher prevalence in men than in women [5,6,11,24]. Statistically significant discrepancy in cholesterol levels between two groups of centenarians was found, yet the relationship with anemia will be studied in the following articles. Normochromic anemia was the most common type of anemia. This result is similar to previously studied anemia in centenarians in other countries [11]. However, more research is needed to fully explore the multiple etiologies of anemia in centenarians. These findings highlight the importance of early detection and management of anemia in the very elderly. Future studies should be aware of the limitations of this one. First, this is due to the small sample size of the respondents. Second, this study was cross-sectional, which limited the observation of causal relationships of the anemia development in centenarians. Third, a limited number of predictors for logistic regression models' plotting. Another limitation was in the way that renal function was characterized. Several formulas for estimating renal function have been suggested [23,25], although these formulas have not been validated in the elderly.

Conclusion. The study revealed a high prevalence of normochromic anemia in centenarians, especially men. A decline in Kidney function is a determinant of anemia and, with advance, contributes to hemoglobin levels decrease. Other predictors, as we considered, had no effect on the anemia development in centenarians. Future studies may involve the assessment of anemia influence on the quality of life in the elderly and specifically focus on anemia's association with cognitive and physical function.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interests.

Authors' contributions: All authors made an equal contribution to the development of the concept, execution, processing of results and writing the article.

Funding: This research was carried out as the part of Ministry of Education and Science project # AP09058099.

REFERENCES:

- 1 Stauder R., Thein S.L. Anemia in the elderly: clinical implications and new therapeutic concepts. // *Haematologica*. – 2014. – 99(7). - P.1127-1130
- 2 Guralnik J.M., Eisenstaedt R.S., Ferrucci L., et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. // *Blood*. – 2004. – 104(8). - P.2263-2268
- 3 Beghe C., Wilson A., Ershler W.B. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. Beghé, C., Wilson, A., & Ershler, W. B. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. // *The American Journal of Medicine*. – 2004. - 116(7). - P.3-10
- 4 Bach V., Schruckmayer G., Sam I., et al. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. // *Clinical Interventions in Aging*. – 2014. – V.9. - P.1187–1196.
- 5 Wiczorowska-Tobis K., Niemir Z., Mossakowska M., et al. Anemia in centenarians. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2002. – V.50. - P.1311–1313
- 6 Haslam A., Hausman D.B., Johnson M.A., et al. Prevalence and predictors of anemia in a population-based study of octogenarians and centenarians in Georgia. // *The Journals of Gerontology*. – 2012. - V.67. – P.100–106
- 7 Hong C.H., Falvey C., Harris T.B., et al. Anemia and risk of dementia in older adults: findings from the Health ABC study. // *Neurology*. – 2013. – 81(6) – P. 528–533
- 8 Lucca U., Tettamanti M., Mosconi P., et al. Association of mild anemia with cognitive, functional, mood and quality of life outcomes in the elderly: the “Health and Anemia” study. // *PLOS ONE*. – 2008. - 3(4). - P.1-8
- 9 Denny S.D., Kuchibhatla M.N., Cohen H.J. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in communitydwelling elderly. // *The American Journal of Medicine*. – 2006. – V.119. – P.327–334
- 10 Penninx B.W., Pahor M., Cesari M., et al. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2004. – V.52. – P.719–724
- 11 Den Elzen W.P., Willems J.M., Westendorp R.G., et al. Effect of anemia and comorbidity on functional status and mortality in old age: results from the Leiden 85-plus Study. // *Canadian Medical Association Journal*. – 2009. - 181(3-4). – P.151–157
- 12 Fukushima T., Nakano J., Ishii S., et al. Influence of Hemoglobin level on muscle and physical functions, activities of daily living, and quality of life in patients with Hematological Malignancies. // *Integrative Cancer Therapies*. – 2019. 18(1). – P. 1-10
- 13 Stauder R., Valent P., Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. // *Blood*. – 2017. – 131(5). – P. 505-514
- 14 KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2007. – V.50. - P. 471–530.
- 15 Ble A., Fink J.C., Woodman R.C., et al. Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons. // *Archives of Internal Medicine*. – 2005. - 165(19). - P. 2222-2227

- 16 Cumming R.G., Mitchell P., Craig J.C., et al. Renal impairment and anaemia in a population-based study of older people. // *Internal Medicine Journal*. – 2004. - V.34. – P.20–23
- 17 Artz A.S., Thirman M.J. Unexplained anemia predominates despite an intensive evaluation in a racially diverse cohort of older adults from a referral anemia clinic. // *The Journals of Gerontology*. – 2011. – V.66 – P.925–932
- 18 Ma Y.C, Zuo L., Chen J.H., et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. - 17(10). – P. 2937–2944.
- 19 Eisenstaedt R., Pennix B., Woodman R.C. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. // *Blood Reviews*. – 2006. – 20(4). – P.213–226
- 20 Zhang Q.L., Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. // *BMC Public Health*. – 2008. - V.8 – P.110-117
- 21 Coresh J., Selvin E., Stevens L.A., et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. // *JAMA*. – 2007. - 298(17). - P.2038–2047
- 22 Neil A. Zakai 1, Ronit Katz, Calvin Hirsch, Michael G. Shlipak, Paulo H. M. Chaves, Anne B. Newman, Mary Cushman. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study // *Archives of Internal Medicine*. - 2005. – 165(19). – P. 2214-2220
- 23 Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. // *The New England Journal of Medicine*. – 2005. – V.352. – P.1011–1023
- 24 Wangping Jia, Shengshu Wang, Miao Liu, Shanshan Yang, Wenzhe Cao, Ke Han & Yao He. Anemia in centenarians: prevalence and association with kidney function // *Hematology*. – 2020. - V.25. - P.26-33
- 25 Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. // *Annals of Internal Medicine*. – 2009. – V.150. - P.604-612

Received 22.09.2022

Accepted 10.10.2022

Authors' information

Ganzhula Yuliya – Master of Medicine, 1st year doctoral student at NJSC "Astana Medical University", Junior researcher at the Laboratory of Human Microbiome and Longevity, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan. <https://orcid.org/0000-0002-6643-1482> e-mail: yganzhula83@mail.ru – author for correspondence

Chulenbayeva Laura - PhD, Senior Researcher, Human Microbiome and Longevity Laboratory, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan
<https://orcid.org/0000-0002-8691-9485> e-mail: laura.chulenbayeva@nu.edu.kz

Urazova Saltanat – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of "Family Medicine No. 3" NJSC "Astana Medical University", Astana, Kazakhstan. <https://orcid.org/0000-0002-2331-1261> e-mail: saltanat.uraz@mail.ru

Nurgaziyev Madiyar - Junior Researcher, Laboratory of Human Microbiome and Longevity, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan.

<https://orcid.org/0000-0003-2397-4978> e-mail: madiyar.nurgaziyev@nu.edu.kz

Kushugulova Almagul – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory of Human Microbiome and Longevity, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan. <https://orcid.org/0000-0001-9479-0899> e-mail: akushugulova@nu.edu.kz

Ю.Л. ГАНЖУЛА ^{1,2}, Л.Е. ЧУЛЕНБАЕВА ¹, С.Н. УРАЗОВА ²,
М.А. НУРГАЗИЕВ ¹, А.Р. КУШУГУЛОВА ¹

¹ Адам микробиомы және ұзақ өмір сүру зертханасы, ЖММ "National Laboratory Astana", Назарбаев Университеті, Астана

²КЕАҚ «Астана Медицина Университеті», Астана

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ҰЗАҚ ӨМІР СҮРЕТІН АДАМДАРДАҒЫ АНЕМИЯНЫҢ ТАРАЛУЫ ЖӘНЕ БОЛЖАУ ЖОЛДАРЫ

Өзектілігі. Анемия – кез келген жас тобында жиі кездесетін ауру, ол фондық ауру болуы да мүмкін және басқа, аса қауіпті аурулардың көрінісі немесе бүркеме болуы да мүмкін. Әсіресе анемия егде жастағы адамдарда жиі кездеседі, бірақ Қазақстан Республикасының ұзақ өмір сүретін адамдарындағы анемия туралы ақпарат өте аз.

Зерттеу мақсаты: Қазақстан Республикасының ұзақ өмір сүретін адамдары арасында анемияның таралуын және оның дамуына ықтимал болжау жолдарының әсерін зерттеу.

Материалдар мен әдістері. Зерттеуге Астана және Қарағанды қалаларынан 95 және одан жоғары жастағы 46 адам (11 ер және 35 әйел) қатысты. Деректердің орташа мағынасы ± стандартты ауытқу және сан (%) түрінде берілген. Екі топтың орташа мәндері мен пропорциялары арасындағы айырмашылықтар Стьюденттің t-критеріі мен хи-квадрат критеріі арқылы салыстырылды. Анемияның ықтимал болжау жолдарын анықтау үшін қан маркерлері, демографиялық айнымалы және созылмалы аурулар пайдаланылды.

Нәтижесі. Анемияның таралуы ер адамдарда 81,8%, әйелдерде 48,6% құрады. Шумақтық фильтрацияның есептеу жылдамдығының төмендеуі ұзақ өмір сүретін адамдардағы анемияның болжау жолы болды.

Қорытындылар. Ұзақ өмір сүретін адамдар арасында анемия кең тараған. Бүйрек қызметінің төмендеуі анемияның детерминанты болып табылады және оның қарқынды өсуі гемоглобин деңгейінің төмендеуіне ықпал етеді. Бұл факторды ұзақ өмір сүретін адамдар арасында бағалау және емдеу кезінде ескеру қажет.

Түйінді сөздер. Анемия, ұзақ өмір сүретін адамдар, анемияның болжау жолдары, таралуы, созылмалы бүйрек ауруы, шумақтық фильтрацияның жылдамдығы.

Ю.Л. ГАНЖУЛА ^{1,2}, Л.Е. ЧУЛЕНБАЕВА ¹, С.Н. УРАЗОВА ²,
М.А. НУРГАЗИЕВ ¹, А.Р. КУШУГУЛОВА ¹

¹ Лаборатория микробиома человека и долголетия, ЧУ «National Laboratory Astana, «Назарбаев Университет», Астана.

² НАО «Медицинский университет Астана», Астана.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРЕДИКТОРЫ АНЕМИИ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Актуальность. Анемия является распространенным заболеванием в любой возрастной группе, которая может быть фоном и проявлением или маскировать другие, более опасные заболевания. Особенно часто анемии встречаются у лиц более старшего возраста, однако крайне мало информации об анемиях у долгожителей Республики Казахстан.

Цель. Изучить распространенность анемии у долгожителей Республики Казахстан и влияние возможных предикторов на ее развитие.

Материалы и методы. В исследование были включены 46 человек (11 мужчин и 35 женщин) в возрасте 95 лет и старше из городов Астана и Караганда. Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение и количество (%). Различия между средними значениями и пропорциями двух групп сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента и критерия хи-квадрат. Маркеры крови, демографические переменные и хронические заболевания использовались для определения возможных предикторов анемии.

Результат. Распространенность анемии составила 81,8% у мужчин и 48,6% у женщин, соответственно. Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации было предиктором анемии у долгожителей.

Выводы. Анемия широко распространена среди долгожителей. Снижение функции почек является детерминантой анемий и при прогрессировании способствует снижению уровня гемоглобина. Этот фактор нужно учитывать при оценке и лечении долгожителей.

Ключевые слова. Анемия, долгожители, предикторы анемии, распространенность, хроническая болезнь почек, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

УДК 617.7:617.741-004.1(574)

DOI: 10.53065/kaznmu.2022.69.75.003

A.K. KABYLBEKOVA ¹, A.M. ARINGAZINA ²,
A.M. AUYEZOVA ¹, L.N. ORAZBEKOV ³

¹ Kazakhstan's Medical University "Kazakhstan School of Public Health", Almaty, Kazakhstan

² Almaty Management University, Almaty, Kazakhstan

³ Kazakh Eye Research Institute, Almaty, Kazakhstan

A NATIONWIDE SURVEY OF PEDIATRIC OPHTHALMOLOGISTS REGARDING PRACTICE PATTERN FOR CONGENITAL CATARACT IN KAZAKHSTAN

Abstract: Cataract is a worldwide leading cause of avoidable childhood blindness. The effectiveness of congenital cataract treatment depends on early diagnosis, timely referral of children for surgical treatment and postoperative rehabilitation. This study aims to explore the current practice patterns of congenital cataract care by pediatric ophthalmologists in Kazakhstan. This cross-sectional study was conducted in September 2021 among pediatric ophthalmologists in Kazakhstan. The questionnaire consisting socio demographic information and questions about specialist's preferred patterns of care provision to the children with congenital cataract were sent to the pediatric ophthalmologists. Google Forms was used as a survey platform in this study. A total of 59 pediatric ophthalmologists completed questionnaires, among whom the median age was 40 years (IQR = 13 years), 55 (93.2%) were females. The median number of years since qualification was 11 years (IQR = 13 years). The location of practice was mostly in urban areas (89.2%), more than a half working in public hospitals (59.3%). 81.4% use direct ophthalmoscope to examine the infant with suspicion on congenital cataract, 67.8% perform visual examination, 59.3% use indirect ophthalmoscope. 45.8% of specialists consider to refer a child aged 1 month with visually significant cataract for surgery immediately after detection. Only 33 (55.9%) of pediatric ophthalmologists consider that postsurgical management of congenital cataract should include refractive correction, amblyopia treatment as well as follow-up for timely detection and management of possible complication of surgical treatment. The study findings indicates that there is a requirement for the development and implementation of unified evidence-based approaches to the practice patterns regarding congenital cataract care in the Republic of Kazakhstan.

Keywords: congenital cataract, survey, diagnostics, treatment

Introduction. Congenital cataract is defined as any opacity of the lens present at birth or early childhood [1,2]. The overall prevalence of congenital cataract is estimated to range between 0.63 and 9.74 per 10,000 children throughout the world [3]. Despite being rare, cataract in children is responsible for 5-20% pediatric blindness worldwide [3,4].

A child is born with immature visual system [5]. Good vision is established after birth and needs the clear image from the retina to be passed to the cortical visual centers [5]. Prolonged visual deprivation caused by lens opacity leads to irreversible vision loss [6].

The effectiveness of the treatment of congenital cataract depends on early diagnosis, timely referral of children for surgical treatment and postoperative rehabilitation [7]. This requires well-established clinical networks and referral pipelines in the work of healthcare professionals: obstetrician-gynecologists, neonatologists, pediatricians and pediatric ophthalmologists [7].

Surgery remains the main method of treatment [7,8]. A pediatric ophthalmologist makes a decision to refer a child with congenital cataract for surgical treatment. Age at the time of surgery is a key modifiable factor influencing functional outcome: the later the surgery is performed, the worse the visual result [9]. Previous studies have reported that surgical treatment of visually significant unilateral congenital cataracts is most effective within the first 6–8 weeks after birth [10] and within the first 14 weeks in bilateral cases [6].

However, surgical treatment is only the first step towards good vision [11]. Postoperative follow-up and visual rehabilitation of children with congenital cataracts including amblyopia treatment and optical correction of aphakia (additional correction of pseudophakia) are equally important [7].

This study aims to explore current practice patterns of congenital cataract care by pediatric ophthalmologists in Kazakhstan.

Materials and methods. We conducted this cross-sectional study among pediatric ophthalmologists who were actively working in public and private practice across Kazakhstan in September 2021. This study protocol was approved by the Institutional Ethical Committee and conformed to the guidelines of the Declaration of Helsinki. The questionnaire was created using Google forms. The link to the questionnaire was sent to the pediatric ophthalmologists by WhatsApp messaging application.

The questionnaire consisted of 16 items of open-ended, close-ended and multiple-choice questions focused on socio demographic characteristics and specialist's preferred patterns of care provision to the children with congenital cataract. They were also asked about their suggestions of the ways of improving healthcare.

According to the “Resource Management System”, the number of pediatric ophthalmologists in the Republic of Kazakhstan on the date of October 1, 2020 was 67. A minimum of sample size of 58 was calculated based on population size of 67, with 5% precision and 95% confidence level.

Descriptive analysis was performed using StatTech v. 2.6.2 (Developer - StatTech LLC, Russia). Quantitative variables were assessed for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Quantitative variables following non normal distribution were described using median (Me) and interquartile range (IQR). Categorical data was described with absolute number and relative frequencies.

Results. A total of 59 pediatric ophthalmologists completed on-line survey. Respondents were aged 28-59 years, the median age was 40 years (IQR = 13 years), 55 (93.2%) were females. The number of years since qualification was 2-59 years, the median was 11 years (IQR = 13 years). *Table 1* represents socio demographic distribution of pediatric ophthalmologists.

Table 1- Socio-demographic profile of the pediatric ophthalmologists

	Groups	Respondents	
		Number	%
1.Age (years)	Up to 30	1	1,7
	31 - 40	32	54,2
	41 - 50	12	20,3
	51 - 60	12	20,3
	over 60	2	3,4
	<i>Total</i>	<i>59</i>	<i>100</i>
2.Gender	Female	55	93,2
	Male	4	6,8
	<i>Total</i>	<i>59</i>	<i>100</i>
3.Years since qualification	Up to 5	6	10,2
	6 - 10	18	30,5
	11 - 20	20	33,9
	Over 20	15	25,4
	<i>Total</i>	<i>59</i>	<i>100</i>
4.Location of practice	Urban	53	89,8
	Rural	6	10,2
	<i>Total</i>	<i>59</i>	<i>100</i>

Respondents work in public hospitals (59.3%) and private practice (40.7%). The distribution of responding pediatric ophthalmologists in the five geopolitical zones of the Republic of Kazakhstan is shown in Figure 1.

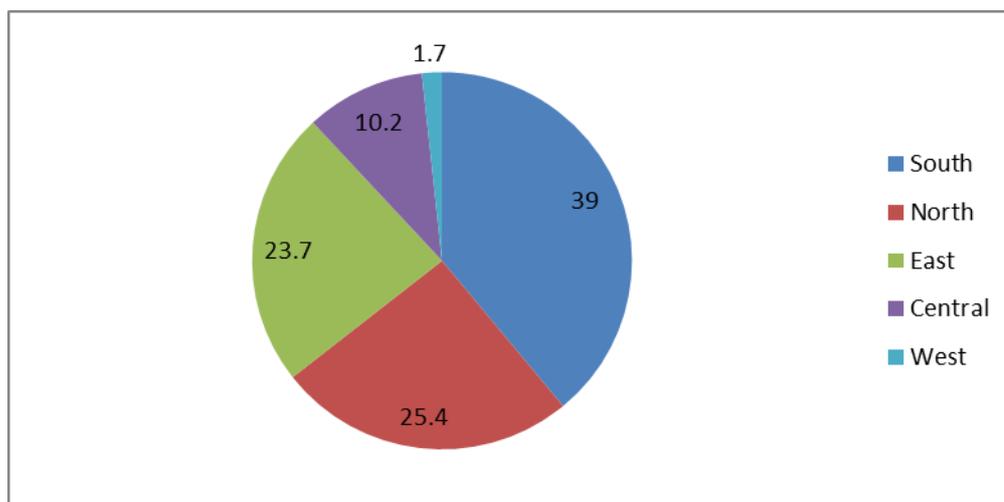


Figure 1- The distribution of responding pediatric ophthalmologists in regions of the Republic of Kazakhstan

Specialists examine in average 2 new patients with congenital cataract per 1-year. When asked how they examine infants with suspicion on congenital cataract, 81.4% use direct ophthalmoscope, 67.8% perform visual examination, 59.3% use indirect ophthalmoscope. Fifty two (88.1%) of participants do not experience difficulties in diagnosing congenital cataract, four (6.8%) answered that they have difficulties in establishing diagnosis and 3 (5.1%) specialists found it difficult to answer this question.

Pediatric ophthalmologists were asked about timing of referral for surgical intervention in case of total congenital cataract in 1-month old infant. Twenty seven (45.8%) specialists in such case considered to refer a child immediately after detection, 16 (27.1%) respondents answered that it should be done after reaching 3 months of age, 8 (13.6%) – after 6 months of age, 5 (8.5%) – after the age of 1 year and 3 (5.1%) answered, that the timing of surgery should be determined by the ophthalmic surgeon.

When asked about the frequency of ophthalmic examinations of a child with partial congenital cataract, the majority of ophthalmologists (69.5%) think that it should be two times per year, 22% of respondents believe that one time per year, 5.1% - four times a year and 3.4% answered that this issue should be addressed individually.

Regarding the terms of observation of the child management after congenital cataract surgery, 27 (45.8%) of pediatric ophthalmologists answered that it is necessary to follow-up a child until 18 years of age and 26 (44.1%) think that it should be done throughout life. Five ophthalmologists believe that up to seven years of age and one (1.7%) respondent answered that up to 10 years of age.

Only 33 (55.9%) of pediatric ophthalmologists consider that postsurgical management of congenital cataract should include refractive correction, amblyopia

treatment as well as follow-up for timely detection and management of possible complication of surgical treatment. Eleven (18.6%) of respondents think that children should be only monitored after cataract surgery. Twenty two (37.3%) of specialists consider that orthoptic management after pediatric cataract surgery is not required and 12 (20.3%) think there is no need for optical correction.

When asked where the postsurgical rehabilitation of children should take place, 26 (44.1%) of respondents answered that in primary health care setting at the place of residence, 28 (47.5%) – in a specialized rehabilitation centre and the rest 5 (8.5%) of participants answered that it should be done at the Kazakh Scientific Research Institute of Eye Diseases.

The suggestions of the ways to improve the quality of medical care for children with congenital cataracts include improvement in technical equipment of health care settings (81.4%), conducting educational seminars for pediatric ophthalmologists (74.6%), development and implementation of a clinical guideline for diagnosis and treatment of congenital cataract (72.9%), increasing of the salaries of medical workers (44.1%).

Discussion. We conducted the study to describe practice patterns in relation to congenital cataract in Kazakhstan. Fifty nine pediatric ophthalmologists took part in the survey, of which 94.8% were the specialists of three age groups: 31-40 years old (54.2%), 41-50 years old (20.3%) and 51-60 years old (20.3%). The majority of ophthalmologists (93.2%) were female, which corresponds to the gender distribution of specialists in ophthalmology. About 90% of pediatric ophthalmologists had more than 6 years' experience after qualification.

The vast majority of pediatric ophthalmologists (89.8%) work in cities, the remaining 10.2% - in rural areas. This corresponds to the distribution of ophthalmologists in 2020 according to the statistical compilation of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2020", where out of 1425 ophthalmologists, 1277 (89.6%) provide medical care to the urban population, the remaining 148 (10.4%) - to the rural population [12].

The American Academy of Pediatrics currently recommends red reflex assessment using direct ophthalmoscope as a mandatory component of eye evaluation in neonates, infants and children [13]. In Sweden routine eye screening of all newborns in the maternity ward is recommended by "National handbook of child health services" [14]. There is no nationwide red reflex screening procedure of newborns and children in Kazakhstan. The results of the study showed that the main methods for diagnosing congenital cataracts in infants (from 4 weeks to 1 year of age) used by specialists are visual examination, direct and indirect ophthalmoscopy.

Management of dense congenital cataract requires early surgical intervention to prevent the development of irreversible deprivation amblyopia [7]. In United

Kingdom dense unilateral cataract is operated mostly between 6 and 8 weeks of age and bilateral cataract between 6 and 10 weeks of age [7]. In Sweden the majority of congenital cataract surgery is performed during the first 12 weeks of age [15]. In our study opinions of pediatric ophthalmologists were diverse regarding the timing of referral for surgical intervention of an infant aged 1 month with dense congenital cataract. Although the majority of specialists (45.8%) believe that it is necessary to refer the child immediately after detection, one quarter of pediatric ophthalmologists believe that surgery is indicated after 3 months of age, the remaining 13.6% and 8.5% are of the opinion that surgical treatment is necessary be carried out after the age of 6 months and 1 year, respectively. According to previous studies, long-term visual results were higher in children operated on at an earlier age for total congenital cataracts. A prospective IoLunder2 cohort study showed that children with bilateral cataracts operated on at the third month of life had 4logMAR lines worse than those operated on at the first month of life [3].

Lens opacities less than 2.5 mm in diameter and incomplete cataracts with normal visual behavior of the child can be treated conservatively.[8] These patients should be closely monitored to timely detect significant decrease in vision. Some of them may be managed by treatment of the accompanied amblyopia [8]. More than two-thirds of pediatric ophthalmologists in our survey believe that the frequency of examinations of a child with a partial form of congenital cataract should be 2 times a year.

Postoperative management of congenital cataract includes eye drop use to minimize inflammation and reduce the risk of infection as well as optical restoration and orthoptic management [7]. Refractive correction of aphakic and pseudophakic children is as essential as the surgery in achieving optimal visual outcomes [7,16]. Orthoptic management refers to amblyopia treatment. Occlusion therapy is vital to the visual outcome in unilateral congenital cataract. In children with bilateral congenital cataract occlusion may be needed if an visual acuity difference is identified [7]. In our study about a half of the respondents indicated that postsurgical treatment of congenital cataract should include optical correction of aphakia (additional correction of pseudophakia) and orthoptic treatment, which is consistent with the clinical recommendations of other countries. According to the majority of specialists, rehabilitation should be carried out in a primary health centers at the place of residence (44.1%) or in specialized rehabilitation centers (47.5%).

Despite the fact that 52 (88.1%) pediatric ophthalmologists indicated that they did not experience difficulties in diagnosing congenital cataracts, almost all interviewed specialists (94.1%) pointed out that it is necessary to develop and implement a clinical guideline for the diagnosis and treatment of this disease.

According to the results of the survey, recommendations for improving the quality of medical care for children with congenital cataracts include, first of all, the

technical component (material and technical equipment of medical organizations), then educational (training seminars), technological (clinical protocol) and motivational (increase in wages).

Conclusion. It was conducted a cross-sectional study to explore current practice patterns regarding the organization of medical care for children with congenital cataracts in Kazakhstan. The vast majority of pediatric ophthalmologists experience no difficulties in diagnosing lens opacity in children and use for this aim visual examination, direct and indirect ophthalmoscopy. More than a half of the respondents have different opinions about the timing of surgery for visually significant congenital cataracts in infants, although early age at the time of the surgery has been found to be the most important determinant of visual outcome [9]. Also, about a half of the surveyed pediatric ophthalmologists indicated various methods of treatment and rehabilitation at the follow-up management after surgery. Fifty-six out of 59 specialists consider it necessary to develop and implement a clinical guideline for the diagnosis and treatment of congenital cataracts in Kazakhstan. In addition, to improve the quality of medical care, pediatric ophthalmologists pointed to the technical, educational and motivational components.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Authors' Contribution

All authors contributed equally to the conception, execution, processing of the results, and writing of the article.

We declare that this material has not been previously published and is not under consideration by other publishers.

Funding: No funding was received.

REFERENCES

- 1 Mohammadpour M., Shaabani A., Sahraian A., Momenaei B., Tayebi F., Bayat R., Mirshahi R. Updates on management of pediatric cataract // *Journal of Current Ophthalmology*. – 2019. - №31(2). – P. 118-126.
- 2 Wu X., Long E., Lin H., Liu Y. Prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract: a systemic review and meta-analysis // *Scientific Reports*. – 2016. - №6(1). – P. 28564.
- 3 Sheeladevi S., Lawrenson J.G., Fielder A.R., Suttle C.M. Global prevalence of childhood cataract: a systemic review // *Eye*. – 2016. - №30(9). – P. 1160-1169.
- 4 Gilbert C., Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020 // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2001. - №79(3). – P. 227-232.
- 5 Chan W.H., Biswas S., Ashworth J.L., Lloyd I.C. Educational paper Congenital and infantile cataract: aetiology and management // *European Journal of Pediatrics*. – 2012. - №171(4). – P. 625-630.

- 6 Birch E.E., Cheng B.S., Stager D.R., Weakley D.R., Stager D.R. The critical period for surgical treatment of dense bilateral cataracts // *Journal of AAPOS*. – 2009. - №13(1). – P. 67-71.
- 7 Self J.E., Taylor R., Solebo A.L., Biswas S., Parulekar M., Dev Borman A., Ashworth J., McClenaghan R., Abbott J., O’Flynn E., Hildebrand D., Lloyd I.C. Cataract management in children: a review of the literature and current practice across five large UK centres // *Eye*. – 2020. - №34(12). – P. 2197-2218.
- 8 Lim M.E., Buckley E.G., Prakalapakorn S.G. Update on congenital cataract surgery management // *Current Opinion in Ophthalmology*. – 2017. - №28(1). – P. 87-92.
- 9 Solebo A.L., Cumberland P., Rahi J.S. 5-year outcomes after primary intraocular lens implantation in children aged 2 years or younger with congenital and infantile cataract: findings from the IoLunder2 prospective inception cohort study // *The Lancet Child and Adolescent Health*. – 2018. - №2(12). – P. 863-871.
- 10 Birch E.E., Stager D.R. The critical period for surgical treatment of dense congenital unilateral cataract // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 1996. - №37(8). – P. 1532-1538.
- 11 Medsinghe A., Nischal K. Pediatric cataract: challenges and future directions // *Clinical Ophthalmology*. – 2015. - №9. – P. 77-90.
- 12 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году: Стат. сборник. – Нур-Султан, 2021. – С. 170-184.
Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazahstan i deyatel'nost' organizacij zdravoohraneniya v 2020 godu: Stat. sbornik. – Nur-Sultan, 2021. – S. 170-184.
- 13 Arnoldi K.A., Buckley E.J., Ellis G.S., Glaser S., Granet D., Kivlin J.D., Lueder G.T., Ruben J.B., Wheeler M.B., Lichtenstein S.J., Morse C.L., Repka M.X., Niccole Alexander S. Red reflex examination in neonates, infants, and children // *Pediatrics*. – 2008. - №122(6). – P. 1401-1404.
- 14 Magnusson G., Bizjajeva S., Haargaard B., Lundström M., Nyström A., Tornqvist K. Congenital cataract screening in maternity wards is effective: Evaluation of the Peadiatric Cataract Register of Sweden // *Acta Peadiatrica*. – 2013. - №102(3). – P. 263-267.
- 15 Magnusson G., Haargaard B., Basit S., Lundvall A., Nyström A., Rosensvörd A., Tornqvist K. The Peadiatric Cataract Register (PECARE): an overview of operated childhood cataract in Sweden and Denmark // *Acta Ophthalmologica*. – 2018. - №96(1). – P. 51-55.
- 16 Khokhar S.K., Pillay G., Dhull C., Agarwal E., Mahabir M., Aggarwal P. Pediatric cataract // *Indian Journal of Ophthalmology*. – 2017. - №65(12). – P. 1340-1349.

Received 07.06.2022

Accepted 27.09.2022

Authors' information:

Aliya K. Kabyzbekova, PhD candidate in the specialty "Public health", Kazakhstan's Medical University "KSPH". E-mail: kabyzbekova.aliya89@gmail.com ORCID 0000-0001-8207-3542

Altyn M. Aringazina, ScD, PhD, Program Leader of Healthcare, Almaty Management University. E-mail: altyn.aringazina@gmail.com ORCID 0000-0002-9056-2394

Ardak M. Auyezova, PhD, Rector's Adviser, Kazakhstan's Medical University "KSPH". E-mail: auyezova_ardak@mail.ru ORCID 0000-0001-5620-1651

Lukpan N. Orazbekov, MD, PhD, Head of the Department of Pediatric Ophthalmology, Kazakh Eye Research Institute. E-mail: lukpan.orazbekov@gmail.com ORCID 0000-0002-0315-7332

А.К. КАБЫЛБЕКОВА ¹, А.М. АРИНГАЗИНА ²,
А.М. АУЕЗОВА ¹, Л.Н. ОРАЗБЕКОВ ³

¹ «ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

² Алматы Менеджмент Университеті, Алматы, Қазақстан

³ Қазақ көз аурулары ғылыми-зерттеу институты, Алматы, Қазақстан

ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ТУАБІТКЕН КАТАРАКТАНЫ ДИАГНОСТИКАЛАУ ЖӘНЕ ЕМДЕУ ТӘСІЛДЕРІНЕ БАЙЛАНЫСТЫ БАЛАЛАР ОФТАЛЬМОЛОГТАРДЫҢ ҰЛТТЫҚ САУАЛНАМАСЫ

Түйін. Катаракта бүкіл әлемде алдын алуға болатын балалар соқырлығының басты себебі болып табылады. Туа біткен катарактаны емдеудің тиімділігі ерте диагностикаға, балаларды хирургиялық емдеуге уақтылы жіберуге және операциядан кейінгі реабилитацияға байланысты. Бұл зерттеудің мақсаты Қазақстан Республикасында туа біткен катарактаны диагностикалау мен емдеудің қазіргі тәсілдерін зерттеу болды. 2021 жылдың қыркүйегінде Қазақстандағы балалар офтальмологтары арасында көлденең зерттеу жүргізілді. Мамандарға әлеуметтік-демографиялық деректерден тұратын сауалнама және туа біткен катарактасы бар балаларға мамандандырылған көмек көрсетудің қолайлы схемалары туралы сұрақтар жіберілді. Бұл зерттеу үшін сауалнама платформасы ретінде Google Forms пайдаланылды. Сауалнамаға 59 балалар офтальмологы қатысты, олардың орташа жасы 40 жас (35-48), 55 (93,2%) әйелдер. Жұмыс өтілі 2 жылдан 55 жылға дейін, медианасы 11 жыл (9-22). Сауалнамаға қатысқан мамандардың басым бөлігі (89,8%) қалада жұмыс істейді, олардың жартысынан көбі мемлекеттік емханаларда көмек көрсетеді (59,3%). Егер туа біткен катарактаға күдік болса, дәрігерлердің 81,4%-ы тікелей офтальмоскопияны, 67,8%-ы сыртқы тексеруді, 59,3%-ы тікелей емес офтальмоскопияны жүргізеді. Мамандардың 45,8%-ы 1 айлық балада катарактаны анықтағаннан кейін дереу операцияға жіберу керек деп есептейді. Тек 33 (55,9%) балалар офтальмологы туа біткен катарактаны операциядан кейінгі емдеу рефракцияны түзетуді, амблиопияны емдеуді, сондай-ақ хирургиялық емдеудің ықтимал асқынуларын уақтылы анықтау және емдеу үшін диспансерлік бақылауды қамтуы керек деп санайды. Зерттеу нәтижелері Қазақстан Республикасында туа біткен катарактаны диагностикалау және емдеу тәжірибесіне бірыңғай дәлелді тәсілдерді әзірлеу және енгізу қажеттілігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: туа біткен катаракта, сауалнама, диагностика, емдеу

А.К. КАБЫЛБЕКОВА ¹, А.М. АРИНГАЗИНА ²,
А.М. АУЕЗОВА ¹, Л.Н. ОРАЗБЕКОВ ³

¹Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы

²Алматы Менеджмент Университет, Алматы

³Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней, Алматы

ОБЩЕНАЦИОНАЛЬНЫЙ ОПРОС ДЕТСКИХ ВРАЧЕЙ-ОФТАЛЬМОЛОГОВ ОТНОСИТЕЛЬНО ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВРОЖДЕННОЙ КАТАРАКТЫ В КАЗАХСТАНЕ

Резюме. Катаракта является основной причиной предотвратимой детской слепоты во всем мире. Эффективность лечения врожденной катаракты зависит от ранней диагностики, своевременного направления детей на хирургическое лечение и послеоперационной реабилитации. Целью данного исследования было изучение текущих подходов к диагностике и лечению врожденной катаракты в Республике Казахстан. Поперечное исследование было проведено в сентябре 2021 года среди детских врачей-офтальмологов Казахстана. Специалистам была направлена анкета, содержащая социально-демографические данные и вопросы о предпочтительных схемах оказания специализированной помощи детям с врожденной катарактой. В качестве платформы для проведения опросов в этом исследовании использовались Google Forms. В анкетировании приняли участие 59 детских врачей-офтальмологов, медиана возраста которых составил 40 лет (35-48), 55 (93,2%) составили лица женского пола. Трудовой стаж варьировал от 2 до 55 лет, медиана трудового стажа составила 11 лет (9-22). Большинство опрошенных специалистов (89,8%) работают в городе, более половины ведут прием в государственных больницах (59,3%). При подозрении на врожденную катаракту 81,4% врачей используют прямую офтальмоскопию, 67,8% проводят наружный осмотр, 59,3% проводят непрямой офтальмоскопию. 45,8% специалистов считают, что ребенка в возрасте 1 месяца с визуально значимой катарактой следует направить на операцию сразу после выявления. Только 33 (55,9%) детских офтальмолога считают, что послеоперационное ведение врожденной катаракты должно включать коррекцию рефракции, лечение амблиопии, а также диспансерное наблюдение для своевременного выявления и лечения возможных осложнений хирургического лечения. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости разработки и внедрения единых доказательных подходов к практике диагностики и лечения врожденных катаракт в Республике Казахстан.

Ключевые слова: врожденная катаракта, анкетирование, диагностика, лечение

УДК 616-06

DOI: 10.53065/kaznmu.2022.72.37.004

О. В. МАШКУНОВА^{1,2}  Г. М. ДУСЕКЕЕВА^{3,4} ,
А. Ж. БОТАБЕКОВА¹ , И. И. СОРОКИНА¹ 

¹АО «Казахский национальный медицинский университет» имени С.Д.Асфендиярова, г. Алматы,

²АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», г. Алматы

³АО «Центральная клиническая больница», г. Алматы

⁴НУО «КазРосмедуниверситет», г. Алматы

НАРУШЕНИЕ РИТМА СЕРДЦА, КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Аннотация: Нарушения сердечного ритма являются ведущим проявлением постковидного синдрома вслед за поражением дыхательной системы. Фиброз или рубцевание миокарда, а также кардиомиопатия, вызванная данной вирусной инфекцией, могут привести к рецидивирующим аритмиям. В данной работе описан клинический случай рецидива АВ-узловой re-entry тахикардии после успешной радиочастотной аблации у пациента перенесшего вирусную инфекцию COVID-19, что является большой редкостью в практике врача-аритмолога. Авторами проведен анализ возможных механизмов рецидива аритмии, а также даны рекомендации по дальнейшим стратегиям ведения пациентов с постковидным синдромом проявляющегося клиникой нарушений ритма сердца. Интерес к данному клиническому случаю объясняется тем, что коронавирусная инфекция COVID-19 может давать такие осложнения как нарушение ритма сердца с рецидивом после успешной радиочастотной аблации даже у молодых спортивных людей, которые ведут здоровый образ жизни.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, постковидный синдром, нарушение ритма, наджелудочковая пароксизмальная тахикардия.

Введение: Нарушения ритма сердца часто осложняют течение инфекции COVID-19. Так по данным исследования, проведенном в городе Ухань (Китай), нарушения ритма сердца были обнаружены у 17 % больных, в основном у пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии. В другом исследовании злокачественные желудочковые аритмии (устойчивая желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков) были зарегистрированы у 6 % пациентов с COVID-19 [1].

По данным P. Lazzerini учащенное сердцебиение при COVID-19 является одним из наиболее распространенных начальных симптомов заболевания, ведущим осложнением (19.6%) после острого респираторного дистресс синдрома и встречается в 7,3% случаев. [2]

По данным проспективного наблюдения, проведенного Jae Hyung Cho, на западе США частая желудочковая экстрасистолия встречалась у 28,7% (41/143), а частая наджелудочковая экстрасистолия у 15,4% (22/143) пациентов. [3]

По данным Португальской ассоциации аритмологии, кардиостимуляции и электрофизиологии (АРАРЕ) среди 692 пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19, нарушения ритма диагностированы у 81 пациента (11,7%), среди них новые аритмии возникли у 41 пациента (64%). Среди диагностированных нарушений ритма наиболее часто встречались пароксизмальная наджелудочковая тахикардия - у 17 пациентов (26,6%) и мерцательная аритмия - у 40 пациентов (62,5%) [4].

По другим данным, представленным исследователями Karolinska University Hospital (Стокгольм, Швеция), отмечается, что учащенное сердцебиение выявляется у 9% пациентов с постковидным синдромом [5].

По данным исследования, проведенного Читинской Государственной медицинской академией (Россия), через 3 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции выявлено поражение сердечно-сосудистой системы легкой степени у 71% пациентов, средней - 93% и тяжелой степени - 95%, которые характеризовались снижением скоростей регионарной деформации миокарда в базальных сегментах ЛЖ, наличием признаков перенесенного перикардита, а также различными нарушениями ритма сердца [6]. Целью данного исследования является описание кардиоваскулярных осложнений коронавирусной инфекции в виде рецидивирующей пароксизмальной наджелудочковой тахикардии на примере клинического случая.

Клинический случай. Пациент К., 1987 г.р., госпитализирован в научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней Республики Казахстан в апреле 2021 года для оперативного лечения, с жалобами на периодические приступы учащенного сердцебиения, возникающие и купирующиеся внезапно, длительностью до 1 часа, сопровождающиеся потливостью, общей слабостью.

Из анамнеза заболевания: в детстве по данным ЭКГ поставлен диагноз «экстрасистолия», получал лечение, но соответствующие документы не сохранились. Далее в молодом возрасте беспокоили перебои в работе сердца, приступы тахикардии, преимущественно при физической или психологической нагрузке. К врачам не обращался, лечения не получал. Со слов пациента периодически проходил медицинские осмотры, где врачи указывали на наличие

пролапса митрального клапана сердца, но подтверждающих документов пациент не имеет.

В июле 2020 года перенес коронавирусную инфекцию SARS – COV2, сопровождающуюся такими симптомами, как общая слабость, быстрая утомляемость, субфебрильная температура тела, отсутствие обоняния. Данные симптомы беспокоили в течение 2-х недель. Лечился дома симптоматически.

Через 6 месяцев после излечения коронавирусной инфекции (в декабре 2020 года) начались приступы тахикардии в покое. Пациент пытался купировать их самостоятельно с помощью различных дыхательных техник, но приступы тахикардии участились. В январе 2021 года на основе данных электрокардиограммы пациенту поставлен диагноз «пароксизмальная наджелудочковая тахикардия» (НЖТ). Пациент наблюдался у кардиолога и принимал по назначению пропафенон в течение 3-х месяцев, но эффекта от лечения не было. В связи с неэффективностью медикаментозной терапии, пациенту рекомендовано проведение радиочастотной аблации (РЧА) аритмогенной зоны в НИИ кардиологии.

На момент поступления общее состояние пациента характеризовалось как средней степени тяжести за счет частых пароксизмов тахикардии. Телосложение нормостеническое. Умеренной упитанности. ИМТ –27,13 кг/м²; Температура 36.6°С. Кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности, тургор сохранен, высыпания отсутствуют. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание свободное, отделяемого нет. Кашля нет. ЧДД =18/ мин. Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости не расширены. ЧСС = 70/мин. Пульс= 70 уд/мин. Сердечные тоны ясные, ритм правильный. АД 110/70мм.рт.ст. Пульсация на периферических артериях сохранена. Щитовидная железа не увеличена. Мышечный тонус удовлетворительный. Знаков поражения ЦНС нет.

По данным лабораторных обследований: Показатели общих анализов крови и мочи - без патологических изменений. По данным биохимического анализа крови: показатели в пределах нормы, скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ): 109 мл/мин/1,73м². Гормоны щитовидной железы в пределах нормы. Электролиты: Магний- 0,89 ммоль/л, калий 4,3 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, кальций 2,11 ммоль/л-в пределах нормы. По данным коагулограммы определяется нормокоагуляция. ИФА на гепатиты В и С, ИФА на ВИЧ и микрореакция отрицательные. ПЦР на COVID-19: отрицательный.

ЭКГ при поступлении: ритм синусовый с ЧСС 75 ударов в минуту (уд/мин). Нормальное положение электрической оси сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. По данным рентгенографии органов грудной клетки:

патологии не выявлено. По данным эхокардиографии: синус Вальсальвы- 3,5 см, полость левого желудочка (ЛЖ) расширена: конечный диастолический размер (КДР) - 5,15 см, конечный систолический размер (КСР) - 3,36 см, левое предсердие (ЛП) - 3,41 см, сократимость миокарда ЛЖ- удовлетворительная, фракция выброса (ФВ)- 63,41%. Зоны гипо-, акинезии не выявлены. Сократимость - 34,62%. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) - 1,0 см, толщина задней стенки ЛЖ - 0,9 см. Аортальный клапан: 2-х -створчатый, регургитация 0-1 степени. Митральный клапан: передняя створка пролабирует в полость ЛП на 0,68 см. Правый желудочек (ПЖ) - 2,3 см. Среднее давление в правом желудочке- 21,6 мм. рт. ст. По данным холтеровского мониторинга электрокардиограммы (24 часа) (Холтер ЭКГ). Основной ритм синусовый, максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) 142 уд/мин (в 12:40 ч- подъем по лестнице), минимальная ЧСС 39 уд/мин(02:14-сон), среднее ЧСС 70 уд/мин(бодрствование 81 уд/мин, сон 50 уд/мин). Желудочковая эктопия: 14176 (14%) желудочковых экстрасистол. В дневное и вечернее время зарегистрировано 108 пароксизмов наджелудочковой тахикардии с ЧСС 150-160-180-200 уд в минуту, самый продолжительный эпизод: 16:45:52- 17:03:05 (17 минут 12 секунд). Групповая предсердная экстрасистолия: 16 триплетов, 271 куплет. Паузы продолжительностью более 2000 мс не зарегистрированы. Сегмент ST без существенной динамики. Средний скорректированный QT: 418 мс - норма. Интервал PQ: в пределах нормальных значений.

Консилиумом врачей в составе аритмолога, кардиолога, кардиохирурга, учитывая частые пароксизмы тахикардии, неэффективность антиаритмической терапии, снижение качества жизни пациента и в связи с аритмией, пациенту рекомендовано проведение РЧА-аритмогенной зоны. По данным электрофизиологического исследования (ЭФИ): Антеградное проведение по АВ-узловой системе (АВУ), декрементное. На интервале сцепления (ИС) – 500 миллисекунд (мс) отмечается "скачок" проведения с быстрого пути на медленные. Антеградная точка Венкенбаха (АТВ) – 490 мс. Ретроградное проведение по ГПС, декрементное. Ретроградный эффективный рефрактерный период (РЭРП) ГПС – 240 мс. В/в введен 1 мг атропина сульфата. Акселерация ЧСС - 100 уд/мин. Проведено повторное ЭФИ. Антеградное проведение по АВУ, декрементное. При частой стимуляции предсердий на интервале сцепления (ИС) – 330 мс индуцирована НЖТ с длиной цикла (ДЦ) - 336мс. АТВ – 320 мс. АЭРП АВУ - 240мс. Ретроградное проведение по ГПС, декрементное. Эффективный рефрактерный период (ЭРП) ПЖ – 260 мс. Индуцированная тахикардия расценена как АВ-узловая re-entru тахикардия (АВУРТ). Далее аблационный электрод установлен в области медленных путей. Проведено несколько радиочастотных аппликаций (50W, 60°C) в этой области с появлением медленного и ускоренного АВ-узлового ритма. Проведено

контрольное ЭФИ: АТВ – 330 мс. АЭРП АВУ 220 мс. При учащающейся и программированной стимуляции аритмия не индуцируется, «скачка» проведения не отмечается. РЧА расценено как эффективное. На 2-е сутки послеоперационного периода у пациента вновь отмечаются частые пароксизмы тахикардии. (см. Рисунок 1). По данным повторного

Холтер ЭКГ: Ритм синусовый, с периодами миграции водителя ритма по предсердиям. Днем: средняя ЧСС - 75 уд/мин, максимальная ЧСС - 162-163 уд/мин в 11:37 (физическая нагрузка), минимальная ЧСС - 48 уд/мин в 15:27 (дневной сон). Ночью: средняя ЧСС - 56 уд/мин, максимальная ЧСС - 93-98 уд/мин в 23:01, минимальная ЧСС - 39-44 уд/мин в 01:32. Наджелудочковая эктопическая активность состояла из 15 одиночных предсердных экстрасистол. В вечерние-ночные часы (19:14, 20:10, 21:19, 22:09, 22:17, 22:29, 22:33, 22:54, 22:55, 22:57, 23:00, 23:01, 23:05, 23:15, 23:16, 23:22, 23:31, 23:46, 00:26, 00:49, 01:31, 01:37, 01:44, 01:46, 01:47, 01:48, 01:49, 01:52, 01:55, 01:56, 02:45, 02:58, 03:06, 03:07, 06:44) зарегистрировано 36 пароксизмов наджелудочковой (АВ-узловой) тахикардии, различной длительности (от 2 секунд до 2 минут 14 секунд), с ЧСС -135-143-142-141-139-138-133-130-129-127 уд/мин, -138-147-142-140-136-135-130-128-125 уд/м.

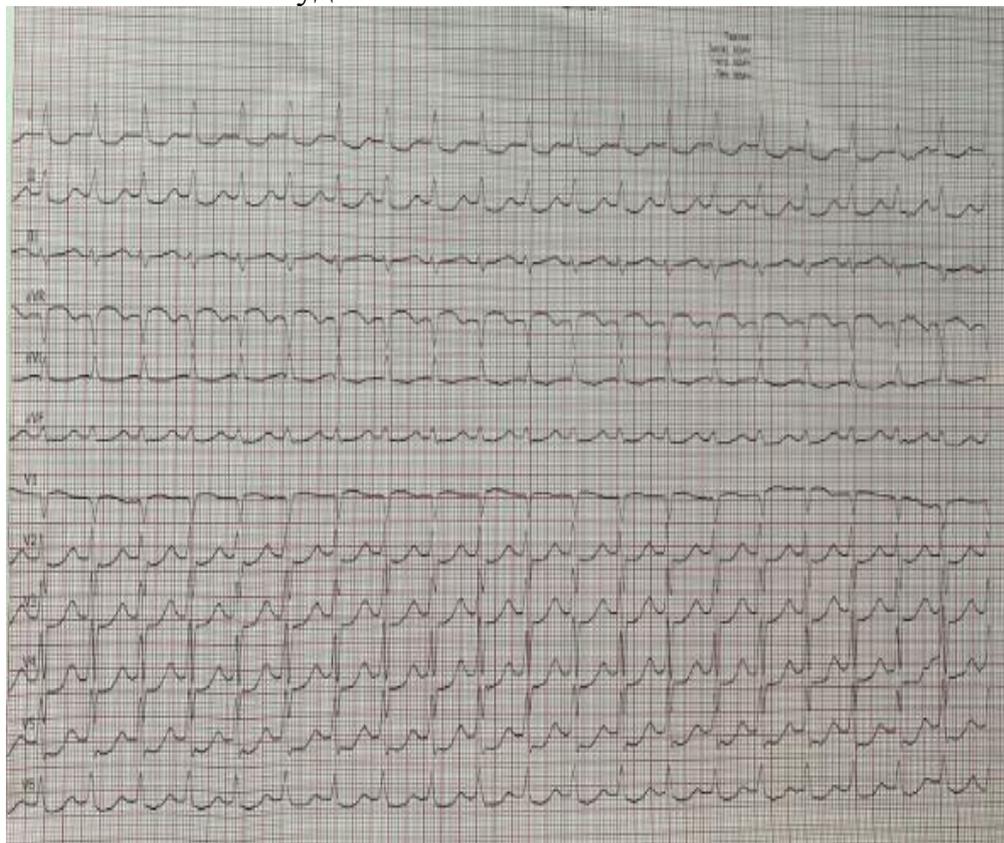


Рисунок 1- ЭКГ в момент пароксизма НЖТ (АВУРТ)

Учитывая рецидив тахикардии проведено повторное ЭФИ и РЧА: При канюляции коронарного синуса индуцирована НЖТ с ДЦ 420 мс, VA - 20 мс. Купирована частой стимуляцией. АН – 61 мс; HV – 49 мс. Антеградное проведение по АВУ, декрементное. На ИС – 440 мс отмечается "скачок" проведения с быстрого пути на медленные 150 мс с дальнейшей индукцией НЖТ. АТВ – 330 мс. Ретроградное проведение по ГПС, декрементное. РЭРП ГПС – 380 мс. Индуцированная тахикардия расценена как АВУРТ. Далее блационный электрод установлен в области медленных путей. Проведено несколько радиочастотных аппликаций (50W, 60°C) в этой области с появлением медленного и ускоренного АВ-узлового ритма.

Проведено повторное ЭФИ: АТВ – 390 мс. АЭРП АВУ 400 мс. При учащающей и программированной стимуляции аритмия не индуцируется, «скачка» проведения не отмечается. В/в введен 1 мг атропина сульфата. Акселерация ЧСС - 84 уд/мин. Проведено ЭФИ. АТВ – 300 мс. АЭРП АВУ 280 мс. При учащающей и программированной стимуляции аритмия не индуцируется, «скачка» проведения не отмечается. В послеоперационном периоде и в течение трех месяцев после операции аритмия не рецидивировала. По ЭКГ сохраняется синусовый ритм. Антиаритмическая терапия в послеоперационном периоде не назначалась.

Выводы: Данный клинический случай интересен тем, что дебют заболевания возник после перенесенной инфекции COVID-19, однако литературных данных, доказывающих связь АВУРТ и воспалительных изменений в миокарде вследствие вирусных инфекций, недостаточно. Необходимо также отметить, что в данном клиническом случае РЧА проведено дважды, что встречается достаточно редко при АВУРТ, возможно, вследствие продолжающегося системного воспаления с вовлечением кардиомиоцитов. По данным W. Jackman, после РЧА модификации АВ узла рецидивы АВУРТ наблюдаются у 5% пациентов, причем в большинстве случаев при атипичных формах этой аритмии. [7]. В нашем клиническом случае по данным ЭФИ выявлена типичная форма данной аритмии (slow-fast). Анализ пациентов, которым выполнялись повторные сессии РЧА в связи с рецидивом АВУРТ, показал, что предикторами неэффективной модификации «медленной» части являются: сохранение после РЧА диссоциации АВ-узла на два канала проведения; наличие узловых ЭХО-ответов при проведении контрольного протокола электрокардиостимуляции, что в данном клиническом случае не наблюдалось. Ранний рецидив несмотря на успешно проведенное РЧА медленных путей АВ-узлового соединения можно объяснить продолжающимся воспалением в миокарде с индукцией частых предсердных экстрасистол, которые, в свою очередь, индуцируют АВУРТ [8,9,10].

Заключение: Таким образом, снижение вагусного контроля, нарушение метаболизма миокарда, его повышенная жесткость способствуют возникновению нарушения ритма и проводимости сердца. Для пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями во время острой инфекции COVID-19 или стойкими сердечными симптомами после выздоровления следует подумать о последовательной клинической оценке с электрокардиограммой и эхокардиографией через 4–12 недель после диагностирования инфекции COVID-19.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Sokolski M., Sokolska J.M., Ponikowski P., Banasiak W., Januszewicz A., Prejbisz A., Dobrowolski P., Leśniak W.: Choroby układu sercowo-naczyniowego w czasie pandemii COVID-19 w świetle aktualnych danych naukowych oraz stanowisk European Society of Cardiology i European Society of Hypertension // *Med. Prakt.* - 2020. – P.12–44.
- 2 Pietro Enea Lazzarini, Mohamed Boutjdir, Pier Leopoldo Capocchi COVID-19 // *Arrhythmic Risk, and Inflammation. Circulation.* - 2020. - №142. - С. 7–9. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293
- 3 Cho JH, Namazi A, Shelton R, Ramireddy A, Ehdai A, Shehata M, Wang X, Marbán E, Chugh SS, Cingolani E. Cardiac arrhythmias in hospitalized patients with COVID-19: A prospective observational study in the western United States // *PLoS One.* – 2020. - №15(28) - С.12. doi: 10.1371/journal.pone.0244533.
- 4 Mesquita D, Carmo P, Cabanelas N, Santos N, Martins V, Sanfins V, Costa HC, Fontes JP, Fonseca P, Parreira L; Portuguese Association of Arrhythmology, Pacing and Electrophysiology (APAPE). Cardiac arrhythmias in patients presenting with COVID-19 treated in Portuguese hospitals: A national registry from the Portuguese Association of Arrhythmology, Pacing and Electrophysiology // *Rev Port Cardiol.* – 2021. - №840. - С.573 - 580. doi: 10.1016/j.repc.2020.11.007.
- 5 M. St^oahlberg et al. Post-Covid-19 Tachycardia Syndrome: A distinct phenotype of Post-acute Covid-19 Syndrome // *The American Journal of Medicine.* - 2021. – V134 (12). – P.1451-1456. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.004>
- 6 Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В., Медведева Н.А., Курохтина А.А. “Постковидный” синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца // *Российский кардиологический журнал.* - 2021. - №26 – С.7 -10.
Chistyakova M.V., Zaitsev D.N., Govorin A.V., Medvedeva N.A., Kurokhtina A.A. “Post-covid” syndrome: morpho – functional changes and cardiac arrhythmias // *Russian journal of cardiology.* – 2021. - V26. – P. 7-10.

7 Химий О. В., Желяков Е. Г., Конев А.В., Ардашев А.В. Рецидив типичной атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии через 8 лет после радиочастотной катетерной абляции медленной части атриовентрикулярного соединения // Клиническая практика. - 2013. - №3. - С.15-18.

Khimii O.V., Zhelyakov E.G., Konev A.V., Ardashev A.V. Relapse of a typical atrioventricular nodal reciprocal tachycardia 8 years after radiofrequency catheter ablation of the slow part of the atrioventricular junction // Clinical Practice. - 2013. - V.3. – P.15-18.

8 Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiology. – 2020. – V5(11). – P.1265-1273. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557.

9 Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome // *Nature Medicine*. - 2021. – V.27. - С.601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>

10 Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // *J Cardiovasc Electrophysiol*. - 2020. – V.31(5). - С. 31-35.

Поступил в редакцию 28.07.2022.

Принято к публикации 27.09.2022.

Сведения об авторах:

1. Машкунова Ольга Васильевна, АО НИИК и ВБ МЗ РК, ведущий консультант, ревматолог высшей категории, НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, профессор кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики внутренних болезней, к.м.н.; +77052093222 ; <https://orcid.org/0000-0002-8548-8281>

2. Дусекеева Гулноза Маратовна, врач-аритмолог в АО «Центральная клиническая больница» МЦ УДП РК, старший преподаватель кафедры Общей врачебной практики в НУО «КазРосМедуниверситет», +77078299251, <https://orcid.org/0000-0002-0908-2060>

3. Ботабекова Айгерим Жумабековна, НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики внутренних болезней, врач-ревматолог первой категории, + 77017774316 <https://orcid.org/0000-0001-6694-2664>

4. Сорокина Ирина Ивановна, врач-консультант в ТОО «Инвитро-Казахстан», врач-ревматолог, +77085939067, <https://orcid.org/0000-0002-7847-309x>

О.В. МАШКУНОВА ^{1,2}, Г.М. ДУСЕКЕЕВА ^{3,4},
А.Ж.БОТАБЕКОВА ¹, И.И.СОРОКИНА ¹

¹АҚС.Д.Асфендияров атындағы «Қазақұлттық медициналық университеті», Алматы қ.

²АҚ «Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты», Алматы қ.

³АҚ «Орталық клиникалық аурухана», Алматы қ, Панфилов көшесі 139,

⁴МЕББМ «Қазақстан-Ресей медициналық университеті», Алматы қ.

ПОСТ-КОВИДСИНДРОМЫНЫҢ КӨРІНІСІРЕТІНДЕЖҮРЕКЫРҒАҒЫНЫҢБҰЗЫЛУЫ

Түйін: Тыныс алу жүйесінің зақымдануынан кейінгі COVID-тен кейінгі синдромның жетекші көрінісі жүрек аритмиясы болып табылады. Миокардтың фиброзы немесе тыртықтары, сондай-ақ вирустық инфекциядан туындаған кардиомиопатия қайталанатын аритмияға әкелуі мүмкін. Бұл мақалада COVID-19 инфекциясы бар емделушіде сәтті радиожилік абляциясынан кейін AV түйінінің қайта енуінің клиникалық жағдайы сипатталған. Авторлар аритмияның қайталануының ықтимал механизмдерін талдады, сонымен қатар клиникалық түрде жүрек ырғағының бұзылуы ретінде көрінетін пост-COVID синдромы бар науқастарды басқарудың одан әрі стратегиялары бойынша ұсыныстар берді. Бұл клиникалық жағдайға қызығушылық COVID-19 коронавирустық инфекциясы, тіпті салауатты өмір салтын ұстанатын жас спортшыларда сәтті радиожилік абляциядан кейін қайталанатын жүрек аритмиясы сияқты асқынуларды тудыруы мүмкін екендігімен түсіндіріледі.

Түйінді сөздер: коронавирустық инфекция, пост-ковид синдромы, аритмия, суправентрикулярлық пароксизмальды тахикардия.

O.V. MASHKUNOVA ^{1,2}, G.M. DUSEKEEVA ^{3,4},
A.ZH.BOTABEKOVA ¹, I.I.SOROKINA ¹

¹JSC "Kazakh National Medical University" named after S.D. Asfendiyarov, Almaty.

²JSC "Research Institute of Cardiology and Internal Diseases", Almaty³JSC "Central Clinical Hospital", Almaty.⁴NUO "NUO "KazRosmeduniversitet", Almaty.

HEART RHYTHM DISTURBANCE AS A MANIFESTATION OF POST-COVID SYNDROME

Abstract: Cardiac arrhythmias are the leading manifestation of post-COVID syndrome after respiratory system damage. Fibrosis or scarring of the myocardium, as well as cardiomyopathy caused by a viral infection, can lead to recurrent arrhythmias. Clinical case of AV nodal re-entry tachycardia recurrence after successful radiofrequency ablation in a patient with a history of COVID-19 infection is described here. The authors analyzed the possible mechanisms of arrhythmia recurrence, and also gave recommendations on further strategies for managing patients with post-COVID syndrome, which clinically manifests as cardiac arrhythmias. The interest in this clinical case is explained by the fact that COVID-19 coronavirus infection can cause complications such as heart rhythm disturbance with recurrence after successful radiofrequency ablation, even in young physically active people of healthy lifestyle.

Key words: coronavirus infection, post-covid syndrome, arrhythmia, supraventricular paroxysmal tachycardia.

УДК 617

DOI: 10.53065/kaznmu.2022.36.77.005

Д.Д.МЕНЖАНОВА , Ю.А.МЕНЧИШЕВА , А.Р.ЕСПОЛАЕВА 

Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова

ОЦЕНКА КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМОПОРОШКА, ПЬЕЗОНОЖА И ДИОДНОГО ЛАЗЕРА ПРИ ЗАПОЛНЕНИИ КОСТНЫХ ПОЛОСТЕЙ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ И ПОДГОТОВКИ К ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ПРИ АТРОФИИ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ ОТРОСТКОВ

Аннотация:

В настоящей статье дается оценка комплексного применения пламопорошка (PRPP), пьезоножа и диодного лазера при заполнении костных полостей челюстных костей и подготовки к дентальной имплантации при атрофии альвеолярных отростков. Результаты анализа компьютерных томограмм и цитологического анализа мазков из области послеоперационных ран свидетельствуют о том, что предлагаемый метод лечения оказывает существенный положительный эффект. Метод способствует оптимизации репаративного остеогенеза при заполнении костных полостей и проведении направленной костной регенерации во время восстановления объема ткани при атрофии альвеолярных отростков при подготовке и во время дентальной имплантации.

Ключевые слова: плазмпорошок, лазер, пьезаппарат, костные полости, атрофия челюстей.

Введение. Одним из важных вопросов челюстно-лицевой хирургии является разработка эффективных методов оптимизации репаративного остеогенеза после удаления кист и доброкачественных костных образований челюстных костей, а также при направленной костной регенерации (НКР) в случае атрофии альвеолярного отростка верхней и нижней челюстей [1]. Одним из перспективных методов оптимизации регенерации костной ткани является использование аутологичных компонентов крови в сочетании с инновационными методами проведения хирургических вмешательств, таких как применение лазерных технологий и пьезохирургической аппаратуры [2].

Обогащенный тромбоцитами плазмпорошок (PRPP) – это аутологичный компонент высушенной плазмы крови, содержащий повышенную

концентрацию тромбоцитов [3]. Метод применения PRPP состоит в стимуляции резервов тканей организма собственной обогащенной тромбоцитами плазмой.

В литературе не встречаются работы, посвященные анализу результатов послеоперационного лечения после применения пьезоаппаратуры, диодного лазера и новой формы деривата крови - плазмпорошка в челюстно-лицевой хирургии.

Публикации по результатам применения разных видов лазеров в оральной хирургии свидетельствуют о биостимуляции репаративных процессов, антибактериальном эффекте и снижении осложнений в послеоперационном периоде [4-6]. Большая часть исследований посвящена применению богатой тромбоцитами плазмы, положительное действие которой обусловлено наличием в ней факторов роста, которые индуцируют хемотаксис, пролиферацию и дифференцировку клеток, а также ангиогенез (в работе Гаваи К. и др. после экстракции ретенированных зубов [7], в работе Хана А. и др. при проведении дентальной имплантации [8], в работе Дэйф Е. и др. при лечении переломов челюстных костей [9]).

Исследование Мериго Е. и др. [10] связано с применением эрбиевого и диодного лазеров, пьезохирургической аппаратуры и PRP в лечении бисфосфонатного остеонекроза челюстей. Авторами было доказано благоприятное влияние комбинированного использования пьезохирургического оборудования и эрбиевого лазера для удаления некротизированной костной ткани и биомодуляции в интраоперационном периоде. Применение диодного лазера и PRP позволило индуцировать репарацию костной раны после хирургической абляции и оптимизировать процесс заживления в послеоперационном периоде [10].

В клинических исследованиях [11, 12] применение различных материалов (остеопластические материалы, аутологичные богатые тромбоцитами плазма или фибрин) для остеоиндукции анализировали с помощью цитологических, а также лучевых методов исследования. При этом программное обеспечение для анализа конусно-лучевых компьютерных томограмм авторы использовали, в основном, для планирования оперативного лечения и оценки результатов оперативного вмешательства [13, 14]. И только малое количество работ было посвящено оценке остеointegrации в динамике за счет измерения плотности кортикальных пластинок и губчатой кости в единицах Хаунсфилда [15, 16].

Целью данного исследования является проведение оценки эффективности оптимизации репаративного остеогенеза с использованием метода PRPP, пьезоножа и диодного лазера при заполнении костных полостей челюстных костей и при НКР.

Материалы и методы. Исследование проводилось среди 160 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, которым были проведены операции по удалению кист и доброкачественных костных образований челюстных костей, а также НКР при атрофии альвеолярных отростков в отделении челюстно-лицевой хирургии №1 городской клинической больницы №5, стоматологических клиник Safi dental clinic, N Royal, Atlas Dent города Алматы с 2021 по 2022 годы. Дизайн исследования – когортное проспективное простое слепое исследования. Участие пациентов в исследовании проводилось после подписания ими информированного согласия и получения одобрения на исследование локальной этической комиссией КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова в соответствии с Хельсинской декларацией.

Распределение пациентов по группам проводилось методом случайных чисел: основная группа (80 пациентов), в которой при оперативном лечении применялись PRPP, пьезонож (NSK, Япония) и диодный лазер (Eluxion, Германия), группа сравнения (80 пациентов), в которой лечение проводилось известным методом с применением бормашины и аллогенного костного материала. Предлагаемый метод оперативного лечения был применен у пациентов при удалении костных доброкачественных образований, при цистэктомии, в случае радикулярных и фолликулярных кист челюстных костей (рисунок 1а), при атипичном удалении ретинированных зубов (рисунок 1б), при проведении операции «открытый синус-лифтинг» (рисунок 1в), при проведении НКР в случае атрофии альвеолярного отростка и альвеолярной части челюстей по ширине (рисунок 1г).

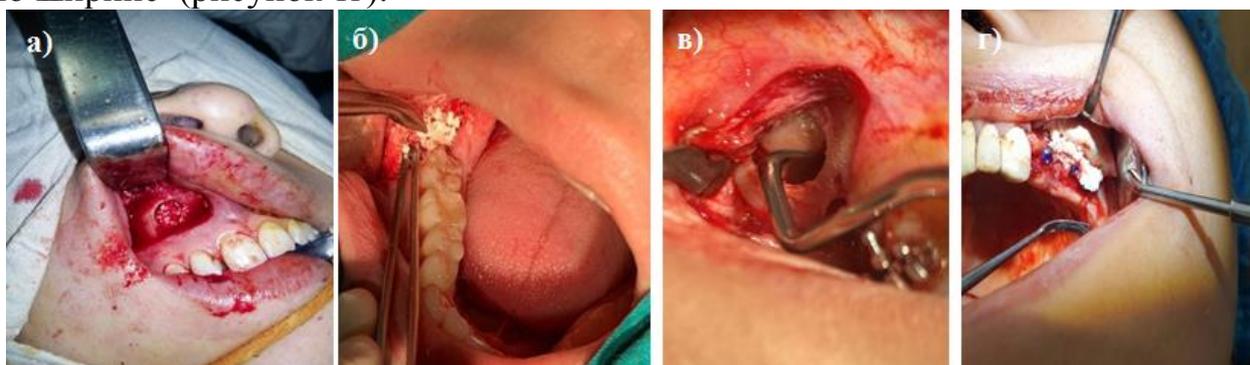


Рисунок 1 - Применение метода PRPP у пациентов с костными полостями и атрофией альвеолярного отростка: а) при заполнении костной полости после цистэктомии; б) при заполнении лунки после удаления ретинированного зуба; в) при проведении операции «открытый синус-лифтинг»; г) при проведении направленной костной регенерации при узком альвеолярном гребне.

Методика получения PRPP: Для получения PRPP проводился забор венозной крови в объеме 36 мл с дальнейшим центрифугированием при ускорении 3500 оборотов в минуту в течение 5 минут. Второе

центрифугирование проводилось после забора стерильным шприцем плазмы и переноса ее в стерильные пробирки с ускорением 1500 оборотов в минуту в течение 5 минут. Фотографии этапов получения PRPP представлены на рисунке 2. Богатая тромбоцитами плазма (PRP) (рисунок 2а) наносилась на стерильный виниловый материал (рисунок 2б) или стекло (рисунок 2г) или лоток (рисунок 2е). Далее высушивалась в термостате в течение 7 минут при температуре 40°C. Затем с помощью стерильной гладилки собирался с поверхности используемого материала (рисунок 2 в, д, ж) богатый тромбоцитами плазмopошок.

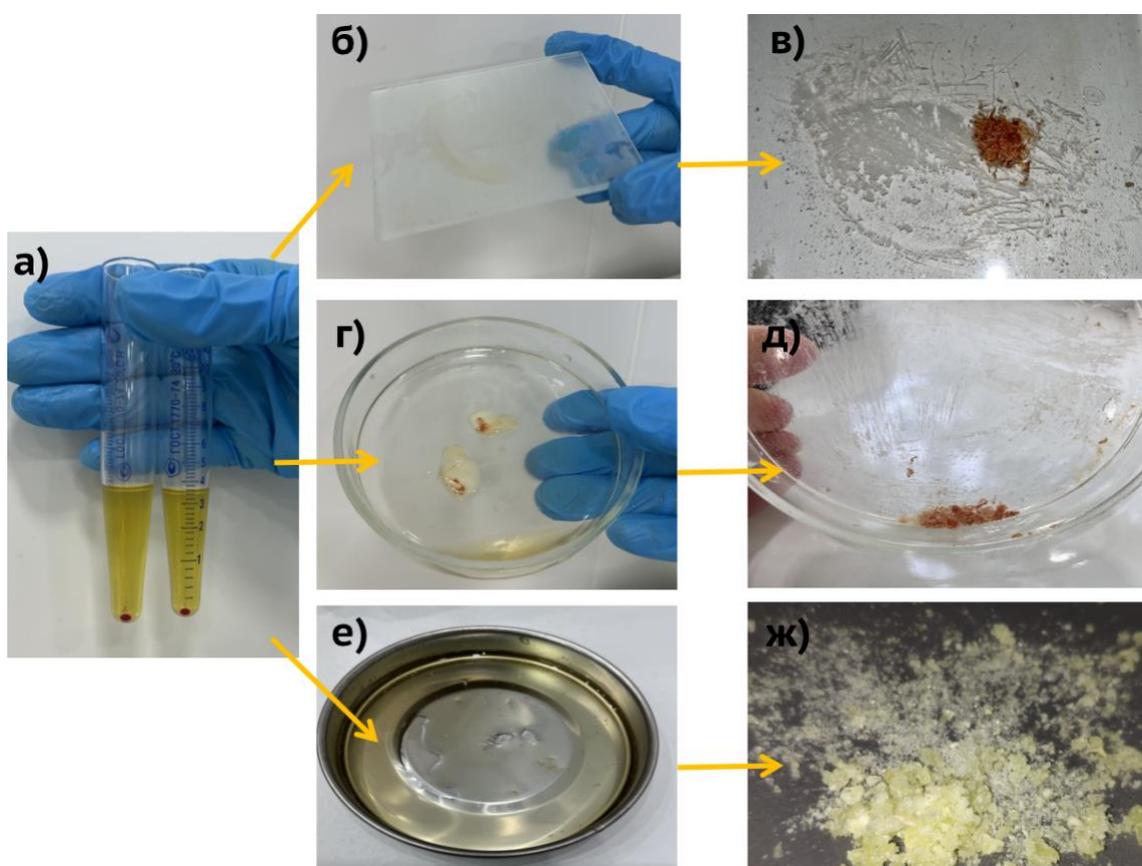


Рисунок 2 - Этапы приготовления PRPP: а) получение PRP; б) перенос PRP на стерильный виниловый материал, в) высушенный на виниловом материале PRP; г) перенос PRP на стерильное стекло, д) высушенный на стекле PRP; е) перенос PRP на лоток, ж) высушенный на лотке PRP.

Материал, используемый для цитологического исследования: Материалом для исследований послужили мазки с поверхности послеоперационных ран слизистой оболочки на 1, 3, 5, 7, 10 сутки.

Материал забирался стерильным металлическим шпателем, переносился на адгезивные предметные стекла для приготовления тонких мазков.

Полученные мазки высушивались, фиксировались в смеси растворов этиловый спирт - ацетон (в соотношении 1:1) в течение 5 минут и окрашивались метиленовым синим по Май-Грюнвальду (15 мин) и азур-эозином по Романовскому-Гимза (30 мин) [17].

Для фотографирования использовали морфоденситометрический комплекс фирмы Leica: микроскоп DM 1000 и цифровую камеру DFC-320. С помощью этого комплекса получали изображения клеток цитограммы в формате JPG.

На мазках определяли эпителиоциты различных стадий дифференцировки, в том числе дистрофически измененные, с инвазией нейтрофилов и контаминированные микроорганизмами. Кроме того, выявляли мононуклеары с цитоплазмой, голоядерные мононуклеары, сегментоядерные нейтрофилы и лимфоциты, эритроциты, коллагеновые волокна, а также палочковую и кокковую микрофлору. Для удобства подсчета цитограммы эпителия слизистой оболочки полости рта по цитологическим параметрам идентифицировали 6 стадий дифференцировки эпителиоцитов.

Материал, используемый для оценки репаративного остеогенеза:

С целью анализа костной регенерации проводили трехмерную компьютерную томографию челюстных костей через 1, 3, 6 и 12 месяцев с определением плотности кости в области заполненного костного дефекта и проведенной НКР в единицах Хаунсфилда (HU) (рисунок 3). Для определения плотности костной ткани был использован аппарат конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) с программным обеспечением Ez3D-1 (Vatech, Корея). Использовалась графическая шкала определения плотности кости и цветовой кодировки. Согласно классификации оптической плотности костной ткани, предложенной Хаунсфилд, на рисунках 3 б, г представлена методика подсчета с построением кривой распределения плотности кости, где серый цвет соответствует плотной кости (D1, более 1250 HU), синий цвет – от плотной до пористой (D2, 850–1250 HU), зеленый цвет – тонкая кортикальная кость, средняячеистая губчатая кость (D3, 350–850 HU), желтый цвет – тонкая кортикальная кость, крупночеистая губчатая кость (D4, 150–350 HU), розовый цвет – сплошная крупночеистая губчатая кость (D5, менее 150 HU).

Статистический метод обработки данных:

Статистическая обработка полученных материалов была проведена с использованием программы SPSS (IBM Corp., Version 21.0, Armonk, NY). Определялись средние величины – средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля (P25, P75). Достоверность различий в двух группах проводилась с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест), с уровнем достоверности $p < 0,05$ в случае распределения данных, отличных от нормального. Проверка данных на

нормальность распределения была проведена с помощью теста Колмагорова-Смирнова.

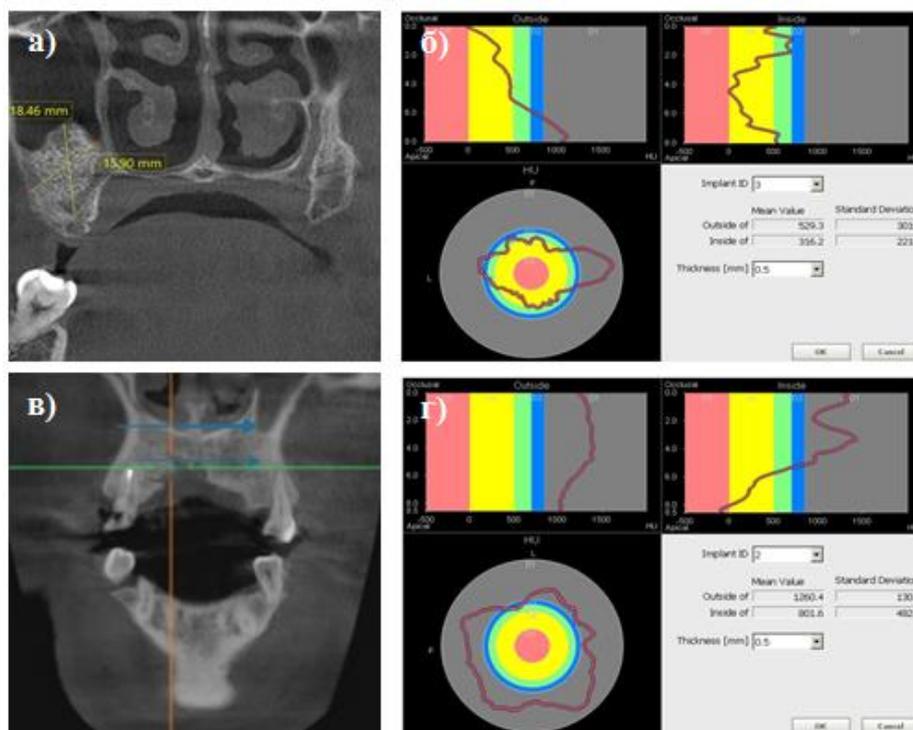


Рисунок 3 - Измерения плотности костной ткани в программе Ez3D-1: а) по КЛКТ пациента группы сравнения после операции “синус-лифтинг”; б) средние показатели плотности кости в HU; в) КЛКТ пациента основной группы после операции “цистэктомия”; г) средние показатели плотности кости в HU.

Результаты цитологического анализа мазков с поверхности послеоперационных ран позволили провести оценку заживления слизистой оболочки у пациентов обеих групп после оперативного вмешательства и выявить влияние предлагаемого метода лечения на эпителизацию.

На рисунках 4 а, б представлены фотографии цитограмм пациентов обеих групп. На 1 - 5 сутки в мазках с поверхности полнорационных ран у пациентов группы сравнения выявлялись эритроциты, сегментоядерные нейтрофилы в состоянии деструкции, моноциты, в то время как в цитограммах пациентов основной группы определялись активные макрофаги с вакуолизированной цитоплазмой.

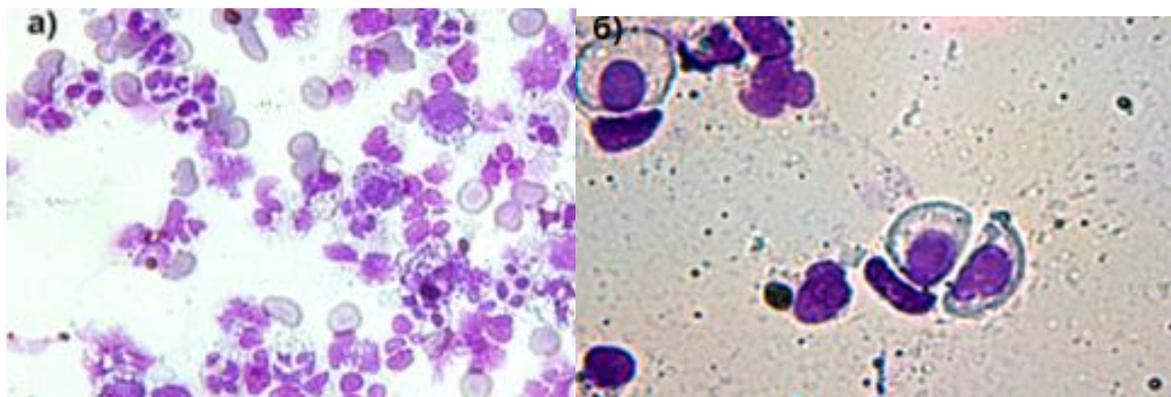


Рисунок 4 - Цитограммы пациентов: а) группы сравнения; б) основной группы на 5-е сутки после операции. Мазок раневого экссудата по Май-Грюнвальду и Романовскому-Гимза. Увеличение $\times 400$.

На 7 сутки в цитограммах пациентов группы сравнения определились сегментоядерные нейтрофилы в состоянии деструкции, фибробласты, эпителиоциты, расположенные группами. В мазках пациентов основной группы преобладали эпителиоциты: более молодые – промежуточные клетки I и II типов, поверхностные клетки с пикнотичным ядром и безъядерные клетки (рисунок 5).

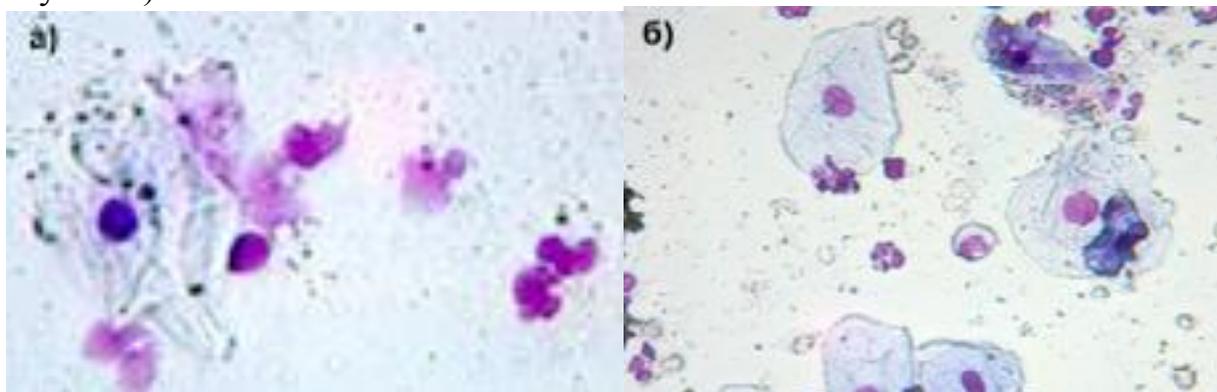


Рисунок 5 - Цитограммы пациентов: а) группы сравнения; б) основной группы на 7-е сутки после операции. Мазок раневого экссудата по Май-Грюнвальду и Романовскому-Гимза. Увеличение $\times 400$.

На 10 сутки в мазках содержимого ран у больных из группы сравнения обнаруживались фибробласты и эпителиальные клетки. Кроме того, в цитограммах мазков встречались редкие сегментоядерные нейтрофилы и макрофаги. В мазках слизистой у пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой выявлялись в большом количестве, часто большими конгломератами, эпителиальные клетки (рисунок 6).

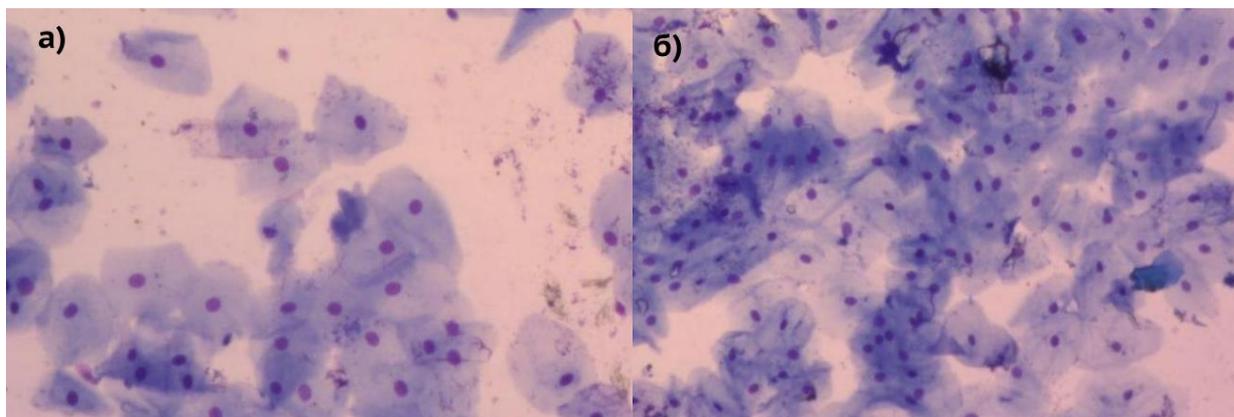


Рисунок 6 - Цитограммы пациентов: а) группы сравнения, б) основной группы на 10-е сутки после операции. Мазок раневого экссудата по Май-Грюнвальду и Романовскому-Гимза. Увеличение $\times 400$.

По результатам анализа компьютерных томограмм и определения плотности костной ткани в единицах Хаунсфильд выявлено, что среднее значение плотности кости в области заполненного костного дефекта челюстных костей, а также в области проведенной НКР достоверно увеличивалась в основной группе и к концу 12 месяцев после оперативного лечения была в 1,5 раза выше плотности костной ткани пациентов группы сравнения.

Так, плотность костной ткани в зоне внутренней и наружной кортикальной пластинок через 1 месяц после оперативного лечения в основной группе составила $1150 \pm 1,1$ НУ, в то время как средние значения в группе сравнения были $1200 \pm 1,8$ НУ ($p < 0,05$). В динамике заживления и остеорепарации результаты в обеих группах не показали достоверной разницы и через 12 месяцев составили $1200 \pm 2,3$ НУ в основной группе и $1220 \pm 2,2$ НУ в группе сравнения.

В то же время плотность губчатой кости в обеих группах была неравномерна в динамике исследования: через 1 месяц после операции был отмечен низкий уровень с полным отсутствием замыкающей пластинки, а также очаги разрежения в области оперативного вмешательства - $100 \pm 1,5$ НУ в основной группе и $200 \pm 3,8$ НУ в группе сравнения соответственно. Достоверное различие в плотности губчатой кости, выявленное между двумя группами через 1 и 3 месяца после операции, указывало на неполное восстановление костной ткани в области оперативного вмешательства. Тем не менее, через 12 месяцев после операции средние показатели плотности губчатой кости в основной группе были выше таковых в группе сравнения ($p < 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1 - Результаты измерений плотности костной ткани челюстных костей после оперативного лечения.

Зона измерения	Плотность костной ткани (НУ)							
	1 мес		3 мес		6 мес		12 мес	
	Основная группа (n = 80)	Группа сравнения (n = 80)	Основная группа (n = 80)	Группа сравнения (n = 80)	Основная группа (n = 80)	Группа сравнения (n = 80)	Основная группа (n = 80)	Группа сравнения (n = 80)
В зоне кортикальной пластинки	1150±1,1	1200±1,8	1210±2,3	1210±2,2	1200±1,9	1200±2,1	1200±2,3	1220±2,2
В зоне губчатой кости в области костного дефекта	100±1,5	200±3,8	150±2,7	220±2,3	310±2,6	300±3,1	380±3,8	350±2,9

Пример графического представления плотности кости в области кортикальных пластинок и губчатого вещества в основной и группе сравнения представлен на рисунке 7.

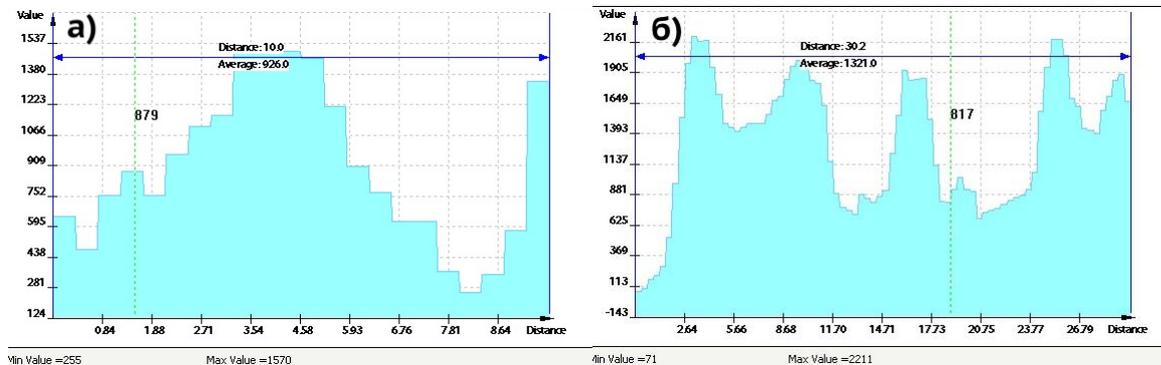


Рисунок 7 - Графическое изображение распределения плотности костной ткани в зависимости от локализации (кортикальные пластинки, губчатое вещество) через 12 месяцев после оперативного вмешательства у пациентов: а) основной группы; б) группы сравнения.

На графиках рисунка 7 видно, что в основной группе плотность губчатой кости распределена равномерно между внутренней и наружной кортикальных пластинок (рисунок 7а), в то время как в группе сравнения по всей толще показатели варьируют (рисунок 7б), что указывает на неоднородное распределение остеопластического материала в месте заполнения костного дефекта.

Выводы. Таким образом, использованный в исследовании метод лечения с применением диодного лазера, пьезохирургической аппаратуры и PRPP у

пациентов основной группы с костными дефектами после удаления кист и доброкачественных костных образований челюстных костей, а также с атрофией альвеолярных отростков после направленной костной регенерации позволил по данным цитологического анализа и результатов измерения плотности кости с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии оптимизировать фазы заживления и достоверно повысить плотность костной ткани губчатого вещества через 12 месяцев после операции в 1,5 раза по сравнению с пациентами группы сравнения.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование

Осуществлялось в рамках научно-технического проекта по грантовому финансированию МОНРК AP09057870 «Применение инновационных оперативных технологий и плазморошка в оральной хирургии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gassling V.L. Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in human cell culture // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology. – 2009. – №108. – P. 48–55.
2. Воронов А.С. Применение ультразвуковых аппаратов с пьезоэлектрическим эффектом при операциях на челюстных костях: дис. на соискание ученой степени д.м.н. М.: 2010 – 130 с.
Voronov A.S. Primenenie ul'trazvukovyh apparatov s p'ezoelektricheskim efektom pri operacijah na chelyustnyh kostyah: dis. na soiskanie uchenoj stepeni d.m.n. M.: 2010 – 130 s.
3. Ахмеров Р.Р. Регенеративная медицина на основе применения плазмы аутологичной крови. Технология Plasmolifting. Москва: Литтера, 2014. – 160 с.
Ahmerov R.R. Regenerativnaya medicina na osnove primeneniya plazmy autologichnoj krovi. Tekhnologiya Plasmolifting. Moskva: Littera, 2014. – 160 s
4. Gabric D., Blaskovic M., Gjorgijevska E. Evaluation of Bone Healing After Osteotomies Prepared With Er:YAG Laser in Contact and Noncontact Modes and Piezosurgery- -An Animal Study // Journal of Oral Maxillofacial Surgery. – 2016. – №74(1). – P. 18–28.
5. Karu T. Is it time to consider photobiomodulation as a drug equivalent? // Photomed Laser Surgery. – 2013. – №31(5). – P.189–191.
6. Mergoni G., Vescovi P., Sala R. The effect of laser therapy on the expression of osteocalcin and osteopontin after tooth extraction in rats treated with zoledronate and dexamethasone// Support Care Cancer. – 2016. – №24(2). – P.807–813.
7. Gawai K.T., Sobhana C.R. Clinical evaluation of use of platelet rich plasma in bone healing // Journal of Maxillofacial Oral Surgery. – 2015. – №14(1). – P.67–80.
8. Khan A.S., Zaheer N., Zaigham A.M., Shahbaz M., Zaheer U., Alam M.K. Effect of

Platelet-Rich Plasma on Bone Healing in Immediate Implants Analyzed by Cone Beam Computerized Tomography: A Randomized Controlled Trial // *Biomed Research International*. - 2021. – №13. - P. 66–75.

9. Daif E.T. Effect of autologous platelet-rich plasma on bone regeneration in mandibular fractures // *Dental Traumatology*. – 2013. – №29(5). – P. 399–403.

10. Merigo E., Cella L., Oppici A., Cristina Arbasì M., Clini F., Fontana M., Fornaini C. Combined Approach to Treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws // *Journal of Lasers in Medical Science*. – 2018. – №9(2). – P. 92–100.

11. Guzel Y., Karalezli N., Bilge O., Kacira B.K., Esen H., Karadag H., Toker S., Göncü R.G., Doral M.N. The biomechanical and histological effects of platelet-rich plasma on fracture healing // *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. - 2015. – №3(5). – P.1378–1383.

12. Simman R., Hoffmann A., Bohinc R.J., Peterson W.C., Russ A.J. Role of platelet-rich plasma in acceleration of bone fracture healing // *Annals of Plastic Surgery*. – 2008. – 61(3). – P. 337–44.

13. Célio-Mariano R., Morais de Melo W., Carneiro-Avelino C. Comparative radiographic evaluation of alveolar bone healing associated with autologous platelet-rich plasma after impacted mandibular third molar surgery // *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. – 2012. – №70. – P.19–24.

14. Daif E.T. Effect of autologous platelet-rich plasma on bone regeneration in mandibular fractures // *Dental Traumatology*. – 2013. – 29(5). – P.399–403.

15. Долгалев А.А. и др. Оценка плотности костной ткани с использованием программного обеспечения компании Vatech // *Медицинский алфавит*. – 2008. – №2. – С. 59–62.

Dolgalev A.A. i dr. Ocenka plotnosti kostnoï tkani s ispol'zovaniem programmnoho obespecheniya kompanii Vatech // *Medicinskii alfavit*. – 2008. – №2. – S. 59–62.

16. Samer G. Hakim, Glanz J., Ofer M., Steller D., Sieg P., Correlation of cone beam CT-derived bone density parameters with primary implant stability assessed by peak insertion torque and periotest in the maxilla // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. – 2019. – №3. – P.461–467.

17. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. - 5-е изд., испр. и доп. - Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1969. - 423 с. : ил.; 22 см.

Merkulov G.A. Kurs patologistologicheskoy tekhniki. - 5-e izd., ispr. i dop. - Leningrad: Medicina. Leningr. otd-nie, 1969. - 423 s. : il.; 22 sm.

Поступил в редакцию 01.06.2022.

Принято к публикации 27.09.2022.

Сведения об авторах:

Менжанова Дана Донатовна, PhD докторант, завуч кафедры хирургической стоматологии, Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, menzhanova.d@kaznmu.kz ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1357-3639>

Менчишева Юлия Александровна, заведующая кафедрой хирургической стоматологии, PhD, Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова. menchisheva.y@kaznmu.kz ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4141-3517>

Есполаева Айгерим Рыскуловна, завуч, лектор кафедры гистологии, Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова. espolayeva.a@kaznmu.kz ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5363-5817>

Д.Д.МЕНЖАНОВА ¹, Ю.А.МЕНЧИШЕВА ¹, А.Р.ЕСПОЛАЕВА ¹

**ЖАҚ СҮЙЕКТЕРІНІҢ СҮЙЕК ҚУЫСТАРЫН ТОЛТЫРУ ЖӘНЕ
АЛЬВЕОЛЯРЛЫ ӨСІНДІЛЕРДІҢ АТРОФИЯСЫ КЕЗІНДЕ ТІС
ИМПЛАНТАЦИЯСЫНА ДАЙЫНДАУДА ПЛАЗМАЛЫҚ ҰНТАҚ, ПЬЕЗО-ПЫШАҚ
ЖӘНЕ ДИОДТЫ ЛАЗЕРДІ КЕШЕНДІ ҚОЛДАНУДЫҢ ӘСЕРІН БАҒАЛАУ**

Аннотация. Бұл мақалада жақ сүйектерінің сүйек қуыстарын толтыру және альвеолярлы өсінділердің атрофиясы кезінде тіс имплантациясына дайындауда плазмалық ұнтақ, пьезо-пышақ және диодты лазерді кешенді қолданудың әсерін бағалау туралы мағлұмат берілген. Компьютерлік томограммалардың талдау қорытындылары және операциядан кейінгі жаралар аймағындағы жағындыларды цитологиялық талдау нәтижелері - осы ұсынылған емдеу әдісінің сүйек қуыстарының және дентальды имплантация кезінде альвеолярлы өсінді атрофиясында сүйек тінінің көлемін қалпына келтіру кезінде бағытталған сүйек регенерациясы әдістерін оңтайландыруға ықпал ететіндігін және репаративті сүйек остеогенездің жылдамдайтынын көрсетеді.

Түйінді сөздер: плазмалық ұнтақ, лазер, пьезо-пышақ, сүйек қуыстары, жақ сүйек өсінділерінің атрофиясы.

Y.A. MENCHISHEVA ¹, D.D. MENZHANOVA ¹, A.R. ESPOLAYEVA ¹

**ASSESSMENT OF COMPLEX APPLICATION OF PLATELET RICH PLASMA
POWDER, PIEZO AND DIODE LASER IN SURGICAL PROCEDURES ON BONE
CAVITIES OF THE JAWS AND ATROPHY OF THE ALVEOLAR PROCESSES BEFORE
DENTAL IMPLANTATION**

¹ Asphendyarov Kazakh National medical university.

Abstract. The current study shows evaluation of application of platelet rich plasma powder (PRPP), piezo and diode laser in surgical procedures in case bone cavities of the jaws and atrophy of the alveolar processes before dental implantation. The results of the analysis of computed tomograms and cytological analysis of smears from the area of postoperative wounds indicate that the proposed method of surgical treatment has a significant positive effect, contributing to the optimization of reparative osteogenesis in the area of bone cavities and directed bone regeneration during restoration of bone tissue volume in case of atrophy of the alveolar process before and during dental implantation.

Key words: plasma powder, laser, piezosurgery unit, bone cavities, jaw atrophy.

УДК 616.62-003.7

DOI: 10.53065/kaznmu.2022.54.53.006

А.А. САГЫМБАЕВА ^{1,2}, А.З. КУСАИНОВ ^{1,2},
К. ТУРСУНОВ ¹

¹НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы

²АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ, МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ОБТУРИРУЮЩИХ КАМНЯХ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Аннотация. В последние десятилетия мочекаменная болезнь у детей становится все более распространенной, с высокой частотой рецидивов и значительной заболеваемостью. У большинства детей наблюдается нарушение обмена веществ. В данной статье изучены эпидемиология, клинико - диагностическая значимость метаболических, микробиологических исследований при обтурирующих камнях верхних мочевых путей у детей. Целью исследования является изучение особенности эпидемиологии, метаболических нарушений и спектров возбудителей инфекции верхних мочевых путей при обтурирующих камнях у детей.

Проведен ретро- и проспективный анализ историй болезней всех госпитализированных детей в отделение урологии АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» г.Алматы за период 2015-2021гг. 204 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 17 лет находились по поводу мочекаменной болезни, из них критериям отбора соответствовали 124 ребенка. Среди 124, из-за отсутствия результатов биохимического анализа суточной мочи, 9 пациентов были исключены. В исследуемой группе из 115 детей данные 77 детей собраны ретроспективно, а 38 детей - набраны проспективно. У всех детей проведен забор крови для лабораторных анализов (стандартный общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови и суточной мочи), а также инструментальных исследований (ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, экскреторная урография, нативная компьютерная томография мочевыделительной системы).

Результаты исследования. Гендерное соотношение: мальчики и девочки 1,3 : 1. Средний возраст детей составлял $7,74 \pm 3,71$ года. Из поступивших преобладают дети школьного возраста (6 – 15 лет). Средний размер конкрементов 1,8см. В зависимости от возрастной категории преобладали

следующие клинические признаки: боль в животе, гипертермия, рвота у детей раннего возраста. Тогда как у детей старшего возраста отмечалась в большинстве случаев почечная колика. При исследовании результатов биохимического анализа суточной мочи, метаболические нарушения выявлены у 71 пациента, из них гиперкальциурия у 18 (8,8%), гипероксалурия у 25 (12,3%) детей. У более 80% пациентов наблюдались инфекции мочевыводящих путей, вызванные микроорганизмами группы Enterococcus и ассоциациями двух и более микроорганизмов. В приведенном анализе преобладают дети школьного возраста. Метаболические нарушения выявлены у 62% пациентов, инфекции мочевыводящих путей у 84% , что говорит об инфекционном генезе камнеобразования. В этой связи при ведении данной категории пациентов необходима санация мочи.

Ключевые слова: уrolитиаз, дети, эпидемиология, диагностика, метаболические нарушения, микроорганизмы, бактериологический посев.

Актуальность. Уролитиаз (нефролитиаз, мочекаменная болезнь) поражает человечество на протяжении тысячелетий. Установлено, что распространенность мочекаменной болезни составляет 10% у лиц мужского пола и 4% у женского пола, причем вероятность наличия камней зависит от возраста, пола, расы и географического положения [1]. Частота рецидивов камнеобразования в детском возрасте составляет 6,5-54%, средний интервал между рецидивами - 3-6 лет [2]. Только у 1%-5% детей с урологическими аномалиями развиваются камни, что говорит о сопутствующем нарушении обмена веществ у пациентов, предрасполагающем к образованию камней [3].

В этой связи детям необходима комплексная оценка обмена веществ для выявления любых отклонений, которая включает биохимический анализ крови, биохимический анализ суточной мочи (определение камнериска), помогающие выявить метаболические нарушения, предрасполагающие к камнеобразованию. В литературе мало изучены клинико-диагностические особенности и спектр возбудителей инфекции при обтурирующих камнях верхних мочевых путей у детей. Поэтому целью данного исследования является изучение особенности эпидемиологии, метаболических нарушений и спектров возбудителей инфекции верхних мочевых путей при обтурирующих камнях у детей.

Материалы и методы исследования. Проведен ретро- и проспективный анализ 124 детей с верифицированным диагнозом «Мочекаменная болезнь. Обтурирующий камень верхних мочевых путей (почки/ верхней или средней трети мочеточника)», госпитализированных за период с января 2015г. по декабрь 2021г. в отделение урологии АО «Научного центра педиатрии и детской хирургии» (НЦПДХ) г. Алматы. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казахского Национального Медицинского

Университета С.Д. Асфендиярова (протокол 11.02.2021) и проводилось в соответствии с руководящими принципами и этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 года.

Исследование включало подробные данные анамнеза, такие как, демографические, физикального осмотра, лабораторных анализов (биохимический анализ суточной мочи), инструментальных исследований (ультразвуковое исследование, нативная компьютерная томография, экскреторная урография).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.4. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Результаты и обсуждение. Общее число детей, поступивших в отделение урологии НЦПДХ в период исследования и отвечающих критериям включения, составило 124 человека. Девять детей были исключены из исследования, так как у них не был проведен биохимический анализ суточной мочи, отсутствовали результаты нативной компьютерной томографии мочевыводящей системы. В исследуемой группе из 115 детей, данные 77 были собраны ретроспективно, а 38 детей - проспективно. Средний возраст составлял $7,74 \pm 3,71$ года. Общее число включенных в исследование составило 115 (рисунок 1).



Рисунок 1- Дизайн исследования

Клиническая характеристика детей, включенных в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов с обтурирующими камнями верхних мочевых путей

Характеристика	Количество (%)
<i>Возраст (полных лет)</i>	
<1	1 (0,9%)
1-5 лет	31 (27,0%)
6-10 лет	53 (46,1%)
11-17 лет	30 (26,1%)
<i>Пол</i>	
Девочки	51 (44,3%)
Мальчики	64 (55,7%)
<i>Эпидемиология уролитиаза по клиническим материалам г. Алматы и Алматинская область</i>	
Туркестанская область	32 (27,8%)
Мангистауская область	31 (27,0%)
Кызылординская область	16 (13,9%)
Акмолинская область	15 (13,0%)
Жамбылская область	10 (8,7%)
	11 (9,6%)
<i>Наследственность</i>	
Положительная	51 (44,3%)
Отрицательная	64 (55,7%)
<i>Клинические признаки</i>	
Боли в животе	14 (12,2%)
Макрогематурия	17 (14,8%)
Дизурия	4 (3,5%)
Рвота	8 (7,0%)
Гипертермия	5 (4,3%)
Почечная колика	67 (58,3%)

Согласно таблице 1 по нашим клиническим данным эпидемиологическая характеристика уролитиаза следующая: дети с уролитиазом чаще госпитализируются из южных регионов страны и составляют 77,4% от всех заболевших детей. Тенденция связана с жарким климатом в этих регионах. Соотношение мальчиков и девочек -1,3 : 1- сопоставимо с данными мировой литературы [4, 5, 6]. Минимальный возраст при постановке диагноза составлял три месяца, максимальный – 17 лет. Из таблицы 1, положительный семейный анамнез мочекаменной болезни был отмечен у 51 (44,3%) детей. В результате сопоставления возраста в зависимости от клинического признака выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (*используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса*).

У детей младшего возраста из клинических признаков отмечались такие симптомы, боли в животе, рвота, гипертермия. У детей старшего возраста - почечная колика частый признак уролитиаза. Данные симптомы коррелируют с данными других источников [7-12]. Стоит отметить, что при сравнении клинических признаков в зависимости от локализации камня, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (*используемый метод: Хи-квадрат Пирсона*). Распространенными микроорганизмами, вызывающими инфекцию мочевыводящих путей (ИМП), были группы Enterococcus и ассоциации двух и более микроорганизмов (Таблица - 2). По данным других авторов возбудителями ИМП являются Esherichia coli [13].

Таблица 2 - Характеристика спектра возбудителей инфекции мочевых путей

Возбудитель	Пациенты	
	n	%
Всего пациентов с ИМП	97	100
Esherichia coli	4	4,1
Enterococcus faecalis	17	17,5
Enterococcus epidermidis	15	15,5
Staphylococcus haemolyticus	11	11,3
Staphylococcus epidermidis	9	9,3
Proteus mirabilis	9	9,3
Klebsiella pneumonia	6	6,2
Pseudomonas aeruginosa	5	5,2
Ассоциации двух и более микроорганизмов	21	21,6

По данным мировой литературы метаболические нарушения у детей с мочекаменной болезнью варьируют в пределах от 35% до 90% [14-16]. По нашим данным часто встречается такое метаболическое нарушение, как гипероксалурия, что сопоставимо с результатами других авторов [1, 17]. При

исследовании результатов биохимического анализа суточной мочи метаболические нарушения выявлены у 71 пациента, из них – 18 (8,8%) с гиперкальциурией и 25 (12,3%) с гипероксалурией (таблица 3).

Таблица 3 - Метаболические нарушения по результатам биохимического анализа суточной мочи пациентов с мочекаменной болезнью*

Метаболические нарушения	n	%
Гиперкальциурия	18	8.8
Гипероксалурия	25	12.3
Гипоцитратурия	9	4.4
Гиперурикозурия	14	6.9
Гиперкальциурия + Гипоцитратурия + Гиперурикозурия	5	2.5

* Общее количество: n=71.

При сравнении метаболических нарушений по возрастным группам, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,451$) (*используемый метод: Хи-квадрат Пирсона*).

У пациентов с хирургическим лечением обтурирующих камней верхних мочевых путей выполнялись открытые и эндоскопические операции, а также применялись комбинированные методы лечения в зависимости от плотности конкремента. Медиана плотности камня по единице Хаунсфильда составила (95% ДИ / $Q_1 - Q_3$) 1900 (1150-2200) HU. Средний размер конкремента 1,8 см.

Выводы. По результатам исследования выявлено, что дети с обтутрирующими камнями верхних мочевых путей часто госпитализируются из южных регионов Казахстана (77,4%). В этиопатогенезе камнеобразования значительную роль играют инфекции мочевых путей, о чем свидетельствуют данные бактериологического посева мочи. Распространенными микроорганизмами, вызывающими инфекцию мочевыводящих путей, являются микроорганизмы группы *Enterococcus* и ассоциации двух и более микроорганизмов. Наиболее часто наблюдаются такие метаболические нарушения, как гипероксалурия, гиперкальциурия. Поэтому при ведении данной категории пациентов, необходим полный спектр клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Gouru V.R., Pogula V.R., Vaddi S.P., Manne V., Byram R., Kadiyala L.S. Metabolic evaluation of children with urolithiasis // *Urol Ann.* – 2018. – №10 (94). 9.
- 2 Pietrow P.K., Pope J.C^{4th}, Adams M.C., Shyr Y., Brock J.W^{3rd}. Clinical outcome of pediatric stone disease // *The Journal of urology* – 2002. – №167(2 Pt 1) – P.670
- 3 Elmaci A.M., Ece A., Akin F. Pediatric urolithiasis: Metabolic risk factors and follow up results in a Turkish region with endemic stone disease // *Urolithiasis* – 2014. – №42. – P. 421.
- 4 Andreassen K.H., Pedersen K.V., Osther S.S., Jung H.U., Lildal S.K., Osther P.J. How should patients with cystine stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century? // *Urolithiasis.* – 2016. – №44(1). – P.65–76.
- 5 Geraghty R.M, Cook P., Walker V., Somani B.K. Evaluation of the economic burden of kidney stone disease in the UK: a retrospective cohort study with a mean follow-up of 19 years. // *BJU Int.* – 2020. – №125(4) – P.586–94.
- 6 Nackeeran S., Katz J., Ramasamy R. et al. Association between sex hormones and kidney stones: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey // *World J Urol.* – 2021. – №39(4). – P.1269-1275.
- 7 Rauturier C., Machon C., Demède D. et al. Composition of urinary stones in children: clinical and metabolic determinants in a French tertiary care center // *Eur J Pediatr.* – 2021. – №180. – P. 3555–3563.
- 8 Kirejczyk J.K., Porowski T., Konstantynowicz J., Kozerska A., Nazarkiewicz A., Hoppe B., et al. Urinary citrate excretion in healthy children depends on age and gender // *Pediatr Nephrol.* – 2014. – №29(9). – P.1575–82.
- 9 Sorokin I., Mamoulakis C., Miyazawa K., Rodgers A., Talati J., and Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world // *World Journal of Urology.* – 2017. – №35 (9). – P.1301–1320.
- 10 Naghavi M., Wang H., Lozano R., and GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators, “Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. // *The Lancet.* – 2015. – №385. – P. 117–171.
- 11 Scales Jr. C. D., Tasian G. E., Schwaderer A. L., Goldfarb D. S., Star R. A., and Kirkali Z. Urinary stone disease: advancing knowledge, patient care, and population health. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* – 2016. – №11(7). – P. 1305–1312.
- 12 Kurtz M.P., McNamara E.R., Schaeffer A.J., Logvinenko T., Nelson C.P. Association of BMI and pediatric urologic postoperative events: Results from pediatric NSQIP. // *J Pediatr Urol.* – 2015. – №11(4). – P.224.
- 13 Walker V., Stansbridge E.M.,and Griffin D.G. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic. // *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine.* – 2013. – №50 (2). – P. 127–139.
- 14 Rauturier, C., Machon, C., Demède, D. et al. Composition of urinary stones in children: clinical and metabolic determinants in a French tertiary care center. // *Eur J Pediatr.* – 2021. – №180. – P. 3555–3563.
- 15 Tasian G.E., Ross M.E., Song L., Sas D.J., Keren R., Denburg M.R., et al. Annual Incidence of Nephrolithiasis among Children and Adults in South Carolina from 1997 to 2012. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2016. – №11(3). – P. 488–496.

16 Imran K., Zafar M.N., Fatima N., Ozair U., Sultan S., Hasan Rizvi S.A. Chemical Composition of Stones in Paediatric Urolithiasis. // J Ayub Med Coll Abbottabad. – 2017. – №29(4). – P. 630.

17 Bhatt S., Bhaskaranand N., & Mishra D. K. Pediatric urolithiasis: What role does metabolic evaluation has to play? // Int J Res Med Sci. – 2016. – №4. – P. 3509.

Поступил в редакцию 03.09.2022.

Принято к публикации 27.09.2022.

Сведения об авторах:

Сагымбаева Асель Абсултановна, PhD докторант НАО «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова», врач второй категории детский (неонатальный) хирург АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» Алматы, проспект Аль-Фараби 146, e-mail: sagymbaeva.assel@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6367-8327>

Кусаинов Абай Зкриевич, кандидат медицинских наук, заведующий кафедры детской хирургии академика К.С. Ормантаева НАО «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова», Председатель Правления АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, проспект Аль-Фараби 146, e-mail: kusainov.abai67@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6256-7438>

Турсунов Капан Турсунович, кандидат медицинских наук, профессор, кафедры детской хирургии академика К.С. Ормантаева Казахского Национального Медицинского Университета имени С.Д. Асфендиярова. Алматы, Толе би 94. ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-1972-7918>

А.А. САГЫМБАЕВА ^{1,2}, А.З. КҰСАЙЫНОВ ^{1,2}, Қ. ТҰРСЫНОВ ¹

¹ҰАҚ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медициналық Университеті», Алматы.

²АҚ «Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы», Алматы.

БАЛАЛАРДАҒЫ ЖОҒАРҒЫ ЗӘР ШЫҒАРУ ЖОЛДАРЫНЫҢ БІТЕУ ЗӘР-ТАС АУРУЛАРЫНДАҒЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ АНЫҚТАУДЫҢ ЗАТ АЛМАСУ, МИКРОБИОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕРІНІҢ МАҢЫЗДЫЛЫҒЫ

Түйін. Соңғы онжылдықта балалардағы зәр-тас ауруы кең таралуда, сонымен қатар тастың қайта пайда болуы мен ауру көрсеткіштері жоғарылауда. Көптеген балаларда зат алмасу үрдісі бұзылған. Бұл мақалада балалардағы жоғарғы зәр шығару жолдарының бітеу зәр-тас ауруларын зерттеудегі эпидемиологиялық және диагностикалық маңыздылығы талқыланған.

Зерттеу мақсаты: балалардағы жоғарғы зәр шығару жолдарының бітеу зәр-тас ауруларының эпидемиологиясы және зат алмасу үрдісі мен зәр шығару жолдарындағы инфекциялық қоздырғыштарының ерекшеліктерін зерттеу.

Зерттеу әдістемелері мен құралдары. 2015-2021жж. АҚ «Педиатрия және балалар хирургиясы орталығының» урология бөлімшесінде ем қабылдаған балаларды ретро- және проспективті талдау жүргізілді. Зәр-тас ауруымен 3 ай мен 17 жас аралығындағы 204 бала ем алған. Талдау критерийлеріне 124 науқас сәйкес келді, бірақ оның ішінде 9 балада зәрдің тәуліктік биохимиялық талдауы болмағандықтан зерттеуден шығарылды. Зерттелген топ 115 баланы құрды, оның 77-сі ретроспективті, ал қалған 38-сі проспективті тандалды.

Барлық балаларға лабораторлы (стандартты жалпы қан және зәр талдаулары; қанның биохимиялық талдауы мен зәрдің тәуліктік биохимиялық талдауы), сонымен қатар аспапты әдістер (бүйрек пен қуықтың ультрадыбысты зерттеулері, экскреторлы урография, зәр шығару жолдарының нативті компьютерлі томографиясы) жүргізілді.

Зерттеу нәтижелері. Жыныстық арақатынасы: ұлдар мен қыздар 1,3 : 1. Балалардың орташа жасы $7,74 \pm 3,71$. Көбінесе түскен балалардың жасы мектеп жасындағылар (6 – 15 жас аралығы). Тастың орташа өлшемі 1,8см.

Жас ерекшеліктеріне сәйкес, құрсақ іш аймағының ауырсынуы, дене қызуының көтерілуі, құсу сияқты клиникалық белгілер ерте жастағы балаларда кездесті. Ал мектеп жасындағы балаларда бел ауырсынуы байқалды.

Зәрдің тәуліктік биохимиялық талдауында 71 науқаста зат алмасу үрдісінің бұзылыстары анықталды, оның ішінде көп кездескен түрлері гиперкальциурия 18 (8,8%) науқаста және гипероксалурия 25 (12,3%) балада кездесті. **80% науқаста зәр шығару жолдарының инфекциясы анықталды, оның негізгі көзі Enterococcus тобындағы және екі немесе одан көп микроағзалар ассоциациясы болды.**

Қорытынды. Жыл сайын зәр-тас ауруына шалдыққан науқастар саны көбеюде. Біздің зертеу нәтижелері бойынша зәр-тас ауруы мектеп жасындағы балаларда кездесті. 62% науқаста зат алмасу бұзулары, 84% балада зәр шығару жолдарының инфекциясы анықталған, бұл тас түзілу себебіне тигізеді. Сондықтан бұл топтағы науқастарға зәрдегі инфекция ошағын жою ұсынылған.

Түйінді сөздер: уrolитиаз, балалар, эпидемиология, анықтау тәсілдері, зат алмасу бұзылыстары, микроағзалар, бактериологиялық зерттеу.

A.A. SAGYMBAYEVA ^{1,2}, A.Z. KUSSAINOV ^{1,2}, K. TURSUNOV ¹

¹NAO "S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Almaty.

²JSC "Scientific center of Pediatrics and Children Surgery", Almaty.

EPIDEMIOLOGICAL AND DIAGNOSTIC RELEVANCE OF METABOLIC, MICROBIOLOGICAL TESTS FOR OBSTRUCTING UPPER URINARY TRACT STONES IN CHILDREN

Abstract. In recent decades urolithiasis in children has become increasingly common, with a high recurrence rate and significant morbidity. Most of children have a metabolic disorder. The epidemiology, clinical and diagnostic significance of metabolic, microbiological studies of obturative upper urinary tract stones in children were reviewed.

Objective: To review the epidemiology, metabolic disorders and pathogen spectra of upper urinary tract infections in obturator stones in children.

Materials and methods of research. The retro- and prospective analysis of case histories of all hospitalized children in the urology department of JSC Scientific Centre of Pediatrics and Children's Surgery of Almaty for 2015 to 2021 was performed. 204 children aged from 3 months to 17 years with urolithiasis, of which 124 met the selection criteria. Among 124, 9 patients were excluded due to lack of results of biochemical analysis of daily urine. In the study group of 115 children, data of 77 were collected retrospectively and 38 - prospectively.

All children had blood sampling for laboratory tests (standard blood and urine analyses; blood and 24-h urinary biochemical analyses) and instrumental examinations (kidneys and bladder ultrasound examination, excretory urography, native computer tomography of the urinary system)

The results of the study and discussion. Gender ratio: boys to girls 1.3 : 1. The mean age of children was 7.74 ± 3.71 years. School-aged children (6-15 years old) prevailed among the enrolled children. The average size of concrements was 1.8 cm.

Depending on the age, the following clinical signs prevailed: abdominal pain, hyperthermia, vomiting predominated in young children. Whereas in older children, renal colic was noted in most cases.

In 71 patients at 24-h urinary biochemical analysis metabolic disorders were found, including hypercalciuria in 18 (8.8%) and hyperoxaluria in 25 (12.3%) children. Urinary tract infections caused by microorganisms of Enterococcus group and associations of two or more microorganisms were observed in more than 80% of patients. .

Conclusion. The incidence of urolithiasis is increasing annually. School-aged children prevail in the given analysis. Metabolic disorders are revealed in 62% of patients, urinary tract infection in 84% of children testifying to the infectious genesis of calculi formation. Therefore, antibacterial treatment is necessary in the management of this category of patients.

Key words: urolithiasis, children, epidemiology, diagnosis, metabolic disorders, microorganisms, bacteriological culture

УДК 615.478; 616-7, 616-07:061.62
DOI: 10.53065/kaznmu.2022.61.83.007

Д.Г.САДВАКАСОВА , Т.Н. САВЧУК ,
Д.Н. ТУРЛУБЕКОВА , С.А. ЛИ 

Научно-производственный центр трансфузиологии МЗ РК, Астана

АПРОБАЦИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО ЭКСПРЕСС АНАЛИЗАТОРА «FUJIFILM DRI-CHEM NX500» В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ДОНОРСКИХ ОБРАЗЦОВ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗЫ

Аннотация: В статье представлены результаты определения активности фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ) колориметрическим методом с применением технологии «сухой химии», основанной на использовании многослойного предметного стекла (слайда), состоящего из сухих химических ингредиентов и других функциональных материалов. Технология «сухой химии» предполагает использование подобных анализаторов для экспресс-диагностики.

Разница между показателями АЛТ, полученными на анализаторах NX-500 и Reflotron, в среднем составила $\pm 3,9$ единицы. NX500 показал в 3,3% (4) проб уровень АЛТ выше нормы, тогда как на Reflotron показатели находились в пределах допустимых границ. У 5% (6) доноров повышенный уровень АЛТ показали оба анализатора. Таким образом, анализатор NX500 демонстрирует качественные результаты исследования на АЛТ.

Ключевые слова: служба крови, вирусный гепатит, аланинаминотрансфераза, донация крови, экспресс-диагностика, колориметрический метод, доноры, капиллярная кровь.

Введение. В соответствии с пунктом 10 приказа МЗ РК от 16 сентября 2020 года № ҚР ДСМ-102/2020 «Об утверждении правил прохождения донором перед донацией крови и ее компонентов обязательного медицинского обследования в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи» для всех категорий потенциальных доноров перед каждой донацией крови и ее компонентов должно проводиться предварительное лабораторное исследование крови на активность аланинаминотрансферазы (далее – АЛТ) [1]. Референс лаборатория Научно-производственного центра трансфузиологии

руководствуется приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 октября 2020 года № ҚР ДСМ-113/2020 «Об утверждении требований к медицинскому освидетельствованию доноров, безопасности и качеству при производстве продуктов крови для медицинского применения» [2]. Результаты данного исследования оцениваются во время медицинского освидетельствования потенциального донора и влияют на принятие решения о допуске донора к донации.

В настоящее время в медицинской практике общепризнанно, что повышение уровня АЛТ не является патогномичным для инфекции гепатита В и С. Службами крови ряда стран (Российская Федерация, США, Чехия, Канада, Дания) данный тест не применяется, поскольку его результативная прогностическая ценность и экономическая эффективность резко снизились после внедрения прогрессивно улучшенных тестов на антитела к ВГС (вирусу гепатита С).

По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения скрининг донорской крови, состоящий из анти HCV+РНК HCV и анти HBsAg +РНК HBV (расшифровать! HCV, HBV – везде или на русском, или на англ), является более рентабельным и наиболее эффективным для профилактики передачи вирусных гепатитов через донорскую кровь [3,4]. В то же время, данными из клинических руководств подтверждается, что в биохимическом анализе крови у всех больных хроническими и острыми формами гепатитов отмечаются изменения, в том числе повышение печеночных трансаминаз [5]. Например, при хроническом вирусном гепатите С средние показатели АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) составляют $142,4 \pm 15,7$ (от 79,2 до 195) и $103,3 \pm 14,7$ (от 47,2 до 174) Ед/л, соответственно, с превышением верхней границы нормы (38 Ед/л) в 3,7 раза [6]. Манифестные формы вирусного гепатита В всегда сопровождаются более 10-кратным от норматива повышением АЛТ и сопровождаются выраженными симптомами и интоксикации [7].

Практикуется определение активности хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) в зависимости от показателя АЛТ, но при продолжительном периоде наблюдения от нескольких месяцев до года. При этом при 4-10-кратном от нормы росте активность считается умеренной. при более 10-кратном - выраженной. При менее, чем 3-кратном от нормы росте АЛТ активность ХВГВ считается низкой, зачастую при этом отмечается наличие слабовыраженных симптомов интоксикации [8]. Необходимо также обратить внимание на возможность формирования латентной (скрытой, «окультурной») HBsAg-негативной инфекции у заболевших вирусным гепатитом В. Одним из признаков также служит умеренное повышение АЛТ ($83 \pm 24,7$ Ед/л), что в 2,3 раза превышает показатель нормы у женщин и в 1,8 раза у мужчин [9].

Наряду с этим известен целый ряд факторов, вызывающих временное повышение АЛТ, не связанных с заболеванием вирусным гепатитом. К ним относятся:

- некоторые лекарственные средства, такие как эстрогены, пероральные контрацептивы, холестатики, стероиды, соли железа, никотиновая кислота, сульфаниламиды, метилдопа, азитромицин, аминогликозиды, цефалоспорины, фторхинолоны, клофибрат, клиндамицин;

БАДы, содержащие компоненты, отрицательно влияющие на клетки печени;

- повышенная физическая нагрузка;
- эмоциональные нагрузки, которые могут привести к сбоям в работе нервной системы, и как следствие, реакции организма;

- употребление алкогольных напитков за неделю до срока сдачи крови на АЛТ;

- неправильное питание, в частности, употребление продуктов с вредными пищевыми добавками - полуфабрикатов, фастфуда, сладких газированных напитков и т.д. [10,11].

В Казахстане, с учетом высокой заболеваемости населения вирусными гепатитами, сохранено требование об исследовании АЛТ у доноров, включая этап до донации, что позволило сократить производственные потери и снизить процент выявления маркеров гепатитов в заготовленной донорской крови с 37% до 31% по гепатиту В, с 24% до 22% по гепатиту С.

Цель исследования.

1. Провести верификацию анализатора NX500 и методики определения биохимического показателя АЛТ

2. Оценить возможность и удобство использования анализатора NX500 для определения АЛТ в капиллярной крови при отборе доноров на этапе до донации крови в Научно-производственном центре трансфузиологии.

Материалы и методы. Определение АЛТ проводилось в капиллярной крови 120 образцов параллельно на двух анализаторах:

- Reflotron Plus (Roche Diagnostics, Швейцария);
- FUJI DRI-CHEM NX500 (Fujifilm, Япония).

Верификация анализатора FUJI DRI-CHEM NX500 (далее - NX500) проводилась с помощью контрольных образцов производителей анализаторов FUJI DRI-CHEM NX500 и Reflotron Plus: FUJI DRI-CHEM ALT Control серии 447475, Reflotron Plus Control ALT серии 21049.

Статистическая обработка результатов с проводилась в программе Excel.

Результаты.

Результаты контрольных образцов протестированных на контрольном (Reflotron Plus) анализаторе, используемом в данном исследовании в качестве эталонного, представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Результаты контрольных образцов на контрольном анализаторе Reflotron Plus

Номер контрольного образца	Показатели АЛТ (Ед/л), полученные на контрольном приборе	Примечание
1	120	Контрольный образец с. 447475, 21049
2	129	
3	109	
4	110	
5	109	
6	114	
7	116	
8	112	
9	113	
10	120	

Среднее значение контрольного образца в испытании составляет 115 ± 6 Ед/л. Допустимые границы для значений контрольного/испытуемого образца $\pm 2s$ (103-127 Ед/л) [12]. Коэффициент вариации: 5%

Результаты контрольного образца, полученные на испытуемом анализаторе (NX500) представлены в таблице 2. При проведении верификации анализатора FUJI DRI-CHEM NX500 полученные значения контрольного образца вошли в допустимые пределы $\pm 2s$ (103-127 Ед/л). Испытуемый анализатор FUJI DRI-CHEM NX500 продемонстрировал хорошую сходимость результатов в пределах двух контрольных интервалов. Оценка возможности и удобства применения этого анализатора для тестирования АЛТ у доноров до донации проводилась по следующим критериям:

- сравнительный анализ результатов АЛТ капиллярной крови доноров на анализаторах Reflotron и NX500;
- удобство использования;
- затраты времени на одного донора.

Разница между показателями АЛТ, полученными на анализаторах NX-500 и Reflotron в среднем составила $\pm 3,9$ единицы, в том числе:

- в 27,5% (33) образцах значения NX500 были меньше, чем Reflotron, в среднем на 1,5 Ед/л;
- в 72,5% (86) образцах значения NX500 были больше, чем Reflotron, в среднем на 4,9 Ед/л.

Таблица 2- Результаты контрольных образцов на испытуемом (NX500) анализаторе

Номер контрольного образца	Показатели АЛТ (Ед/л), полученные на испытуемом приборе	Попадание результата в допустимые контрольные интервалы
1	125	+2s
2	122	+2s
3	123	+2s
4	122	+2s
5	125	+2s
6	126	+2s
7	122	+2s
8	124	+2s
9	121	+1s
10	125	+2s

NX500 показал в 3,3% (4) проб уровень АЛТ выше нормы, тогда как на Reflotron показатели находились в пределах допустимых границ. У 5% (6) доноров повышенный уровень АЛТ показали оба анализатора.

При эксплуатации анализатора пользователи отметили:

- увеличение минимального необходимого объема капиллярной крови до 500 мкл. При недостаточном объеме пробы анализатор выдает ошибку и не функционирует. Забор такого количества капиллярной крови не всегда возможен, в некоторых случаях приходилось делать повторный прокол пальца;
- при удлинении времени забора крови (в случаях, когда сложно выдавить из пальца нужное количество) повышается вероятность выпадения фибрина в микропробирке и анализатор также выдает ошибку;
- ввиду появления дополнительных манипуляций, связанных с подготовкой анализатора NX500 к проведению теста (добавление наконечника, загрузка слайда, центрифугирование микропробирки, открывание/закрывание крышки микропробирки и т.д) требовалась помощь второго лаборанта.
- среднее время, затраченное на одного донора на анализаторе NX500 - 9,38 минут (на анализаторе Reflotron - 3,5-4 минуты).

Из-за значительных габаритов анализатора NX500, необходимости дополнительного оборудования невозможно его применение при выездных донорских сессиях.

Заключение. Анализатор NX500 продемонстрировал качественные результаты исследования на АЛТ. При проведении верификации анализатора FUJI DRI-CHEM NX500 полученные значения контрольного образца вошли в допустимые контрольные интервалы $\pm 2s$ (103-127Ед/л). Испытуемый анализатор FUJI DRI-CHEM NX500 демонстрирует хорошую сходимость

результатов и может использоваться для определения АЛТ. Однако, применение NX500 в качестве экспресс-анализатора для определения АЛТ при большом потоке доноров создает определенные сложности в работе: увеличивается время обслуживания донора, требуются дополнительные человеческие ресурсы, невозможна транспортировка при выездных донорских сессиях и, соответственно, его нельзя рекомендовать для выполнения указанных задач.

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

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи. **Финансирование** – не проводилось.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении правил прохождения донором перед донацией крови и ее компонентов обязательного медицинского обследования в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи: утв. 16 сентября 2020 года, № ҚР ДСМ-102/2020.

Prikaz Ministra zdravoohraneniya Respubliki Kazahstan. Ob utverzhdenii pravil prohozheniya donorom pered donaciej krovi i ee komponentov obyazatel'nogo medicinskogo obsledovaniya v ramkah garantirovannogo ob"ema besplatnoj medicinskoj pomoshchi: utv. 16 sentyabrya 2020 goda, № KR DSM-102/2020.

2. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении требований к медицинскому освидетельствованию доноров, безопасности и качеству при производстве продуктов крови для медицинского применения: утв. 2 октября 2020 года, № ҚР ДСМ-113/2020.

Prikaz Ministra zdravoohraneniya Respubliki Kazahstan. Ob utverzhdenii trebovanij k medicinskomu osvidetel'stvovaniyu donorov, bezopasnosti i kachestvu pri proizvodstve produktov krovi dlya medicinskogo primeneniya: utv. 2 oktyabrya 2020 goda, № KR DSM-113/2020.

3. Kusendova K, Gavorník P, Sabaka P, Svitekova K. Significance of alanine aminotransferase screening in blood donors for risk reduction of hepatitis B and C transmission by haemotherapy. //Vnitr Lek. — 2016. — No. 62(1). P —9-16.

4. World Health Organization. Screening donated blood for transfusion-transmissible infections: recommendations // 2009 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44202>.

5. Busch MP, Korelitz JJ, Kleinman SH, Lee SR, AuBuchon JP, Schreiber GB. Declining value of alanine aminotransferase in screening of blood donors to prevent posttransfusion hepatitis B and C virus infection. The Retrovirus Epidemiology Donor Study // Transfusion. — 1995. — No.35(11). — P.903-10.

6. Абдурахманов Д.Т. Лабораторная характеристика у больных с хроническим вирусным гепатитом С в ГБУЗ РХ "Абаканская клиническая инфекционная больница//Абакан. —2015. — No. 7. — P.20-25.

Abdurahmanov D.T. Laboratornaya harakteristika u bol'nyh s hronicheskim virusnym gepatitom S v GBUZ RH "Abakanskaya klinicheskaya infekcionnaya bol'nica // Abakan. — 2015. — No. 7. — P.20-25.

7. Абдурахманов Д.Т. Хронический вирусный гепатит: пособие для врачей. - М.: 4TE Арт, 2011. – 32 с.

Abdurahmanov D.T. Hronicheskij virusnyj gepatit: posobie dlya vrachej. - M.: 4TE Art, 2011.– 32s.

8. Рабочая группа Министерства здравоохранения Российской Федерации. Рекомендации по диагностике и лечению хронического гепатита С: Методические рекомендации, 2014. — 63с.

Rabochaya grupa Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu hronicheskogo gepatita S:Metodicheskie rekomendacii, 2014. — 63 s.

9. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Понятишина М.В., Шибаева Е.О., Захаров К.А. Клинико-лабораторная характеристика оккультного гепатита В // Журнал инфектологии. — 2016; — №8(1). — с.66-72.

Esaulenko E.V., Suhoruk A.A., Ponyatishina M.V., SHibaeva E.O., Zaharov K.A.Kliniko-laboratornaya harakteristika okkul'noogo gepatita V //ZHurnal infektologii. — 2016; — №8(1). — S.66-72.

10. Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2018. — №28(5). — с. 105-116.

Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Pechen' i pitanie. Optimal'naya dieta pri nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni. // Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. — 2018. — №28(5). — S. 105-116.

11. Мадзаев С.Р., Жибурт Е.Б. Совершенствование лабораторного обследования донора крови // Спецвыпуск «ЛАБОРАТОРИЯ ЛПУ». — 2015. — №6. — с. 22-24.

Madzaev S.R., Zhiburt E.B. Sovershenstvovanie laboratornogo obsledovaniya donora krovi // Spetsvypusk «LABORATORIYA LPU». — 2015. — №6. — S. 22-24.

12. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Стандарта организации проведения лабораторной диагностики: утв. 11 декабря 2020 года, № ҚР ДСМ-257/2020.

Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazahstan. Ob utverzhdenii Standarta organizacii provedeniya laboratornoj diagnostiki: utv. 11 dekabrya 2020 goda, № KR DSM-257/2020.

Поступил в редакцию 01.06.2022.

Принято к публикации 27.09.2022.

Сведения об авторах:

Д.Г. Садвакасова, заведующая отделом иммуногематологических и клинико-биохимических исследований крови, РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК, sadvakasova_pvl.kz@mail.ru. ORCID 0000-0003-1535-3805

Т.Н. Савчук, Начальник Республиканской референс-лаборатории службы крови, РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК, tanyusha_astana@mail.ru, ORCID # 0000-0003-0213-5980.

Д.Н. Турлубекова, врач лаборант отделения иммунобиологических и клинико-биологических исследований крови РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК, danara340781@mail.ru. ORCID 0000-0002-2697-4060

С.А. Ли, врач лаборант отделения иммунобиологических и клинико-биологических исследований крови РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК, genetika-sveta@mail.ru. ORCID- 0000-0001-6968-631X

Д.Г.САДВАКАСОВА , Т.Н.САВЧУК , Д.Н.ТУРЛУБЕКОВА , С.А.ЛИ 

Трансфузиология ғылыми-өндірістік орталығы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің, Астана

АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗА БЕЛСЕНДІЛІГІН АНЫҚТАУҒА ДОНОРЛЫҚ ҮЛГІЛЕРДІ ЗЕРТТЕУ ҮШІН СТАЦИОНАРЛЫҚ ЖАҒДАЙЛАРДА "FUJIFILM DRI-CHEM NX500" БИОХИМИЯЛЫҚ ЭКСПРЕСС ТАЛДАҒЫШЫН АПРОБАЦИЯЛАУ

Түйіндеме: Мақалада реакцияға қажетті құрғақ химиялық ингредиенттерден және басқа да функционалдық материалдардан тұратын көп қабатты заттық әйнекті (слайдты) пайдалануға негізделген «құрғақ химия» технологиясын пайдалана отырып, колориметриялық әдіспен іске асырылған аланинаминотрансфераза ферментінің белсенділігін анықтаудың нәтижелері ұсынылған. «Құрғақ химия» технологиясы жедел диагностика үшін ұқсас анализаторларды қолдануды болжамдайды.

NX500 анализаторында және Reflotron анализаторында алынған АЛТ көрсеткіштері арасындағы айырмашылық орташа есеппен = 3,9 бірлікті құрайды. NX500 3,3% (4) сынамада АЛТ деңгейін нормадан жоғары болғанын көрсетті, ал Reflotron көрсеткіштер рұқсат етілген шекара шегінде болды. Донордың 5% (6) АЛТ жоғары деңгейін екі талдағыш та көрсетті. NX500 анализаторы АЛТ зерттеудің сапалы нәтижелерін көрсетеді.

Түйін сөздер: қан қызметі, вирустық гепатит, аланинаминотрансфераза, қан донациясы, экспресс-диагностика, колориметриялық әдіс, донорлар, капиллярлық қан.

D.G. SADVAKASOVA , T.N. SAVCHUK ,
D.N. TURLUBEKOVA , S.A. LEE 

Scientific and Production Center of Transfusiology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Astana

APPROBATION OF BIOCHEMICAL EXPRESS ANALYZER "FUJIFILM DRI-CHEM NX500" FOR TESTING OF DONATED BLOOD SAMPLES ALANINE-AMINOTRANSFERASE IN IN-PATIENT DEPARTMENTS

Abstract: The article presents alanine- aminotransferase (ALT) activity results by colorimetric method using the "dry chemistry" method based on multilayer slide consisting dry chemical ingredients and other functional materials. Dry chemistry method is used for instant diagnostics.

Difference between ALT values obtained with NX-500 and Reflotron was ± 3.9 units in average. 3.3% (4) of the samples had ALT levels higher than normal by NX500, whereas the Reflotron shows values within the acceptable limits. In 5% (6) donors both analyzers show elevated ALT levels. Thus, NX500 shows better ALT results.

Key words: blood service, viral hepatitis, alanine- aminotransferase, blood donation, instant diagnostics, colorimetric method, donors, capillary blood.

УДК 616.9-053.13:616-053.2-036.1

DOI: 10.53065/kaznmu.2022.37.53.008

К.К. УРСТЕМОВА ², Н.С. БОЖБАНБАЕВА ²,
Р.З. БОРАНБАЕВА ^{1,2}, А.Ж. БИШМАНОВА. ³, С. СЕЙИДОВА ²

¹АО " Научный центр педиатрии и детской хирургии ", Алматы

²НАО " Казахский национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова" Алматы

³ГКП на ПХВ" Городская поликлиника № 17", Алматы

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В КАЗАХСТАНЕ

Аннотация. Представлена распространенность коронавирусной инфекции среди новорожденных в Республике Казахстан за период с марта 2020 по апрель 2022гг. Показана динамика числа новорожденных с положительным результатом ПЦР теста на SARS-CoV-2 за указанный период, даны ближайшие исходы в неонатальном периоде.

Ключевые слова: новорожденный, коронавирусная инфекция, пандемия COVID-19, РНК вирус SARS-CoV-2, неонатальный период

Актуальность. Коронавирусное заболевание 2019 года (COVID-19) — это инфекционное заболевание, в связи с которым Всемирная организация здравоохранения объявила чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения - может иметь негативные последствия для беременных женщин и их новорожденных [1]. В настоящее время появляется все больше публикаций о неонатальных и педиатрических пациентах с SARS-CoV-2 [2,3]. В ряде работ показано, что при тяжелом течении болезни у беременной женщины увеличивается риск таких осложнений, как преждевременные роды, пороки развития плода, внутриутробная задержка развития плода и мертворождение [4,5,6]. Учитывая коагулопатию, наблюдаемую у пациентов с COVID-19, эти осложнения могут быть обусловлены нарушением фетоплацентарной перфузии и тромботическими изменениями [5,7]. В исследованиях Dong Y. с соавторами (2020) отмечено, что новорожденные и дети первого года жизни уязвимы для инфекции SARS-CoV-2, с высокой вероятностью тяжелого течения заболевания по сравнению с детьми более старшего возраста [8]. Малик С. с соавторами (2021) в своих исследованиях демонстрируют более высокий риск неблагоприятных исходов, таких как неонатальный сепсис и смертность у инфицированных новорожденных с SARS-

CoV-2 по сравнению с неинфицированными. Авторы также утверждают о риске заражения SARS-CoV-2 у 6,3% новорожденных, рожденных от матерей с COVID-19 [9].

В то же время, по мнению некоторых исследователей, перенесенная во время беременности COVID-19 инфекция в большинстве случаев не оказывает влияния на состояние здоровья новорожденных [10,11]. Текущие литературные данные свидетельствуют о том, что дети меньше подвержены воздействию коронавирусной инфекции, чем взрослые [12,13]. Кроме этого, также отмечено более легкое течение заболевания у детей и значительно реже встречающиеся осложнения и неблагоприятные исходы [14-17]. У новорожденных вероятность вертикальной (внутриутробной) передачи инфекции до настоящего времени предполагалась [18-19], но имеющихся доказательств в поддержку этой гипотезы недостаточно [20-21]. Таким образом, проведенный литературный поиск показал разноречивость данных о влиянии коронавирусной инфекции на состояние здоровья новорожденных и детей раннего возраста, что побудило провести анализ результатов мониторинга коронавирусной инфекции у новорожденных детей в Казахстане с начала пандемии.

Цель исследования: изучить распространенность коронавирусной инфекции (КВИ) среди новорожденных в Республике Казахстан для совершенствования организационно-методической помощи врачам неонатального и педиатрического профиля.

Материал и методы исследования. В соответствии с письмом Министерства здравоохранения Республики Казахстан № 10-1-10/5037-И от 12.08.2020, Акционерное общество «Научный центр педиатрии и детской хирургии» является координатором мониторинга и клинического ведения детей с коронавирусной инфекцией по республике.

Ведение новорожденных с подозреваемым или подтвержденным COVID-19 осуществлялось в соответствии с алгоритмом действий при рождении новорожденного от матери с подозреваемым или подтвержденным COVID-19 (клинический протокол № 117 от 16 октября 2020 года, одобренный Объединённой комиссией по качеству медицинских услуг Министерства Здравоохранения Республики Казахстан). В соответствии с данным алгоритмом, у новорожденных, родившихся в родовспомогательных учреждениях от матерей с подозреваемым или подтвержденным COVID-19, сразу после рождения проводилось обязательное ПЦР тестирование на РНК вируса SARS-CoV-2 (мазок из слизистой носо- или ротоглотки).

Новорожденным, поступившим из дома в инфекционный стационар с подозрением на КВИ, в день госпитализации проводился ПЦР тест на РНК SARS-Cov-2 (мазок из слизистой носо- или ротоглотки).

С марта 2020 года по апрель 2022 гг. в Научный центр педиатрии и детской хирургии из всех регионов страны ежедневно подавалась информация

об инфицированных КВИ новорожденных. За период с марта 2020 года по апрель 2022 г. в Казахстане зарегистрировано 565 новорожденных детей с положительными результатами ПЦР исследования на SARS-CoV-2.

Министерством здравоохранения Республики Казахстан в целях снижения младенческой смертности, обеспечения доступности и качества медицинской помощи детям, а также снижения числа осложнений коронавирусной инфекции COVID-19 создана экспертная группа по оказанию консультативной, организационно-методической помощи детям с КВИ. В экспертную консультативную группу включены анестезиологи-реаниматологи, инфекционисты, неонатологи для определения дальнейшей тактики ведения детей, находящихся в критическом состоянии, и проведения ежедневных консультаций с помощью средств телемедицины на базе республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Национальный координационный центр экстренной медицины».

Для обеспечения качественного мониторинга детей с коронавирусной инфекцией Министерством здравоохранения РК разработана схема оповещения и форма экстренного извещения при выявлении или подозрении больных детей с КВИ и мультивоспалительным синдромом.

Проведен анализ медицинских карт (форма 003у, форма 097у) 565 новорожденных детей с положительными результатами ПЦР исследования на SARS-CoV-2 (мазок из слизистой носо- или ротоглотки).

Статистическая обработка проведена в операционной системе Microsoft Windows, Excel 2013. Для описания нормально распределенных параметров использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение среднего арифметического. Критерий Стьюдента использован для проверки гипотезы о различии средних значений двух групп (основной и контрольной).

Использовались общепринятые методы вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней для абсолютных и относительных величин (m), показателя достоверности различий при сравнении между группами (p).

Результаты исследования. За период с марта 2020 года по апрель 2022 года зарегистрированы 565 новорожденных с подтвержденной коронавирусной инфекцией (таблица1).

Таблица 1 - Количество новорожденных с коронавирусной инфекцией за период с марта 2020 года по апрель 2022г.

Период	Пациенты (n)	M±m%
2020 (с марта)	135	24,0±1,8
2021	268	47,4±2,1
2022 (по апрель)	162	28,7±1,9
Всего	565	100,0

Из таблицы 1 видно, что из года в год наблюдается тенденция к росту заболеваемости коронавирусной инфекцией у новорожденных.

Гендерная дифференциация инфицированных SARS-Cov-2 новорожденных детей представлена в таблице 2.

Таблица 2 -Распределение по полу новорожденных с коронавирусной инфекцией

Период / пол	Мужской (n-306)		женский (n-258)		p
	кол-во	M±m%	кол-во	M±m%	
2020 (с марта)	72	23,5±2,8	63	24,4±2,7	>0,05
2021	148	48,5±2,8	120	46,5±3,1	>0,05
2022(по апрель)	87	28,4±1,9	75	29,1±2,8	>0,05

Примечание –р >0,05 - достоверность различий между показателями сравниваемых групп отсутствует.

В таблице 2 показано отсутствие статистически значимых различий по полу у инфицированных SARS-Cov-2 новорожденных за период с марта 2020 года по апрель 2022г.

Количество инфицированных КВИ новорожденных детей по регионам Казахстана за период 2020 года показано на рисунке 1.

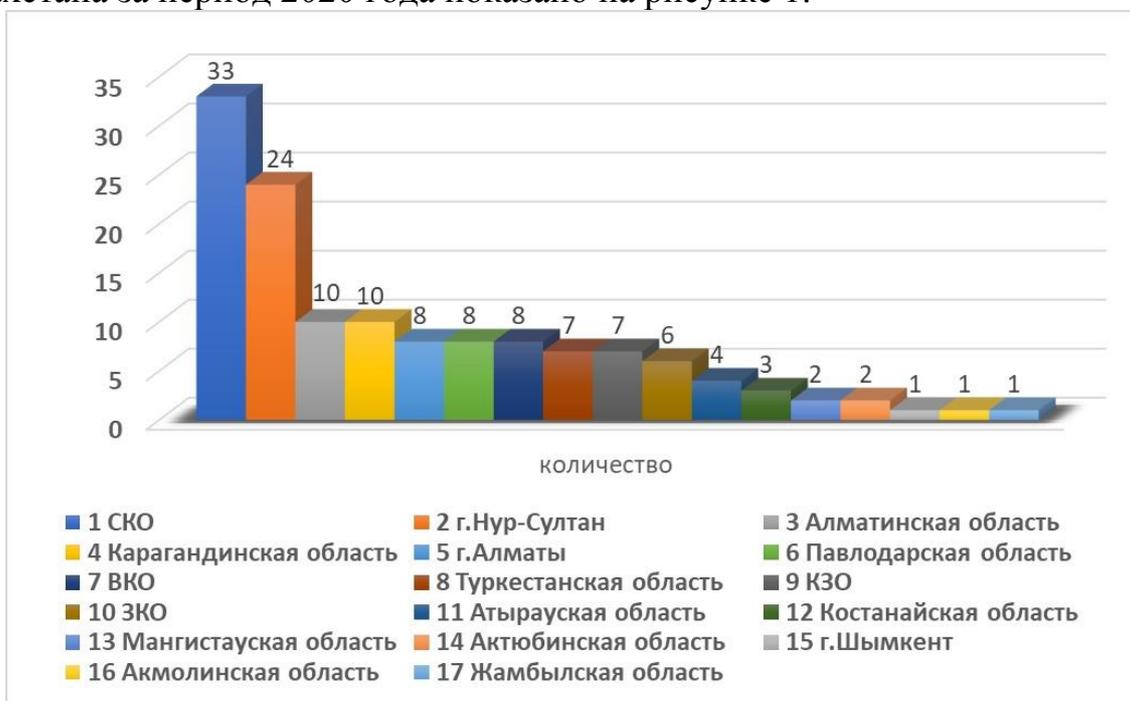


Рисунок 1- Количество инфицированных SARS-Cov-2 новорожденных детей по регионам Казахстана за 2020 год

В 2020 году наибольшее количество новорожденных детей с положительными результатами ПЦР на SARS-Cov-2 зарегистрировано в Северо-Казахстанской области 33 (24,4%), в городе Нур-Султан - 24 (17,8%). Низкий процент инфицированности отмечен в следующих регионах: в Алматинской - 10 (7,4%) и в Карагандинской областях -10 (7,4%), в городе Алматы, в Восточно-Казахстанской и Павлодарской областях - по 8 пациентов (6%), затем в Туркестанской и Кызылординской областях -7 (5,2%), в Западно-Казахстанской области - 6 (4,4%), в Костанайской области - 3 (2,2%). Самые низкие показатели КВИ зарегистрированы в Мангистауской и Актюбинской областях – по 2 случая (1,6%); в городе Шымкент, Акмолинской и Жамбылской областях - по одному случаю (0,74%).

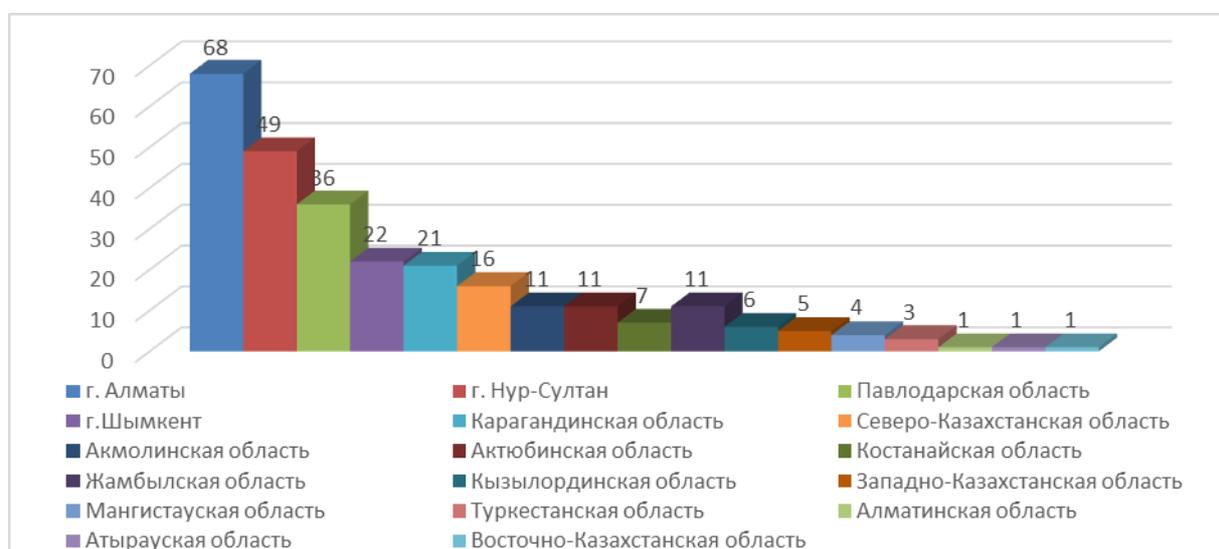


Рисунок 2- Количество инфицированных SARS-Cov-2 новорожденных детей по регионам РК за 2021год

В 2021 году прослеживается несколько иная картина. Ведущие позиции по распространенности инфицированных SARS-Cov-2 новорожденных занимали: город Алматы -68 (25,4%), Нур-Султан -73 (18,2%), Шымкент -22 (8,2%). В то время как, в Карагандинской - 21 (7,8%), Павлодарской - 16 (6%), Северо-Казахстанской - 16 (6%), Актюбинской 11 (4,1%), Жамбылской - 11 (4,1%), Костанайской -7 (2,6%), Акмолинской -6 (2,2%), Кзыл-Ординской - 6 (2,2%) областях отмечались низкие показатели инфицированности SARS-Cov-2 среди новорожденных. Очень редко КВИ фиксировалась у новорожденных Западно-Казахстанской - 5 (1,9%), Мангистауской - 4 (1,5%) и Туркестанской - 3 (1,1%) областей. В Алматинской, Восточно-Казахстанской и в Атырауской областях зафиксировано по 1 новорожденному с КВИ (0,4%).

Количество новорожденных с положительным ПЦР тестом на SARS-Cov-2 по регионам Казахстана в 2022 году (с января по апрель) показано на рисунке 3.

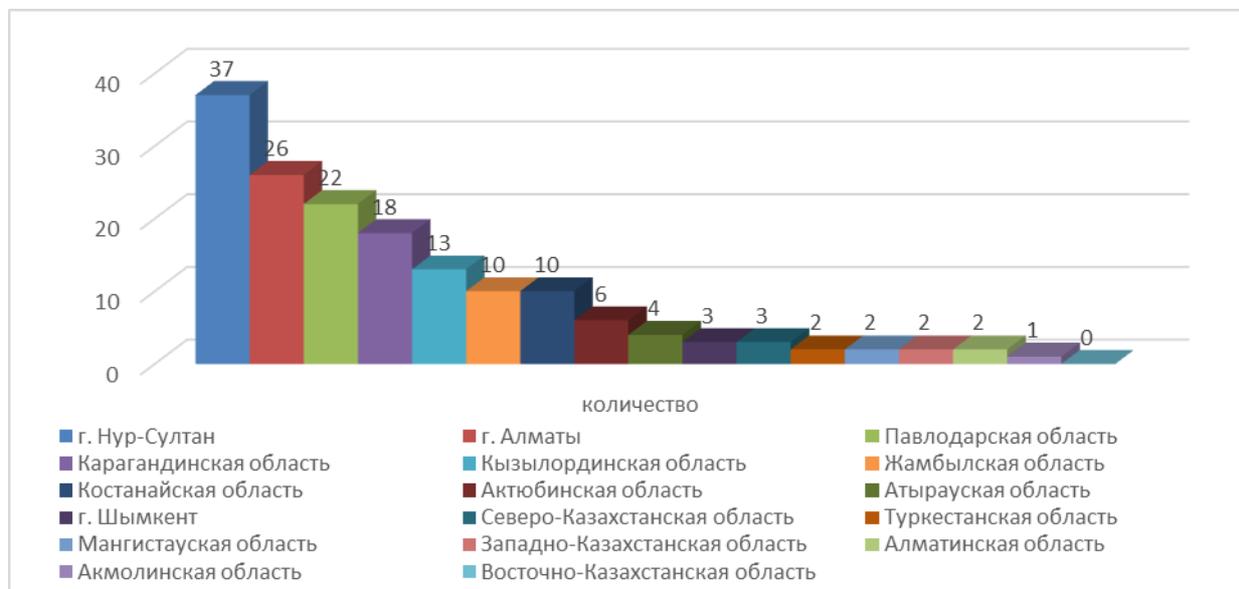


Рисунок 3- Количество инфицированных SARS-Cov-2 новорожденных по регионам РК (январь-апрель 2022 г.)

Как показано на рисунке 3, в 2022 году наибольшее количество новорожденных детей с положительным ПЦР тестом на SARS-Cov-2 наблюдалось в городах Нур-Султан -37 (23%), Алматы - 26 (16,1%), в Павлодарской области -22 (13,7%), Карагандинской области -18 (11,2%). Наименьшее количество детей с SARS-Cov-2 зарегистрировано в Кызылординской -13(8,1%), Жамбылской -10 (6,2%), Костанайской - 10 (6,2%), Актюбинской - 6 (3,7%), Атырауской областях - 4 (2,5%), в городе Шымкент -3 (1,9%), в Северо-Казахстанской области - 3 (1,9%). В Туркестанской, Западно-Казахстанской, Алматинской и в Мангистауской областях зафиксировано по 2 (1,2%) пациента с SARS-Cov-2. В Акмолинской области у 1 (0,62%) новорожденного идентифицирована КВИ. Случаев инфицирования новорожденных в Восточно-Казахстанской области не наблюдалось.

Таким образом, по нашим данным, большее количество новорожденных с КВИ регистрировалось в крупных городах страны (Алматы, Нур-Султан). В 2021 году в сравнении с 2020 годом отмечается почти в 2-кратное увеличение количества новорожденных с положительным ПЦР тестом на SARS-CoV-2. В 2022 году (январь-апрель) также наблюдается высокий подъем заболеваемости КВИ у новорожденных.

Анализ заболеваемости КВИ по месяцам в течение наблюдаемого периода представлен на рисунках 4-6.

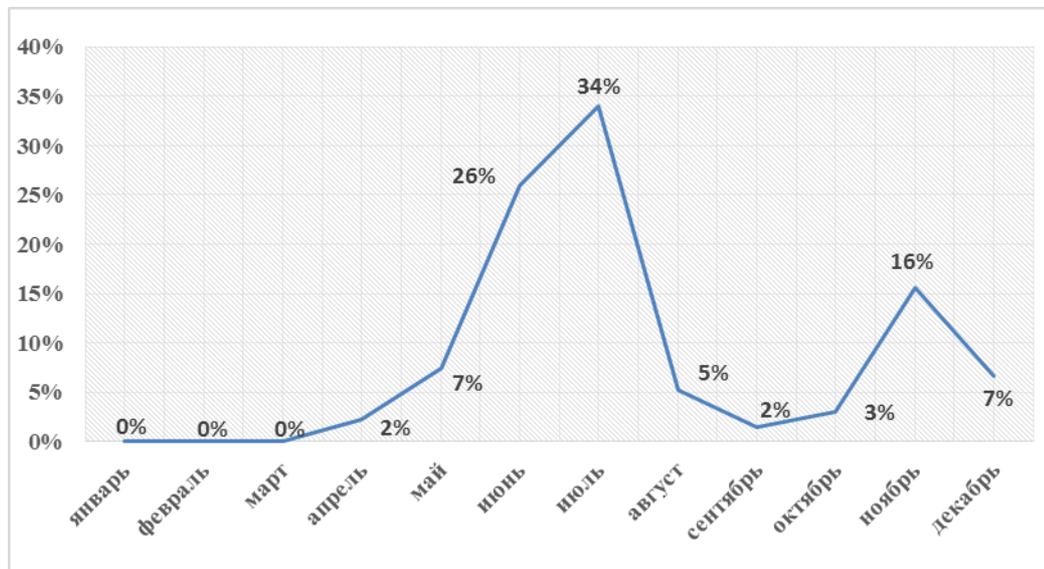


Рисунок 4 - Заболеваемость новорожденных с КВИ в 2020 г.

В 2020 году наибольшее количество инфицированных новорожденных КВИ зарегистрировано в июле (34%), реже - в июне (26%) и ноябре (16%).

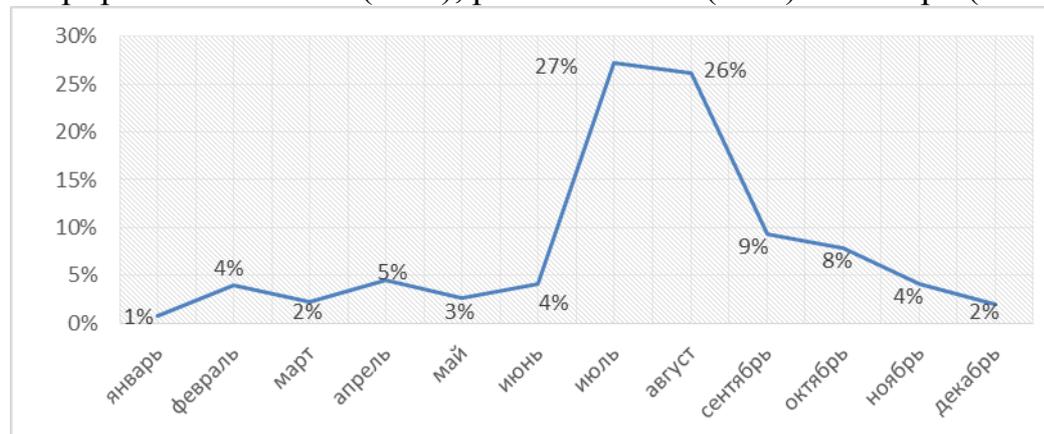


Рисунок 5 - Заболеваемость новорожденных с КВИ в 2021 г.

В 2021 году прослеживается аналогичная картина. Пик заболеваемости КВИ у новорожденных зафиксирован в летний период - в июле (27,2%) и августе (26,1%).

В течение 4-х месяцев 2022 года высокая частота КВИ наблюдалась зимой (январь-февраль).

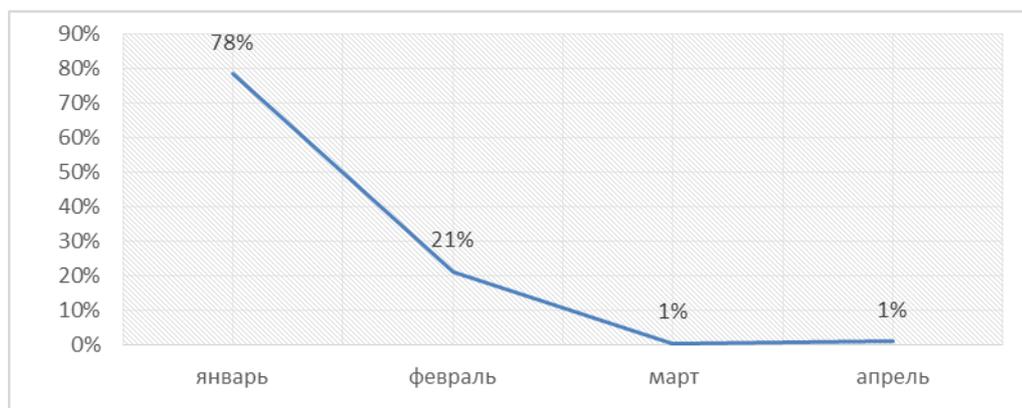


Рисунок 6- Заболеваемость новорожденных с КВИ в 2022 г. (январь-апрель)

В целом доношенных новорожденных с КВИ зарегистрировано значительно больше, чем недоношенных (95,2%; 4,8% , соответственно). За период пандемии наблюдались статистически значимые различия в группах доношенных и недоношенных детей ($p < 0,01$). Вместе с тем, настораживает тенденция роста числа недоношенных в 2021 и 2022 годах. В соответствии с клиническим протоколом Министерства здравоохранения Республики Казахстан «КВИ у детей» (Протокол №117 от «16» октября 2020 года) SARS-Cov-2 новорожденных делится на клинические формы, отражающие тяжесть состояния.

В 2020 году достоверно чаще отмечалось бессимптомная и крайне тяжелая формы КВИ у новорожденных ($p < 0,05$; $p < 0,01$, соответственно) по сравнению с 2021 годом, когда у $42,2 \pm 3,0\%$ новорожденных наблюдалась коронавирусная инфекция тяжелой степени ($p < 0,01$)

С января по апрель 2022 года новорожденных со среднетяжелой степенью коронавирусной инфекции было значительно больше, чем в 2020 году ($p < 0,01$). Аналогичная картина обнаружена и при сравнении с 2021 годом, то есть в 2022 году чаще имела место среднетяжелая форма заболевания ($p < 0,05$). В 2021 году, наоборот, чаще прослеживались тяжелая и крайне тяжелая клинические формы заболевания, чем в 2022 году ($p < 0,001$; $p < 0,05$, соответственно). Таким образом, 4 месяца 2022 года коронавирусная инфекция протекала в бессимптомной и среднетяжелой форме.

Летальные исходы отмечены в 2021 году у 5 детей, 4 (80%) из которых поступили в инфекционный стационар из дома (постнатальная КВИ) в позднем неонатальном периоде. У верифицированных пациентов лабораторные данные о типах SARS-Cov-2 отсутствовали.

Обсуждение. Представленная работа является итоговым результатом мониторинга новорожденных с коронавирусной инфекцией по республике с начала пандемии. Аналогичных работ по анализу распространенности

коронавирусной инфекции среди новорожденных на уровне страны не выявлено. По нашим данным в 2021 году по сравнению с 2020 годом в Казахстане отмечается почти 2-кратное увеличение количества новорожденных с положительными результатами на SARS-CoV-2, при этом летальные исходы отмечены у 5 новорожденных (1,9%). Наибольшее количество новорожденных с КВИ зарегистрировано в 2020, 2021 годах в крупных городах Казахстана (Астана, Алматы, Шымкент).

Пик заболеваемости КВИ у новорожденных пришелся на летний период (июль, август) 2020, 2021 годов. В 2022 году высокая частота КВИ наблюдалась в январе, феврале.

Подавляющее большинство инфицированных SARS-CoV-2 новорожденных были доношенными (94,5%), реже - недоношенными (5,5%). Данные нашего исследования не коррелируют с данными исследования Н. Zhu и соавт. (2020), в которых отмечается превалирование недоношенных с КВИ новорожденных по сравнению с доношенными [22]. Большую тревогу вызывают новорожденные с КВИ, поступившие из дома, поскольку после выписки из родильного дома они контактируют с возможно инфицированными членами семьи (поздняя постнатальная коронавирусная инфекция). Эти новорожденные с клиническими симптомами КВИ были госпитализированы в инфекционный стационар. Из 5 доношенных инфицированных новорожденных с летальным исходом четверо поступили в инфекционный стационар в позднем неонатальном периоде (постнатальная коронавирусная инфекция). Наши данные согласуются с данными Chamseddine R.S. (2020), в выборке которых также зарегистрировано 5 (2,5%) летальных исходов, что значительно выше среднестатистических показателей (2 случая мертворождения, еще 3 скончались вскоре после родов в связи с прогрессирующей полиорганной недостаточностью на фоне инфекционно-токсического шока), несмотря на то, что всем новорожденным проводилась антибактериальная терапия [23].

Требует также дальнейшего изучения катанез инфицированных детей, родившихся от матерей с SARS-CoV-2 и новорожденных с постнатальной КВИ.

Выводы. Результаты этого исследования представляют уникальную информацию о распространенности КВИ среди новорожденных в Казахстане за период с марта 2020 года по апрель 2022 года. Из года в год наблюдается тенденция к росту числа недоношенных детей, инфицированных КВИ. У врачей общей практики и педиатров большую настороженность должны вызывать новорожденные, выписанные из родильного дома в семьи с инфицированными членами семьи. Среди таких детей отмечено 4 летальных случая. Считаем, что мониторинг состояния здоровья новорожденных должен осуществляться после выписки из родильного дома в случае инфицирования от матери, а также после выписки из инфекционного стационара при поздней

инфекции в результате контакта с инфицированными пациентами. Необходимы дальнейшие исследования по изучению состояния здоровья детей, перенесших коронавирусную инфекцию в первый год жизни.

Конфликт интересов. Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование – не проводилось.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [Электронный ресурс]: URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата доступа 31.03.2020).
2. Castagnoli R., Votto M., Licari A., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review // *JAMA Pediatrics*. – 2020. – V.174(9). – P.882-889. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467>
3. Liguoro I., Pilotto C., Bonanni M., et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review // *Eur J Pediatr*. – 2020. – V. 179. – P.1029–46.
4. Rasmussen S.A., Smulian J.C., Lednicky J.A., et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know // *Am J Obstet Gynecol*. – 2020. – V. 222 (5). – P.415–426.
5. Komine-Aizawa S., Takada K., Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19 // *Placenta*. – 2020. – V. 99. – P.45–49.
6. Saccone G., et al.; WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2021. – V. 57(2). – P. 232–241.
7. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-COV-2-инфекцией // *Акушерство и гинекология*. – 2020. - №12. – С. 44-52
Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Porazheniya placenty u beremennyh s SARS-COV-2-infekciej // *Akusherstvo i ginekologiya*. – 2020. - №12. – P.44–52.
8. Dong Y., Mo X., Hu Y., et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China // *Pediatrics*. – 2020. – V.145(6). – P. e20200702.
9. Malik S., Surv S., Uejd P., Kondekar S., Savant V., Shejh M., Kuppusami P., Bharmal R., Mahale S.D., Modi D.N., Gadzhbhe R.K. Clinical Characteristics, Management, and Short-Term Outcome of Neonates Born to Mothers with COVID-19 in a Tertiary Care Hospital in India // *J Trop Pediatr*. – 2021. – V.67(3):fmab054. doi: 10.1093/tropej/fmab054.PMID: 34114628.
10. Liu W., Wang J., Li W., et al. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19 // *Front Med*. – 2020. – V.14 (2). – P.193–198.
11. Yang P., Wang X., Liu P., et al. Clinical characteristics and risk assessment of newborns born to mothers with COVID-19 // *J Clin Virol*. – 2020. – V. 127. – P.104356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104356>

12. Wu Z., Mc Googan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (covid-19) outbreak in china: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // JAMA. - 2020. – V.323(13) . – P.1239-1242.
13. Shekerdemian L.S., Mahmood N.R., Wolfe K.K., et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units // JAMA Pediatrics. - 2020. – V.174(9). – P.868-873.
14. Liu W., Zhang Q., Chen J. et al. Detection of COVID-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China // N Engl J Med. – 2020. – V.382(14). – p.1370-1371.
15. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // Lancet. – 2020. – V.395. – P.514–523.
16. Zhang Y.P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // Chin J Epidemiol.- 2020. – V.41. – P.145–151.
17. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics // J Formos Med Assoc. – 2020. – V.119 (3). – P.670–673. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
18. Dong L., Tian J., He S., et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn // JAMA. - 2020. – V.323(18). – P.1846-1848. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>.
19. Zeng L., Xia S., Yuan W., et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China // JAMA Pediatr. - 2020. – V.174(7). – P.722-725. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>.
20. Chen H., Guo J., Wang C., et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records // Lancet. – 2020. – V.395. – P.809–815.
21. Peng Z., Wang J., Mo Y., et al. Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: a case report // J Infect Public Health. – 2020. – V.13. – P. 818–820.
22. Zhu H. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia // Transl. Pediatr. - 2020. - V. 9 (1). - P. 51– 60.
23. Chamseddine R.S. et al. Pregnancy and neonatal outcomes in SARS-CoV-2 infection: a systematic review // J. Pregnancy. - 2020. - V. 2020. – P.1-7.

Поступил в редакцию 01.06.2022.

Принято к публикации 27.09.2022.

Сведения об авторах

Урстемова Камшат Кабылбековна - Ph.D докторант 3 года обучения, НАО «КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова», Республика Казахстан г. Алматы, ул. Толе би, 94, urstemova_k@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8119-5967>.

Божбанбаева Нишангуль Сейтбековна – профессор, заведующая кафедры неонатологии, д.м.н., НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Республика Казахстан г. Алматы, ул. Толе би, 94, nishan71.1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7487-2472>.

Боранбаева Риза Зулкарнаевна – д.м.н. Председатель Правления АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Альфараби 146, riza_brz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7154-6436>

Бишманова Айнур Жусупова– педиатр, Городская поликлиника № 17, г. Алматы, Республика Казахстан, ул.Басенова, 2, ainurbishmanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2634-0738>.

Сейидова Гулнур Сисенбаевна – резидент кафедры неонатологии 2 курс, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан г. Алматы, ул. Толе би, 94, gulnara_08_92@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9795-9469>.

К.К.УРСТЕМОВА ², Н. С. БОЖБАНБАЕВА ², Р.З. БОРАНБАЕВА ^{1,2},
А.Ж.БИШМАНОВА ³, Г.С. СЕЙИДОВА ²

¹Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы АҚ, Алматы

²Қазақ ұлттық медицина университеті С. Д. Асфендиярова ҒАҚ Алматы қ.

³"Қалалық емхана № 17"ШЖҚ КМК, Алматы қ.

НЕОНАТАЛЬДЫ КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯНЫҢ ҚАЗАҚСТАНДА ТАРАЛУЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ АҒЫМЫНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Түйіндеме. 2020 жылдың наурызынан 2022 жылдың сәуіріне дейін Қазақстан Республикасында SARS-CoV-2 жұқтырған жаңа туған нәрестелердің таралуы ұсынылды. жылдар бойынша SARS-CoV-2-де оң нәтижелері бар жаңа туған нәрестелер санының динамикасы, неонатальды кезеңде гестациялық жасқа байланысты жаңа туған нәрестелердегі коронавирустық инфекцияның ағымының ерекшеліктері көрсетілді және жақын нәтижелер берілді.

Түйінді сөздер: жаңа туылған нәресте, коронавирустық инфекция, COVID-19 пандемиясы, РНҚ вирусы SARS-CoV-2, неонатальды кезең

К.К.URSTEMOVA ², N.S.BOZHBANBAYEVA ², R.Z. BORANBAYEVA ^{1,2},
A.ZHBISHMANOVA ³, G.S.SEYIDOVA ²

¹"Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery JSC" Almaty

²"Kazakh National Medical University named after S.D.Asfendiyarov" Almaty.

³"City polyclinic №17", Almaty

PREVALENCE OF NEONATAL CORONAVIRUS INFECTION IN KAZAKHSTAN AND THE FEATURES OF ITS CLINICAL COURSE

Resume. The prevalence of infected SARS-CoV-2 newborns in the Republic of Kazakhstan from March 2020 to April 2022 is presented. The dynamics of the number of newborns with positive results for SARS-CoV-2 by year, the peculiarities of the course of coronavirus infection in newborns depending on the gestational age in the neonatal period are shown, and the immediate outcomes are given.

Keywords: newborn, coronavirus infection, COVID-19 pandemic, SARS-CoV-2 RNA virus, neonatal period

ОБЗОРЫ

УДК 616.155.194.8: 618.3-06

DOI: 10.53065/kaznmu.2022.71.66.009

Р.А. АРИНГАЗИНА , С.С. САПАРБАЕВ , А. АМАНЖОЛКЫЗЫ ,
Г.К. ГУБАШЕВА , Н.Ж. ЖОЛДАСОВА 

НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет» имени Марата Оспанова, Актобе

РОЛЬ ГЕПСИДИНА В РАЗВИТИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ И АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ (ОБЗОР)

Аннотация:

Анемический синдром относится к числу наиболее часто встречающейся экстрагенитальной патологии у беременных. Изучение патогенеза анемического синдрома у беременных и поиск маркеров, указывающих на основную причину анемии, является важнейшей задачей. Проблема данной патологии при беременности является актуальной из-за ее влияния на течение гестации, повышение риска преждевременных родов и рождение маловесных детей. Наряду с определением традиционных маркеров нарушения эритропоэза и феррокинетики, большое внимание уделяется изучению показателей и клинического значения таких белков, как гепсидин. Гепсидин – универсальный отрицательный регулятор, блокирующий выход железа из различных клеток и тканей в кровоток. Взаимодействие гепсидина и ферропортина обеспечивают адаптационные ответы организма при состояниях, изменяющих нормальный гомеостаз железа, включая анемии. Роль гепсидина при анемиях у беременных, как и роль кишечной микробиоты, которая может иметь значение при хронических воспалительных процессах, изучена недостаточно. Экспрессия гепсидина индуцируется при заражении различными видами бактерий. При анемиях хронических заболеваний существует непосредственная связь между кишечной микробиотой и гепсидином, что может иметь потенциальное диагностическое и клиническое значение.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, беременность, гепсидин, регулятор феррокинетики, биомаркер, микробиота.

Введение. Диагностика анемического синдрома у беременных является важнейшей задачей клиницистов, особенно в акушерской практике. В структуре анемического синдрома у беременных преобладает

железодефицитная анемия, вызванная физиологическими потребностями в железе фетоплацентарного комплекса. В настоящее время врачам клинической практики доступен широкий спектр лабораторных маркеров, характеризующих метаболизм железа, но они, в основном, ограничиваются определением содержания гемоглобина, концентрации железа и морфологии эритроцитов, что не дает возможности дифференцировать железодефицитную анемию от других форм гипохромных анемий. В связи с этим анемии беременных, а также их эффективная диагностика, остаются актуальными вопросами, поскольку в категории беременных женщин велика доля лиц с резистентностью к препаратам железа ввиду наличия у них анемии хронических заболеваний. Изучение патогенеза анемического синдрома у беременных и поиск маркеров, указывающих на основную причину анемии, является важнейшей задачей. С целью усовершенствования дифференциальной диагностики анемического синдрома у беременных в научной практике ведется работа по поиску новых маркеров феррокинетики для оптимизации существующего лабораторного диагностического алгоритма. Одним из таких перспективных для дальнейшего изучения показателей является уровень гепсидина.

Материалы и методы. Был проведен поиск и анализ открытых литературных источников за последние 20 лет.

Цель. Основная цель проведенного исследования – проанализировать распространённость и особенности патогенеза анемий у беременных, а также изучить роль гепсидина в развитии данной патологии.

Анемический синдром относится к числу наиболее часто встречающейся экстрагенитальной патологии у беременных. Анемия – один из важных индикаторов состояния здоровья беременной женщины. Проблема данной патологии при беременности является актуальной из-за ее влияния на течение гестации, повышение риска преждевременных родов и рождение маловесных детей [1-6]. По данным ВОЗ, анемия у беременных в экономически стабильных странах встречается в 22,7%, в развивающихся странах – в 52%, в Российской Федерации – в 43% случаев [7]. Согласно статистическим данным за 2017 г., уровень заболеваемости анемией в Республике Казахстан (РК) составил 31,8% от общей численности беременных, в г. Актобе – 30,8%, из которых половину составляла железодефицитная анемия (ЖДА) – 1716,3 на 100 тыс. населения [8]. Общенациональные исследования в Казахстане (DHS, 2006 г.) установили частоту встречаемости ЖДА в пределах 36,0%. Скрининговое исследование показало, что частота анемии среди женщин в возрасте 18-49 лет в г. Алматы

составляла 23,2%. Беременные женщины Казахстана в 45,7% случаев имеют анемию, а у 22,6% женщин, умерших в дородовой и послеродовой периоды, наблюдалось тяжелое течение железодефицитной анемии. Это наносит Казахстану экономический ущерб, достигающий 5% от ВВП. В соответствии с классификацией ВОЗ, по значимости для общественного здравоохранения ЖДА делится на три категории: умеренная – от 5 до 19,9%, средняя – от 20 до 39,9% и значительная – 40% и выше. По уровню распространенности ЖДА Казахстан относится к категории «умеренно пораженных стран» (ВОЗ/ЮНИСЕФ/УООН) с критическим уровнем (15-40%), требующим специальной разработки и проведения неотложных мер по предупреждению анемии на национальном уровне [9-11].

Доказанными неблагоприятными последствиями анемии для беременной женщины и плода являются антенатальная гибель плода, а также угроза прерывания беременности [12]. Широкая распространённость анемий среди беременных женщин, безусловно, требует поиска первопричин и новых эффективных биологических маркеров для раннего выявления патологии и лучшего понимания ее патогенеза.

Среди всех анемических состояний в период беременности наиболее часто наблюдается железодефицитная анемия. Анемия в период беременности имеет несколько патогенетических форм: анемия в классическом варианте, которая связана с недостатком железа в организме матери, и анемия беременных, связанная с задержкой железа в форме ферритина в клетках ретикуло-эндотелиальной системы и подавлением эритропоэза на фоне воспаления или хронической соматической патологии. Результаты изучения гинекологической заболеваемости за последние годы убедительно свидетельствуют о росте распространенности хронических воспалительных процессов в гениталиях, следовательно, и расстройств менструального цикла у женщин репродуктивного возраста [4,5,13,14], поскольку перенесенные хронические и острые заболевания могут влиять на нейроэндокринные функции организма. Поэтому разработка эффективных методов диагностики и роль маркеров обмена железа в развитии нарушений эритропоэза при беременности и анемии хронических заболеваний является актуальной задачей современной медицинской клиники, в том числе и акушерства [4,14-16].

В настоящее время, наряду с традиционными маркерами нарушения эритропоэза и феррокинетики, большое внимание уделяется таким белкам, как гепсидин, ферропортин, транспортер гемового железа и фактор высокого

железа (HFE), железо-регуляторный белок (IRP) [17,18]. Формируется доказательная база роли данных белков в обмене железа в норме и при патологии [17-23]. Но, несмотря на успехи экспериментальных исследований, раскрывающих функции белков-регуляторов гомеостаза железа, становится очевидным, что не все они подходят для рутинного диагностического процесса, поскольку реализуют свое действие на внутриклеточном уровне (энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов), и сыворотка крови не является подходящим объектом для определения их концентрации. Поэтому особое внимание уделяется гепсидину – неоспоримо признанному связующему звену анемии и иммунного ответа, медиатору развития анемии хронических заболеваний, открытому в 2000 г. Одним из диагностических преимуществ гепсидина является также возможность определения его уровня в сыворотке крови.

В последнее десятилетие произошли значимые научные прорывы в понимании механизмов метаболизма железа в норме и нарушения его регуляции при патологии. В основе понимания этого процесса лежит признание научным сообществом медиатора феррокинетики – гепсидина – как универсального отрицательного регулятора, блокирующего выход железа из различных клеток и тканей (в том числе энтероцитов, макрофагов и плаценты) в кровотоки. Взаимодействие гепсидина и ферропортина обеспечивают адаптационные ответы организма при состояниях, изменяющих нормальный гомеостаз железа, включая анемии [24-26].

Научные исследования, посвященные изучению гепсидина [27-35], рассматривают новые задачи по оценке референсных пределов концентрации гепсидина, пороговых значений его содержания в крови у различных категорий пациентов для принятия клинических решений, а также валидации лабораторных диагностических тестов [36-40]. Исследования, проведенные в Казахстане по изучению анемии у беременных, были направлены на определение распространенности анемии и пути ее коррекции с применением препаратов железа. Однако среди доступных литературных источников не выявлено научных исследований, где бы изучалась роль регулятора феррокинетики – гепсидина в развитии анемии, или роль кишечной микробиоты, которая также имеет значение при хронических воспалительных процессах, ведущих к анемическому синдрому.

В настоящее время понятен сложный симбиоз организма человека и разнообразной экосистемы микроорганизмов, в том числе бактерий, вирусов и грибов. Ученые пытаются охарактеризовать роль этих микроорганизмов, называемых микрофлорой, в здоровье человека, стремясь ответить на

фундаментальные вопросы о присутствии, функционировании и взаимодействии микроорганизмов с клетками хозяина, а также обосновать конкретный механизм этого взаимодействия. Многие анемии, такие как апластическая анемия и анемия хронических заболеваний, связаны с инфекциями и воспалительными процессами, что, как предполагают, может указывать на важную взаимосвязь между эритроцитами и микробиотой. Хотя наше понимание роли микробиоты в нормальном кроветворении и гематологических заболеваниях находится на относительно низком уровне, мы ожидаем, что инструменты, доступные теперь для определения микробиоты, приведут к лучшему пониманию роли микробиоты как биомаркера болезни, диагностического и прогностического фактора. При анемиях хронических заболеваний воспалительные цитокины индуцируют экспрессию гепсидина, влияя на гомеостаз железа. Кроме того, экспрессия гепсидина индуцируется также при заражении различными видами бактерий. Полагают, что при анемиях хронических заболеваний существует непосредственная связь между кишечной микробиотой и гепсидином, что может иметь потенциальное диагностическое и клиническое значение [41, 42].

Выводы. Ввиду широкой распространённости анемического синдрома среди беременных и его доказанного негативного влияния на исход беременности и плод, необходимо усовершенствование алгоритма диагностики данной патологии и дальнейший поиск более информативных маркеров обмена железа в организме. В то же время, гепсидин является основным регуляторным пептидом, который обеспечивает гомеостаз железа в организме, и его значения могут быть легко определены в сыворотке крови. **Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования гепсидина как перспективного маркера при диагностике и дифференциальной диагностике анемий у беременных.

Конфликт интересов.

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Дикке Г.Б. Анемия беременных – проблема общественного здравоохранения // Фарматека. – 2017. – № 12 (345). – С. 8-13.

Dikke G.B. Anemiya beremennykh – problema obshchestvennogo zdravookhraneniya // Farmateka. – 2017. – № 12 (345). – S. 8-13.

2 Виноградова М.А., Федорова Т.А., Рогачевский О.В. Анемия при беременности: алгоритмы диагностики и лечения железодефицита // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8. – С. 138-143.

Vinogradova M.A., Fedorova T.A., Rogachevskiy O.V. Anemiya pri beremennosti: algoritmy diagnostiki i lecheniya zhelezodefitsita // Akusherstvo i ginekologiya. – 2014. – № 8. – S. 138-143.

3 Api O., Breyman C., Çetiner M., Demir C., Ecder T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report // Turk J Obstet Gynecol. – 2015. – № 12 (3). – P. 173-181.

4 Прохоренко Т.С., Зима А.П., Саприна Т.В. и др. К вопросу о дифференциальной диагностике анемического синдрома // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – № 16 (1). – С. 140-151.

Prokhorenko T.S., Zima A.P., Saprina T.V. i dr. K voprosu o differentsial'noy diagnostike anemicheskogo sindroma // Byulleten' sibirskoy meditsiny. – 2017. – № 16 (1). – S. 140-151.

5 Атаджанян А.С. Анемия у беременных: клинко-патогенетические подходы к ведению беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – № 5 (66). – С. 56-63. DOI: 10.17816/JOWD66556-63.

Atadzhanyan A.S. Anemiya u beremennykh: kliniko-patogeneticheskiye podkhody k vedeniyu beremennosti // Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. – 2017. – № 5 (66). – S. 56-63. DOI: 10.17816/JOWD66556-63.

6 Nair M., Choudhury M.K., Choudhury S.S., Kakoty S.D., Sarma U.C., Webster P., Knight M. Association between maternal anaemia and pregnancy outcomes: a cohort study in Assam, India // BMJ Glob Health. – 2016. – № 1 (1). – e000026. DOI: 10.1136/bmjgh-2015-000026.

7 Reducing risks, promoting healthy life: report World Health Organization. – Geneva: WHO, 2002. – P. 1-248.

8 Статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельности организаций здравоохранения в 2017 году» [Электронный ресурс] / Официальный интернет-ресурс Министерства здравоохранения Республики Казахстан. – Режим доступа: <http://dsm.gov.kz/ru->

Statisticheskiy sbornik “Zdorov'ye naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nosti organizatsiy zdravookhraneniya v 2017 godu” [Elektronnyy resurs] / Ofitsial'nyy internet-resurs Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan. – Rezhim dostupa: <http://dsm.gov.kz/ru->

9 WHO, UNICEF, and UNU, Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control, A Guide for Programme Managers. – WHO, UNICEF, UNU: Geneva, Switzerland, 2001. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/index.html.

10 Ракишева А.Г., Беркинбаев С.Ф. и др. Распространенность анемии и железодефицитного состояния по городу Алматы и Алматинской области // Medicine (Almaty). – 2017. – № 5 (179). – С. 62-65.

Rakisheva A.G., Berkinbayev S.F. i dr. Rasprostranennost' anemii i zhelezodefitsitnogo sostoyaniya po gorodu Almaty i Almatinskoy oblasti // Medicine (Almaty). – 2017. – № 5 (179). – S. 62-65

11 Абдикаримова Р.К. Анализ распространенности железодефицитной анемии в Казахстане // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2011. – С. 67-71.

Abdikarimova R.K. Analiz rasprostranennosti zhelezodefitsitnoy anemii v Kazakhstane // Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachey. – 2011. – S. 67-71.

12 Арингазина Р.А., Астраханов А.Р., Исмалова А.К., Отесин М.А. Жүкті әйелдердегі экстрагенитальды патологияның құрылымына анализ (бастапқы нәтижелер) // Сборник международной научной конференции молодых ученых «Наука: вчера, сегодня, завтра». – Актобе, 2019. – С. 776-772.

Aringazina R.A., Astrakhanov A.R., Ismalova A.K., Otesin M.A. Júkti áielderdegi ekstragenitaldy patologianyń qurylymyna analiz (bastapqy nátiyeler) // Materialy Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii molodykh uchenykh «Nauka: vchera, segodnya, zavtra». – Aktobe, 2019. – S. 776-772.

13 Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century // Therap Adv Gastroenterol. – 2011. – № 4 (3). – P. 177-84. DOI: 10.1177/1756283X11398736.12.

14 Сорокина А. Анемия у беременных // Врач. – 2015. – № 5. – С. 65-70.

Sorokina A. Anemiya u beremennykh // Vrach. – 2015. – № 5. – С. 65-70.

15 Стрельникова Е.В., Федрова Т.А., Гурбанова С.Р., Завялова И.В., Борызыкина О.М. Принципы диагностики и терапии железодефицитной анемии во время беременности и в послеродовом периоде // Медицинский совет. – 2018. – №7. – С. 79-83.

Strel'nikova Ye.V., Fedrova T.A., Gurbanova S.R., Zavyalova I.V., Boryzykina O.M. Printsipy diagnostiki i terapii zhelezodefitsitnoy anemii vo vremya beremennosti i v poslerodovom periode // Meditsinskiy sovet. – 2018. – №7. – S. 79-83.

16 Drukker L., Hants Y., Farkash R., Ruchlemer R., Samueloff A., Grisaru-Granovsky S. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes // Transfusion. – 2015. – № 55(12). – P. 2799-2806.

17 Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – № 3 (3). – С. 278–283.

Tsvetayeva N.V., Levina A.A., Mamukova YU.I. Osnovy regulyatsii obmena zheleza // Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika. – 2010. – № 3 (3). – С. 278–283.

18 Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. Основы регуляции обмена железа // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – № 8 (4). – С. 355–361.

Lukina Ye.A., Dezhenkova A.V. Metabolizm zheleza v norme i pri patologii. Osnovy regulyatsii obmena zheleza // Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika. – 2015. – № 8 (4). – S. 355–361.

19 Canavesi E., Alfieri C., Pelusi S., Valenti L. Hcpidin and HFE protein: Iron metabolism as a target for the anemia of chronic kidney disease // World J. Nephrol. – 2012. – № 1 (6). – P. 166–176. DOI: 10.5527/wjn.v1.i6.166.

20 Deschemin J.C., Vaulont S. Role of hepcidin in the setting of hypoferremia during acute inflammation // PLoS One. – 2013. – № 8 (4). – e61050. DOI: 10.1371/journal.pone.0061050.

- 21 Wilkinson N., Pantopoulos K. The IRP/IRE system in vivo: insights from mouse models // *Front Pharmacol.* – 2014. – № 5 (176). – P. 00176. DOI: 10.3389/fphar.2014.00176.
- 22 Fraenkel P.G. Understanding anemia of chronic disease // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2015. – №1. – P. 14-18. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.14. 23.
- 23 Li S., Liu Y., Wang Y., Qi P., Wang D. The role of serum hepcidin and ferroportin1 in placenta on iron transfer from mother to fetus // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2015. – № 36 (4). – P. 307–311. DOI: 10.3760/cma.j.is sn.0253-2727.2015.04.010.
- 24 Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation // *Blood.* – 2003. – № 102 (3). – P. 783–788.
- 25 Martin M.E., Nicolas G., Hetet G., Vaulont S., Grandchamp B., Beaumont C. Transferrin receptor 1 mRNA is down regulated in placenta of hepcidin transgenic embryos // *FEBS Lett.* – 2004. – № 574 (1-3). – P. 187–191.
- 26 Ikuta K. Iron dysregulation and anemias // *Rinsho Ketsueki.* –2015. – № 56 (10). – P. 1903-1913. DOI: 10.11406/rinketsu.56.1903.
- 27 Lemos Ados R., Ismael L.A., Boato C.C. Hepcidin as a biochemical parameter for the assessment of iron deficiency anemia // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2010. – № 56 (5). – P. 596-599.
- 28 Nair M., Choudhury M.K., Choudhury S.S., Kakoty S.D., Sarma U.C., Webster P., Knight M. Association between maternal anaemia and pregnancy outcomes: a cohort study in Assam, India // *BMJ Glob Health.* – 2016. – № 1(1). – e000026.
- 29 Rishi G., Wallace D.F., Subramaniam V.N. Hepcidin: regulation of the master iron regulator // *Bioscience Reports.* –2015. – № 35 (3). – e00192. DOI:10.1042/BSR20150014.
- 30 Блиндарь В.Н., Субрихина Г.Н., Матвеева И.И. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики (ферритин, растворимый рецептор трансферрина, прогепсидин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоетин) // *Медицинский алфавит.* –2015. – № 2 (8). – С. 16–19.
- Blindar' V.N., Subrikhina G.N., Matveyeva I.I. Anemicheskiy sindrom i osnovnyye metabolity ferrokinetiki (ferritin, rastvorimyy retseptor transferrina, progepsidin, gepsidin-25 i endogennyy eritropoyetin) // *Meditsinskiy alfavit.* –2015. – № 2 (8). – S. 16–19.
- 31 Галушко Е.А. Клиническое значение определения гепсидина при анемии у больных ревматоидным артритом // *Клиническая медицина.* –2014. – № 92 (6). – С. 21–27.
- 32 Дроздов В.Н., Лищинская А.А., Парфенов А.И., Носкова К.К., Ручкина И.Н., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В. Клинико-патогенетические варианты анемии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника // *Терапевтический архив.* – 2012. – № 84 (2). – С. 36–41.
- Droz dov V.N., Lishchinskaya A.A., Parfenov A.I., Noskova K.K., Ruchkina I.N., Varvanina G.G., Tkachenko Ye.V. Kliniko-patogeneticheskiye varianty anemii u bol'nykh s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika // *Terapevticheskiy arkhiv.* – 2012. – № 84 (2). – S. 36–41.
- 33 Kaitha S., Bashir M., Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2015. – № 6 (3). P. 62–72. DOI: 10.4291/wjgp.v6.i3.62.
- 34 McCarthy R.C., Kosman D.J. Mechanisms and regulation of iron trafficking across the capillary endothelial cells of the blood-brain barrier // *Frontiers in Molecular Neuroscience.* – 2015. – № 8 (31). DOI: 10.3389/fnmol.2015.00031.
- 35 Maccio A., Madeddu C., Gramignano G., Mulas C., Tanca L., Cherchi M.C., Floris C., Omoto I., Barracca A., Ganz T. The role of inflammation, iron, and nutritional status in

cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study // *Haematologica*. – 2015. – № 100 (1). – P. 124–132. DOI: 10.3324/haematol.2014.112813.

36 Андреевич Н.А., Балеева Л.В. Анемия хронических заболеваний // *Российский медицинский журнал*. – 2014. – № 2. – С. 50–55.

Andreichev N.A., Baleeva L.V. Anemiya khronicheskikh zabolevaniy // *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. – 2014. – № 2. – S. 50–55.

37 Girelli D., Nemeth E., Swinkels D.W. Hcpidin in the diagnosis of iron disorders // *Blood*. – 2016. – № 127 (23). – P. 2809– 2833. DOI: 10.1182/blood-2015-12-639112.

38 Brunacci F., Rocha V.S., De Carli E., Espósito B.P., Ruano R., Colli C. Increased serum iron in preeclamptic women is likely due to low hepcidin levels // *Nutrition Research*. – 2018. – № 53. – P. 32-39. DOI: 10.1016/j.nutres.2018.03.005.

39 Batar B., Bavunoglu I., Hacıoglu Y., Cengiz M., Mutlu T., Yavuzer S., Yavuzer H., Cuhadar Ercelebi D., Erhan D., Unal S., Tunckale A., Guven M. The role of TMPRSS6 gene variants in iron-related hematological parameters in Turkish patients with iron deficiency anemia // *Gene*. – 2018. – № 673. – P. 201-205. DOI: 10.1016/j.gene.2018.06.055.

40 Zaman B., Rasool S., Jasim S., Abdulah D. Hcpidin as a diagnostic biomarker of iron deficiency anemia during pregnancy // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2021. – № 34 (8). – P. 1288-1296. DOI: 10.1080/14767058.2019.1635112.

41 Iida N., Dzutsev A., Stewart C.A. et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment // *Science*. – 2013. – № 342 (6161). – P. 967–970. DOI: 10.1126/science.1240527.

42 Park C.H. Hcpidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver // *J. Biol. Chem*. – 2001. – № 276. – P. 7806-7810.

Поступил в редакцию 16.08.2022.

Принято к публикации 10.10.2022.

Сведения об авторах:

Арингазина Райса Абдижаппаровна (ответственный за корреспонденцию автор) (ORCID # 0000-0003-1186-7796) - кандидат медицинских наук, профессор кафедры Внутренние болезни №1 НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, г. Актобе. e-mail: raisa_aringazina@mail.ru

Сапарбаев Самат Сагатович (ORCID #0000-0002-9570-4240) – PhD, ассоциированный профессор, проректор по стратегическому развитию, науке и международному партнёрству, НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, г. Актобе. e-mail: samat-saparbayev@mail.ru.

Аманжолкызы Айнур (ORCID #0000-0002-1980-9032) - PhD, ассоциированный профессор, доцент кафедры нормальной физиологии, НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, г. Актобе. e-mail: a.ainur.82@mail.ru

Губашева Гульнара Кайсаровна (ORCID #0000-0001-9869-3930) - к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, г. Актобе. e-mail: gulnara.k@mail.ru.

Жолдасова Нургуль Жанабаевна (ORCID #0000-0002-4289-9195) - к. мед. н., руководитель кафедры терапевтической и ортопедической стоматологии НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, г. Актобе. e-mail: n.zholdasova@mail.ru.

Р.А. АРИНГАЗИНА , С.С. САПАРБАЕВ , А. АМАНЖОЛКЫЗЫ ,
Г.К. ГУБАШЕВА , Н.Ж. ЖОЛДАСОВА 

КеАҚ Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті . Ақтобе

ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ ТЕМІРТАПШЫЛЫҚ АНЕМИЯ ЖӘНЕ СОЗЫЛМАЛЫ АУРУЛАРДЫҢ АНЕМИЯСЫНЫҢ ДАМУЫНДАҒЫ ГЕПСИДИННІҢ РӨЛІ (ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ)

Түйіндеме: Анемия синдромы жүкті әйелдерде жиі кездесетін экстрагенитальды патологиялардың бірі болып табылады. Жүкті әйелдердегі анемиялық синдромның патогенезін зерттеу және анемияның негізгі себебін көрсететін маркерлерді іздеу ең маңызды міндет болып табылады. Жүктілік кезіндегі бұл патологияның проблемасы оның жүктілік ағымына әсер етуіне, мерзімінен бұрын босану қаупінің жоғарылауына және салмағы төмен балалардың туылуына байланысты өзекті болып табылады. Қазіргі уақытта эритропоэздің және феррокинетикалық бұзылыстың дәстүрлі маркерлерін анықтаумен қатар гепсидин сияқты белоктардың көрсеткіштері мен клиникалық маңызын зерттеуге көп көңіл бөлінуде. Гепсидин - әртүрлі жасушалар мен тіндерден темірдің қанға түсуін тежейтін жан-жақты теріс реттегіш болып табылады. Гепсидин мен феропортиннің өзара әрекеттесуі қалыпты темір гомеостазын, соның ішінде анемияны өзгертетін жағдайларда организмнің бейімделу реакциясын қамтамасыз етеді. Қазіргі уақытта гепсидиннің жүкті әйелдердегі анемиядағы рөлі, созылмалы қабыну процестерінде маңызды болуы мүмкін ішек микробиотасының рөлі жақсы түсіндірілмейді. Гепсидин экспрессиясы әртүрлі бактерия түрлерін адам жұқтырған кезде пайда болады. Созылмалы аурудың анемияларында ішек микробиотасы мен гепсидин арасында тікелей байланыс орнайды, ол ықтимал диагностикалық және клиникалық салдардың себептері болуы мүмкін.

Түйінді сөздер: темір тапшылық анемия, созылмалы аурулар анемиясы, жүктілік, гепсидин, феррокинетикалық реттегіш, биомаркер, микробиота.

R.A. ARINGAZINA , S.S. SAPARBAYEV , A. AMANZHOLKYZY ,
G.K. GUBASHEVA , N. ZH. ZHOLDASSOVA 

Non-Commercial joint-stock Society West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe

THE ROLE OF HEPCIDIN IN THE DEVELOPMENT OF IRON-DEFICIENCY ANEMIA AND ANEMIA OF CHRONIC DISEASES IN PREGNANT WOMEN (REVIEW)

Abstract. Anemic syndrome is one of the most common extragenital pathologies in pregnant women. Studying of the anemic syndrome pathogenesis in pregnant women and searching for markers indicating the underlying cause of anemia are the most important tasks. The problem of this pathology in pregnancy is topical because of its impact on the course of gestation, increased risk of premature birth and low birth weight babies. Along with the determination of traditional markers of erythropoiesis and ferrokinetics disorders, much attention is paid to the study of the

parameters and clinical significance of proteins such as hepcidin. Hepcidin is a universal negative regulator that blocks the release of iron from various cells and tissues into the bloodstream. The interaction of hepcidin and ferroportin provides adaptive responses to conditions that alter the normal iron homeostasis, including anemia. The role of hepcidin in anemia in pregnant women as well as the role of intestinal microbiota which may be important in chronic inflammatory processes, is poorly understood. Hepcidin expression is induced by infection with various types of bacteria. In anemia of chronic diseases, there is a direct relationship between the intestinal microbiota and hepcidin, which may have potential diagnostic and clinical significance.

Keywords: Iron deficiency anemia, anemia of chronic disease, pregnancy, hepcidin, ferrokinetic regulator, biomarker, microbiota.

УДК 61:575:616.24

DOI: 10.53065/kaznmu.2022.81.35.010

Р.Б. БЕКМАГАМБЕТОВА , Ж.Б. ИСПАЕВА ,
М.О. МУСТАФИНА , А.Б. ЖАКИЕВА , Н.Б. ДЖАНАБАЕВА 

НАО “Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д.Асфендиярова”, Алматы

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР)

Аннотация. Астма является одним из наиболее распространенных респираторных заболеваний, поражающих как детей, так и взрослых во всем мире, с разнообразными фенотипами и лежащими в их основе плохо изученными патогенетическими механизмами. По мере развития технологии секвенирования генома предпринимались попытки объяснить и прогнозировать осложнения и гетерогенность астмы. За последние несколько десятилетий идентифицировано несколько генных маркеров и локусов, связанных с предрасположенностью к астме, атопической астмой и астмой с дебютом в детском возрасте. Целью данной работы является проведение анализа литературных данных об исследовании значимых генных полиморфизмов, участвующих в развитии бронхиальной астмы. Найдено, что астма является распространенным заболеванием дыхательных путей, характеризующимся их воспалением, снижением функции легких и ремоделированием дыхательных путей у некоторых астматиков. Помимо воздействия окружающей среды, значительное влияние на возникновение, тяжесть и лечение астмы оказывают генетические факторы.

Ключевые слова: Бронхиальная астма, ген, генетика, генетический полиморфизм, атопия, генотипы, дыхательные пути.

Введение. Астма является одним из наиболее распространенных респираторных заболеваний во всем мире с повышенной распространенностью в западных, промышленно развитых странах, где ложится тяжелым бременем на экономики этих стран. В Республике Казахстан в настоящее время респираторные заболевания занимают первое место по общей заболеваемости и в абсолютных цифрах составляют 2,5 миллиона человек, включая такие заболевания, как пневмония, бронхит, хронические и неуточненные заболевания, эмфизема и астма. Общее количество больных бронхиальной астмой на 100 000 населения в Республике Казахстан в 2010 году составило

38,0 против 102,4 в 2019 году, что свидетельствует о более чем 3-кратном росте [1].

Астма представляет собой совокупность многофакторных заболеваний со схожими клиническими проявлениями, такими как инфильтрация тучными клетками и эозинофилами, вызывающая гиперреактивность, воспаление и обструкцию дыхательных путей. В патогенезе бронхиальной астмы участвуют различные факторы. Комплексный вклад генетической предрасположенности, воздействия окружающей среды и эпигенетических изменений объясняет поляризацию иммунной системы в сторону Т-хелперных (Th) клеточных ответов типа 2, которые включают продукцию провоспалительных цитокинов, IgE и эозинофильных инфильтратов. Использование антибиотиков, окислительный стресс, воздействие табачного дыма и городской образ жизни являются значимыми причинами обострения астмы [2]. В патогенезе бронхиальной астмы у детей участвуют различные факторы. К ним относятся генетическая предрасположенность, внешние раздражители в пренатальном периоде и в раннем детстве, включающие аллергены (клещ, кошка, собака, трава, пыльца и плесень), материнскую инфекцию и курение во время беременности, табачный дым в окружающей среде, способ родов (например, кесарево сечение), вирусные респираторные заболевания, ожирение, диету, несоблюдение гигиены и воздействие токсических веществ [3].

Материалы и методы исследования. Информационный поиск проведен в базах Medline/PubMed, Web of Science, Scopus. Критерии включения - полнотекстовые статьи, опубликованные на английском и русском языках, глубина поиска - с 2000 года. Критерии исключения - дублирование или повтор информации.

Результаты и обсуждение. Бронхиальная астма представляет собой сложное наследственное хроническое воспалительное заболевание, связанное с гиперреактивностью, воспалением и перемежающейся обратимой обструкцией дыхательных путей.

Генетический вклад в развитие астмы: Все больше данных подтверждают мнение о том, что у детей раннее начало аллергического иммунного ответа может быть пусковым фактором для процесса физиологического ремоделирования легких. Это, в свою очередь, может привести к снижению функции легких, гиперреактивности дыхательных путей (ДП) и персистирующей астме. Кроме того, астма связана с предрасположенностью к развитию некоторых аллергических реакций гиперчувствительности [4]. Атопия определяется как генетическая предрасположенность к развитию реакций гиперчувствительности немедленного типа в отношении общих антигенов окружающей среды.

Дети, сенсibilизированные к аллергенам, с сильным семейным анамнезом астмы, к трем годам имеют значительно более низкую проводимость дыхательных путей (т.е. более низкие мгновенные скорости потока газа в дыхательных путях на единицу разницы давлений между ртом, носом и альвеолами) [5].

Фетальное программирование экспрессии генов в период развития плода имеет решающее значение для формирования нормального легкого. Два крупных полногеномных ассоциативных исследования (GWAS) в Европе [6] и в различных популяциях США [7] дали схожие результаты. Одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) в семи или около семи локусах были связаны с астмой в обоих исследованиях, а SNP в четырех или около четырех из этих локусов имели р-значения на уровне значимости для всего генома или около него в обоих исследованиях со вкладом этнически разных выборок. Вариации в локусе астмы 17q21, который кодирует GSDML [предполагается, что ген GSDML образуется из-за дубликации гена Gasdermin-B (GSDM)] и гены ORMDL3 (регулятор биосинтеза сфинголипидов 3) специфически связаны с дебютом астмы в детском возрасте [8]. Кроме того, обнаружены вариации в генах цитокинов эпителиальных клеток, тимусном стромальном лимфопротее (TSLP), IL-33, IL1RL1 (который кодирует рецептор IL-33) и ST2 (рецептор IL-33 на тучных клетках, Th2), клетках, Treg и макрофаги) [9]. Все эти ассоциации подчеркивают важность происходящих из эпителиальных клеток цитокинов, которые способствуют дифференциации активации клеток Th2 и их рецепторов. Несмотря на успех GWAS в обнаружении общих аллелей риска для многих сложных заболеваний и количественных фенотипов, только небольшая часть наследуемости объясняется этими вариациями, и теперь она очевидна для астмы [10, 11].

Роль иммунологических факторов, особенно цитокинов, в моделировании и контроле воспалительной реакции дыхательных путей имеет важное значение в развитии, прогрессировании и обострении астмы [12]. Интерлейкин (IL)-4 является ключевым компонентом иммунной системы, необходимым для регуляции ответа на аллерген посредством контроля переключения изотипа антител в В-лимфоцитах на классы IgG и IgE [13]. Повышенные уровни IgE в сыворотке свидетельствуют об аллергических реакциях и напоминают высокий уровень сборки мРНК IL-4 [14]. Более того, он действует как фактор роста, облегчая дифференцировку Т-хелперных (Th) 2- и тучных клеток. Эти характеристики IL-4 подчеркивают решающую роль цитокинов в патогенезе астмы. [15, 16]. Кроме того, полиморфизмы гена IL4, такие как промоторная область (C + 33 T) SNP [17] и 3017 G/T SNP в интроне 2 [18], были связаны с уровнями IgE, которые могут быть вовлечены в патогенез астмы.

Ген IL4 расположен на хромосоме 5q31 [19]. Полиморфизм -589С/Т (rs2243250) был распознан выше места инициации транскрипции [20]. Продемонстрировано, что связывание транскрипционного фактора усиливается появлением полиморфного аллеля Т, что может привести к сверхэкспрессии гена IL4 и, таким образом, повысить мощность любого иммунологического ответа, зависящего от IL-4 [21].

Генный фактор окружающей среды, по-видимому, является ключевым в процессе развития и проявления астмы [22]. Воспалительный компонент дыхательных путей при астме частично контролируется генетическим фоном пациентов [23]. Полиморфизм генов цитокинов может влиять на уровни цитокинов в сыворотке, влияя на регуляцию транскрипции. IL-1 является основным противовоспалительным цитокином, который можно увидеть в двух формах IL-1 α и IL-1 β [23, 24]. Эти молекулы структурно родственны и имеют схожий профиль функций, связываясь с одними и теми же рецепторами с разной степенью афинности. Природный ингибитор IL-1 – антагонист рецептора IL-1 – опосредует свое действие путем связывания рецептора IL-1 типа I и блокирования связывания IL-1 с клетками-мишенями.

О связи гена IL-1 с астмой сообщалось более чем в одном исследовании [25]. Гены человека для IL-1 β , IL-1 α , их рецепторов и антагониста рецептора IL-1 сгруппированы на хромосоме 2 (q14–q21) [24, 26, 27]. Ген IL-1RA является частью гена IL-1 и структурно связан с IL-1 β , с которым он конкурирует за занятость рецепторов IL-1 на клеточной поверхности (IL-1RA) [28]. Полипептид IL-1RA связывается с клеточными рецепторами IL-1, пытаясь уменьшить воспалительные реакции [29]. Баланс продукции цитокинов, экспрессии рецепторов и уровней ингибиторов, по-видимому, является основным фактором, определяющим исход воспалительной реакции [30-32]. Конституциональные полиморфизмы в семействе генов IL-1 могут вызывать индивидуальные вариации секреции цитокинов в качественном отношении [31-33].

Также проведены объединенные исследования для оценки связи между полиморфизмом IL-1 β (-511С/Т) и/или IL-1RA и риском развития астмы в разных популяциях [34–48]. Некоторые из этих исследований продемонстрировали значительную связь этих двух полиморфизмов генов с астмой. Однако результаты не согласовывались с другими исследованиями. Исследователи пришли к выводу, что связь между полиморфизмом IL-1 β -511С/Т и предрасположенностью к астме отсутствует, тогда как между астмой и полиморфизмом IL-1RA существовал значительный повышенный риск. Для полиморфизма IL-1 β -511С/Т исследователям не удалось обнаружить связь между риском развития астмы и полиморфизмом. Стало известно, что частота аллелей генов цитокинов неравномерно распределена в человеческой

популяции, а следует различным этническим закономерностям; поэтому были исследованы подгруппы по этническому признаку. Результаты этих исследований показали, что у всех субъектов полиморфизмом IL-1 β -511C/T нет значительного риска развития астмы [34–47]

Фактор некроза опухоли альфа (TNF α) является мощным воспалительным цитокином, кодирующий ген которого находится на коротком плече хромосомы 6 [48]. Ген TNF α может влиять на астму посредством модуляции неспецифического воспаления [49]. Полиморфизм промотора TNF α -308 представляет собой биаллельный полиморфизм G (названный аллелем TNF1) в A (названный аллелем TNF2) [50], а аллель TNF2 связана с повышенными уровнями TNF α в плазме и жидкости бронхоальвеолярного лаважа из дыхательных путей людей, страдающих астмой [51, 52]. Таким образом, центральная роль воспаления дыхательных путей при астме и повышенные уровни TNF α в астматических легких позволяют предположить, что при этом заболевании могут быть важны функциональные варианты гена TNF α .

Данные исследований также показали, что аллель TNF2 является генетическим фактором общей предрасположенности к астме. Известно, что гомозигота TNF2/2 имеет более сильную связь с предрасположенностью к астме, чем гетерозигота TNF 2/1, что указывает реактивность к дозе. Эти результаты предполагают возможную положительную роль аллеля TNF1 по сравнению с аллелем TNF2 при астме, а также синергизм аллелей TNF2-TNF2. Гомозигота TNF2/2 представляет собой значительный фактор риска развития астмы. Эти результаты согласовываются с тем, что TNF α способствует воспалению при астме как *in vitro*, так и *in vivo*, что отражает прямое функциональное влияние гена TNF α посредством его повышения уровней TNF α при астме.

Основываясь на известных или предполагаемых механизмах патофизиологии заболеваний, стратегии генов-кандидатов обеспечивают подход для оценки ассоциаций генов и развития заболеваний. Однако исследования случай-контроль генов-кандидатов подверглись критике из-за отсутствия репликации. В некоторых исследованиях TNF α была обнаружена положительная связь между аллелем TNF2 и астмой, в других — нет. На эти различия могут влиять несколько факторов. Во-первых, если другой вариант в гене TNF α или рядом с ним был причинным вариантом, истинная связь могла быть легко упущена. Различные модели дисбаланса по сцеплению с функциональным вариантом могут привести к различным результатам в разных популяциях. Вполне возможно, что вариант гена TNF α важен в развитии астмы в группе с другими вариантами генов, проявляющими более ограниченную связь [53].

Во-вторых, несколько исследований связи с астмой показали противоречивые результаты в европеоидной и азиатской популяциях. Это говорит о том, что существуют расовые различия в генетическом риске, но текущие данные свидетельствуют о том, что генетические эффекты обычно одинаковы для разных популяций [54]. Небольшой размер выборки, недостатки дизайна исследования, стратификация населения, ошибка генотипирования и другие погрешности могут быть более распространенными причинами наблюдаемых расхождений между исследованиями генетических рисков, чем истинная расовая неоднородность [55]. Специфические воздействия окружающей среды, такие как курение или воздействие аллергенов, являются еще одним смешанным фактором для заболевания с сильным взаимодействием генов и окружающей среды в объяснении несоответствий между наблюдательными исследованиями [56,57].

Также опубликованные исследования показали, что развитие астмы у детей зависит от генетической предрасположенности, и подчеркнули роль гена IL17A, который кодирует интерлейкин 17 (IL-17), гена ORM DL3, который кодирует оросомукоид 1-подобный 3, и ADRB2. ген, кодирующий β 2-адренорецептор (β 2-АР). [58,59].

Множество контролируемых клинических исследований изучали взаимосвязь между вариантами гена ADRB2 и риском развития астмы у детей. Влияние гена ADRB2 на астму у детей остается неясным. Результаты исследования, проведенного на Тайване, показали отсутствие значимой связи между наличием полиморфизма C79G гена ADRB2 и риском развития астмы у детей [43]. Кроме того, исследование, проведенное в Египте у детей с астмой, показало, что наличие полиморфизма C79G связано с повышенной гиперчувствительностью дыхательных путей к эндогенным катехоламинам, что приводит к повышенной чувствительности дыхательных путей к провоспалительным стимулам и вызывает длительное воспаление дыхательных путей [30]. Мета-анализ оценки взаимосвязи между полиморфизмами гена ADRB2 и риском развития астмы в Китае показал, что полиморфизм C79G был фактором повышенной уязвимости к астме у взрослых, но у детей не было обнаружено значимой связи.

Результаты исследований детской астмы показали, что полиморфизм C79G гена ADRB2 может играть защитную роль, особенно в азиатских популяциях. Это исследование выявило необходимость более контролируемых клинических исследований, хорошо спланированных, крупномасштабных, включающих несколько этнических групп и изучающих экологические, а также генетические факторы в роли полиморфизма C79G гена ADRB2, а также других генных полиморфизмов [44].

Полиморфизмы в гене, кодирующем дезинтегрин А и металлопротеазу 33 (ADAM33), тесно связаны с риском развития приступов бронхиальной астмы в различных популяциях. Исследователями были собраны образцы крови у 248 больных астмой — 130 представителей этнической группы хань и 118 представителей монгольской этнической группы, — проживающих в регионе Внутренняя Монголия Китая, и проанализировали единичные ядерные полиморфизмы (SNP) локусов T1, T2 и V4 ген ADAM33 с использованием ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длины рестриционных фрагментов). Кроме того, обследовано 256 здоровых субъектов (контрольные) (134 и 122 из ханьской и монгольской этнических групп, соответственно) на те же SNP. Вариации гена дезинтегрин и металлопротеазы 33 (ADAM33) коррелировали с повышенным риском приступов астмы [45].

Ген ADAM33 имеет 179 локусов однонуклеотидного полиморфизма (SNP), из которых T1, T2 и V4 были в центре внимания исследований. До сих пор не было опубликовано никаких отчетов о связи между T1, SNP T2 и V4 и риском астмы в этнических монгольских группах автономного района Внутренняя Монголия.

Полиморфизмы в гене ADAM33 человека наблюдаются у представителей разных рас, этнических групп и географических регионов. Van Eerdewegh и соавторы были первыми, кто обнаружил значимую корреляцию между 14 SNP гена ADAM33 и распространенностью астмы в европеоидной популяции. Howard и соавт. обнаружили, что по крайней мере один из 8 SNP (включая T1, T2 и V4) в 3'-UTR ADAM33 коррелирует с астмой в голландско-американской, латиноамериканской и афроамериканской популяциях. Хирота и соавт. обнаружил, что четыре локуса (T1, T2, S2 и V-3) ADAM33 коррелируют с астмой у населения Японии. Vergara и соавт. обнаружили, что генотип TT ST + 7 SNP был фактором риска развития астмы в колумбийской популяции, в то время как H4 (GCAGGG) связан с семейной астмой, а локусы V4 и T2 коррелировали с уровнями IgE в крови. Однако, Schedel и соавт. не обнаружили какой-либо связи между локусами T1 или V4 и астмой или гиперреактивностью бронхов у населения Германии. Этот вывод был подтвержден Mopa и авторами и Miyake с соавторами, которые не обнаружили четкой корреляции между локусами T1, T2 или V4 и астмой в популяциях Германии и Японии, соответственно. Qi и соавторы обнаружили значительную корреляцию между детской астмой в северном Китае и локусами T1 и V4 из 6 SNP. В исследовании с участием тайваньских пациентов с астмой и 115 здоровых людей Chang обнаружил значительную разницу в распределении частот генотипов AA, AG и GG, а также аллелей A и G между двумя группами. Однако Xiangyu и соавторы не смогли выявить какой-либо связи между локусами T2 и V4 и приступами астмы у пациентов в провинции Шаньдун. Более того, не обнаружено

корреляции между локусом T1 и приступами астмы у детей в городе Гуанчжоу. Исследования этнических меньшинств Синьцзян-Уйгурского и Гуансинь-Чжуанского округов также показали корреляцию между астмой и полиморфизмом в локусах T1, T2 и V4. В совокупности, хотя SNPS в этих локусах широко распространены в разных регионах и популяциях Китая, их распространение и связь с риском астмы сильно различаются [46, 47, 48, 49, 50].

Хотя монгольские и ханьские группы во Внутренней Монголии проживают в одном и том же регионе, пациенты с астмой в этих двух популяциях различаются с точки зрения восприимчивости и защитных генов. Корреляция между полиморфизмом локусов гена ADAM33 и астмой зависит как от расы, так и от этнической принадлежности, поскольку этот ген сильно полиморфен, и мутации в разных локусах по-разному влияют на функцию и экспрессию гена. Ни одно исследование до сих пор не определило точную генетическую основу астмы или локусы SNP, функционирующих при этом заболевании. Поэтому необходимы дальнейшие популяционные исследования, чтобы подтвердить выводы и устранить ошибки, связанные с различиями в выборке и экспериментальными ошибками [51].

Таким образом, Китай является полиэтничной страной, и показатели распространенности бронхиальной астмы для разных этнических групп и регионов различаются. Полиморфизм локуса T1 гена ADAM33 может оказывать влияние на астматические популяции монгольской и ханьской этнических групп во Внутренней Монголии Китая, а полиморфизм локуса V4 может играть роль только в астматической популяции монгольской этнической группы. Однако полиморфизм локуса T2 гена ADAM33 может быть не связан с популяцией астмы монгольских и ханьских этнических групп Внутренней Монголии [52].

Также известно, что экспрессия и секреция интерлейкинов у больных астмой оказывают регуляторное влияние на дыхательные пути, а также регулируют терапевтический ответ. Интерлейкин-17 эффективен при иммунном и воспалительном ответе, регулируя уровень экспрессии различных медиаторов, таких как цитокины, хемокины и факторы транскрипции [53]. IL-17A и IL-17F обнаруживаются в дыхательных путях больных астмой, и уровень их экспрессии коррелирует с тяжестью заболевания. Эти цитокины индуцируют различные цитокины, хемокины и молекулы адгезии в клетках бронхиального эпителия, эндотелиальных клетках, фибробластах и эозинофилах, что приводит к нейтрофилии дыхательных путей, гиперреактивности дыхательных путей и избыточной секреции слизи. Было обнаружено, что уровни IL-17 в сыворотке значительно выше у пациентов с неконтролируемой астмой по сравнению с пациентами с хорошо

контролируемой астмой и здоровыми контрольными пациентами [54]. IL-17 важен для защиты от внеклеточных бактерий, грибков и вирусов, инфицирующих клетки слизистой оболочки, но его аномалии или избыточная экспрессия способствуют ряду патологических исходов, таких как астма, пневмонит и легочный фиброз [55]. Гены, кодирующие IL-17A и IL-17F, расположены в области р12 хромосомы 6 и очень близко друг к другу. Оба гена состоят из трех экзонов [56-60]. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), наиболее распространенный тип изменчивости последовательности ДНК, могут оказывать различные эффекты на уровне экспрессии генов в зависимости от их расположения в геноме [61]. Было заявлено, что SNP генов IL-17A и IL-17F могут быть потенциальными факторами риска чувствительности к астме [62].

В Турции было проведено исследование полиморфизма IL-17A- 197G > A и IL-17A- 737C > T, и при изучении всех генотипов установлено, что полиморфизмы IL-17A- 197G > A и IL-17A- 737C > T не влияли на риск развития астмы в турецкой популяции. Было показано, что носители аллели С полиморфизма IL-17F 7488 T > C, имеют значительно более высокий риск заболевания астмой. Установлено, что риск развития бронхиальной астмы у лиц с аллелем С в 2,9 раза выше, чем у лиц с аллелем Т (ОШ = 2,9, p = 0,048). Наше исследование, в котором мы изучали взаимосвязь между астмой и полиморфизмом генов IL-17 с помощью техники секвенирования следующего поколения, является первым отчетом в турецкой популяции, показывающим взаимосвязь между астмой и полиморфизмами гена IL-17.

На основании результатов исследования можно сделать вывод о том, что наблюдаемый в турецкой популяции полиморфизм 7488 T > C гена IL-17F может способствовать развитию бронхиальной астмы [63,64].

Выводы: Таким образом, на основании проведенного литературного обзора важно отметить, что помимо воздействия окружающей среды, значительное влияние на возникновение, тяжесть и лечение астмы оказывают генетические факторы. Во многих предыдущих исследованиях оценивались связи между полиморфизмами генов и риском развития астмы, в результате которого исследователи приходили к противоречивым результатам. Было также показано, что полиморфизмы в различных генах влияют на тяжесть астмы и ответ на терапию. Различные полиморфизмы в генах тесно связаны с риском развития приступов бронхиальной астмы и отличаются в разных популяциях, что требует дальнейшего исследования и изучения генных полиморфизмов, участвующих в развитии астмы в казахской популяции.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование

Осуществлялось в рамках научно-технической программы ИРН OR12165486-OT-21 «Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Статистический сборник «Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения» за 2020 год.
Statisticheskij sbornik «Zdorov'e naseleniya RK i deyatel'nost' organizacij zdavoohraneniya» za 2020 god.
2. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *J Allergy Clin Immunol.* -2011 -127(2) – С 355–60.
3. Goodwin RD. Environmental tobacco smoke and the epidemic of asthma in children: the role of cigarette use // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2007 –N 98(5) – С 447–54.
4. Metsälä J, Kilkkinen A, Kaila M, Tapanainen H, Klaukka T, Gissler M, Virtanen SM. Perinatal factors and the risk of asthma in childhood – a population-based register study in Finland // *Am J Epidemiol.* – 2008 - N168(2) –С 170–8.
5. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence // *Am J Respir Crit Care Med.* -2005- N172(10) – С 1253–8.
6. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma // *N Engl J Med.* – 2010- N363(13) - C1211–21.
7. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, Gauderman WJ, Gignoux CR, Graves PE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. // *Nat Genet.* – 2011 - N43(9) - C887–92.
8. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. // *Immunol Rev.* – 2011 - N242(1) – С 10–30.
9. Hussein MH, Daoud GA, Kakita H, Hattori A, Murai H, Yasuda M, et al. The sex differences of cerebrospinal fluid levels of interleukin 8 and antioxidants in asphyxiated newborns. *Shock.* – 2007 - N28(2) - C154–9.
10. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. // *Nature.* – 2009 - N461(7265) - C747–53.
11. Parker CC, Palmer AA. Dark matter: are mice the solution to missing heritability? // *Front Genet.* – 2011 - N2 - C32.
12. Desai D, Brightling C. Cytokine and anti-cytokine therapy in asthma: ready for the clinic? // *Clin Exp Immunol.* – 2009 - N158(1) - C10–19.
13. Poulsen LK, Hummelshoj L. Triggers of IgE class switching and allergy development. // *Ann Med.* – 2007 - N39(6) – С 440–456.

14. Bao K, Reinhardt RL. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. // *Cytokine*. – 2015 - N75(1) – C 25–37.
15. Rengarajan J, Szabo SJ, Glimcher LH. Transcriptional regulation of Th1/Th2 polarization. // *Immunol Today*. – 2000- N21(10) – C 479–483.
16. Weiss DL, Brown MA. Regulation of IL-4 production in mast cells: a paradigm for cell-type-specific gene expression. // *Immunol Rev*. – 2001 - N179(1) – C 35–47.
17. Suzuki I, Hizawa N, Yamaguchi E, Kawakami Y. Association between a C+33T polymorphism in the IL-4 promoter region and total serum IgE levels. // *Clin Exp Allergy*. – 2000 - N30(12) – C 1746–1749.
18. Basehore MJ, Howard TD, Lange LA, Moore WC, Hawkins GA, Marshik PL, Harkins MS, Meyers DA, Bleecker ER. A comprehensive evaluation of IL4 variants in ethnically diverse populations: association of total serum IgE levels and asthma in white subjects. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2004 - N114(1) – C 80–87.
19. Hegab AE, Sakamoto T, Saitoh W, Massoud HH, Massoud HM, Hassanein KM, Sekizawa K. Polymorphisms of IL4, IL13, and ADRB2 genes in COPD. // *Chest*. – 2004 - N126(6) - C1832–1839.
20. Nie W, Zhu Z, Pan X, Xiu Q. The interleukin-4– 589C/T polymorphism and the risk of asthma: a meta-analysis including 7345 cases and 7819 controls. // *Gene*. – 2013 - N520(1) – C 22–29.
21. Rosenwasser L, Borish L. Promoter polymorphisms predisposing to the development of asthma and atopy. // *Clin Exp Allergy*. – 1998 - N28 – C 13–15.
22. McLeish S., Turner S. W. Gene-environment interactions in asthma. // *Archives of Disease in Childhood*. – 2007 – N 92(11) - C1032–1035.
23. Mao X.-Q., Kawai M., Yamashita T., et al. Imbalance production between interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in bronchial asthma. // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2000 – N 276(2) – C 607–612.
24. Chung K. F., Barnes P. J. Cytokines in asthma. *Thorax*. – 1999 - N54(9) – C 825–857.
25. Hakonarson H., Wjst M. Current concepts on the genetics of asthma. // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2001 – N13(3) – C 267–277.
26. Mao X.-Q., Kawai M., Yamashita T., et al. Imbalance production between interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in bronchial asthma. // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2000 – N 276(2) – C 607–612.
27. Dinarello C. A. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. // *International Reviews of Immunology*. – 1998 – N 16(5-6) – C 457–499.
28. Duff G. W. Peptide regulatory factors in non-malignant disease. // *The Lancet*. – 1989 - N1(8652) – C 1432–1435.
29. Dinarello C. A., Wolff S. M. The role of interleukin-1 in disease. // *The New England Journal of Medicine*. – 1992 - N328(2) – C 106–113.
30. Redlitz K. H., Yamshchikov V. F., Cominelli F. Differential contribution of IL-1Ra isoforms to allele-specific IL-1Ra mRNA accumulation. // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. – 2004 – N 24(4) – C 253–260.
31. Sousa A. R., Trigg C. J., Lane S. J., et al. Effect of inhaled glucocorticoids on IL-1 β and IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) expression in asthmatic bronchial epithelium. // *Thorax*. – 1997 - N52(5) – C 407–410.
32. Schmitz N., Kurrer M., Kopf M. The IL-1 receptor 1 is critical for Th2 cell type airway immune responses in a mild but not in a more severe asthma model. // *European*

Journal of Immunology. – 2003 – N 33(4) – C 991–1000.

33. Lim W.-Y., Chen Y., Ali S. M., et al. Polymorphisms in inflammatory pathway genes, host factors and lung cancer risk in Chinese female never-smokers. // *Carcinogenesis*. – 2011 – N 32(4) – C 522–529.

34. Rezaei N., Amirzargar A. A., Shakiba Y., Mahmoudi M., Moradi B., Aghamohammadi A. Proinflammatory cytokine gene single nucleotide polymorphisms in common variable immunodeficiency. // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2009 – N 155(1) – C 21–27.

35. Mahdavian S. A., Rezaei N., Moradi B., Dorkhosh S., Amirzargar A. A., Movahedi M. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms among Iranian patients with asthma. // *Journal of Clinical Immunology*. – 2009 – N 29(1) – C 57–62. doi: 10.1007/s10875-008-9232-1.

36. Zeyrek D., Demir E., Alpman A., Ozkinay F., Gulen F., Tanac R. Association of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in Turkish children with atopic asthma. // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2008 – N 29(5) – C 468–474.

37. Settin A., Zedan M., Farag M., Ezz El Regal M., Osman E. Gene polymorphisms of IL-6-174 G/C and IL-1Ra VNTR in asthmatic children. // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2008 – N 75(10) – C 1019–1023.

38. Ramadas R. A., Sadeghnejad A., Karmaus W., et al. Interleukin-1R antagonist gene and pre-natal smoke exposure are associated with childhood asthma. // *European Respiratory Journal*. – 2007 – N 29(3) – C 502–508.

39. Pattaro C., Heinrich J., Werner M., de Marco R., Wjst M. Association between interleukin-1 receptor antagonist gene and asthma-related traits in a German adult population. // *Allergy*. – 2006 – N 61(2) – C 239–244.

40. Hang L.-W., Hsia T.-C., Chen W.-C., Chen H.-Y., Tsai J. J. P., Tsai F.-J. Interleukin-10 gene -627 allele variants, not interleukin-1 beta gene and receptor antagonist gene polymorphisms, are associated with atopic bronchial asthma. // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2003 – N 17(5) – C 168–173.

41. Pillay V., Gaillard M.-C., Halkas A., Song E., Dewar J. B. Differences in the genotypes and plasma concentrations of the interleukin-1 receptor antagonist in black and white South African asthmatics and control subjects. // *Cytokine*. – 2000 – N 12(6) – C 819–821.

42. Birbian N., Singh J., Jindal S. K. High risk association of IL-1 receptor antagonist (IL-1RN) VNTR polymorphism with asthma in a North Indian population: a Pilot Study. // *Cytokine*. – 2013 – N 62(3) – C 389–394.

43. Karjalainen J., Joki-Erkkilä V.-P., Hulkkonen J., et al. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults. // *Allergy*. – 2003 – N 58(5) – C 393–396.

44. Karjalainen J., Nieminen M. M., Aromaa A., Klaukka T., Hurme M. The IL-1 β genotype carries asthma susceptibility only in men. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2002 – N 109(3) – C 514–516.

45. Chiang C.H., Lin M.W., Chung M.Y. The association between the IL-4, ADR β 2 and ADAM 33 gene polymorphisms and asthma in the Taiwanese population. // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2012 – N 75(12) – C 635–643.

46. Howard T.D., Postma D.S., Jongepier H. Association of a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene with asthma in ethnically diverse populations. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003 – N 112(4) – C 717–722.

47. Vergara C.I., Acevedo N., Jiménez S. A Six-SNP haplotype of ADAM33 is associated with asthma in a population of Cartagena, Colombia. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2009 – N 152(1) – C 32–40.
48. Schedel M., Depner M., Schoen C. The role of polymorphisms in ADAM33, a disintegrin and metalloprotease 33, in childhood asthma and lung function in two German populations. // *Respir. Res.* – 2006 – N 7(1) – C 91.
49. Miyake Y., Tanaka K., Arakawa M. ADAM33 polymorphisms, smoking and asthma in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. // *Int. J. Tubercul. Lung Dis.* – 2012- N16(7) – C 974–979.
50. Hirota T., Hasegawa K., Obara K. Association between ADAM33 polymorphisms and adult asthma in the Japanese population. // *Clin. Exp. Allergy.* – 2006 – N 36(7) – C 884–891.
51. Su N., Lin J., Chen P. Evaluation of asthma control and patient's perception of asthma: findings and analysis of a nationwide questionnaire-based survey in China. // *J. Asthma.* – 2013 – N 50(8) – C 861–870.
52. Wan Y.I., Shrine N.R.G., Artigas M.S. Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma. // *Thorax* - 2012 – N 67 – C 762-768.
53. Babusikova E, Jurecekova J, Jesenak M, et al. Asociación entre polimorfismos genéticos de la interleucina 6 y el asma bronquial en niños. // *Arch Bronconeumol.* – 2017 – N 53(7) – C 381–386.
54. Gurczynski SJ, Moore BB. IL-17 in the lung: the good, the bad, and the ugly. // *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* – 2018 – N 314(1) – C L6–L16.
55. Hizawa N, Kawaguchi M, Huang SK, et al. Role of interleukin-17F in chronic inflammatory and allergic lung disease. // *Clin Exp Allergy.* – 2006 – N 36(9) – C 1109–1114.
56. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. // *Immunity* – 2004 – N 21- C 467–476.
57. Ramsey CD, Lazarus R, Camargo CA, et al. Polymorphisms in the interleukin 17F gene (IL17F) and asthma. // *Genes Immun.* – 2005 – N 6(3) – C 236–241.
58. Ren Z, Li M, Liu R, et al. Interleukin 17A rs3819024 A>G polymorphism is associated with an increased risk of gastric cardia adenocarcinoma in a Chinese population. // *Biomarkers.* – 2014 – N 19(5) – C 411–416.
59. Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. // *J Leukoc Biol.* – 2002 – N 71(1) – C 1–8.
60. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC et al (2005) Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. // *J Immunol* – 2005- N 155(12) –C 5483–5486.
61. Shastry BS. SNP alleles in human disease and evolution. // *J Hum Genet.* – 2002 – N 47(11) – C 0561–0566.
62. Jin Y, Deng Z, Cao C, et al. IL-17 polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis of 11 single nucleotide polymorphisms. // *J Asthma.* – 2015 – N 52(10) – C 981–988.
63. Çelik GE, Soyer Ö, Aydın Ö (Eds.) (2020) Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği & Türk Toraks Derneği. // *Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi.* – 2020 - N – 1 – C 252-263.
64. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, et al. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. // *Eur Respir J.* – 2009 – N 33(4) – C 724–733.

Поступил в редакцию 14.06.2022.
Принят к публикации 27.09.2022.

Сведения об авторах

Бекмагамбетова Райхан Базарбайқызы – PhD докторант кафедры аллергологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», raikhan71293@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-6446-1119>);

Испаева Жанат Бахитовна – Заведующая кафедрой аллергологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», д.м.н., профессор, izhanat@yandex.kz (<https://orcid.org/0000-0003-3640-9863>);

Мустафина Мереке Омирбековна – Руководитель Центра ПМСП и диагностики УК НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», магистр, merekesha-08@mail.ru, (<https://orcid.org/0000-0001-8487-6306>);

Жакиева Айгерим Болатовна – ассистент кафедры аллергологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», aigerim.jb@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0002-8786-9053>);

Джанабаева Назгуль Бакытовна - ассистент кафедры аллергологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», nazdoc85@mail.ru, (<https://orcid.org/0000-0001-8175-9120>).

Р.Б. БЕКМАГАМБЕТОВА , Ж.Б. ИСПАЕВА , М.О. МУСТАФИНА ,
А.Б. ЖАКИЕВА , Н.Б. ДЖАНАБАЕВА 

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық Медицина Университеті» кеақ, Алматы қ.

БРОНХ ДЕМІКПЕСІНІҢ ДАМУЫНА ҚАТЫСАТЫН ГЕНДЕРДІҢ РӨЛІ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

Түйін: Демікпе – әртүрлі фенотиптері бар және оның негізінде патогендік механизмдері толық зерттелмеген, дүние жүзінде балалар мен ересектерге әсер ететін ең кең тараған респираторлық аурулардың бірі. Геномды секвенирлеу технологиясы дамыған сайын астманың күрделілігі мен гетерогенділігін түсіндіру және болжау үшін ғылыми жұмыстар жасалды. Соңғы бірнеше онжылдықта демікпеге бейімділікпен, атопиялық астмамен және балалық шақта дамитын демікпемен байланысты бірнеше гендік маркерлер мен локустар анықталды. Мақаланың мақсаты: Бронх демікпесінің дамуына қатысатын маңызды гендік полиморфизмдерді зерттеу бойынша әдебиет деректерін талдау. **Нәтижелер мен қорытындылар:** Демікпе – тыныс алу жолдарының қабынуымен, өкпе функциясының төмендеуімен және кейбір астматикалық науқастарда тыныс алу жолдарының қайта құрылуымен сипатталатын кең таралған тыныс алу жолдарының ауруы. Демікпенің пайда болуында, ауырлығында және емдеуде қоршаған орта әсерлерінен басқа генетикалық факторлар да маңызды рөл атқарады.

Түйін сөздер: бронх демікпесі, ген, генетика, генетикалық полиморфизм, атопия, генотиптер, тыныс алу жолдары.

R.B. BEKMAGAMBETOVA , ZH.B. ISPAYEVA , M.O. MUSTAFINA , A.B. ZHAKIYEVA , N.B. DZHANABAYEVA 

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty

THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF BRONCHIAL ASTHMA (REVIEW)

Abstract: Asthma is one of the most common respiratory diseases affecting both children and adults worldwide, with diverse phenotypes and poorly understood underlying pathogenic mechanisms. As genome sequencing technology has advanced, scientific efforts have been made to explain and predict the complexity and heterogeneity of asthma. Over the past few decades, several gene markers and loci have been identified associated with asthma susceptibility, atopic asthma, and childhood-onset asthma. **Objective:** To analyze the literature data on the study of significant gene polymorphisms involved in the development of asthma. **Results and Conclusions:** Asthma is a common airway disease characterized by airway inflammation, decreased lung function, and airway remodeling in some asthmatics. In addition to environmental influences, genetic factors play a significant role in the occurrence, severity, and treatment of asthma.

Key words: Asthma, gene, genetics, genetic polymorphism, atopy, genotypes, respiratory tract.

УДК 616.127-007.61

DOI: 10.53065/kaznmu.2022.46.28.011

М.А. ЖАКАЕВ ^{1,3}, Ж.Н. НУРБАЙ ²,
Р.М. ТУЛЕУТАЕВ ², А.Т. КОДАСБАЕВ ^{1,3}

¹Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы

²Научно-Исследовательский Институт Кардиологии и Внутренних болезней, Алматы

³Городской Кардиологический Центр г. Алматы

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ МНОГОГРАННОЙ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР)

Аннотация. Сложнейшая проблема современной кардиохирургии – гипертрофическая кардиомиопатия. На основании анализа крупных, преимущественно англоязычных, исследований по изучению гипертрофической кардиомиопатии, представлены данные по эпидемиологии, рассмотрены достижения генетики и морфологии, освещены современные возможности диагностики и лечения этого заболевания. Разобраны спорные механизмы развития обструкции выходного тракта левого желудочка. Подчеркнуты недостатки диагностических критериев и лечебных подходов, влияющих на прогноз естественного течения заболевания, исходы медикаментозного и инвазивных методов лечения. Озвучены значимые проблемы и вопросы, решение которых позволит пересмотреть существующие абстрактные парадигмы диагностики и лечения для достижения наилучших клинических результатов.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, генетические мутации, фиброз миокарда, SAM-синдром, обструкция выводного тракта левого желудочка, миоэктомия, септальная аблация.

Введение. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), пожалуй, на сегодня остается одной из самых обсуждаемых научных проблем в мировой медицине. Несмотря на значимые достижения активного полувекового изучения этой загадочной патологии сердца, многочисленные современные научные исследования продолжают предпринимать попытки эволюционировать представление о ГКМП с целью определения парадигм диагностики и лечения. Подобная актуальность связана с тем, что на фоне постепенно нарастающей одышки, основным проявлением ГКМП является внезапная сердечная смерть (ВСС) [1]. Гипертрофическая кардиомиопатия, как

причина ВСС у молодых людей, является наиболее часто встречающейся, а у действующих спортсменов занимает первое место среди прочих сердечно-сосудистых патологий, достигая 36% [2,3,4]. Ко всему прочему, риск ВСС у больных ГКМП без факторов риска составляет 5,9% [5].

Гипертрофическая кардиомиопатия – самая распространенная форма первичных кардиомиопатий -является генетическим заболеванием, наследуемым по аутосомно-доминантному типу, и обладает чрезмерно высокой пенетрантностью, характеризуется маленькой полостью левого желудочка и гипертрофией миокарда с дезорганизацией миоцитов[6].

Методы. Систематический анализ 320 статей охватывает англоязычные исследования ГКМП (1978-2022 гг.) различных исследовательских центров США и Европы. Отбирались труды авторов с многолетним опытом в этой области по принципу доказательности исследования. Литературный анализ проводился авторами, имеющими более чем 10- летний опыт работы с ГКМП-пациентами.

Результаты.

Распространенность. Множество эпидемиологических исследований продемонстрировали распространенность ГКМП в различных странах с одинаковой частотой от 0,2% до 0,5% (1:500-1:200). Показатели частоты заболевания даже не различались по континентам. То есть, распространенность данной патологии не имеет расовых и географических различий. Тем не менее, существует предположение, что выявляемость ГКМП недостаточна в виду длительного бессимптомного течения заболевания и отсутствия объективных причин для обращения за медицинской помощью. Более того, согласно исследованиям, проводимых в различных странах, распространенность ГКМП может достигать 0,6% (1:167) при более широком применении магнитно-резонансной томографии и генетического тестирования для родственников первой линии родства [7].

В Казахстане не было исследований по распространенности ГКМП, поэтому точное количество больных среди населения нашей страны неизвестно. Впрочем, если учесть тот факт, что мировые исследования показали одинаковую частоту распространенности ГКМП в различных странах и континентах [7], то можно предположить, что число пациентов с различной степенью ГКМП может находиться в пределах 95847 человек при пересчете на население Казахстана (данные переписи 2021 г.). Несмотря на мировую актуальность детального изучения этиологии и патогенеза ГКМП, причин его терапевтических и диагностических проблем, результатов хирургического и новых инвазивных методов лечения [1,8] в Казахстане отсутствует специализированный центр по изучению данного заболевания. В нашей стране функционирует 22 кардиохирургических центра, выполняющих весь спектр

кардиохирургических операций, включая пересадку сердца, и лишь единичные центры проводят редкие попытки оказания медицинской помощи больным ГКМП в рамках рутинного подхода. Однако, с 2015 года в г. Алматы (Казахстан) группой кардиохирургов, обученных в хирургическом центре гипертрофической кардиомиопатии и клапанной патологии сердца г. Монца (Италия), ведется программа миоэктомии с генетическими и морфологическими исследованиями.

Генетика. Известно, что ГКМП это семейная форма заболевания, наследуемая по аутосомно-доминантному типу и обладающая высокой пенетрантностью [6,9]. Семейный характер ГКМП был определен исследователем Evans еще в 1949 году. Однако, научное подтверждение генетической обусловленности ГКМП получено лишь в 1995 году [10]. Известно от 1400 до 2000 мутаций в более 19 генах аутосомных хромосом, которые несут ответственность за формирование сердечного саркомера [11,12,13]. В большинстве случаев их уровень достигает 85%, эти мутации связаны с генами тяжелых цепей β -миозина (MYH7) 14-й хромосомы, α -тропомиозина (TPM1) 15-й хромосомы, протеин-C связанного миозина (MYBPC3) 11-й хромосомы и сердечного тропонина-T (TNNT3, TNNT2) в 1-й хромосоме [11,14]. Существуют данные, что от 5 до 7% случаев заболевание развивается на фоне комбинации 2-х и более мутаций в генах, кодирующих белки-саркомеры. В таких случаях ГКМП характеризуется более ранним клиническим проявлением и более высоким риском развития синдрома ВСС [15].

В литературе имеются единичные данные о попытках корреляции генотипа с фенотипом на небольших группах ГКМП-пациентов. Однако эти результаты подлежат проверке воспроизводимости. Следовательно, можно считать, что на сегодня нет четких данных по корреляции генотипа с фенотипическим проявлением ГКМП. Исследования в этом направлении дадут возможность предсказать клиническое течение заболевания и определить тактику лечения ГКМП.

Морфология. Главным морфологическим субстратом ГКМП является утолщение стенки левого желудочка в отсутствие причин связанных с врожденными или приобретенными пороками сердца, артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и другими заболеваниями, которые способствуют развитию гипертрофии миокарда [13,16]. В исследованиях, изменивших представление о данном заболевании и положивших начало к современному подходу в лечении, гистологическая картина ГКМП описывается, как дезорганизация миокардиальных волокон с гипертрофией кардиомиоцитов, имеющих разнообразной формы ядра - полиморфизм. Как правило, эти ядра деформированы и окружены

перинуклеарным венцом со скоплением в этих областях гликогена. Микроскопическое исследование также отмечает дезорганизацию кардиомиоцитов, кучность митохондрий и рубцевание ядерных мембран [17,18]. Ко всему прочему, изменения затрагивают и стенки интрамуральных артериол, представленных в виде гипертрофии меди и гиперплазии интимы, что приводит к сужению просвета сосудов и, очевидно, уменьшению общей коронарной емкости, вызывая морфологические изменения дистрофического характера [19].

Современные гистологические и электронно-микроскопические исследования, изучавшие биоптаты миокарда при различных заболеваниях сердца, таких как врожденные и приобретенные пороки, АГ и ИБС, описывают идентичную морфологию, и эти работы не дают однозначных ответов в попытке произвести дифференциацию от ГКМП [20]. Из чего следует, что указанные в литературе морфологические изменения при ГКМП, нельзя считать специфичными. Более того, отсутствует информация о корреляции морфологических изменений с наиболее распространенными видами генетических мутаций. Таким образом, выявление структурных изменений, характерных только ГКМП и ее различным формам, а также определение их взаимосвязи с генотипом позволит выбрать оптимальную тактику лечения пациентов с ГКМП, определить прогноз и стратифицировать риски естественного течения заболевания.

Патологическая физиология обструкции. Для эффективного лечения ГКМП необходимо полное понимание механизма развития этого заболевания. Однако в литературе нет выработанной единой концепции, объясняющей причину развития ГКМП, механизм возникновения обструкции выводного тракта левого желудочка и роль митрального клапана в патогенезе последней. Более того, в некоторых аспектах они все еще остаются спорными.

В качестве предположения развития ГКМП в литературных источниках присутствует высказывание о патологическом взаимодействии катехоламинов с адренергическими рецепторами миокарда, заложенное в эмбриональном периоде. Факт частой манифестации ГКМП в зрелом возрасте играет не в пользу этой концепции. Однако, несмотря на это, судя по всему, обнаружение патологической реакции миокарда на адреномиметики создало предпосылки к развитию лечения ГКМП и попыткам устранения обструкции выносящего тракта левого желудочка медикаментозно. В литературе также обсуждаются роли гормонов в развитии ГКМП, но необходимо отметить, что данный факт не подтвердился.

Формирование в миокарде фиброзной ткани, в первую очередь, еще до появления других явных признаков заболевания, приводит к контрактуре левого желудочка, при которой нарушается его диастолическое заполнение

[1,21]. В литературе нет данных по градации степени фиброзирования миокарда различных сегментов стенок левого желудочка, лишь фенотипические варианты взаимоотношений гипертрофированных зон, которых около 70, описанных В. Марон в 1985 году, и фенотипическая классификация ГКМП от 2015 года [22]. Резонным является вопрос о необходимости создания подобной классификации по степени фиброза различных зон левого желудочка у больных ГКМП, что позволит определить прогноз естественного течения заболевания и оптимальную тактику лечения. Тем не менее, периодически публикуются результаты исследований по определению прогрессирования фиброза миокарда при ГКМП с помощью магнитно-резонансной томографии, основанной на отсроченном накоплении гадолиния, а также связи степени этого накопления с риском ВСС [23,24]. Более того, в недавнем исследовании был составлен плазменный протеомный профиль 12 больных с обструктивной формой ГКМП (ОГКМП), в результате чего определено 19 белков, ассоциированных с фиброзом, и изменение их уровня в до- и послеоперационном периодах миоэктомии [25]. Однако, существует более ранняя работа, где были обнаружены изменения уровня тех же белков в до- и послеоперационном периодах больных аортальным стенозом [26]. Поэтому говорить о фиброз-специфичности ГКМП этих белков не представляется возможным, тем более, если учесть незначительность когорты в исследованиях, отсутствие контрольных когорт для проверки данных, генетических данных пациентов с ОГКМП, и, пожалуй, самое главное, отсутствие работ по сравнению протеомных профилей пациентов с ОГКМП и с аортальным стенозом. Как бы там ни было, если понять процессы формирования фиброза в миокарде, то можно гарантировать новые подходы в диагностике, лечении и прогнозировании естественного течения заболевания [27].

Прогрессирование ГКМП ведет к дальнейшему увеличению внеклеточного фиброза в сердечной мышце, который прямо пропорционально влияет на степень ригидности миокарда, и обратно – на ее релаксацию. Всем известно, что толщина стенок левого желудочка зависит от фазы сердечного цикла, т.е. в момент максимальной релаксации миокарда стенки левого желудочка будут иметь минимальную толщину. С учетом вышеизложенного следует предположить, что зона гипертрофированной межжелудочковой перегородки, вызывающей обструкцию выносящего тракта левого желудочка, не что иное, как зона миокарда с нарушенной релаксацией. Данное предположение объясняет механизм увеличения градиента в левом желудочке при физической нагрузке, когда за счет роста уровня катехоламинов в крови не происходит релаксации гипертрофированного участка межжелудочковой перегородки с формированием ее ригидности, вследствие чего возникает концентрическое утолщение межжелудочковой перегородки с укорочением ее

длины. В результате этого меняется ориентация папиллярных мышц, возможно и ригидных, а также створок митрального клапана. Вовлечение в данный процесс папиллярных мышц, особенно аномально сформированных, или их изолированное поражение в случаях отсутствия гипертрофии межжелудочковой перегородки могут быть непосредственными причинами передне-систолического движения митральной створки – SAM-синдром (systolic anterior motion). Учитывая, что механизм формирования SAM-синдрома окончательно не установлен [28], изложенный выше процесс меняет роль митрального клапана в патогенезе обструкции выводного тракта левого желудочка и объясняет несостоятельность теории эффекта Вентури в случаях остаточного SAM-синдрома после септальной редукции миокарда, или если SAM-синдром развивается у больных ГКМП без гипертрофии межжелудочковой перегородки [29,30]. Так или иначе, установление причин возникновения обструкции выводного тракта левого желудочка и SAM-синдрома позволит выверить оптимальную тактику инвазивного лечения ГКМП с целью улучшения результатов, а именно снижение летальности, осложнений и повышение эффективности операций.

Диагноз. Главным критерием диагноза ГКМП у взрослых является утолщение > 15 мм одного и более сегментов стенки ЛЖ, определяемое эхокардиографией (ЭхоКГ), магнитно-резонансной томографией (МРТ) или компьютерной томографией (КТ) [31]. Критерием же обструктивной формы ГКМП, согласно европейским коллегам [31,32], считается градиент давления в выносящем тракте левого желудочка > 30 мм рт. ст. независимо от провокации. Уровень пикового градиента > 50 мм рт. ст. является показанием для инвазивной редукции миокарда. Однако американские исследователи считают критерием ОГКМП градиент давления > 50 мм рт. ст. независимо от индуцирования. Обязательным условием индукции является нагрузочная проба, а не проба Вальсальвы, которая доказательно не является чувствительной и достаточной для провокации [31,33]. Критерии установления диагноза ОГКМП европейских и американских исследователей на первый взгляд могут показаться отличными друг от друга, хотя, по сути, являются абсолютно одинаковыми – более высокий порог критерия градиента давления в выносящем тракте левого желудочка у последних компенсируется более тяжелой физической нагрузкой.

Методом исследования, выполняющим основную роль в диагностике заболеваний сердца, является ЭхоКГ, обладающая возможностью выявлять гипертрофию межжелудочковой перегородки, обструкцию выводного тракта левого желудочка, диастолическую дисфункцию и сопутствующую клапанную патологию. Все же этот метод имеет плохую визуализацию передне-боковых и базальных сегментов левого желудочка.

На сегодня более информативное значение в диагностике ГКМП приобретают рентген-визуализирующие методы, одним из самых оптимальных из которых является МРТ. Данное исследование необходимо проводить с контрастным усилением сердца, и является обязательным для уточнения, детализации и расширения данных ЭхоКГ у пациентов с установленным диагнозом [34]. При наличии противопоказаний к проведению МРТ альтернативой может послужить мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Однако, результаты МРТ и МСКТ исследований не будут абсолютно информативными, так как 2/3больных ГКМП имеют латентную обструкцию выходного тракта левого желудочка и SAM-феномен.

Утолщение межжелудочковой перегородки при ГКМП с сопутствующим стенозом аортального клапана может быть воспринято как результат компенсаторного механизма аортального порока и быть причиной ошибочного диагноза и неверной тактики хирургического лечения [35]. Не являются исключением случаи гипертрофии вследствие различных системных, негенетических и других генетических заболеваний. Равным образом существует категория больных ГКМП с сопутствующей артериальной гипертонией (АГ), частота которой достигает 90% [36,37]. Следовательно, в настоящее время необходима модификация критериев для больных ГКМП с сопутствующим аортальным стенозом и АГ. Более того, в литературе нет данных по критериям обструкции выносящего тракта левого желудочка при средне желудочковой ГКМП, как в изолированной форме, так и в сочетании с субъаортальной.

Лечение. Главной целью лечения ГКМП является уменьшение клинических симптомов заболевания, замедление прогрессирования сердечной недостаточности, предупреждение ВСС и инсульта в результате тромбоза эмболии. В различных условиях терапия данной патологии осуществима как медикаментозным, так и инвазивными методами. Имеют большое значение общие мероприятия, в которые входят ограничение тяжелых физических и эмоциональных нагрузок, исключение алкоголя и курения.

Фармакотерапия при ГКМП направлена на улучшение симптоматики и предупреждение осложнений, связанных с нарушениями ритма [38,39]. Однако, в литературе отсутствуют доказательства благоприятного воздействия β -адреноблокаторов и блокаторов «медленных» кальциевых каналов у бессимптомных ГКМП- пациентов [40]. Важным является тот факт, что препараты данных групп не оказывают влияния на фиброз миокарда, который лежит в основе диастолической дисфункции при ГКМП. Тем не менее, консервативная терапия остается первичным и, в некоторых случаях, основным методом лечения симптомных больных ОГКМП, даже при отсутствии эффекта. Исходя из вышеизложенного требуется пересмотр стратегии лечения [41].

Альтернативным методом лечения больных ОГКМП, отказавшихся от миоэктомии или имеющих высокий риск хирургических осложнений, является катетерная септальная редукционная терапия. Самым перспективным в этой категории лечения считается транскоронарная алкогольная септальная абляция (ТАСА). Однако существенным ограничением данной методики является анатомия перегородочной артерии, которая обеспечивает доступ к зоне абляции. В некоторых случаях проведение данной процедуры представляется невозможным, поскольку 15% больных ОГКМП не имеют септальную артерию [42]. Несмотря на популяризацию ТАСА в ведущих мировых кардиологических центрах, ее клиническая эффективность по сравнению с миоэктомией остается под сомнением ввиду неоднозначности результатов и высокой частоты осложнений. Важно отметить, что зачастую возникает необходимость проведения миоэктомии после неудачной ТАСА. В этих случаях вспоминают утверждение Ulrich Sigwart (Женевский университет), что ТАСА разрабатывалась как альтернатива миоэктомии для больных, имеющих высокий хирургический риск и подходящую коронарную анатомию [43]. Известно, что ключевым компонентом обструкции выходного тракта левого желудочка, помимо гипертрофии, является SAM-синдром. Подобный феномен в теории может быть устранен другой малоизученной катетерной методикой – эндокардиальной септальной абляцией (ЭСА). Данный способ основан на положении о том, что радиочастотная или криодеструкция перегородки в области митрально-септального контакта устранит обструкцию выходного тракта левого желудочка. Известно не более 60 случаев использования этого способа, описанного в 8 работах [8]. Данная технология не рассматривается, как кандидат основной стратегии лечения ОГКМП, поскольку применяется у больных после неудачной ТАСА, имеющих высокий риск операционных осложнений миоэктомии. К тому же, в современной литературе отсутствуют сведения об осложнениях и результатах ближайшего и отдаленного периодов ЭСА.

На сегодня «золотым стандартом» лечения ОГКМП является миоэктомия по Morrow с коррекцией митральной дисфункции при участии клапана в патогенезе обструкции выходного тракта левого желудочка. Основными преимуществами септальной миоэктомии над другими методами лечения являются 95% клиническая эффективность быстрого снижения градиента давления в выходном тракте левого желудочка и более низкие показатели летальности и осложнений по сравнению с ТАСА [44]. Однако, выполнение данной операции затруднительно ввиду ограниченного доступа к септальному валу, трудной визуализации и контроля объема резекции миокарда из-за сложной геометрии межжелудочковой перегородки. В связи с этим высока вероятность неадекватной резекции миокарда, которая при малом объеме

приводит к сохранению высокого градиента в выходном тракте левого желудочка, а при чрезмерном удалении миокарда -чревато появлением дефекта межжелудочковой перегородки или полной АВ-блокады. Данные обстоятельства объясняют уровень летальности, достигающий 2%, и частоту осложнений в пределах 5% [45]. Все современные руководства утверждают, что определяющим условием для достижения хороших результатов септальной миоэктомии является то, что процедура должна выполняться опытным специалистом, работающим в мультидисциплинарной команде экспертов в лечении ГКМП [46,47]. Подобное утверждение абстрактно, потому что трудно назвать область хирургии, где не требуется опыт и мультидисциплинарный подход. Скорее всего, в основе его лежит феномен «чем больше делаю, тем больше понимаю», который со временем дает специалисту выработать субъективные ориентиры оптимального объема резекции миокарда. Это объясняет отсутствие в современном информационном поле объективных правил или формул определения оптимального и безопасного объема миоэктомии. Так или иначе, разработка способов определения гемодинамически-эффективного и безопасного объема резекции миокарда, позволит улучшить результаты миоэктомии даже в тех центрах, где эти процедуры проводятся в количестве не более 50 в год.

Выводы. Всесторонний анализ современных литературных данных показал, что благодаря усилиям многочисленных исследователей разных стран по изучению ГКМП к нам пришло некоторое понимание этой патологии в целом. В одном из своих интервью Юджин Браунвальд заявил: «Оглядываясь на свою карьеру, я могу с уверенностью сказать, что работа над гипертрофической кардиомиопатией была самой захватывающей из всего, что я когда-либо делал» [48]. Однако, несмотря на современные научные достижения в области медицины, ГКМП по-прежнему остается сложнейшим заболеванием с множеством нерешенных вопросов, ответы на которые позволят пересмотреть существующие абстрактные парадигмы диагностики и лечения данной патологии сердца для достижения наилучших клинических результатов.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Осуществлялось в рамках Республиканского грантового проекта «Разработка инновационных и высокоэффективных технологий, направленных на снижение риска преждевременной смертности от болезней системы кровообращения».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dorobantu L., Ticulescu R., Greavu M., Dermengiu A., Alexandrescu M., Trofin M. Current management and surgical advances in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Kardiol Pol.* – 2019. - № 77 (9). – С. 829-836. doi: 10.33963/KP.14965.
2. Messroghli D.R., Moon J.C., Ferreira V.M., Grosse-Wortmann L., He T., et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* – 2017. - № 19 (1). – С. 75. doi: 10.1186/s12968-017-0389-8.
3. Shah M. Hypertrophic cardiomyopathy // *Cardiol Young.* – 2017. - № 27 (S1). – С. 25–30. doi: 10.1017/S1047951116002195.
4. Maron B.J. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy // *N Engl J Med.* – 2018. - № 379 (7). – С. 655-668. doi: 10.1056/NEJMra1710575.
5. Marrakchi S., Kammoun I., Bennour E., et al. Risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy // *Herz.* – 2020. - № 45 (1). – С. 50-64. doi:10.1007/s00059-018-4700-8.
6. Nishimura R.A., Seggewiss H., Shaff H.V. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy surgical myectomy and septal ablation // *Circ Res.* – 2017. - № 121 (7). – С. 771–783. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309348.
7. Semsarian C., Ingles J., Maron M.S., Maron B.J. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. - № 65 (12). – С. 1249–1254. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.019.
8. Tolga Aksu, et al. Role of endocardial septal ablation in the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Anatol J of Cardiol.* – 2016. - № 16 (9). – С. 707-712. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7100.
9. Jensen M.K., Havndrup O., Christiansen M. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing // *Circulation.* – 2013. - № 127 (1). – С. 48–54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090514.
10. Bos J.M., Towbin J.A., Ackerman M.J. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. - № 54 (3). – С. 201-211. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.075.
11. Kelly M.A., Caleshu C., Morales A., et al. Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel // *Genet Med.* – 2018. - № 20 (3). – С. 351-359. doi:10.1038/gim.2017.218.
12. Maron B.J., Maron M.S., Maron B.A., Loscalzo J. Moving Beyond the Sarcomere to Explain Heterogeneity in Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. - № 73 (15). – С. 1978-1986. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.061.
13. John S. Douglas Jr. Current state of the roles of alcohol septal ablation and surgical myectomy in the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2020. - № 10 (1). – С. 36-44. doi: 10.21037/cdt.2019.07.02.
14. Zhou N., Qin S., Liu Y., et al. Whole-exome sequencing identifies rare compound heterozygous mutations in the MYBPC3 gene associated with severe familial hypertrophic cardiomyopathy // *Eur J Med Genet.* – 2018. - № 61 (8). – С. 434-441. doi:10.1016/j.ejmg.2018.03.001.
15. Finocchiaro G., Magavern E., Sinagra G., et al. Impact of Demographic Features, Lifestyle, and Comorbidities on the Clinical Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy // *J Am Heart Assoc.* – 2017. - № 6 (12). – С. 1-11. doi:10.1161/JAHA.117.007161.
16. Marian A.J., Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy // *Circ Res.* – 2017. - № 121 (7). – С. 749–770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.

17. Olivotto I., Girolami F., Nistri S., et al. The many faces of hypertrophic cardiomyopathy: from developmental biology to clinical practice // *J Cardiovasc Transl Res.* – 2009. - № 2 (4). – С. 349–367. doi: 10.1007/s12265-009-9137-2.
18. Schnell F., Donal E., Bernard-Brunet A., et al. Strain Analysis during Exercise in Patients with Left Ventricular Hypertrophy: Impact of Etiology // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2013. - № 26 (10). – С. 1163–1169. doi: 10.1016/j.echo.2013.06.002.
19. Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction // *N Engl J Med.* – 2007. - № 356 (8). – С. 830–840. doi: 10.1056/NEJMra061889.
20. Alashi A., Desai R.M., Khullar T., Hodges K., et al. Different Histopathologic Diagnoses in Patients With Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy After Surgical Myectomy // *Circulation.* – 2019. - № 140 (4). – С. 344–346. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040129.
21. Pasipoularides A. LV twisting and untwisting in HCM: ejection begets filling. Diastolic functional aspects of HCM // *Am Heart J.* – 2011. - № 162 (5). – С. 798–810. doi: 10.1016/j.ahj.2011.08.019.
22. Hensley N., Dietrich J., Nyhan D., Mitter N., Yee M.S., Brady M. Hypertrophic cardiomyopathy: a review // *Anesth Analg.* – 2015. - № 120 (3). – С. 554–569. doi: 10.1213/ANE.0000000000000538.
23. Chan R.H., Maron B.J., Olivotto I., Pencina M.J., Assenza G.E., Haas T., Lesser J.R., Gruner C., Crean A.M., Rakowski H., et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.* – 2014. - № 130 (6). – С. 484–495. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094.
24. Habib M., Adler A., Fardfini K., et al. Progression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2021. - № 14 (5). – С. 947–958. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.09.037.
25. Larson A., Libermann T.A., Bowditch H., et al. Plasma proteomic profiling in hypertrophic cardiomyopathy patients before and after surgical myectomy reveals post-procedural reduction in systemic inflammation // *Int J Mol Sci.* – 2021. - № 22 (5). – С. 2474. doi: 10.3390/ijms22052474.
26. Aguado B.A., Schuetze K.B., Grim J.C., Walker C.J., Cox A.C., Ceccato T.L., Tan A.C., Sucharov C.C., Leinwand L.A., Taylor M.R.G., et al. Transcatheter aortic valve replacements alter circulating serum factors to mediate myofibroblast deactivation // *Sci Transl Med.* – 2019. № 11 (509). – С. 1–15. doi: 10.1126/scitranslmed.aav3233.
27. Rowin E.J., Maron M.S. The role of cardiac MRI in the diagnosis and risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy // *Arrhythm Electrophysiol Rev.* – 2016. - № 5 (3). – С. 197–202. doi: 10.15420/aer.2016:13:3
28. Моисеев В.С., Киякбаев Г.К., Лазарев П.В. Кардиомиопатии и миокардиты. - М.: Изд-во ГЭОТАР–Медиа, 2018. – С. 36.
- Moiseev V.S., Kiyakbaev G.K., Lazarev P.V. Kardiomiopatii i miokardity. - М.: Izd-vo GEOTAR–Media, 2018. – С. 36.
29. Delling F.N., Sanborn D.Y., Levine R.A., et al. Frequency and mechanism of persistent systolic anterior motion and mitral regurgitation after septal ablation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Am J Cardiol.* – 2007. - № 100 (11). – С. 1691–1695. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.07.020.
30. Desai M.Y., Bhonsale A., Smedira N.G., et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction // *Circulation.* – 2013. - № 128 (3). – С. 209–16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000849.
31. Authors/Task Force members, Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J.* – 2014. - № 35 (39). – С. 2733–2779. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.

32. Parato V.M., Antoncechi V., Sozzi F., et al. Echocardiographic diagnosis of the different phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy // *Cardiovasc Ultrasound*. – 2016. - № 14 (1). – С. 30. doi:10.1186/s12947-016-0072-5.
33. Lambiase P.D., Barr C., Theuns D.A., et al.; EFFORTLESS Investigators. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry // *Eur Heart J*. – 2014. - № 35 (25). – С. 1657-1665. doi:10.1093/eurheartj/ehu112.
34. Webb J., Fovargue L., Tondel K., et al. The Emerging Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Patients with HFpEF // *Curr Heart Fail Rep*. – 2018. - № 15 (1). – С. 1-9. doi:10.1007/s11897-018-0372-1.
35. Katayama M., Panse P.M., Kendall C.B., et al. Left Ventricular Septal Hypertrophy in Elderly Patients With Aortic Stenosis // *J Ultrasound Med*. – 2018. - № 37 (1). – С. 217-224. doi:10.1002/jum.14320.
36. Olivotto I., Maron B.J., Tomberli B., et al. Obesity and its association to phenotype and clinical course in hypertrophic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. - № 62 (5). – С. 449-457. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.062.
37. Poliakova A.A., Gudkova A.Ya., Krutikov A.N., et al. Hypertrophic cardiomyopathy in the older age group: the effect of cardiometabolic risk factors and RS2290149 and RS10838692 of the madd gene // *Arterial Hypertension*. – 2018. - № 24 (1). – С. 29-40.
38. Zhou Y., He W., Zhou Y., Zhu W.. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // *J Thromb Thrombolysis*. – 2020. - № 50 (2). – С. 311-317. doi:10.1007/s11239-019-02008-3.
39. Rujirachun P., Charoenngam N., Wattanachayakul P., et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) versus vitamin K antagonist (VKA) among patients with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis // *Acta Cardiol*. – 2020. - № 75 (8). – С. 724-731. doi:10.1080/00015385.2019.1668113.
40. Ammirati E., Contri R., Coppini R., et al. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives // *Eur J Heart Fail*. – 2016. - № 18 (9). С. 1106-1118. doi:10.1002/ejhf.541.
41. Kotkar K.D., Said S.M., Dearani J.A., Schaff H.V. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the Mayo Clinic experience // *Ann Cardiothorac Surg*. – 2017. - № 6 (4). – С. 329-336. doi: 10.21037/acs.2017.07.03.
42. Chan W., Williams L., Kotowycz M.A., Woo A., Rakowski H., Schwartz L., et al. Angiographic and echocardiographic correlates of suitable septal perforators for alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Can J Cardiol*. – 2014. - № 30 (8). – С. 912-919. doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.008.
43. Sorajja P., Valeti U., Nishimura R.A., et al. Outcome of Alcohol Septal Ablation for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy // *Circulation*. – 2008. - № 118 (2). – С. 131–139. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738740.
44. Hodges K., Rivas C.G., Aguilera J., et al. Surgical management of left ventricular outflow tract obstruction in a specialized hypertrophic obstructive cardiomyopathy center // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2019. - № 157 (6). – С. 2289–2299. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.148.
45. Nguyen A., Schaff H.V., Nishimura R.A., et al. Does septal thickness influence outcome of myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy? // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2018. - № 53 (3). – С. 582–589. doi: 10.1093/ejcts/ezx398.
46. Afanasyev A.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Kashtanov M.G., et al. Myectomy versus alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. – 2020. - № 31 (2). – С. 158-165. doi:10.1093/icvts/ivaa075.
47. Mestres C.A., Bartel T., Sorgente A., et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: what, when, why, for whom? // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2018. - № 53 (4). – С. 700-707. doi:10.1093/ejcts/zy020.

48. Braunwald E., Maron B.J.. Eugene Braunwald, MD and the early years of hypertrophic cardiomyopathy: a conversation with Dr. Barry J. Maron // Am J Cardiol. – 2012. - № 109 (11). – С. 1539–1547. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.01.376.

Поступил в редакцию: 22.07.2022.

Принято к публикации: 27.09.2022.

Сведения об авторах:

Жакаев Максат Абдиманалович, MSc, Врач-кардиохирург Городского Кардиологического Центра, PhD-докторант, ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии Казахского Национального Медицинского Университета имени С.Д. Асфендиярова, maxatzhakayev@gmail.com, Алматы, Казахстан, ORCID № 0000-0003-2634-4584.

Нурбай Жанар Нурбайқызы, MSc, Врач-кардиохирург, Научно-Исследовательский Институт Кардиологии и Внутренних болезней, zhanar256@gmail.com, Алматы, Казахстан, ORCID № 0000-0002-2020-3353.

Тулеутаев Рустем Мухтарович, к.м.н., Руководитель кардиохирургической службы, Научно-Исследовательский Институт Кардиологии и Внутренних болезней, rustemtuleutayev@gmail.com, Алматы, Казахстан, ORCID № 0000-0002-6003-3010.

Кодасбаев Алмат Турысбекович, к.м.н., Директор Городского кардиологического центра, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии Казахского Национального Медицинского Университета имени С.Д. Асфендиярова, almatkodasbayev@gmail.com, Алматы, Казахстан, ORCID № 0000-0002-0709-3815.

М.А. ЖАКАЕВ ^{1,3}, Ж.Н. НУРБАЙ ², Р.М. ТУЛЕУТАЕВ ²,
А.Т. КОДАСБАЕВ ^{1,3}

ГИПЕРТРОФИЯЛЫҚ КАРДИОМИОПАТИЯ – КӨП ҚЫРЛЫ МӘСЕЛЕНІҢ ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙЫ

Андатпа. Бұл шолу мақала заманауи кардиохирургияның ең күрделі мәселесі – гипертрофиялық кардиомиопатияға арналған. Бұл мақалада жан-жақты ауқымды, негізінен ағылшын тілінде жүргізілген кешенді талдау негізінде гипертрофиялық кардиомиопатияны зерттеу бойынша талдаулар, эпидемиологиялық деректер, генетика және морфологияның жетістіктері, сондай-ақ осы ауруды диагностикалау мен емдеудің заманауи мүмкіндіктері көрсетілген. Сол қарынша шығу жолы тарылуының дамуындағы даулы механизмдер талданады. Аурудың табиғи ағымының болжамына әсер ететін диагностикалық критерийлер мен терапиялық тәсілдердің кемшіліктері, емдеудің медикаментозды және инвазивті әдістерінің нәтижелері атап өтіледі. Ең жақсы клиникалық нәтижелерге қол жеткізу үшін қолданыстағы диагностика мен емдеудің абстрактілі парадигмаларын қайта қарауға мүмкіндік беретін өзекті мәселелер мен сұрақтар айтылады.

Кілттік сөздер: гипертрофиялық кардиомиопатия; генетикалық мутациялар; миокард фиброзы; SAM-синдромы; сол қарыншаның шығу жолдарының тарылуы; миоэктомия; қалқалық абляция.

M.A. ZHAKAYEV ^{1,3}, ZH.N. NURBAJ ², R.M. TULEUTAYEV ²,
A.T. KODASBAYEV ^{1,3}.

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University

²Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Medicine

³City Cardiology Center of Almaty

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY - THE CURRENT STATE OF A MULTIFACETED PROBLEM

Abstract. Hypertrophic cardiomyopathy is a sophisticated problem of modern cardiac surgery. This review based on a comprehensive analysis of large, predominantly English-language, studies of hypertrophic cardiomyopathy. The review also presents epidemiologic data, considers the achievements of genetics and morphology, and highlights modern possibilities for diagnosing and treating the disease. Controversial mechanisms of left ventricular outflow tract obstruction are considered. The shortcomings of diagnostic criteria and therapeutic approaches influencing the prognosis of the natural course of the disease, outcomes of medical and invasive treatment methods are highlighted. Mentioned significant problems and questions solution of which will make it possible to revise the existing abstract paradigms of diagnosis and treatment in order to achieve the best clinical results.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy; genetic mutations; myocardial fibrosis; SAM syndrome; left ventricle outflow tract obstruction (LVOTO); myectomy; septal ablation.

УДК 577.24, 576.53

DOI: 10.53065/kaznmu.2022.16.11.012

Б.А.УМБАЕВ , Ю.И.САФАРОВА (ЯНЦЕН) 

National Laboratory Astana, Назарбаев университет, Астана

СТАРЕНИЕ СОМАТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ОБЗОР)

Аннотация: Соматические стволовые клетки представляют собой редкие гетерогенные популяции недифференцированных клеток, которые обнаруживаются в организме на протяжении большей части постнатальной жизни, и их основная роль заключается в поддержании тканевого гомеостаза. С возрастом соматические стволовые клетки стареют, и стареющие клетки накапливаются, способствуя возникновению возрастных заболеваний. Различные популяции соматических стволовых клеток стареют тканеспецифично, и уровень старения стволовых клеток зависит от ряда внутренних и внешних факторов. Точные механизмы, лежащие в основе старения стволовых клеток, до конца не выяснены. В данном обзоре обсуждаются текущее понимание и последние открытия, касающиеся влияния старения на стволовые клетки, примеры сигнальных путей, участвующих в процессе старения, и влияние внешних факторов на старение.

Ключевые слова: старение, соматические стволовые клетки, дифференциация, пролиферация, тканевой гомеостаз

Введение:

В 1868 году Эрнст Геккель ввел термин стволовые клетки - «Stammzelle» (нем. «стволовые клетки») для обозначения одноклеточного предка всех многоклеточных организмов, а также оплодотворенной яйцеклетки, лежащей в основе всех клеток организма [1]. Позднее идеи Геккеля были пересмотрены, и огромный вклад в развитие современного представления о стволовых клетках внесли пионерские исследования гомеостаза, на основе которых сформировалась актуальная концепция регенерации тканей, чьим базовым элементом являются стволовые клетки[2].

В настоящее время считается, что стволовые клетки являются недифференцированными клетками, способными дифференцироваться в различные типы клеток организма и самообновляться[3]. Согласно классификации стволовых клеток, основанной на источнике происхождения, стволовые клетки подразделяются на несколько принципиально разных типов клеток: эмбриональные стволовые клетки, которые получают из внутренней клеточной массы бластоцисты на ранней стадии развития эмбриона, и

стволовые клетки взрослого организма (тканевые стволовые клетки, соматические стволовые клетки (ССК)), существующие *in vivo* в постнатальном организме [4]. Кроме этих двух классических типов стволовых клеток, ряд авторов рассматривают, как промежуточный тип, фетальные стволовые клетки, которые выделяют из тканей собственно плода и внезародышевых структур (плацента, амниотическая жидкость) [5, 6].

Данный обзор сфокусирован на соматических стволовых клетках, так как именно они играют важную роль в старении организма.

Общее описание соматических стволовых клеток

ССК обнаружены во многих тканях человека и животных, представляют собой недифференцированные клетки (относительно функциональной ткани) способные к пролиферации, самообновлению и дифференцировке в тканеспецифичные предшественники для поддержания тканевого гомеостаза и регенерации тканей после болезни или травмы [7].

Основные типы ССК приведены в таблице 1.

Таблица 1- Типы соматических стволовых клеток

Тип ССК	Тип ткани	Специфические маркеры	Тип дифференциации	Асимметричное деление клеток
Гемопоэтические стволовые клетки[8]	Костный мозг, Периферическая кровь	Sca-1, CD27, CD34, CD38-, Thy1, CD43, CD48, CD117 CD150 (только у мышей)[9] CD49f+[10]	Клетки гемопоэтического ряда	Да. [11, 12]
Мезенхимальные стволовые клетки [13]	Костный мозг, Жировая ткань, Синовиальная жидкость и во многих других тканях	CD73+, CD90+, CD105+, and negative for CD45-, CD34-, CD14-, CD11-, CD79-, CD19- and HLA-DR[14] CD271[15]	Остеоциты, адипоциты, хондроциты, миоциты, Эндотелиальные клетки [16]	Да. [17]
Нервные стволовые клетки[18-22]	Субвентрикулярная зона (SVZ) субзернистая зона (SGZ) подмозолистая зона (SCZ)	глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и нестин SOX2 MAP2 [23] O1[24] MS11	Нейрональные и глиальные линии	Да.[25]

		GFAP SMA p75[19] NOS Intergrin α4[21]	Нейроны Глиальные клетки	
Эпителиальные стволовые клетки [26, 27]	Кишечная крипта (Кишечные стволовые клетки)	Lgr5[34] Ascl2[35] Smoc2[36] Prom1[37] Msi1[38] Olfm4[39] EphB2	Абсорбционный энтероцит, Энтероэндокринные клетки, бокаловидные клетки, клетки Панета	Да. [52]
	Стволовые клетки волоса (Эпидермальные стволовые клетки) [28-30]	p63 Intergrin α6 CD34+ Keratin 15+[41] SOX-9[42] TCF-3[43] LHX2[44] NFATC1[45] Tbx1-[46]	Эпидермальные клетки, Волосяной фолликул, сальная железа	Да.[53, 54]
	Терминальный зачаток молочной железы (стволовые клетки молочной железы) [31, 32]	Lin-CD24+/CD29 ^h [47] Lin-CD24+/CD49 ^h and Sca-1-[48, 49]	Протоковые клетки, альвеолярные клетки, Миоэпителиальные клетки	Да. [32]
	Роговичный лимб (стволовые клетки роговицы) [33]	TP63 CK14[50] N-cadherin and Fzd7[51]	Эпителий роговицы	Да[55]
Эндотелиальные клетки-предшественники (EPCs) [56, 57]	Костный мозг Периферическая кровь	CD133 CD34 VEGF-2[58]	Эндотелиальные клетки Гладкая мышца	Да. [59]
Почечные стволовые клетки/клетки-предшественники (RSPC) [60]	Почка (включая корковое вещество почки, почечное тельце, каналцы нефрона и внутренний мозговой слой почки)	CD133[61] PAX-2[62] CD24[63] Oct4 SIX2 SALL1[60, 64]	Почечные каналцы Подоциты	Да. [65]
Стволовые клетки	Печень	CDCP1 CD90	Гепатоциты Эпителиальные	Да. [68]

печени[66, 67]		CD66-[68] CD29 CD49f[69] CD13[70] CD117 CD133 EpCAM[71] DLK[72] ALB, AFP, CK18, CK19[73] CD34, CD45, CD90 and CD 109[74, 75]	клетки желчных протоков	
Мышечные стволовые клетки (сателлитные) [76-78]	Мышцы	CDD 34 CD45-[79] Pax7[80] α 7-integrin[81] SDC3 and SDC4, M-cadherin, CACCR, CXCR4, CAV1, NCAM1, VCAM1[82, 83]	Миоциты Адиipoциты и остеоциты при индукции Фибробласты Кроветворные клетки	Да.[84]
Сперматогония льные стволовые клетки[85]	Яички	GPR125[86, 87] Oct4[88] Thy1[89]	Сперматоциты	Да. [90]
Зародышевые стволовые клетки яичников[91, 92]	Яичники	SSEA-4 DEAD FRAGILIS STELLA OCT4[92]	ооциты	Нет [92]

Наиболее изученными ССК являются гемопоэтические стволовые клетки, стволовые клетки легких, кожи, кишечника, желудка, скелетных мышц, сердца, яичек, простаты, молочной железы и мезенхимальные стволовые клетки [93, 94]. Первыми из постанальных тканей были выделены и описаны гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) [2, 95]. Успехи в изучении ГСК привели к развитию концепции стволовых клеток, в рамках которой специфичные для ГСК признаки, такие как гомогенный пул клеток, строгая иерархическая структура, малочисленность стволовых клеток, экспрессия специфических маркеров, пребывание в состоянии покоя, асимметричное

деление и однонаправленная дифференцировка были признаны универсальными для всех типов стволовых клеток. Однако, поиск тканеспецифичных стволовых клеток и развитие современных методов, в том числе экспериментальных техник отслеживания клеточных клонов *in vivo*, привели к пересмотру данной концепции, основанной на наличии специфичных для ГСК признаков у всех типов стволовых клеток [96-100]. В результате появилась новая картина, в которой некоторые свойства ГСК были пересмотрены. Согласно современным исследованиям ГСК представляют собой особую разновидность ССК и их ранее предполагаемые свойства не являются общими для других стволовых клеток. Так, если ранее предполагалось, что ГСК являются гомогенной популяцией клеток с гибким поведением, недавние исследования выявили, что ГСК представляют собой гетерогенную популяцию состоящую из нескольких субпопуляций с собственными эпигенетически фиксированными программами дифференциации и самообновления [101]. Многочисленные исследования также показали большое разнообразие в функционировании ССК в солидных органах, особенно в тканях с высоким физиологическим клеточным обновлением, таких как эпидермис, пищевод, кишечная крипта, желудочная железа и яички. Оказалось, что ССК в таких тканях представляют собой достаточно большую гетерогенную клеточную популяцию, которая может умножаться симметричным делением и большинство клеток которых не находятся в состоянии покоя [96-100]. Особенно интересным являются результаты исследований, демонстрирующих, что клетки предшественники и даже некоторые постмитотические клетки сохраняют потенциал возврата в состояние стволовых клеток, так называемое свойство пластичности [102, 103]. Было показано, что в чрезвычайной ситуации дифференцированная клетка холангиоцит способна вновь перейти в состояние стволовой клетки и трансдифференцироваться в гепатоцит [102]. Некоторые авторы рассматривают такие клетки как факультативные стволовые клетки и предполагают, что они играют важную роль при ускоренной пролиферации в органах, состоящих из долгоживущих клеток (> 6 месяцев), и с низкой скоростью обновления клеток (например, простата, печень или легкие) при повреждениях [104, 105].

ССК имеет свое собственное уникальное микроокружение, так называемую нишу, образуемую внеклеточным матриксом или межклеточными контактами с участием молекул адгезии, соседними клетками, которые обеспечивают место физического закрепления, и внешними сигналами, исходящими, например, от кровеносных сосудов, нейронов или иммунных клеток [106]. Регуляция функционирования ССК контролируется сигналами в данной нише в зависимости от потребностей органа или ткани [107, 108].

В рамках концепции тканевого гомеостаза ССК рассматриваются как важнейшие ключевые элементы организма человека и животных, лежащие в основе целостности тканей и органов, и напрямую определяющие регенеративный потенциал [109]. Однако, наши представления о функционировании стволовых клеток взрослого организма в условиях физиологического обновления тканей и стресса все еще являются дискуссионными и требуют дальнейших исследований. Предстоит прояснить многие аспекты биологии ССК..

Старение стволовых клеток: внутренние и внешние факторы

Старение – это сложный процесс, который характеризуется различными нарушениями, связанными со снижением регенеративной и гомеостатической активности тканей [110, 111]. В процессе старения наблюдаются такие процессы, как замедление заживления ран, уменьшение массы и длины скелетных мышц, изменение цвета и количества волос, ухудшение нейрогенеза и нарушение соотношения клеточных элементов крови [112-114]. Учитывая ключевую роль стволовых клеток в поддержании динамического баланса в гомеостазе тканей и органов, легко предположить, что они играют центральную роль в старении организма и патофизиологии различных возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые и цереброваскулярные, злокачественные опухоли, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, повторные инфекции, нарушение заживления ран и др. [115-119].

Также как и обычные соматические клетки соматические стволовые клетки подвергаются воздействию различных стрессоров в течение жизни, что приводит к их старению [111, 120-123], что может являться одной из причин старения организма [124, 125]. Клинические и лабораторные исследования показали, что при старении организма во взрослых стволовых клетках наблюдаются количественные и качественные изменения [118, 126]. Данные изменения проявляются в разной степени в зависимости от типа ткани и органа [115]. Так, например, количество гемопоэтических стволовых клеток [127], стволовых клеток кишечника [128] и стволовых клеток волосяных фолликулов [129, 130] не снижается с возрастом, а в некоторых случаях отмечается даже их увеличение [127]. Тогда как количество сателлитных клеток скелетных мышц, меланоцитарных стволовых клеток [131], нервных стволовых клеток [132], сперматогониальных [133] и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга [134] и жировой ткани [135] уменьшается. Однако несмотря на увеличение числа некоторых стволовых клеток при старении, это сопровождается снижением функций и потенциала дифференциации [136]. Также в ГСК было отмечено нарушение гетерогенности популяции (определенные клоны ГСК начинают превалировать над

остальными клонами)[137], смещение потенциала дифференцировки в миелоидную линию и снижение способности дифференцироваться в лимфоидную линию, что может быть причиной повышенного риска злокачественных гемопоэтических заболеваний и развития сердечно-сосудистых заболеваний [127, 138]. Как и у дифференцированных соматических клеток, у ССК, выделенных из тканей старых организмов, наблюдаются отличительные признаки (hallmarks) старения: нестабильность генома, укорочение теломеров, эпигенетические изменения, потеря протеостаза, дисфункция митохондрий, клеточное старение, нарушение межклеточной коммуникации, нарушение регуляции восприятия питательных веществ [115, 139].

Несмотря на то, что механизмы старения стволовых клеток интенсивно изучаются в течении нескольких десятилетий, многие аспекты развития процессов старения в клетке остаются неясными, и постоянно выявляются новые взаимосвязи [140]. Недавние результаты демонстрируют, что нарушения в стволовых клетках возникают как интегративное следствие нескольких типов повреждений, и некоторые из них возникают автономно в клетке (повреждение ДНК, эпигенетические изменения или повреждения от ROS), а другие вызваны возрастными изменениями в нише стволовых клеток или системной среде [136, 141].

Механизмы старения стволовых клеток включают в себя, но не ограничиваются ими, нарушения клеточной сигнализации, нестабильность генома и теломер, эпигенетические изменения, изменения в протеостазисе, продукцию активных форм кислорода, а также митохондриальную дисфункцию, в первую очередь, из-за мутаций в митохондриальном геноме и, что особенно важно для стволовых клеток, старение ниш стволовых клеток [142]. Следует отметить, что повреждение ДНК, геномная нестабильность, а также митохондриальные мутации, которые могут быть причиной преждевременного старения стволовых клеток [17-19], скорее всего являются необратимыми.

Продукция активных форм кислорода (АФК) может рассматриваться как промежуточный механизм, так как АФК способны индуцировать повреждение ДНК, например, в коже и мезенхимальных стволовых клетках [20, 21]. В то же время они могут играть и более общую роль в передаче сигналов, а также участвовать в повреждении белков [22].

Генетические данные, полученные в результате исследований на различных объектах, таких как *S.cerevisiae*, *C.elegans*, *D.Melanogaster* и мышах, показали, что изменения в определенных специфических сигнальных путях могут ограничить функцию стволовых клеток и вызывают старение. Было показано, что нарушения сигнальных путей развития, таких как путь Wnt [23-

26] или Notch [26-28] были связаны с уменьшением функции стволовых клеток в процессе старения.

Кроме того, передача сигналов Wnt была связана с Klotho, фактором, который участвует в подавлении различных стареющих фенотипов [24]. Активация сигнализации Notch инициирует определенные изменения в хроматин-модифицирующих генных регуляторных комплексах, стабильности стволовых клеток и в прогрессии клеточного цикла [29, 30]. В мышечных клетках-предшественниках активность сигнального пути Notch, как представляется, имеет решающее значение для регенерации [31]. Кроме того, была установлена функциональная роль p21 при активации старения и остановке клеточного цикла [32]. Усиление активности ингибитора цикла p16^{Ink4} также отмечалось в процессе старения органов, включая кожу человека, и было связано со снижением самообновления стволовых клеток [33, 34]. Одновременно с этим было показано, что NF- κ B путь тесно связан с воспалением и старением [35].

Другим сигнальным каскадом, который играет важную роль в контроле продолжительности жизни является инсулиновый сигнальный путь [36, 37]. Существуют доказательства того, что этот путь также влияет на повреждения ДНК [38, 39]. Кроме того, он связан с иммунной системой [40] и контролируют плюрипотентность стволовых клеток [41].

Изменения в протеостазисе и аутофагии также ассоциируются со старением, что в свою очередь, согласуется с основной парадигмой, что накопление нефункциональных белков в клетках приводит к старению. Дефекты протеостазиса играют ключевую роль в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые и нейродегенеративные расстройства [42-44].

В совокупности эти данные показывают, что при старении стволовых клеток задействован целый комплекс молекулярных изменений и, скорее всего, старению стволовых клеток способствует совокупность факторов.

Одной из наиболее обсуждаемых проблем является значение внутренних и внешних факторов в процессе старения стволовых клеток [143] (рисунок 1).

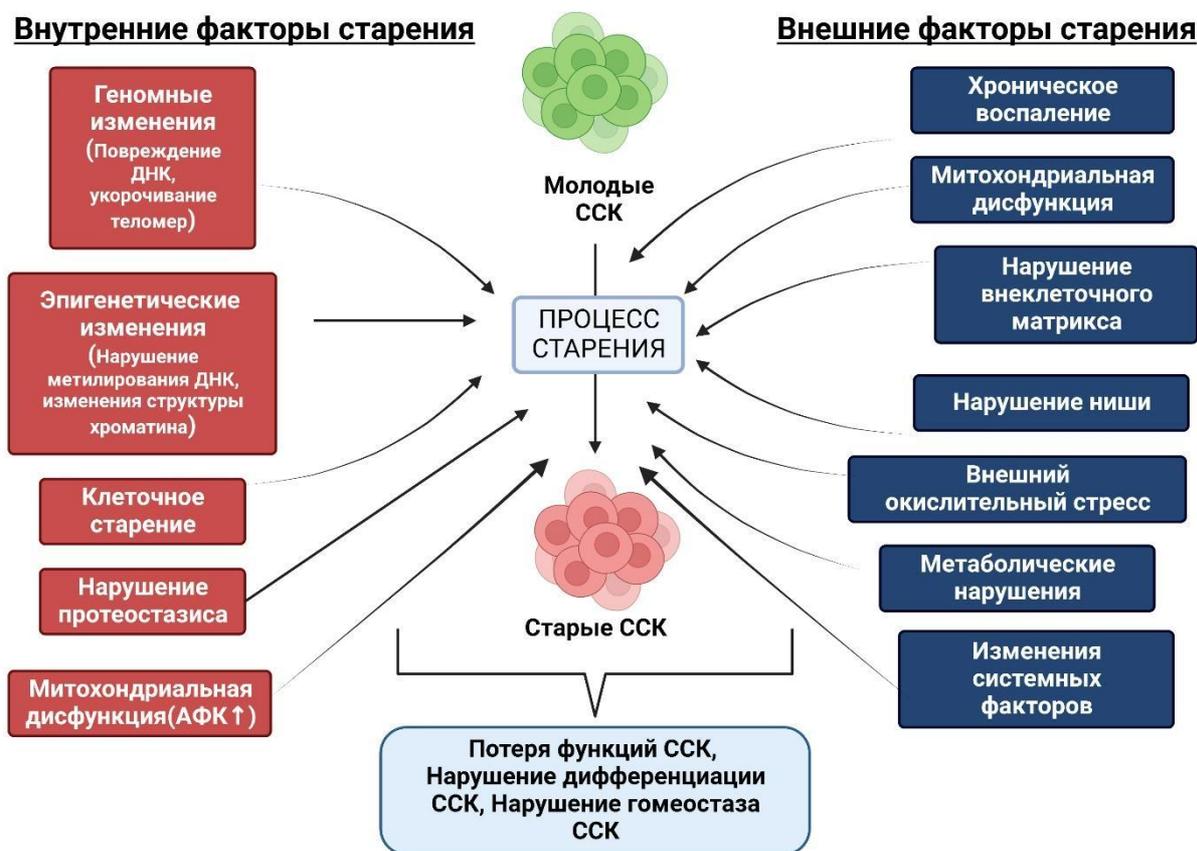


Рисунок 1- Внутренние и внешние факторы старения ССК. Рисунок сделан с помощью BioRender.com.

До недавнего времени преобладало мнение, что старение стволовых клеток находится под контролем внутриклеточных регуляторных механизмов. Однако, в последнее время появляются доказательства того, что внешние факторы играют важную роль в старении стволовых клеток [144]. Так, результатом интенсивных исследований последних лет стало понимание того, как локальные тканевые микросреды и системные факторы регулируют функционирование стволовых клеток. В ряде исследований показано, что общие изменения в активности системных тканевых регуляторов модулируют функционирование стволовых клеток в стареющих организмах [27-29]. Например, в результате создания парабиотических пар (пары животных с объединенной кровеносной системой) между молодыми и старыми мышами происходило омоложение прогениторных клеток [145]. Также было показано, что на *in vivo* хоуминг человеческих МСК у иммунодефицитных мышей негативное воздействие оказывает микросреда стареющих клеток [146].

Последние достижения протеомики и метаболомики свидетельствуют, что ключевую роль в регуляции процессов старения стволовых клеток играют

метаболические сигнальные пути, и питание является важным внешним фактором, влияющим на развитие старения [140]. Многочисленные исследования показывают, что врожденные дефекты метаболических сигнальных путей ускоряют старение, а поддержание долголетия тесно связано с метаболическими процессами [147-149]. Регуляцию старения метаболическими процессами можно рассматривать в рамках концепции гормезиса, когда снижение уровня метаболических нарушений ослабляет эффекты старения за счет активации и усиления клеточных и молекулярных защитных путей, а сверх активация метаболизма приводит к ускорению процессов старения [150].

Интенсивные исследования последних десятилетий демонстрирует важность метаболических процессов в развитии старения стволовых клеток. В процессе старения наблюдаются нарушения метаболизма в стволовых клетках, одной из причин которого является нарушение метаболизма митохондрий из-за снижения их метаболической способности окислять жирные кислоты для производства энергии. Было показано, что у мышей при старении снижается количество и функции стволовых клеток кишечника, и это коррелировало со снижением окисления жирных кислот [151]. Активность митохондриального дыхания также снижалась в сателлитных мышечных стволовых клетках при старении и ассоциировалось со снижением пролиферации [152, 153].

Множество свидетельств подтверждают предполагаемую роль метаболических нарушений в дифференцировке стволовых клеток при старении [154]. Исследование сигнального пути окисления жирных кислот, регулируемого promyelocytic leukemia (PML)–peroxisome proliferator-activated receptor δ (PPAR- δ), показало, что потеря PPAR- δ или ингибирование митохондриального окисления жирных кислот нарушает пролиферацию и дифференциацию ГСК [155]. В сателлитных клетках мышц ингибирование окисления жирных кислот индуцировало преждевременную дифференцировку клеток [156, 157].

Метаболическая регуляция старения стволовых клеток в значительной степени также зависит от питания. Например, интересным является исследование, где было показано, что диета, богатая жирами и содержащая большое количество экзогенных жирных кислот, способствует состоянию покоя Lgr5+ кишечных стволовых клеток (ISC) в кишечнике млекопитающих и подавляют их пролиферацию и дифференцировку [45]. Эти данные демонстрируют, что ускорение или замедление процессов старения можно модулировать с помощью внешних факторов, коим является питание.

Выводы. Исследования демонстрируют, что соматические стволовые клетки играют определенно важную роль в старении организма. Видно, что регуляция старения стволовых клеток зависит от множества механизмов,

включая как внутреннюю микросреду окружающих тканей, так и нарушение метаболических процессов. Универсального механизма старения стволовых клеток не существует, и процессы старения запускаются разными факторами в зависимости от типа тканей. Отчасти это связано с гетерогенностью взрослых стволовых клеток, которая обуславливает разные роли сигнальных путей в регуляции процесса старения различных стволовых клеток.

В какой степени старение стволовых клеток способствует общему процессу старения человека является дискуссионным. Ряд авторов предполагают, что причиной старения организма является нарушение функционирования стволовых клеток (либо истощение, либо неудачная дифференцировка стволовых клеток), что приводит к накоплению поврежденных дифференцированных клеток, не замещающихся стволовыми клетками, так называемая *stem cell hypothesis of aging* [117, 158]. Однако убедительных доказательств данной гипотезы нет, и ряд ученых склоняется к тому, что старение стволовых клеток само по себе является следствием общего старения организма и снижения функции тканей во время старения [111, 159]. Однако при этом, даже если старение стволовых клеток не является причиной старения организма, оно играет фундаментальную роль в прогрессировании старения.

С другой стороны важным аспектом старения стволовых клеток является зависимость процесса старения от внешних факторов, в частности питания. В этом контексте важно понимать, как окружающая тканевая среда влияет на соматические стволовые клетки, и оценить степень обратимости старения стволовых клеток.

В настоящее время растет интерес к терапевтическому потенциалу соматических стволовых клеток для лечения хронических болезней, включая возрастные дегенеративные заболевания [160-162]. Это, в свою очередь, дополнительно подчеркивает важность понимания взаимосвязи между функциями стволовых клеток и свойствами стареющих тканей. Поэтому исследование механизмов старения соматических стволовых клеток является важным шагом на пути к разработке клинических подходов для регуляции возрастного дисбаланса в тканевом гомеостазе [13][142]. Торможение или даже обращение процесса старения может улучшить регенерацию тканей, привести к здоровому старению, и даже способствовать долголетию.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад внаписание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Осуществлялось в рамках грантового проекта Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан № AP08856264 “Роль белка Cdc42 в регуляции старения мезенхимальных стволовых клеток”

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ramalho-Santos M., Willenbring H. On the Origin of the Term “Stem Cell” // *Cell stem cell*. - 2007. -Vol. 1. - P. 35-38.
- 2 Ng A.P., Alexander W.S. Haematopoietic stem cells: past, present and future // *Cell death discovery*. -2017. -Vol. 3. - P. 17002-17002.
- 3 Zakrzewski W., Dobrzyński M., Szymonowicz M., Rybak Z. Stem cells: past, present, and future // *Stem Cell Research & Therapy*. -2019. -Vol. 10, № 1. - P. 68.
- 4 Arrighi N. 1 - Definition and Classification of Stem Cells // *Stem Cells* Arrighi N.: Elsevier, 2018. - P. 1-45.
- 5 Guillot P.V., O'Donoghue K Fau - Kurata H., Kurata H Fau - Fisk N.M., Fisk N.M. Fetal stem cells: betwixt and between //, № 1526-8004 (Print).
- 6 Loukogeorgakis S.P., De Coppi P. Concise Review: Amniotic Fluid Stem Cells: The Known, the Unknown, and Potential Regenerative Medicine Applications // *STEM CELLS*. -2017. -Vol. 35, № 7. - P. 1663-1673.
- 7 Loeffler M., Roeder I. Tissue stem cells: definition, plasticity, heterogeneity, self-organization and models--a conceptual approach // *Cells Tissues Organs*. -2002. -Vol. 171, № 1. - P. 8-26.
- 8 Zhang J., Niu C., Ye L., Huang H., He X., Tong W.G., Ross J., Haug J., Johnson T., Feng J.Q., Harris S., Wiedemann L.M., Mishina Y., Li L. Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size // *Nature*. -2003. -Vol. 425, № 6960. - P. 836-841.
- 9 Tian C., Zhang Y. Purification of hematopoietic stem cells from bone marrow // *Annals of hematology*. -2016. -Vol. 95, № 4. - P. 543-547.
- 10 Notta F., Doulatov S., Laurenti E., Poeppl A., Jurisica I., Dick J.E. Isolation of single human hematopoietic stem cells capable of long-term multilineage engraftment // *Science*. -2011. -Vol. 333, № 6039. - P. 218-221.
- 11 Ho A.D., Wagner W. The beauty of asymmetry: asymmetric divisions and self-renewal in the haematopoietic system // *Current opinion in hematology*. -2007. -Vol. 14, № 4. - P. 330-336.
- 12 Beckmann J., Scheitza S., Wernet P., Fischer J.C., Giebel B. Asymmetric cell division within the human hematopoietic stem and progenitor cell compartment: identification of asymmetrically segregating proteins // *Blood*. -2007. -Vol. 109, № 12. - P. 5494-5501.
- 13 Rebolj K., Veber M., Drobnc M., Malicev E. Hematopoietic stem cell and mesenchymal stem cell population size in bone marrow samples depends on patient's age and harvesting technique // *Cytotechnology*. -2018. -Vol. 70, № 6. - P. 1575-1583.
- 14 Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop D., Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // *Cytotherapy*. -2006. -Vol. 8, № 4. - P. 315-317.
- 15 Buhning H.J., Battula V.L., Trembl S., Schewe B., Kanz L., Vogel W. Novel markers for the prospective isolation of human MSC // *Annals of the New York Academy of Sciences*. -2007. -Vol. 1106. - P. 262-271.
- 16 Oswald J., Boxberger S., Jorgensen B., Feldmann S., Ehninger G., Bornhauser M., Werner C. Mesenchymal stem cells can be differentiated into endothelial cells in vitro // *Stem cells*. -2004. - Vol. 22, № 3. - P. 377-384.

- 17 Donnelly H., Salmeron-Sanchez M., Dalby M.J. Designing stem cell niches for differentiation and self-renewal // *Journal of the Royal Society, Interface*. -2018. -Vol. 15, № 145.
- 18 Kim J.Y., Shaker M.R., Lee J.H., Lee B., Kim H., Sun W. Identification of molecular markers distinguishing adult neural stem cells in the subventricular and subcallosal zones // *Animal cells and systems*. -2017. -Vol. 21, № 3. - P. 152-159.
- 19 Geisbauer C.L., Chapin J.C., Wu B.M., Dunn J.C. Transplantation of enteric cells expressing p75 in the rodent stomach // *The Journal of surgical research*. - 2012. -Vol. 174, № 2. - P. 257-265.
- 20 Hotta R., Stamp L.A., Foong J.P., McConnell S.N., Bergner A.J., Anderson R.B., Enomoto H., Newgreen D.F., Obermayr F., Furness J.B., Young H.M. Transplanted progenitors generate functional enteric neurons in the postnatal colon // *The Journal of clinical investigation*. -2013. - Vol. 123, № 3. - P. 1182-1191.
- 21 Dettmann H.M., Zhang Y., Wronna N., Kraushaar U., Guenther E., Mohr R., Neckel P.H., Mack A., Fuchs J., Just L., Obermayr F. Isolation, expansion and transplantation of postnatal murine progenitor cells of the enteric nervous system // *PLoS ONE*. -2014. -Vol. 9, № 5. - P. e97792.
- 22 Young H.M. Neural stem cell therapy and gastrointestinal biology // *Gastroenterology*. -2005. -Vol. 129, № 6. - P. 2092-2095.
- 23 Oikari L.E., Okolicsanyi R.K., Qin A., Yu C., Griffiths L.R., Haupt L.M. Cell surface heparan sulfate proteoglycans as novel markers of human neural stem cell fate determination // *Stem cell research*. -2016. -Vol. 16, № 1. - P. 92-104.
- 24 Oikari L.E., Okolicsanyi R.K., Griffiths L.R., Haupt L.M. Data defining markers of human neural stem cell lineage potential // *Data in brief*. -2016. -Vol. 7. - P. 206-215.
- 25 Shi Y., Sun G., Zhao C., Stewart R. Neural stem cell self-renewal // *Critical reviews in oncology/hematology*. -2008. -Vol. 65, № 1. - P. 43-53.
- 26 Kim H.S., Lee C., Kim W.H., Maeng Y.H., Jang B.G. Expression profile of intestinal stem cell markers in colitis-associated carcinogenesis // *Scientific reports*. -2017. -Vol. 7, № 1. - P. 6533.
- 27 Baulies A., Angelis N., Li V.S.W. Hallmarks of intestinal stem cells // *Development*. -2020. -Vol. 147, № 15.
- 28 Blanpain C., Horsley V., Fuchs E. Epithelial stem cells: turning over new leaves // *Cell*. -2007. - Vol. 128, № 3. - P. 445-458.
- 29 Nowak J.A., Fuchs E. Isolation and culture of epithelial stem cells // *Methods in molecular biology*. -2009. -Vol. 482. - P. 215-232.
- 30 Kretschmar K., Watt F.M. Markers of epidermal stem cell subpopulations in adult mammalian skin // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. -2014. -Vol. 4, № 10.
- 31 Lee E., Piranlioglu R., Wicha M.S., Korkaya H. Plasticity and Potency of Mammary Stem Cell Subsets During Mammary Gland Development // *International journal of molecular sciences*. - 2019. -Vol. 20, № 9.
- 32 Yang X., Wang H., Jiao B. Mammary gland stem cells and their application in breast cancer // *Oncotarget*. -2017. -Vol. 8, № 6. - P. 10675-10691.
- 33 Nowell C.S., Radtke F. Corneal epithelial stem cells and their niche at a glance // *Journal of cell science*. -2017. -Vol. 130, № 6. - P. 1021-1025.
- 34 Barker N., van Es J.H., Kuipers J., Kujala P., van den Born M., Cozijnsen M., Haegebarth A., Korving J., Begthel H., Peters P.J., Clevers H. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene *Lgr5* // *Nature*. -2007. -Vol. 449, № 7165. - P. 1003-1007.
- 35 van der Flier L.G., van Gijn M.E., Hatzis P., Kujala P., Haegebarth A., Stange D.E., Begthel H., van den Born M., Guryev V., Oving I., van Es J.H., Barker N., Peters P.J., van de Wetering M., Clevers H. Transcription factor achaete scute-like 2 controls intestinal stem cell fate // *Cell*. -2009. - Vol. 136, № 5. - P. 903-912.
- 36 Munoz J., Stange D.E., Schepers A.G., van de Wetering M., Koo B.K., Itzkovitz S., Volckmann R., Kung K.S., Koster J., Radulescu S., Myant K., Versteeg R., Sansom O.J., van Es J.H., Barker N.,

- van Oudenaarden A., Mohammed S., Heck A.J., Clevers H. The Lgr5 intestinal stem cell signature: robust expression of proposed quiescent '+4' cell markers // *The EMBO journal*. -2012. -Vol. 31, № 14. - P. 3079-3091.
- 37 Zhu L., Gibson P., Currie D.S., Tong Y., Richardson R.J., Bayazitov I.T., Poppleton H., Zakharenko S., Ellison D.W., Gilbertson R.J. Prominin 1 marks intestinal stem cells that are susceptible to neoplastic transformation // *Nature*. -2009. -Vol. 457, № 7229. - P. 603-607.
- 38 Potten C.S., Booth C., Tudor G.L., Booth D., Brady G., Hurley P., Ashton G., Clarke R., Sakakibara S., Okano H. Identification of a putative intestinal stem cell and early lineage marker; musashi-1 // *Differentiation; research in biological diversity*. -2003. -Vol. 71, № 1. - P. 28-41.
- 39 van der Flier L.G., Haegbarth A., Stange D.E., van de Wetering M., Clevers H. OLFM4 is a robust marker for stem cells in human intestine and marks a subset of colorectal cancer cells // *Gastroenterology*. -2009. -Vol. 137, № 1. - P. 15-17.
- 40 Merlos-Suarez A., Barriga F.M., Jung P., Iglesias M., Cespedes M.V., Rossell D., Sevillano M., Hernando-Momblona X., da Silva-Diz V., Munoz P., Clevers H., Sancho E., Mangués R., Batlle E. The intestinal stem cell signature identifies colorectal cancer stem cells and predicts disease relapse // *Cell stem cell*. -2011. -Vol. 8, № 5. - P. 511-524.
- 41 Trempus C.S., Morris R.J., Bortner C.D., Cotsarelis G., Faircloth R.S., Reece J.M., Tennant R.W. Enrichment for living murine keratinocytes from the hair follicle bulge with the cell surface marker CD34 // *The Journal of investigative dermatology*. -2003. -Vol. 120, № 4. - P. 501-511.
- 42 Nowak J.A., Polak L., Pasolli H.A., Fuchs E. Hair follicle stem cells are specified and function in early skin morphogenesis // *Cell stem cell*. -2008. -Vol. 3, № 1. - P. 33-43.
- 43 Nguyen H., Rendl M., Fuchs E. Tcf3 governs stem cell features and represses cell fate determination in skin // *Cell*. -2006. -Vol. 127, № 1. - P. 171-183.
- 44 Rhee H., Polak L., Fuchs E. Lhx2 maintains stem cell character in hair follicles // *Science*. -2006. -Vol. 312, № 5782. - P. 1946-1949.
- 45 Horsley V., Aliprantis A.O., Polak L., Glimcher L.H., Fuchs E. NFATc1 balances quiescence and proliferation of skin stem cells // *Cell*. -2008. -Vol. 132, № 2. - P. 299-310.
- 46 Chen T., Heller E., Beronja S., Oshimori N., Stokes N., Fuchs E. An RNA interference screen uncovers a new molecule in stem cell self-renewal and long-term regeneration // *Nature*. -2012. -Vol. 485, № 7396. - P. 104-108.
- 47 Shackleton M., Vaillant F., Simpson K.J., Stingl J., Smyth G.K., Asselin-Labat M.L., Wu L., Lindeman G.J., Visvader J.E. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell // *Nature*. -2006. -Vol. 439, № 7072. - P. 84-88.
- 48 Stingl J., Eirew P., Ricketson I., Shackleton M., Vaillant F., Choi D., Li H.I., Eaves C.J. Purification and unique properties of mammary epithelial stem cells // *Nature*. -2006. -Vol. 439, № 7079. - P. 993-997.
- 49 Shehata M., Teschendorff A., Sharp G., Novcic N., Russell I.A., Avril S., Prater M., Eirew P., Caldas C., Watson C.J., Stingl J. Phenotypic and functional characterisation of the luminal cell hierarchy of the mammary gland // *Breast cancer research : BCR*. -2012. -Vol. 14, № 5. - P. R134.
- 50 Notara M., Alatza A., Gilfillan J., Harris A.R., Levis H.J., Schrader S., Vernon A., Daniels J.T. In sickness and in health: Corneal epithelial stem cell biology, pathology and therapy // *Experimental eye research*. -2010. -Vol. 90, № 2. - P. 188-195.
- 51 Dziasko M.A., Daniels J.T. Anatomical Features and Cell-Cell Interactions in the Human Limbal Epithelial Stem Cell Niche // *The ocular surface*. -2016. -Vol. 14, № 3. - P. 322-330.
- 52 Bottcher A., Buttner M., Tritschler S., Sterr M., Aliluev A., Oppenlander L., Burtscher I., Sass S., Irmeler M., Beckers J., Ziegenhain C., Enard W., Schamberger A.C., Verhamme F.M., Eickelberg O., Theis F.J., Lickert H. Non-canonical Wnt/PCP signalling regulates intestinal stem cell lineage priming towards enteroendocrine and Paneth cell fates // *Nature cell biology*. -2021. -Vol. 23, № 1. - P. 23-31.

- 53 Lim X., Tan S.H., Koh W.L., Chau R.M., Yan K.S., Kuo C.J., van Amerongen R., Klein A.M., Nusse R. Interfollicular epidermal stem cells self-renew via autocrine Wnt signaling // *Science*. - 2013. -Vol. 342, № 6163. - P. 1226-1230.
- 54 Mesa K.R., Kawaguchi K., Cockburn K., Gonzalez D., Boucher J., Xin T., Klein A.M., Greco V. Homeostatic Epidermal Stem Cell Self-Renewal Is Driven by Local Differentiation // *Cell stem cell*. -2018. -Vol. 23, № 5. - P. 677-686 e674.
- 55 Pajooesh-Ganji A., Stepp M.A. In search of markers for the stem cells of the corneal epithelium // *Biology of the cell*. -2005. -Vol. 97, № 4. - P. 265-276.
- 56 Yoder M.C. Human endothelial progenitor cells // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. - 2012. -Vol. 2, № 7. - P. a006692.
- 57 Patel J., Donovan P., Khosrotehrani K. Concise Review: Functional Definition of Endothelial Progenitor Cells: A Molecular Perspective // *Stem cells translational medicine*. -2016. -Vol. 5, № 10. - P. 1302-1306.
- 58 Hristov M., Erl W., Weber P.C. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. -2003. -Vol. 23, № 7. - P. 1185-1189.
- 59 Masuda H., Alev C., Akimaru H., Ito R., Shizuno T., Kobori M., Horii M., Ishihara T., Isobe K., Isozaki M., Itoh J., Itoh Y., Okada Y., McIntyre B.A., Kato S., Asahara T. Methodological development of a clonogenic assay to determine endothelial progenitor cell potential // *Circulation research*. -2011. -Vol. 109, № 1. - P. 20-37.
- 60 Liu D., Cheng F., Pan S., Liu Z. Stem cells: a potential treatment option for kidney diseases // *Stem cell research & therapy*. -2020. -Vol. 11, № 1. - P. 249.
- 61 Bussolati B., Bruno S., Grange C., Buttiglieri S., Derigibus M.C., Cantino D., Camussi G. Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney // *The American journal of pathology*. -2005. - Vol. 166, № 2. - P. 545-555.
- 62 Aggarwal S., Grange C., Iampietro C., Camussi G., Bussolati B. Human CD133(+) Renal Progenitor Cells Induce Erythropoietin Production and Limit Fibrosis After Acute Tubular Injury // *Scientific reports*. -2016. -Vol. 6. - P. 37270.
- 63 Romagnani P., Remuzzi G. CD133+ renal stem cells always co-express CD24 in adult human kidney tissue // *Stem cell research*. -2014. -Vol. 12, № 3. - P. 828-829.
- 64 Chambers B.E., Wingert R.A. Renal progenitors: Roles in kidney disease and regeneration // *World journal of stem cells*. -2016. -Vol. 8, № 11. - P. 367-375.
- 65 Rahman M.S., Wruck W., Spitzhorn L.S., Nguyen L., Bohndorf M., Martins S., Asar F., Ncube A., Erichsen L., Graffmann N., Adjaye J. The FGF, TGFbeta and WNT axis Modulate Self-renewal of Human SIX2(+) Urine Derived Renal Progenitor Cells // *Scientific reports*. -2020. -Vol. 10, № 1. - P. 739.
- 66 Forbes S.J., Poulson R., Wright N.A. Hepatic and renal differentiation from blood-borne stem cells // *Gene therapy*. -2002. -Vol. 9, № 10. - P. 625-630.
- 67 Zhang Y., Bai X.F., Huang C.X. Hepatic stem cells: existence and origin // *World journal of gastroenterology*. -2003. -Vol. 9, № 2. - P. 201-204.
- 68 Zhang R.R., Zheng Y.W., Li B., Nie Y.Z., Ueno Y., Tsuchida T., Taniguchi H. Hepatic stem cells with self-renewal and liver repopulation potential are harbored in CDCP1-positive subpopulations of human fetal liver cells // *Stem cell research & therapy*. -2018. -Vol. 9, № 1. - P. 29.
- 69 Suzuki A., Sekiya S., Onishi M., Oshima N., Kiyonari H., Nakauchi H., Taniguchi H. Flow cytometric isolation and clonal identification of self-renewing bipotent hepatic progenitor cells in adult mouse liver // *Hepatology*. -2008. -Vol. 48, № 6. - P. 1964-1978.
- 70 Haraguchi N., Ishii H., Mimori K., Tanaka F., Ohkuma M., Kim H.M., Akita H., Takiuchi D., Hatano H., Nagano H., Barnard G.F., Doki Y., Mori M. CD13 is a therapeutic target in human liver cancer stem cells // *The Journal of clinical investigation*. -2010. -Vol. 120, № 9. - P. 3326-3339.

-
- 71 Turner R., Lozoya O., Wang Y., Cardinale V., Gaudio E., Alpini G., Mendel G., Wauthier E., Barbier C., Alvaro D., Reid L.M. Human hepatic stem cell and maturational liver lineage biology // *Hepatology*. -2011. -Vol. 53, № 3. - P. 1035-1045.
- 72 Tanimizu N., Tsujimura T., Takahide K., Kodama T., Nakamura K., Miyajima A. Expression of Dlk/Pref-1 defines a subpopulation in the oval cell compartment of rat liver // *Gene expression patterns : GEP*. -2004. -Vol. 5, № 2. - P. 209-218.
- 73 Masson N.M., Currie I.S., Terrace J.D., Garden O.J., Parks R.W., Ross J.A. Hepatic progenitor cells in human fetal liver express the oval cell marker Thy-1 // *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. -2006. -Vol. 291, № 1. - P. G45-54.
- 74 Li J., Xin J., Zhang L., Wu J., Jiang L., Zhou Q., Guo J., Cao H., Li L. Human hepatic progenitor cells express hematopoietic cell markers CD45 and CD109 // *International journal of medical sciences*. -2014. -Vol. 11, № 1. - P. 65-79.
- 75 Schmelzer E., Zhang L., Bruce A., Wauthier E., Ludlow J., Yao H.L., Moss N., Melhem A., McClelland R., Turner W., Kulik M., Sherwood S., Tallheden T., Cheng N., Furth M.E., Reid L.M. Human hepatic stem cells from fetal and postnatal donors // *The Journal of experimental medicine*. -2007. -Vol. 204, № 8. - P. 1973-1987.
- 76 Biz C., Crimi A., Fantoni I., Pozzuoli A., Ruggieri P. Muscle stem cells: what's new in orthopedics? // *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. -2019. -Vol. 90, № 1-S. - P. 8-13.
- 77 Wang Y.X., Dumont N.A., Rudnicki M.A. Muscle stem cells at a glance // *Journal of cell science*. -2014. -Vol. 127, № Pt 21. - P. 4543-4548.
- 78 Asakura A. Skeletal Muscle-derived Hematopoietic Stem Cells: Muscular Dystrophy Therapy by Bone Marrow Transplantation // *Journal of stem cell research & therapy*. -2012. -Vol. Suppl 11.
- 79 Tamaki T., Akatsuka A., Ando K., Nakamura Y., Matsuzawa H., Hotta T., Roy R.R., Edgerton V.R. Identification of myogenic-endothelial progenitor cells in the interstitial spaces of skeletal muscle // *The Journal of cell biology*. -2002. -Vol. 157, № 4. - P. 571-577.
- 80 Lepper C., Partridge T.A., Fan C.M. An absolute requirement for Pax7-positive satellite cells in acute injury-induced skeletal muscle regeneration // *Development*. -2011. -Vol. 138, № 17. - P. 3639-3646.
- 81 Pasut A., Oleynik P., Rudnicki M.A. Isolation of muscle stem cells by fluorescence activated cell sorting cytometry // *Methods in molecular biology*. -2012. -Vol. 798. - P. 53-64.
- 82 Fukada S., Uezumi A., Ikemoto M., Masuda S., Segawa M., Tanimura N., Yamamoto H., Miyagoe-Suzuki Y., Takeda S. Molecular signature of quiescent satellite cells in adult skeletal muscle // *Stem cells*. -2007. -Vol. 25, № 10. - P. 2448-2459.
- 83 Gnocchi V.F., White R.B., Ono Y., Ellis J.A., Zammit P.S. Further characterisation of the molecular signature of quiescent and activated mouse muscle satellite cells // *PLoS ONE*. -2009. -Vol. 4, № 4. - P. e5205.
- 84 Sacco A., Doyonnas R., Kraft P., Vitorovic S., Blau H.M. Self-renewal and expansion of single transplanted muscle stem cells // *Nature*. -2008. -Vol. 456, № 7221. - P. 502-506.
- 85 Ibtisham F., Honaramooz A. Spermatogonial Stem Cells for In Vitro Spermatogenesis and In Vivo Restoration of Fertility // *Cells*. -2020. -Vol. 9, № 3.
- 86 Izadyar F., Wong J., Maki C., Pacchiarotti J., Ramos T., Howerton K., Yuen C., Greilach S., Zhao H.H., Chow M., Chow Y.C., Rao J., Barritt J., Bar-Chama N., Copperman A. Identification and characterization of repopulating spermatogonial stem cells from the adult human testis // *Human reproduction*. -2011. -Vol. 26, № 6. - P. 1296-1306.
- 87 He Z., Kokkinaki M., Jiang J., Dobrinski I., Dym M. Isolation, characterization, and culture of human spermatogonia // *Biology of reproduction*. -2010. -Vol. 82, № 2. - P. 363-372.
- 88 Liu S., Tang Z., Xiong T., Tang W. Isolation and characterization of human spermatogonial stem cells // *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. -2011. -Vol. 9. - P. 141.

-
- 89 Goodyear S., Brinster R. Isolation of the Spermatogonial Stem Cell-Containing Fraction from Testes // Cold Spring Harbor protocols. -2017. -Vol. 2017, № 4. - P. pdb prot094185.
- 90 Griswold M.D., Oatley J.M. Concise review: Defining characteristics of mammalian spermatogenic stem cells // Stem cells. -2013. -Vol. 31, № 1. - P. 8-11.
- 91 Hanna C.B., Hennebold J.D. Ovarian germline stem cells: an unlimited source of oocytes? // Fertility and sterility. -2014. -Vol. 101, № 1. - P. 20-30.
- 92 Silvestris E., D'Oronzo S., Cafforio P., Kardhashi A., Dellino M., Cormio G. In Vitro Generation of Oocytes from Ovarian Stem Cells (OSCs): In Search of Major Evidence // International journal of molecular sciences. -2019. -Vol. 20, № 24.
- 93 Clevers H. What is an adult stem cell? // Science. -2015. -Vol. 350. - P. 1319-1320.
- 94 Gonzalez M.A., Bernad A. Characteristics of adult stem cells // Adv Exp Med Biol. -2012. -Vol. 741. - P. 103-120.
- 95 Becker A.J., Mc C.E., Till J.E. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells // Nature. -1963. -Vol. 197. - P. 452-454.
- 96 Post Y., Clevers H. Defining Adult Stem Cell Function at Its Simplest: The Ability to Replace Lost Cells through Mitosis // Cell Stem Cell. -2019. -Vol. 25, № 2. - P. 174-183.
- 97 Clevers H., Watt F.M. Defining Adult Stem Cells by Function, not by Phenotype // Annu Rev Biochem. -2018. -Vol. 87. - P. 1015-1027.
- 98 Goodell M.A., Nguyen H., Shroyer N. Somatic stem cell heterogeneity: diversity in the blood, skin and intestinal stem cell compartments // Nature reviews. Molecular cell biology. -2015. -Vol. 16, № 5. - P. 299-309.
- 99 Bhartiya D. Adult tissue-resident stem cells-fact or fiction? // Stem cell research & therapy. -2021. -Vol. 12, № 1. - P. 73-73.
- 100 Greulich P., Simons B.D. Dynamic heterogeneity as a strategy of stem cell self-renewal // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. -2016. -Vol. 113, № 27. - P. 7509-7514.
- 101 Haas S., Trumpp A., Milsom M.D. Causes and Consequences of Hematopoietic Stem Cell Heterogeneity // Cell Stem Cell. -2018. -Vol. 22, № 5. - P. 627-638.
- 102 Raven A., Lu W.Y., Man T.Y., Ferreira-Gonzalez S., O'Duibhir E., Dwyer B.J., Thomson J.P., Meehan R.R., Bogorad R., Koteliensky V., Kotelevtsev Y., Ffrench-Constant C., Boulter L., Forbes S.J. Cholangiocytes act as facultative liver stem cells during impaired hepatocyte regeneration // Nature. -2017. -Vol. 547, № 7663. - P. 350-354.
- 103 Leushacke M., Tan S.H., Wong A., Swathi Y., Hajamohideen A., Tan L.T., Goh J., Wong E., Denil S., Murakami K., Barker N. Lgr5-expressing chief cells drive epithelial regeneration and cancer in the oxyntic stomach // Nat Cell Biol. -2017. -Vol. 19, № 7. - P. 774-786.
- 104 Muñoz-Cánoves P., Huch M. Definitions for adult stem cells debated // Nature. -2018. -Vol. 563.
- 105 Grompe M. Tissue Stem Cells: New Tools and Functional Diversity // Cell Stem Cell. -2012. -Vol. 10, № 6. - P. 685-689.
- 106 Rezza A., Sennett R., Rendl M. Chapter Twelve - Adult Stem Cell Niches: Cellular and Molecular Components // Current Topics in Developmental Biology T. 107. Rendl M.: Academic Press, 2014. - P. 333-372.
- 107 Ferraro F., Celso C.L., Scadden D. Adult stem cells and their niches // Advances in experimental medicine and biology. -2010. -Vol. 695. - P. 155-168.
- 108 Pennings S., Liu K.J., Qian H. The Stem Cell Niche: Interactions between Stem Cells and Their Environment // Stem Cells International. -2018. -Vol. 2018. - P. 4879379.
- 109 Nakada D., Levi B.P., Morrison S.J. Integrating physiological regulation with stem cell and tissue homeostasis // Neuron. -2011. -Vol. 70, № 4. - P. 703-718.
- 110 Kirkwood T.B. Understanding the odd science of aging // Cell. -2005. -Vol. 120, № 4. - P. 437-447.

-
- 111 Rando T.A. Stem cells, ageing and the quest for immortality // *Nature*. -2006. -Vol. 441, № 7097. - P. 1080-1086.
- 112 Burton D.G., Krizhanovsky V. Physiological and pathological consequences of cellular senescence // *Cell Mol Life Sci*. -2014. -Vol. 71, № 22. - P. 4373-4386.
- 113 Munoz-Espin D., Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology // *Nat Rev Mol Cell Biol*. -2014. -Vol. 15, № 7. - P. 482-496.
- 114 Buckwalter J.A., Woo S.L., Goldberg V.M., Hadley E.C., Booth F., Oegema T.R., Eyre D.R. Soft-tissue aging and musculoskeletal function // *J Bone Joint Surg Am*. -1993. -Vol. 75, № 10. - P. 1533-1548.
- 115 Schultz M.B., Sinclair D.A. When stem cells grow old: phenotypes and mechanisms of stem cell aging // *Development*. -2016. -Vol. 143, № 1. - P. 3.
- 116 Goodell M.A., Rando T.A. Stem cells and healthy aging // *Science*. -2015. -Vol. 350, № 6265. - P. 1199-1204.
- 117 Smith J.A., Daniel R. Stem cells and aging: a chicken-or-the-egg issue? // *Aging and disease*. - 2012. -Vol. 3, № 3. - P. 260-268.
- 118 Sharpless N.E., DePinho R.A. How stem cells age and why this makes us grow old // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. -2007. -Vol. 8, № 9. - P. 703-713.
- 119 Boyette L.B., Tuan R.S. Adult Stem Cells and Diseases of Aging // *Journal of Clinical Medicine*. - 2014. -Vol. 3, № 1.
- 120 Jones D.L., Rando T.A. Emerging models and paradigms for stem cell ageing // *Nat Cell Biol*. - 2011. -Vol. 13, № 5. - P. 506-512.
- 121 Sharpless N.E., DePinho R.A. How stem cells age and why this makes us grow old // *Nat Rev Mol Cell Biol*. -2007. -Vol. 8, № 9. - P. 703-713.
- 122 Alt E.U., Senst C., Murthy S.N., Slakey D.P., Dupin C.L., Chaffin A.E., Kadowitz P.J., Izadpanah R. Aging alters tissue resident mesenchymal stem cell properties // *Stem Cell Res*. -2012. -Vol. 8, № 2. - P. 215-225.
- 123 Liu L., Rando T.A. Manifestations and mechanisms of stem cell aging // *J Cell Biol*. -2011. -Vol. 193, № 2. - P. 257-266.
- 124 Fukada S., Ma Y., Uezumi A. Adult stem cell and mesenchymal progenitor theories of aging // *Front Cell Dev Biol*. -2014. -Vol. 2. - P. 10.
- 125 Mimeault M., Batra S.K. Aging of tissue-resident adult stem/progenitor cells and their pathological consequences // *Panminerva Med*. -2009. -Vol. 51, № 2. - P. 57-79.
- 126 Xie H., Zhao S., Liu S. Aging of Human Adult Stem Cells // *Adv Exp Med Biol*. -2018. -Vol. 1086. - P. 105-115.
- 127 Mejia-Ramirez E., Florian M.C. Understanding intrinsic hematopoietic stem cell aging // *Haematologica*. -2020. -Vol. 105, № 1. - P. 22-37.
- 128 Martin K., Potten C.S., Roberts S.A., Kirkwood T.B. Altered stem cell regeneration in irradiated intestinal crypts of senescent mice // *Journal of Cell Science*. -1998. -Vol. 111, № 16. - P. 2297.
- 129 Rittié L., Stoll S.W., Kang S., Voorhees J.J., Fisher G.J. Hedgehog signaling maintains hair follicle stem cell phenotype in young and aged human skin // *Aging Cell*. -2009. -Vol. 8, № 6. - P. 738-751.
- 130 Racila D., Bickenbach J.R. Are epidermal stem cells unique with respect to aging? // № 1945-4589 (Electronic).
- 131 Nishimura E.K. Melanocyte stem cells: a melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation // *Pigment Cell & Melanoma Research*. -2011. -Vol. 24, № 3. - P. 401-410.
- 132 Maslov A.Y., Barone T.A., Plunkett R.J., Pruitt S.C. Neural Stem Cell Detection, Characterization, and Age-Related Changes in the Subventricular Zone of Mice // *The Journal of Neuroscience*. - 2004. -Vol. 24, № 7. - P. 1726.

- 133 Paul C., Nagano M., Robaire B. Aging Results in Molecular Changes in an Enriched Population of Undifferentiated Rat Spermatogonia // *Biology of Reproduction*. -2013. -Vol. 89, № 6.
- 134 Mareschi K., Ferrero I., Rustichelli D., Aschero S., Gammaitoni L., Aglietta M., Madon E., Fagioli F. Expansion of mesenchymal stem cells isolated from pediatric and adult donor bone marrow // *Journal of Cellular Biochemistry*. -2006. -Vol. 97, № 4. - P. 744-754.
- 135 Alt E.U., Senst C., Murthy S.N., Slakey D.P., Dupin C.L., Chaffin A.E., Kadowitz P.J., Izadpanah R. Aging alters tissue resident mesenchymal stem cell properties // *Stem Cell Research*. -2012. - Vol. 8, № 2. - P. 215-225.
- 136 Oh J., Lee Y.D., Wagers A.J. Stem cell aging: mechanisms, regulators and therapeutic opportunities // *Nature medicine*. -2014. -Vol. 20, № 8. - P. 870-880.
- 137 Akunuru S., Geiger H. Aging, Clonality, and Rejuvenation of Hematopoietic Stem Cells // *Trends Mol Med*. -2016. -Vol. 22, № 8. - P. 701-712.
- 138 Pang W.W., Price E.A., Sahoo D., Beerman I., Maloney W.J., Rossi D.J., Schrier S.L., Weissman I.L. Human bone marrow hematopoietic stem cells are increased in frequency and myeloid-biased with age // *Proc Natl Acad Sci U S A*. -2011. -Vol. 108, № 50. - P. 20012-20017.
- 139 López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging // *Cell*. - 2013. -Vol. 153, № 6. - P. 1194-1217.
- 140 Schüler S.C., Gebert N., Ori A. Stem cell aging: The upcoming era of proteins and metabolites // *Mechanisms of Ageing and Development*. -2020. -Vol. 190. - P. 111288.
- 141 Raaijmakers M.H.G.P. Aging of the Hematopoietic Stem Cell Niche: An Unnerving Matter // *Cell Stem Cell*. -2019. -Vol. 25, № 3. - P. 301-303.
- 142 Spehar K., Pan A., Beerman I. Restoring aged stem cell functionality: Current progress and future directions // *Stem Cells*. -2020. -Vol. 38, № 9. - P. 1060-1077.
- 143 Sethe S., Scutt A., Stolzing A. Aging of mesenchymal stem cells // *Ageing Res Rev*. -2006. -Vol. 5, № 1. - P. 91-116.
- 144 Geiger H., de Haan G., Florian M.C. The ageing haematopoietic stem cell compartment // *Nat Rev Immunol*. -2013. -Vol. 13, № 5. - P. 376-389.
- 145 Conboy I.M., Conboy M.J., Wagers A.J., Girma E.R., Weissman I.L., Rando T.A. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment // *Nature*. -2005. -Vol. 433, № 7027. - P. 760-764.
- 146 Kyriakou C., Rabin N., Pizzey A., Nathwani A., Yong K. Factors that influence short-term homing of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a xenogeneic animal model // *Haematologica*. -2008. -Vol. 93, № 10. - P. 1457-1465.
- 147 López-Otín C., Galluzzi L., Freije J.M.P., Madeo F., Kroemer G. Metabolic Control of Longevity // *Cell*. -2016. -Vol. 166, № 4. - P. 802-821.
- 148 Barzilai N., Huffman D.M., Muzumdar R.H., Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging // *Diabetes*. -2012. -Vol. 61, № 6. - P. 1315-1322.
- 149 Catic A. Cellular Metabolism and Aging // *Progress in molecular biology and translational science*. -2018. -Vol. 155. - P. 85-107.
- 150 Gems D., Partridge L. Stress-Response Hormesis and Aging: “That which Does Not Kill Us Makes Us Stronger” // *Cell Metabolism*. -2008. -Vol. 7, № 3. - P. 200-203.
- 151 Mihaylova M.M., Cheng C.-W., Cao A.Q., Tripathi S., Mana M.D., Bauer-Rowe K.E., Abu-Remaih M., Clavain L., Erdemir A., Lewis C.A., Freinkman E., Dickey A.S., La Spada A.R., Huang Y., Bell G.W., Deshpande V., Carmeliet P., Katajisto P., Sabatini D.M., Yilmaz Ö.H. Fasting Activates Fatty Acid Oxidation to Enhance Intestinal Stem Cell Function during Homeostasis and Aging // *Cell Stem Cell*. -2018. -Vol. 22, № 5. - P. 769-778.e764.
- 152 García-Prat L., Martínez-Vicente M., Perdiguero E., Ortet L., Rodríguez-Ubreva J., Rebollo E., Ruiz-Bonilla V., Gutarra S., Ballestar E., Serrano A.L., Sandri M., Muñoz-Cánoves P. Autophagy maintains stemness by preventing senescence // *Nature*. -2016. -Vol. 529, № 7584. - P. 37-42.

- 153 Zhang H., Ryu D., Wu Y., Gariani K., Wang X., Luan P., D'Amico D., Ropelle E.R., Lutolf M.P., Aebersold R., Schoonjans K., Menzies K.J., Auwerx J. NAD⁺ repletion improves mitochondrial and stem cell function and enhances life span in mice // *Science*. -2016. - Vol. 352, № 6292. - P. 1436.
- 154 Shyh-Chang N., Daley G.Q., Cantley L.C. Stem cell metabolism in tissue development and aging // *Development*. -2013. -Vol. 140, № 12. - P. 2535.
- 155 Ito K., Carracedo A., Weiss D., Arai F., Ala U., Avigan D.E., Schafer Z.T., Evans R.M., Suda T., Lee C.H., Pandolfi P.P. A PML–PPAR- δ pathway for fatty acid oxidation regulates hematopoietic stem cell maintenance // *Nat Med*. -2012. -Vol. 18, № 9. - P. 1350-1358.
- 156 Gatta L., Vitiello L., Gorini S., Chiandotto S., Costelli P., Giammarioli A.M., Malorni W., Rosano G., Ferraro E. Modulating the metabolism by trimetazidine enhances myoblast differentiation and promotes myogenesis in cachectic tumor-bearing c26 mice // *Oncotarget*. -2017. -Vol. 8, № 69. - P. 113938-113956.
- 157 Pala F., Di Girolamo D., Mella S., Yennek S., Chatre L., Ricchetti M., Tajbakhsh S. Distinct metabolic states govern skeletal muscle stem cell fates during prenatal and postnatal myogenesis // *Journal of Cell Science*. -2018. -Vol. 131, № 14. - P. jcs212977.
- 158 Bodmer W.F., Crouch D.J.M. Somatic selection of poorly differentiating variant stem cell clones could be a key to human ageing // *Journal of Theoretical Biology*. -2020. -Vol. 489. - P. 110153.
- 159 Schlessinger D., Van Zant G. Does functional depletion of stem cells drive aging? // *Mech Ageing Dev*. -2001. -Vol. 122, № 14. - P. 1537-1553.
- 160 Biehl J.K., Russell B. Introduction to Stem Cell Therapy // *The Journal of cardiovascular nursing*. - 2009. -Vol. 24, № 2. - P. 98-105.
- 161 Bajada S., Mazakova I., Richardson J.B., Ashammakhi N. Updates on stem cells and their applications in regenerative medicine // *J Tissue Eng Regen Med*. -2008. -Vol. 2, № 4. - P. 169-183.
- 162 Mimeault M., Hauke R., Batra S.K. Stem Cells: A Revolution in Therapeutics—Recent Advances in Stem Cell Biology and Their Therapeutic Applications in Regenerative Medicine and Cancer Therapies // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. -2007. -Vol. 82, № 3. - P. 252-264.

Поступил в редакцию 04.08.2022.

Принято к публикации 27.09.2022.

Сведения об авторах:

Умбаев Бауыржан Айтжанович, ведущий научный сотрудник, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, e-mail.: bauyrzhan.umbayev@nu.edu.kz, ORCID #. 0000-0002-0286-7252

Сафарова (Янцен) Юлия Ивановна, старший научный сотрудник, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, e-mail.: yantsen@nu.edu.kz, ORCID #. 0000-0003-0695-0413

Б.А.УМБАЕВ , Ю.И.САФАРОВА (ЯНЦЕН) 

National Laboratory Astana, Назарбаев университети

СОМАТИКАЛЫҚ БАҒАНАЛЫ ЖАСУШАЛАРДЫҢ ҚАРТАЮ

Аннотация. Соматикалық бағаналы жасушалар - босанғаннан кейінгі өмірдің көп бөлігінде

организмде кездесетін дифференциацияланбаған жасушалардың сирек гетерогенді популяциясы және олардың негізгі рөлі тіндердің гомеостазын сақтау. Жасы ұлғайған сайын соматикалық бағаналы жасушалары қартаяды және бұл қартаю жасушалары жинақталып, әртүрлі жасқа байланысты аурулардың пайда болуына ықпал етеді. Соматикалық бағаналы жасушаларының әртүрлі популяциялары қартаюытіндердің түріне қарай өзгереді, ал бағаналы жасушаларының қартаю деңгейі бірқатар ішкі және сыртқы факторларға байланысты. Бағаналы жасушаларының қартаюының негізінде жатқан нақты механизмдер толық түсінілмеген. Бұл шолуда қартаюдың бағаналы жасушаларына әсері, қартаю процесіне қатысатын сигналдық жолдардың мысалдары және сыртқы факторлардың қартаюға әсері туралы қазіргі түсінік пен соңғы жаңалықтар талқыланады.

Кілтті сөздер. Қартаю, соматикалық бағаналы жасушалары, дифференциация, пролиферация, тіндердің гомеостазы

B.A.UMBAYEV , Y.I.SAFAROVA (YANTSEN) 

National Laboratory Astana, Nazarbayev University

SOMATIC STEM CELL AGING

Abstract. Somatic stem cells are heterogeneous populations of undifferentiated cells found in the body throughout most of postnatal life. Their leading role is to maintain tissue homeostasis. Somatic stem cells age and these aging cells accumulate and contribute to various age-related diseases. Different populations of somatic stem cells age tissue-specifically, and the level of stem cell aging depends on many internal and external factors. The exact mechanisms underlying stem cell aging are not fully understood. This review discusses current understanding and recent discoveries regarding the effect of aging on stem cells, examples of signaling pathways involved in the aging process, and the influence of external factors on aging.

Keywords: aging, somatic stem cells, differentiation, proliferation, tissue homeostasis

МАЗМҰНЫ

АХМЕТОВА А.Ж, ЧАМОЙЕВА А.Е, ҚҰРМАНҒАЛИ Д.Е., АКИЛЬЖАНОВА А.Р., КОЖАМКУЛОВ У.А. Қазақстанда таралған туберкулездің қайталанған жағдайлары арасында <i>m. Tuberculosis</i> клиникалық изоляттарын генотиптеу	1
ГАНЖУЛА Ю.Л., ЧУЛЕНБАЕВА Л.Е., УРАЗОВА С.Н., НУРГАЗИЕВ М.А., КУШУГУЛОВА А.Р. Қазақстан Республикасында ұзақ өмір сүретін адамдардағы анемияның таралуы және болжау жолдары (ағылшын тілінде)	14
КАБЫЛБЕКОВА А.К., АРИНГАЗИНА А.М., АУЕЗОВА А.М., ОРАЗБЕКОВ Л.Н. Қазақстандағы туа біткен катарактаны диагностикалау және емдеу тәсілдеріне байланысты балалар офтальмологтардың ұлттық сауалнамасы (ағылшын тілінде)	24
МАШКУНОВА О.В., ДУСЕКЕЕВА Г.М., БОТАБЕКОВА А.Ж., СОРОКИНА И.И. Пост-ковидсиндромының көрінісіретінде жүрек ырғағының бұзылуы (орыс тілінде)	34
МЕНЖАНОВА Д.Д., МЕНЧИШЕВА Ю.А., ЕСПОЛАЕВА А.Р. Жақ сүйектерінің сүйек қуыстарын толтыру және альвеолярлы өсінділердің атрофиясы кезінде тіс имплантациясына дайындауда плазмалық ұнтақ, пьезо-пышақ және диодты лазерді кешенді қолданудың әсерін бағалау (орыс тілінде)	43
САГЫМБАЕВА А.А., КҰСАЙЫНОВ А.З., ТҰРСЫНОВ Қ. Балалардағы жоғарғы зәр шығару жолдарының бітеу зәр-тас ауруларындағы эпидемиологиялық және диагностикалық анықтаудың зат алмасу, микробиологиялық зерттеулерінің маңыздылығы (орыс тілінде)	55
САДВАКАСОВА Д.Г., САВЧУК Т.Н., ТУРЛУБЕКОВА Д.Н., ЛИ С.А. Апробация биохимического экспресс анализатора «Fujifilm dri-chem nx500» в стационарных условиях для исследования донорских образцов на определение активности аланинаминотрансферазы (орыс тілінде)	65
УРСТЕМОВА К.К., БОЖБАНБАЕВА Н.С., БОРАНБАЕВА Р.З., БИШМАНОВА А.Ж., СЕЙИДОВА Г.С. Неонатальды коронавирустық инфекцияның қазақстанда таралуы және оның клиникалық ағымының ерекшеліктері (орыс тілінде)	74
ШОЛУЛАР	86
АРИНГАЗИНА Р.А., САПАРБАЕВ С.С., АМАНЖОЛКЫЗЫ А., ГУБАШЕВА Г.К., ЖОЛДАСОВА Н.Ж. Жүкті әйелдердегі теміртапшылық анемия және созылмалы аурулардың анемиясының дамуындағы гепсидиннің рөлі (Әдеби шолу) (орыс тілінде)	87
БЕКМАГАМБЕТОВА Р.Б., ИСПАЕВА Ж.Б., МУСТАФИНА М.О., ЖАКИЕВА А.Б., ДЖАНАБАЕВА Н.Б. Бронх демікпесінің дамуына қатысатын гендердің рөлі (Әдеби шолу) (орыс тілінде)	98
ЖАКАЕВ М.А., НУРБАЙ Ж.Н., ТУЛЕУТАЕВ Р.М., КОДАСБАЕВ А.Т. Гипертрофиялық кардиомиопатия – көп қырлы мәселенің қазіргі жағдайы (Әдеби шолу) (орыс тілінде)	113
УМБАЕВ Б.А., САФАРОВА (ЯНЦЕН) Ю.И. Соматикалық бағаналы жасушалардың қартаю (Әдеби шолу) (орыс тілінде)	127
Қазақша мазмұны	148
Ағылшын мазмұны	149

CONTENT

AKHMETOVA A. ZH, CHAMOIEVA A.E, KURMANGALI D.E, AKILZHANOVA A.R, KOZHAMKULOV U.A. Genotyping of <i>m. Tuberculosis</i> clinical isolates among recurrent cases of tuberculosis in Kazakhstan (in Kazakh)	1
GANZHULA Y.L., CHULENBAYEVA L.E., URAZOVA S.N., NURGAZIYEV M.A., KUSHUGULOVA A.R. Prevalence and predictors of anemia among centenarians of the Republic of Kazakhstan	14
KABYLBKOVA A.K., ARINGAZINA A.M., AUYEZOVA A.M., ORAZBEKOV L.N. A nationwide survey of pediatric ophthalmologists regarding practice pattern for congenital cataract in Kazakhstan	24
MASHKUNOVA O.V., DUSEKEEVA G.M., BOTABEKOVA A.ZH., SOROKINA I.I. Heart rhythm disturbance as a manifestation of post-covid syndrome (in Russian)	34
MENZHANOVA D.D., MENCHISHEVA Y.A., ESPOLAYEVA A.R. Assesment of complex application of platelet rich plasma powder, piezo and diode laser in surgical procedures on bone cavities of the jaws and atrophy of the alveolar processes before dental implantation (in Russian)	43
SAGYMBAYEVA A.A., KUSSAINOV A.Z., TURSUNOV K. Epidemiological and diagnostic relevance of metabolic, microbiological tests for obstructing upper urinary tract stones in children (in Russian)	55
SADVAKASOVA D.G., SAVCHUK T.N., TURLUBEKOVA D.N., LEE S.A. Approbation of biochemical express analyzer "Fujifilm dri-chem nx500" for testing of donated blood samples alanine-aminotransferase in in-patient departments (in Russian)	65
URSTEMOVA K.K., BOZHBANBAYEVA N.S., BORANBAYEVA R.Z., BISHMANOVA A.ZH., SEYIDOVA G.S. Prevalence of neonatal coronavirus infection in Kazakhstan and the features of its clinical course (in Russian)	74
REVIEWS	86
ARINGAZINA R.A., SAPARBAYEV S.S., AMANZHOLKYZY A., GUBASHEVA G.K., ZHOLDASSOVA N.ZH. The role of hepcidin in the development of iron-deficiency anemia and anemia of chronic diseases in pregnant women (Review) (in Russian)	87
BEKMAGAMBETOVA R.B., ISPAYEVA ZH.B., MUSTAFINA M.O., ZHAKIYEVA A.B., DZHANABAYEVA N.B. The role of genetic factors in the development of bronchial asthma (Review) (in Russian)	98
ZHAKAYEV M.A., NURBAJ ZH.N., TULEUTAYEV R.M., KODASBAYEV A.T. Hypertrophic cardiomyopathy - the current state of a multifaceted problem (Review) (in Russian)	113
UMBAYEV B.A., SAFAROVA (YANTSEN) Y.I. Somatic stem cell aging (Review) (in Russian)	127
Content in Kazakh	148
Content in English	149

Компьютерная верстка /Компьютер нұсқасы Курманбаева И.А.
Утвержден к публикации / Жариялауға мақұлданды 27.09.2022

Рекомендован Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования
Министерства науки и высшего образования РК / Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары
білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті
ұсынған