

ТЕОРИЯЛЫҚ ЖӘНЕ КЛИНИКАЛЫҚ МЕДИЦИНАНЫҢ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕРІ



АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

ACTUAL PROBLEMS OF THEORETICAL
AND CLINICAL MEDICINE



ТЕОРИЯЛЫҚ ЖӘНЕ КЛИНИКАЛЫҚ МЕДИЦИНАНЫҢ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕРІ

№1 (39), 2023

Журнал туралы

«Теориялық және клиникалық медицинаның өзекті мәселелері» журналы 2012 жылдан бастап жарық көріп келеді.

Журнал Қазақстан Республикасы Ақпарат және қоғамдық даму министрлігінің Ақпарат комитетінде тіркелген. Тіркеу туралы куәлік №12178 – Ж 29.12.2011 ж.

«Теориялық және клиникалық медицинаның өзекті мәселелері» журналы - клиникалық медицина мен қоғамдық денсаулыққа байланысты бастапқы зерттеулердің нәтижелерін, әдеби шолуларды, практикадан алынған жағдайларды жариялайтын рецензияланған пәнаралық ғылыми-практикалық журнал. Қолжазбалардың авторлары және басылымның негізгі оқырмандық аудиториясы - денсаулық сақтау саласының мамандары, практик дәрігерлер, FO, F3I ғылыми қызметкерлері және Қазақстан, ТМД және алыс шетел ЖЖОКБҰ-ның педагогикалық қызметкерлері, медицина және қоғамдық денсаулық саласындағы докторанттар мен магистранттар.

Негізгі тақырыптық бағыты - білім беру, денсаулық сақтауды ұйымдастыру, медицина ғылымы мен практикасы бойынша «Теориялық және клиникалық медицинаның өзекті мәселелері» журналында материалдар жариялау.

Бас редактор

Джайнакбаев Нурлан Темирбекович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Бас редактордың орынбасары

Сейдалиев Арыстан Оскарович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Редакциялық кеңес

Ботабекова Турсунгуль Копжасаровна
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Бенетис Римантас
м.ғ.д., профессор
Литва, Каунас

Редакциялық алқа

Батыралиев Талантбек Абдуллаевич
м.ғ.д., профессор
Түркия, Стамбул

Першуков Игорь Викторович
м.ғ.д., профессор
Ресей, Воронеж

Жумадилов Агзам Шаймарданович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Нұр-Сұлтан

Дерябин Павел Николаевич
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Алчинбаев Мирзакарим Каримович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Омаров Ануар Абдиманатович
м.ғ.к.
Қазақстан, Алматы

Беркинбаев Салим Фахатович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Рахимов Кайролла Дюсенбаевич
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Локшин Вячеслав Нотанович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Дмитровский Андрей Михайлович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Маринкин Игорь Олегович
м.ғ.д., профессор
Ресей, Новосибирск

Есентаева Сурия Ертугыровна
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Загулова Диана Владимировна
Психология докторы, доцент
Латвия, Рига

Искакова Марьям Козыбаевна
м.ғ.к.
Қазақстан, Алматы

Муминов Талгат Аширович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Маншарипова Алмагуль Тулеуовна
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Баттакова Жамиля Еркиновна
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Нугманова Айгуль Маратовна
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Шарипов Камалидин Орынбаевич
б.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Миербеков Ергали Маматович
м.ғ.д., профессор
Қазақстан, Алматы

Попков Владимир Михайлович
м.ғ.д., профессор
Ресей, Саратов

Заңды мекен - жайы

050004, Қазақстан, Алматы қ., Төреқұлова к., 71

Байланысу телефоны: +7 (727)-250-67-81

e-mail: nauka@medkrmu.kz

Веб-сайт: <https://kazrosmedjournal.krmu.edu.kz>

Құрылтайшы: «Қазақстан-Ресей медициналық университеті»

Тіркелу туралы куәлігі: №12178 – Ж, 29.12.2011 ж.

Таралымы: 1 рет 3 ай сайын



**ЖУРНАЛ
КАЗАХСТАНСКО-РОССИЙСКОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

№1 (39), 2023

О Журнале

Журнал «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» издается с 2012г. Его учредителем выступает «Казakhstanско-Российский медицинский университет».

Журнал зарегистрирован в Комитете информации Министерства информации и общественного развития Республики Казахстан. Свидетельство о регистрации №12178 – Ж от 29.12.2011 г.

Журнал «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» - рецензируемый междисциплинарный научно - практический журнал, который публикует результаты оригинальных исследований, литературные обзоры, случаи из практики, связанные с клинической медициной и общественным здоровьем. Авторами рукописей и основной читательской аудиторией издания являются специалисты здравоохранения, практикующие врачи, научные работники НЦ, НИИ и педагогические работники ОВПО из Казахстана, стран СНГ и дальнего зарубежья, докторанты и магистранты в области медицины и общественного здоровья.

Основная тематическая направленность - публикация материалов в журнале «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» по образованию, организации здравоохранения, медицинской науке и практике.

Главный редактор

Джайнакбаев Нурлан Темирбекович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Заместитель главного редактора

Сейдалин Арыстан Оскарович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Редакционный совет

Ботабекова Турсунгуль Копжасаровна
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Бенетис Римантас
д.м.н., профессор
Литва, Каунас

Редакционная коллегия

Батыралиев Талантбек Абдуллаевич
д.м.н., профессор
Турция, Стамбул

Першуков Игорь Викторович
д.м.н., профессор
Россия, Воронеж

Жумадилов Агзам Шаймарданович
д.м.н., профессор
Казахстан, Нур-Султан

Дерябин Павел Николаевич
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Алчинбаев Мирзакарим Каримович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Омаров Ануар Абдиманатович
к.м.н.
Казахстан, Алматы

Беркинбаев Салим Фахатович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Рахимов Кайролла Дюсенбаевич
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Локшин Вячеслав Нотанович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Дмитровский Андрей Михайлович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Маринкин Игорь Олегович
д.м.н., профессор
Россия, Новосибирск

Есентаева Сурия Ертугыровна
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Загулова Диана Владимировна
Доктор психологии, доцент
Латвия, Рига

Искакова Марьям Козыбаевна
к.м.н.
Казахстан, Алматы

Муминов Талгат Аширович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Маншарипова Алмагуль Тулеуовна
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Баттакова Жамиля Еркиновна
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Нугманова Айгуль Маратовна
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Шарипов Камалидин Орынбаевич
д.б.н., профессор
Казахстан, Алматы

Миербеков Ергали Маматович
д.м.н., профессор
Казахстан, Алматы

Попков Владимир Михайлович
д.м.н., профессор
Россия, Саратов

Юридический адрес

050004, Казахстан, г. Алматы, ул. Торекулова, 71

Контактный телефон: +7 (727)-250-67-81

e-mail: nauka@medkrmu.kz

Веб-сайт: <https://kazrosmedjournal.krmu.edu.kz>

Учредитель: НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет»

Свидетельство о регистрации: №12178 – Ж от 29.12.2011 г.

Периодичность: 1 раз в 3 месяца



THE JOURNAL
KAZAKH-RUSSIAN MEDICAL
UNIVERSITY

ACTUAL PROBLEMS OF THEORETICAL AND CLINICAL MEDICINE

№1 (39), 2023

About The Magazine

The Journal «Actual problems of Theoretical and Clinical Medicine» has been published since 2012. Its founder is the Kazakh-Russian Medical University.

The journal is registered with the Information Committee of the Ministry of Information and Public Development of the Republic of Kazakhstan. Certificate of registration № 12178 - ZH dated 29.12.2011.

The journal «Actual problems of Theoretical and Clinical Medicine» is a peer-reviewed interdisciplinary scientific and practical journal that publishes the results of original research, literary reviews, cases from practice related to clinical medicine and public health. The authors of the manuscripts and the main readership of the publication are healthcare professionals, practitioners, researchers of scientific research centers, research institutes and teaching staff of EPHE Kazakhstan, CIS countries and far abroad, doctoral students and undergraduates in the field of medicine and public health.

The main thematic focus is the publication of materials in the journal «Actual problems of Theoretical and Clinical Medicine» on education, healthcare organization, medical science and practice.

Chief editor

Jainakbayev Nurlan Temirbekovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Deputy Editor in Chief

Seidalin Arystan Oskarovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Editorial board

Botabekova Tursungul Kobzhasarovna
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Benetis, Rimantas
Doctor of medical science, Professor
Lithuania, Kaunas

Editorial staff

Batyrallyev Talantbek Abdullayevich
Doctor of medical science, Professor
Turkey, Istanbul

Pershukov Igor Viktorovich
Russia, Voronezh
Doctor of medical science, Professor

Zhumadilov Agzam Shaimardanovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Nur - Sultan

Deryabin Pavel Nikolaevich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Alchinbayev Mirzakarim Karimovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Omarov Anuar Abdimanapovich
Candidate of Medical Sciences
Kazakhstan, Almaty

Berkinbayev Salim Fakhatovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Rakhimov Kairolla Dyusenbaevich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Lokshin Vyacheslav Natanovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Dmitrovsky Andrey Mikhailovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Marinkin Igor Olegovich
Doctor of medical science, Professor
Russia, Novosibirsk

Esentayeva Surya Ertugyrovna
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Zagulova Diana Vladimirovna
Doctor of psychology, Associate Professor
Latvia, Riga

Iskakova Maryam Kozybayeva
Candidate of Medical Sciences
Kazakhstan, Almaty

Muminov Talgat Ashirovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Mansharipova Almagul Tuleuovna
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Battakova, Zhamilya Erkinovna
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Nugmanova Aigul Maratovna
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Sharipov Kamalidin Orynbayevich
Doctor of Biological Sciences, Professor
Kazakhstan, Almaty

Mierbekov Ergali Mamatovich
Doctor of medical science, Professor
Kazakhstan, Almaty

Popkov Vladimir Mikhailovich
Doctor of medical science, Professor
Russia, Saratov

Legal address

050004, Kazakhstan, Almaty, Torekulova str., 71

Contact phone number: +7 (727)-250-67-81

e-mail: nauka@medkrmu.kz

Website: <https://kazrosmedjournal.krmu.edu.kz>

Founder: NEI «Kazakh-Russian Medical University»

Certificate of registration: №.12178 - Zh dated 29.12.2011.

Frequency: 1 time in 3 months



МАЗМҰНЫ

БІРТУМА ЗЕРТТЕУЛЕР

Қант диабетімен ауыратын науқастарда жергілікті көп тамырлы зақымдану кезінде коронарлық шұнттау мен тері арқылы коронарлық араласудың ұзақ мерзімді (4 жылға дейінгі) нәтижелері
С.Тойгонбаев, Т.А. Батыралиев, К.А. Абдраманов, Ж.Б. Иметова, Р.К. Калматов, Н.Т. Джайнакбаев, А.О. Сейдалиев, А.Т. Маншарипова, И.В. Першуков 12

Нақты клиникалық тәжірибеде сүт безі қатерлі ісігінің клиникалық-морфологиялық факторларының болжамдық маңызы
С.Е. Есентаева, А.Б. Абылгазиева, Д.Е. Айдаров, Г.Е. Сарсенбаева, Е.Н. Бейсебаев 21

Коронавирустық инфекциямен ауыратын науқастарда галотерапияны қолдану тиімділігін бағалау
Ф. М. Туляганова, О.Ф. Холдаралиев 27

Эндодонтиялық синдромы бар науқастарды стоматологиялық тексеруді бағалау
М.К. Исакова, К.М. Есиркеп 30

Акушерия мен гинекологиядағы тәжірибелік дағдыларды оқыту және жаттықтыру элементі ретінде медициналық симуляторлар мен манекендер
З.Е.Ержан, Л.И. Нурғалиева, А.С.Джумағалиева, З.М. Аумолдаева, Г.Н.Мошколова 38

КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Офтальмологиялық практикада алғаш анықталған Вегенер гранулематозымен байланысты некроздалушы склериттің клиникалық жағдайы
А.С. Ульжитаева, М.Ж. Қусайнов, Г.С. Сагидоллова, Г.Ж. Карамурзаева, А.С. Молдашева, Б.А. Аллазиев 42

Невролог тәжірибесіндегі мебиус синдромы (клиникалық жағдайлар)
А.К. Турманбетова, Ж.М. Нұкебаева, М.М. Лепесова 49

ӘДЕБИ ШОЛУЛАР

Ауқымды қан кетуді тоқтатудың әдістері мен инновациялық тәсілдері
И. Ермеков, С. Айталиев, Е. Айталиев, Karolis Gedvilas 53

Дәріге төзімді туберкулезді емдеуге арналған жаңа туберкулезге қарсы претоманид (шолу)
Г.А. Смаилова 65

Covid - 19 жүктіліктің барысына және неонатальды нәтижеге әсер етуінің проблемалық жақтары (әдеби шолу)
Н.Т. Джайнакбаев, Л.И. Нурғалиева, Р.Ж. Сансызбаева, С.А. Нурғалиева, З.М. Аумолдаева 73

Прион аурулары. Прион ауруларының қоздырғыштары
Г.Серибекқызы, В. Галимуллин 79

Covid-19 салдарынан туындаған жүрек-қан тамыр жүйесінің патологиялық асқынулары
А.Е. Аманова, Н.Н. Правин 83

Үндістандағы туберкулезді емдеуде курорттық емдеуден жеке медицинаға дейінгі эволюциясы
Aryan Singh 93

Инсульттің асқынуын емдеудегі аюрведиялық медицина: әдебиетке шолу
И.О. Полубоярцев, Aju George 99

Үндістандағы covid-19: диагностикалау, емдеу және басқару стратегияларын талдау
И.О. Полубоярцев, Mansi Lakhani 102



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Долгосрочные (до 4 лет) результаты коронарного шунтирования и чрескожного коронарного вмешательства при нативном многососудистом поражении у больных с сахарным диабетом

С.Тойгонбаев, Т.А. Батыралиев, К.А. Абдраманов, Ж.Б. Иметова, Р.К. Калматов, Н.Т. Джайнакбаев, А.О. Сейдалин, А.Т. Маншарипова, И.В. Першуков 12

Прогностическое значение клинко-морфологических факторов рака молочной железы в реальной клинической практике

С.Е. Есентаева, А.Б. Абылгазиева, Д.Е. Айдаров, Г.Е. Сарсенбаева, Е.Н. Бейсебаев 21

Оценка эффективности применения галотерапии у больных, перенесших коронавирусную инфекцию

Ф. М. Туляганова, О.Ф. Холдаралиев 27

Оценка стоматологического обследования пациентов с эндодонтогенным синдромом

М.К. Искакова, К.М. Есиркеп 30

Медицинские тренажеры и манекены - как элемент обучения практических навыков в акушерстве и гинекологии

З.Е. Ержан, Л.И. Нурғалиева, А.С. Джумағалиева, З.М. Аумолдаева, Г.Н. Мошколова 38

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай впервые выявленного гранулематоза Вегенера с некротизирующим склеритом в офтальмологической практике

А.С. Ульжитаева, М.Ж. Кусайнов, Г.С. Сагидоллова, Г.Ж. Карамурзаева, А.С. Молдашева, Б.А. Аллазиев 42

Синдром мебиуса в практике невролога (клинические случаи)

А.К. Турманбетова, Ж.М. Нукебаева, М.М. Лепесова 49

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Методы и инновационные подходы для остановки обширного кровотечения

И. Ермеков, С. Айталиев, Е. Айталиев, Karolis Gedvilas 53

Новый противотуберкулезный препарат претоманид для лечения лекарственно - устойчивого туберкулеза (обзор)

Г.А. Смаилова 65

Проблемные стороны влияния covid-19 на течение беременности и неонатальный исход (обзор литературы)

Н.Т. Джайнакбаев, Л.И. Нурғалиева, Р.Ж. Сансызбаева, С.А. Нурғалиева, З.М. Аумолдаева 73

Прионные заболевания. Возбудители прионных заболеваний

Г. Серибеккызы, В. Галимуллин 79

Патологические осложнения сердечно-сосудистой системы, вызванные covid-19

А.Е. Аманова, Н.Н. Правин 83

Эволюция лечения туберкулеза в Индии от санаторно-курортного лечения к персонализированной медицине

Aryan Singh 93

Аюрведическая медицина в лечении осложнений инсульта: обзор литературы

И.О. Полубоярцев, Aju George 99

Реакция Индии на covid-19: анализ диагностики, лечения и стратегий ведения

И.О. Полубоярцев, Mansi Lakhani 102



CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

Long-term (follow-up to 4 years) results of coronary artery bypass graft and percutaneous coronary intervention in native multivessel coronary artery disease for patients with diabetes mellitus

Salavat Toygonbaev, Talantbek Batyraliev, Kaldarbek Abdramanov, Jazgul Imetova, Romanbek Kalmatov, Nurlan Jainakbayev, Arystan Seidalin, Almagul Mansharipova, Igor Pershukov 12

Prognostic value of clinical and morphological factors of breast cancer in real clinical practice

Suriya Yessentayeva, Aidana Abylgazieva, Daulet Aidarov, Galiya Sarsenbayeva, Eldar Beisebaev 21

Evaluation of the efficacy of the use of halotherapy in patients after coronavirus infection

Fazilat Tulyaganova, Oibek Kholdaraliev 27

Evaluation dental examination of patients with endoparodontal syndrome

Maryam Iskakova, Kuralai Yesirkep 30

Medical simulator and mannequin - as an element of teaching practical skills in obstetrics and gynecology

Zarina Yerzhan, Lida Nurgalieva, Assel Dzhumagaliyeva, Zaure Aumoldaeva, Gaukhar Moshkalova 38

CLINICAL CASE

A clinical case of necrotizing scleritis associated with Wegener's granulomatosis detected for the first time in ophthalmological practice

Aliya Ulzhitaeva, Murat Kusainov, Gulzhamal Sagidollova, Gulbanu Karamurzaeva, Aida Moldasheva, Baurzhan Allaziev 42

Moebius syndrome in the practice of a neurologist (clinical cases)

Arailym Turmanbetova, Zhuldyz Nukebaeva, Marzhan Lepessova 49

REVIEWS

Methods and innovative approaches for stopping massive hemorrhage

Islam Yermekov, Serik Aitaliyev, Yerik Aitaliyev, Karolis Gedvilas 53

A new anti-tuberculosis drug pretomanid for the treatment of drug-resistant tb (review)

Gulnara Smailova 65

Problematic aspects of the influence of covid-19 on the course of pregnancy and neonatal outcome (literature review)

Nurlan Jainakbayev, Lida Nurgalieva, Rakhima Sansyzbaeva, Saule Nurgalieva, Zaure Aumoldaeva 73

Prion diseases. Pathogens of prion diseases.

Gulzinat Seribekkyzy, Vladislav Galimullin 79

Pathological complications of the cardiovascular system caused by covid-19

Aiym Amanova, Nariman Pravin 83

The evolution of tuberculosis treatment in India from sanatoriums to personalized medicine

Aryan Singh 93

Ayurvedic medicine in treating stroke complications: a literature review

Igor Poluboiartsev, Aju George 99

India's response to covid-19: an analysis of diagnosis, treatment, and management strategies

Igor Poluboiartsev, Mansi Lakhani 102

ДОЛГОСРОЧНЫЕ (ДО 4 ЛЕТ) РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ НАТИВНОМ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

¹С.Тойгонбаев, ^{2,3}Т.А. Батыралиев, ¹К.А. Абдраманов, ⁴Ж.Б. Иметова,
⁴Р.К. Калматов, ⁵Н.Т. Джайнакбаев, ⁵А.О. Сейдалиев, ⁵А.Т. Маншарипова, ^{*,5}И.В. Першуков

¹ Южный Региональный Научный Центр Сердечно-Сосудистой Хирургии (ЮРНЦССХ),
Кыргызстан, Жалал-Абад

² Салумбеков университет, Кыргызстан, Бишкек

³ Бишкекская государственная больница Кыргызско – Турецкой дружбы,
Кыргызстан, Бишкек

⁴ Ошский государственный университет, Кыргызстан, Ош

⁵ Казахско-Российский медицинский университет, Казахстан, Алматы

Аннотация

Долгосрочная выживаемость больных, перенесших реваскуляризацию миокарда, при многососудистом поражении связана с полнотой реваскуляризации коронарных артерий. Это в значительной степени актуально для пациентов с сахарным диабетом (СД).

Целью настоящего исследования была долгосрочная оценка общей и сердечно - сосудистой выживаемости больных после операций коронарного шунтирования (КШ) или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при нативном многососудистом поражении у больных с сахарным диабетом в сравнении с больными без СД.

Материал и методы. В проспективное нерандомизированное исследование было включено 1192 человека, имеющих значимое многососудистое поражение коронарных артерий, и перенесших по этому поводу в 2018-2022 гг операцию КШ или ЧКВ. Выбор метода реваскуляризации был обусловлен решением кардиокоманды, в которую входили, кардиолог, рентгенохирург, и сердечно - сосудистый хирург. 426 больных перенесли операцию КШ и 766 больных получили ЧКВ с имплантацией коронарных стентов. Из них 25,5% (304 пациента) имели сахарный диабет II типа, выявленный до операции. У всех больных с СД до операции определяли гликированный гемоглобин (HbA1c) и ГСП (гликемический статус пациента – PGS, Patient Glycemic Status), гликированный гемоглобин натошак разделяли на < 6,5, < 7,0, < 7,5, < 8,0 и от 8,0 и выше. ГСП разделяли на менее 35, 35-100, 100-150 и выше 150.

У всех больных до и после реваскуляризации определяли исходный (iSS) и резидуальный (rSS) индекс SYNTAX score (SS). По их уровням разделяли больных на iSS менее 23, iSS 23-32 и iSS выше 32. Также вели послеоперационный расчет rSS: rSS=0 (полная реваскуляризация) и rSS>0 (неполная реваскуляризация), что в свою очередь подразделяли на rSS=1-4, rSS=5-8, rSS>8.

Результаты. Госпитальная выживаемость в группе КШ составила 99,5%, а в группе ЧКВ 99,8%. В подгруппе СД после КШ госпитальная выживаемость составила 99,1%, а после ЧКВ 99,4%.

Отдаленная до 4 лет выживаемость составила в группе КШ 93,2%, в группе ЧКВ 94,1%. Среди больных СД отдаленная до 4 лет выживаемость составила в группе КШ 81,0%, в группе ЧКВ 83,5%.

При одно- и многофакторном регрессионном анализе с последовательным включением переменных значимыми предикторами госпитальной выживаемости для КШ и ЧКВ стали уровень гликированного гемоглобина выше 7,5% и ГСП 100-150. Значимыми предикторами отдаленной до 4 лет выживаемости в группе КШ и СД оказались ГСП выше 100 и rSS>8, а в группе ЧКВ и СД - rSS>0.

Выводы. На ближайшую (госпитальную) выживаемость у больных с ИБС и СД влияют уровень гликированного гемоглобина выше 7,5% и ГСП 100-150. На отдаленную выживаемость до 4 лет после КШ влияет высокий резидуальный индекс SYNTAX (rSS>8) и плохой гликемический статус пациента (ГСП) 100-150, а на выживаемость после ЧКВ в таком же сроке влияет любая неполная реваскуляризация коронарных артерий (rSS>0).

Ключевые слова: КШ (коронарное шунтирование), ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство), СД II типа, гликированный гемоглобин, гликемический статус пациента, резидуальный индекс SYNTAX score, неполная реваскуляризация.

Введение. Среди больных ИБС, которые в связи с высоким классом стенокардии нуждаются в оперативном лечении, все больше год от года наблюдается пациентов, имеющих метаболические нарушения и непосредственно сахарный диабет II типа [1-7].

Ранние рандомизированные клинические исследования (РКИ) показывали высокую частоту осложнений и повторных реваскуляризаций у больных с СД [6]. В дальнейшем, после вхождения в практику стентов, выделяющих лекарства, оказалось, что частоты осложнений

можно драматически снизить в несколько раз [6]. Но, как оказалось, степень компенсации сахарного диабета имеет большое значение в исходах оперативного лечения ИБС. Потому кардиологам и сердечно-сосудистым хирургам целесообразно знать критерии компенсации СД [8].

Критерии компенсации диабета. У человека без диабета уровень глюкозы крови натощак не превышает 5,5 ммоль/л в капиллярной крови, после еды – 7,8 ммоль/л. В идеале, пациент с диабетом должен стремиться к такому же уровню гликемии, допуская подъемы до 10 ммоль/л на пике еды. Однако это не всегда возможно и нужно. Поддержание уровня глюкозы, приближенного к нормальному, часто сопряжено с риском гипогликемий. Пациент с диабетом, получающий инсулинотерапию, постоянно балансирует между риском осложнений вследствие высокого уровня гликемии и риском гипогликемии. И в ряде случаев этот баланс

смещается в сторону более высокого уровня гликемии. Особенно часто это бывает у людей пожилого возраста, для которых гипогликемии крайне опасны. Поэтому целевые уровни гликемии индивидуальны. Чем моложе пациент, чем меньше у него сопутствующих заболеваний, тем ближе к нормальным должны быть у него показатели гликемического контроля. Но то, что дано молодым, пожилым может пойти во вред.

В качестве критерия компенсации сахарного диабета в настоящее время применяется гликированный гемоглобин (HbA1c). Гликированный гемоглобин показывает, какая была компенсация последние 2-3 месяца. Его надо определять не реже 2 раз в год. Примерные целевые уровни гликемического контроля в зависимости от возраста и заболеваний представлены в таблице 1. При определенных условиях цели лечения могут быть менее строгими.

Таблица 1. Примерные целевые уровни гликемического контроля в зависимости от возраста и заболеваний.

Тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	18-44			45-64			Старше 65		
	Hb A1c	Глюкоза		Hb A1c	Глюкоза		Hb A1c	Глюкоза	
		натощак	через 2 ч после еды		натощак	через 2 ч после еды		натощак	через 2 ч после еды
Нет	< 6,5	< 6,5	< 8,0	< 7,0	< 7,0	< 9,0	< 7,5	< 7,5	< 10,0
Есть тяжелые	< 7,0	< 7,0	< 9,0	< 7,5	< 7,5	< 10,0	< 8,0	< 8,0	< 11,0

Если изначально при выявлении диабета гликированный гемоглобин был высоким (особенно часто это бывает при сахарном диабете II типа) не следует быстро приводить к целевому уровню показатели гликемического контроля, особенно у пожилых людей, а также у людей с изменениями на глазном дне. Инсулиннезависимые органы (мозг, сосуды, сетчатка) привыкли к высокому уровню гликемии, и, если им внезапно «урезать паек», они могут этого не перенести без ущерба. Гликированный гемоглобин в таком случае должен снижаться постепенно, примерно на 0,5% за 3 мес.

Для оценки компенсации за последние 2-3 недели назначается анализ на фруктозамины. Нормальный уровень фруктозаминов – до 280 мкмоль/л. При уровне до 320 мкмоль/л диабет считается компенсированным в последние 2-3 недели, 320-370 – субкомпенсированным, более 370 – декомпенсированным.

Однако, даже если у пациента идеальный HbA1c, но имеются суточные колебания сахара крови более 5 ммоль/л, то это никак не может защитить его от развития осложнений.

Гликированный гемоглобин – это усредненный показатель за длительный период. И если целевое значение гликированного гемоглобина достигается за счет частых гипогликемий, то это очень плохо сказывается на органах-мишенях.

В последнее время в качестве основного показателя компенсации диабета применяется показатель TIR (time in range – время в пределах целевого диапазона). TIR показывает, сколько процентов времени у человека был

уровень глюкозы крови в допустимых пределах. Также существуют другие показатели (таблица 2), которые отражают суточные колебания уровня глюкозы крови. Но все эти показатели возможно определить только при проведении непрерывного мониторинга глюкозы крови.

Критерии полноты реваскуляризации при многососудистом поражении коронарных артерий. С вхождением в практику стентов, выделяющих лекарства, оказалось, что результаты многососудистых ЧКВ со стентированием приблизились к результатам операций КШ при таких поражениях. Для прямого сравнения двух методов было спланировано и успешно выполнено исследование SYNTAX (Synergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery) [9; 10]. Значительным клиническим результатом данного исследования стало внедрение в практику одноименного критерия сложности ангиографических поражений коронарных артерий – индекса SYNTAX score (SS). При суммарном балле до 23 оказалось, что долгосрочные результаты многососудистых ЧКВ с имплантацией стентов TAXUS приближались к результатам многососудистых КШ, значение индекса в диапазоне 23-32 результаты ЧКВ и КШ различались не столь значительно и только высокий суммарный балл от 33 и более указывал на значительное преимущество КШ перед ЧКВ.

В дальнейшем оказалось, что на результаты многососудистых КШ и ЧКВ влияет не только исходная тяжесть поражения (initial SS, iSS), но и полученный в ходе КШ или ЧКВ результат, где достигалась полная реваскуляризация или же имелись остаточные значимые пораже-

Таблица 2. Суточные колебания уровня глюкозы крови.

№ п.п.	Показатель	Определение	Норматив
1.	TIR (time in range, время в целевом диапазоне)	Время в пределах целевых показателей	Более 50% (в пределах 3,8-10,0) до 5% - 3,8 и ниже
2.	GV (Glucose Variability): SD, CV	Насколько данные глюкозы отличаются от медианного показателя (mean glucose)	
3.	SD	Характеристика разброса значений глюкозы от среднего значения в пределах 24 часов	Меньше 1/3 значения mean glucose
4.	CV	Коэффициент отклонения $SD * \text{mean glucose} / 100$ или $SD * 3 / \text{mean glucose}$	Меньше 36% Меньше 33%
5.	GVI (Glycemic Variability index, Индекс гликемической вариабельности)	Соотношение длины сахарной кривой за определенный промежуток времени к длине идеальной сахарной кривой за тот же промежуток времени	GVI 1,0 to 1,2 - means low variability (non-diabetic) GVI 1,2 to 1,5 - means modest variability GVI >1,5 means high variability
6.	PGS (Patient Glycemic Status, Гликемический статус пациента)	$GVI * \text{mean glucose} * (1 - \% \text{ TIR})$	PGS до 35 – excellent glycemic status (non-diabetic) PGS 35-100 – good glycemic status (diabetic) PGS 100-150 – poor glycemic status (diabetic) PGS > 150 very poor glycemic status (diabetic)

ния [9; 10]. Таким образом, был выработан остаточный/резидуальный индекс SYNTAX score (residual SS, rSS). Было предложено указывать полную реваскуляризацию нулевым значением rSS и неполную – значениями rSS от 1 и выше [10].

Все эти исследования обозначили актуальность сравнения КШ и ЧКВ при многососудистом поражении коронарных артерий у больных ИБС и СД.

Материал и методы исследования. Настоящее исследование было проспективным и нерандомизированным. Критерием отбора на тот или иной метод реваскуляризации было решение Кардиокоманды, в которую входили кардиолог, рентгенохирург и сердечно - сосудистый хирург. Решение кардиокоманды оформлялось в истории болезни пациента специальным протоколом отбора на оперативное лечение.

Все больные были информированы о методах лечения и давали письменное информированное согласие на каждый вид вмешательства. Протоколы проведения всех вмешательств были одобрены Этическими комиссиями клиник.

У всех пациентов в настоящей работе были собраны демографические данные, включавшие анамнез стенокардии, наличие предшествующих ИМ, наличие факторов риска атеросклероза.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование с верификацией диагноза и определением тактики лечения. Диагноз стабильной стенокардии (СС) устанавливался по общепринятым критериям на основании клиники, ЭКГ в покое, эхокардиографии с определением фракции выброса левого желудочка суточного мониторинга ЭКГ по Holter и неинвазивных тестов (велоэргометрия, тредмил).

С 2018 года по 2022 год в настоящее исследование были включены 1192 больных. Все они имели клинику

стенокардии напряжения III или IV ФК. Также все включенные пациенты не имели ранее операций на коронарных артериях также как и открытых операций на сердце. Все включенные больные не имели абсолютных противопоказаний как для операций КШ так и для ЧКВ с имплантацией коронарных стентов.

Критерии диагностики сахарного диабета II типа [8] были стандартными. Помимо уровня тощаковой глюкозы плазмы крови определяли Гликированный гемоглобин, Фруктозамин, Время глюкозы в пределах целевых показателей, Индекс гликемической вариабельности и Гликемический статус пациента (ГСП). Гликированный гемоглобин натошак разделяли на < 6,5, < 7,0, < 7,5, < 8,0 и от 8,0 и выше. ГСП разделяли на менее 35, 35-100, 100-150 и выше 150. Вся исходная диагностика СД II типа проводилась до принятия решения об оперативном лечении ИБС и учитывалась кардиокомандой при оценке ближайших рисков реваскуляризации по функциональному индексу SYNTAX и по индексу EUROSCORE II.

Диагностическая и контрольная коронарная ангиография (КАГ) проводилась после стандартной премедикации. КАГ выполнялась по методике M.Judkins или K.Amplatz трансфеморальным доступом. Неионное контрастное вещество вводили от руки в количестве от 5 до 8 мл на каждую инъекцию в КА. При этом стремились к тому, чтобы оптимальное контрастирование продолжалось не менее 3 кардиоциклов и был очевиден рефлюкс контрастного вещества в аорту. Для каждого пациента выбирались оптимальные проекции для визуализации коронарного русла (минимум 5 проекций для ЛКА и 3 – для ПКА).

Визуальный и количественный коронарный анализ. При визуальном анализе коронарограмм оценивали основные КА и их ветви, определяли тип кровоснабжения, калибр, положение, характер контуров КА. Степень поражения сосудистого русла определяли визуально и

количественно программами коронарного анализа. Все ангиограммы анализировались двумя опытными специалистами независимо друг от друга. Качественный анализ стенозов КА проводили согласно классификации J.Ambrose, а также по шкале ABC совместной классификации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/АНА). Неосложненными считали концентрические или эксцентрические стенозы с ровными краями. Осложненными считали эксцентрические стенозы с ангиографическими признаками изъязвления или разрыва атеросклеротической бляшки в виде подрывных и неровных контуров, нависания краев или с признаками внутрисосудистого пристеночного дефекта контрастирования.

Коронарное шунтирование было аутовенозным и аутоартериальным, выполнялось с искусственным кровообращением и кардиopleгией.

У всех больных до и после реваскуляризации определяли исходный (iSS) и резидуальный (rSS) индекс SYNTAX score (SS). По их уровням разделяли больных на iSS менее 23, iSS 23-32 и iSS выше 32. Также вели послеоперационный расчет rSS: rSS=0 (полная реваскуляризация) и rSS>0 (неполная реваскуляризация), что в свою очередь подразделяли на rSS=1-4, rSS=5-8, rSS>8.

Анализ результатов включал данные первичной госпитализации, а также последующие амбулаторные и госпитальные наблюдения. Со всеми пациентами после выписки входили в контакт по телефону, чтобы идентифицировать возникновение отдаленных неблагоприятных событий, в случае развития осложнений они повторно приглашались в клинику для обследования и решения вопроса о необходимости повторного оперативного лечения.

Методы статистического анализа. Результаты исследований были обработаны при помощи пакетов прикладных программ Statistica for Windows 12.5 (StatSoft Inc., США) и SPSS for Windows Release 19.0 (SPSS Inc., США). Определялся характер распределения выборок.

При нормальном распределении для первичного сравнения данных между группами использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением методов множественного сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса) в случае выявления достоверных различий. Если не подтверждалась нормальность распределения, то применялись порядковые критерии Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса. При оценке качественных признаков использовали критерий " χ^2 " или точный критерий Фишера. Доли сравнивались z-критерием с поправкой Йейтса или точным критерием Фишера. Связи между показателями выявлялись корреляционным анализом по Пирсону и Спирмэну, а также различными регрессионными моделями. Логистическая однофакторная и многофакторная регрессионная модель с пошаговым включением переменных применялись для поиска предикторов и исходов лечения. Результаты регрессионного анализа для каждой достоверной переменной представляли отношением шансов (ОШ) и его 95% доверительным интервалом (ДИ). Регрессионная модель пропорционального риска Кокса применялась для анализа переменных, связанных с возникновением сердечно - сосудистых осложнений после лечения. Оценка функции выживания проводилась с помощью процедуры Каплана-Мейера. Различия в выживаемости между группами выявлялись логранговым критерием, а также критериями Пето, F-Кокса, Кокса-Мантела, Гехана-Вилкоксона. Для всех видов анализа проводилась оценка репрезентативности полученных результатов. Статистически значимыми считались значения $p < 0.05$.

Результаты. В настоящее проспективное нерандомизированное исследование было включено 1192 человека. 426 больных перенесли операцию КШ и 766 больных получили ЧКВ с имплантацией коронарных стентов. В группе КШ было 311 пациентов мужского пола (73%), и в группе ЧКВ был 521 пациент мужского пола (68%, $P=NS$) Распределение больных по годам и методам оперативного лечения приведено в таблице 3.

Таблица 3. Распределение больных по годам и по методам оперативного лечения ИБС.

Операция	2018	2019	2020	2021	2022	итого
коронарное шунтирование	89	101	35	102	99	426
ЧКВ	75	120	208	198	165	766

Из них 25,5% (304 пациента) имели сахарный диабет II типа, выявленный до операции.

Распределение больных с СД II типа по годам и методам оперативного лечения приведено в таблице 4, а ежегодные частоты СД приведены в таблице 5.

Таблица 4. Распределение больных с СД по годам и по методам лечения ИБС.

Операция при СД	2018	2019	2020	2021	2022	итого
коронарное шунтирование	24	29	10	28	25	116
ЧКВ	19	30	51	48	40	188

Таблица 5. Частота больных с СД в общей выборке по годам и по методам лечения ИБС.

Операция при СД	2018	2019	2020	2021	2022	итого
коронарное шунтирование	0,270	0,287	0,286	0,275	0,253	0,272
ЧКВ	0,253	0,250	0,245	0,242	0,242	0,245

Распределение больных по уровню Hb A1c и по гликемическому статусу пациента приведено в таблицах 6 и 7 и на рисунках 1 и 2.

Таблица 6. Распределение больных с СД по степени компенсации.

Hb A1c	<6,5	<7,0	<7,5	<8,0	от 8,0 и выше
коронарное шунтирование	310	42	35	21	18
ЧКВ	578	68	54	45	21

Таблица 7. Распределение больных с СД по гликемическому статусу пациента.

Гликемический статус пациента (ГСП)	менее 35	35-100	100-150	выше 150
коронарное шунтирование	310	59	38	19
ЧКВ	578	81	67	40

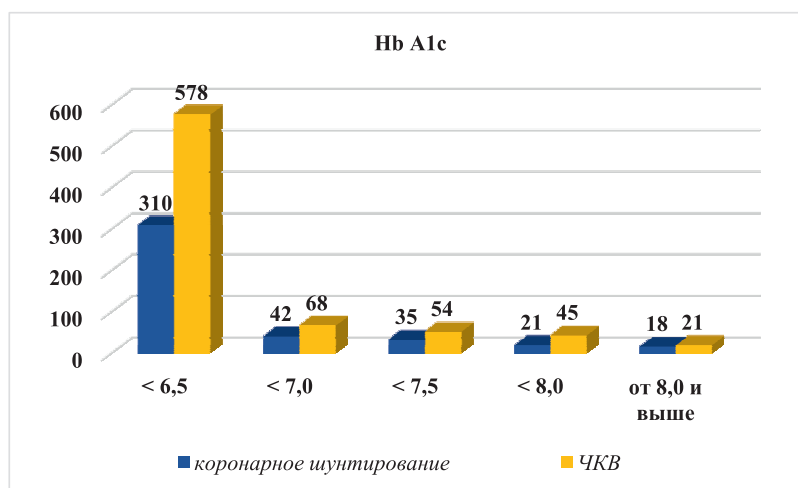


Рисунок 1. Распределение больных с СД по Hb A1c.

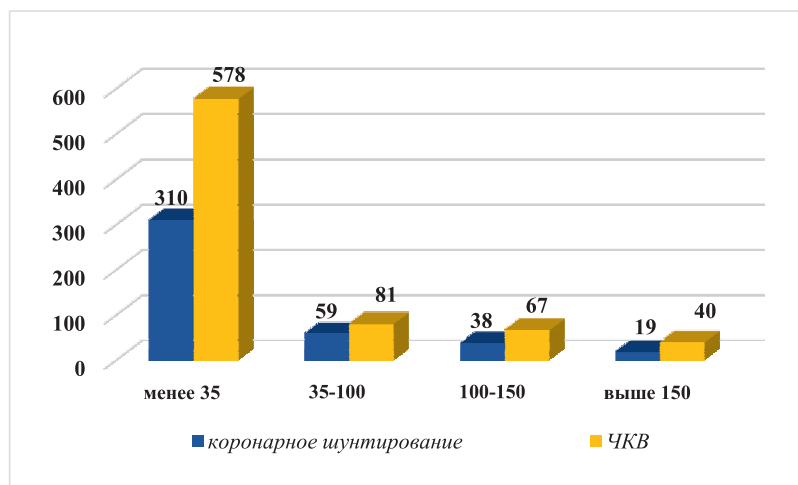


Рисунок 2. Распределение больных с СД по гликемическому статусу пациента.

Исходные данные ангиографии до операции (исходный балл SYNTAX score) и финальные результаты реваскуляризации (резидуальный балл SYNTAX score) приведены на рисунках 3 и 4. Следует отметить, что по этическим соображениям ЧКВ не выполнялись в группе больных с исходным баллом SYNTAX score больше 32, поскольку заведомо были известны неоптимальные результаты такого оперативного лечения ИБС [9-12].

Госпитальная выживаемость в группе КШ составила 99,5% (424 пациента), а в группе ЧКВ 99,8% (765 пациентов) без значимых различий в частоте между группами. В подгруппе СД после КШ госпитальная выживаемость составила 99,1% (115 пациентов), а после ЧКВ 99,4% (187 пациентов) также без значимых различий в частоте между группами.

Анализ общей выживаемости пациентов, выписанных из клиники, был проведен в сроке до 4 лет. К момен-

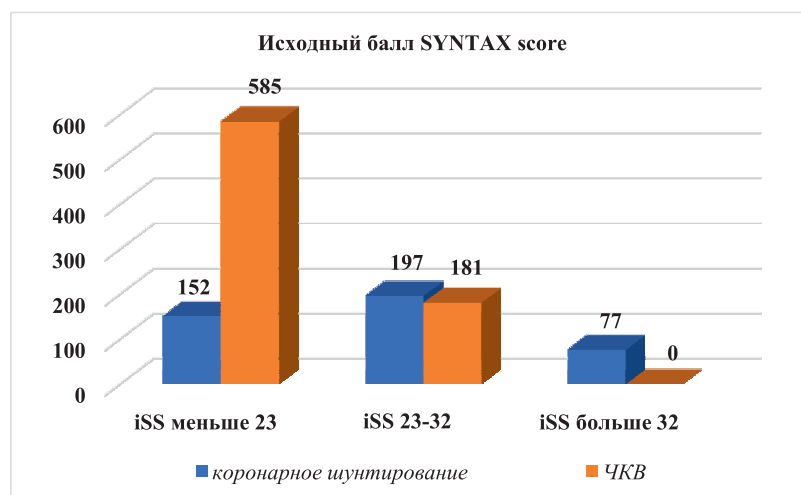


Рисунок 3. Распределение больных по исходному баллу SYNTAX score.

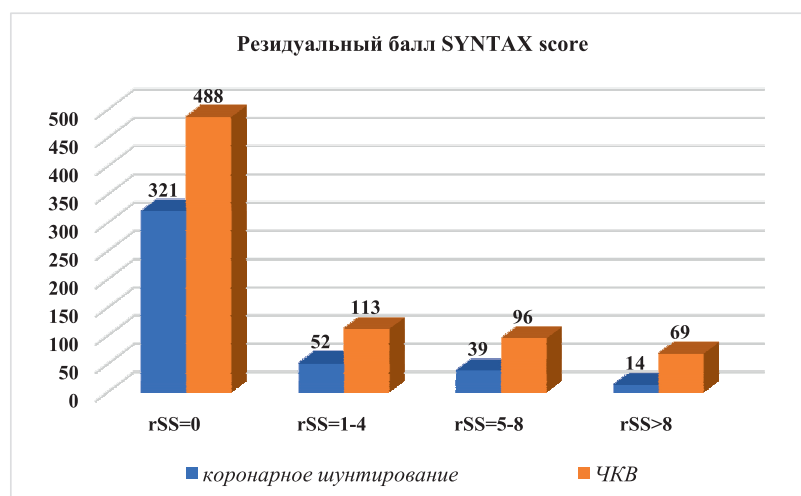


Рисунок 4. Распределение больных по резидуальному баллу SYNTAX score.

ту окончания наблюдения 31-12-2022 из 426 пациентов, перенесших коронарное шунтирование, были живы 397 человек, таким образом, выживаемость в сроке до 4 лет составила в группе КШ 93,2%. В это же время из всех 766 пациентов, перенесших ЧКВ, были живы 72,1 и таким образом, выживаемость в сроке до 4 лет составила в группе ЧКВ 94,1%. Значимых различий в общей выживаемости между группами выявлено не было.

У больных, имевших СД II типа до оперативного лечения, отдаленная выживаемость оказалась за этот период значимо ниже, составив (94 из 116) 81,0% в группе КШ ($P < 0,05$ для сравнения с выживаемостью в общей выборке КШ) и (721 из 766) 83,5% в группе ЧКВ ($P < 0,05$ для сравнения с выживаемостью в общей выборке ЧКВ).

Для выявления предикторов госпитальной и отдаленной выживаемости был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ с последовательным включением переменных.

При одно- и многофакторном регрессионном анализе с последовательным включением переменных значимыми предикторами госпитальной выживаемости для КШ и ЧКВ стали уровень гликированного гемоглобина выше 7,5% и плохой гликемический статус пациента (ГСП) = 100-150 ($P < 0,05$). Значимыми предикторами

отдаленной до 4 лет выживаемости в группе КШ и СД оказались гликемический статус пациента (ГСП) выше 100 и $rSS > 8$ ($P < 0,05$), а в группе ЧКВ и СД - $rSS > 0$ ($P < 0,05$).

Обсуждение. В настоящей работе мы объединили данные ангиографического анализа многососудистых поражений коронарных артерий и лабораторного анализа исходного гликемического профиля больных с СД II типа.

Оказалось, что обе этих составляющих имеют значение для отдаленной выживаемости больных с СД II типа после многососудистой коронарной реваскуляризации. Было заведомо понятно, что выживаемость у больных с СД II типа окажется ниже, чем у пациентов с ИБС, не имеющих сахарного диабета. Это оказалось справедливым для обеих подгрупп – как КШ, так и ЧКВ. Но интересным оказался тот факт, что не сам диагноз СД II типа имел значение для выживаемости, а именно плохой гликемический статус пациента (выше 100) с высоким уровнем исходного гликированного гемоглобина (выше 7,5%).

Среди ангиографических параметров наиболее важной и единственно значимой для отдаленной выживаемости оказалась полнота реваскуляризации миокарда, которую отражал резидуальный балл SYNTAX

score. Если в группе КШ высокий балл резидуального SYNTAX score (выше 8 Ед) имел значение для отдаленных событий, то в группе ЧКВ любая неполная реваскуляризация с резидуальным SYNTAX score выше 0 уже имела значение в частоте отдаленных событий. В связи с полученными результатами необходима дальнейшая поправка в отборе пациентов с СД II типа на многососудистые ЧКВ, чтобы планировать эндоваскулярные вмешательства только при технической возможности выполнения абсолютно полной реваскуляризации с резидуальным SYNTAX score = 0.

Ранее мы уже анализировали исходы ЧКВ и КШ при многососудистом поражении коронарных артерий [13], однако практика последнего десятилетия внесла в стратегии реваскуляризации значительные коррективы.

В ранее опубликованном исследовании Takahashi K и соавт. [10] неполная реваскуляризация после ЧКВ имела значение в сроке до 10 лет у всех пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий и у пациентов с поражением основного ствола ЛКА. Также исследователи отметили, что неполная реваскуляризация была намного чаще у пациентов, получивших ЧКВ, а не КШ как операцию при многососудистом поражении. Важно, что среди больных с полной реваскуляризацией не было разницы в частоте событий до 10 лет наблюдения не зависимо от выбранного метода – КШ или ЧКВ. Исследователи пришли к выводу, что неполная реваскуляризация часто встречается после ЧКВ, а степень неполноты была связана с 10-летней смертностью. Если маловероятно, что полная (или почти полная; rSS<8) реваскуляризация может быть достигнута с помощью ЧКВ у пациентов с трехсосудистым поражением, то следует предпочесть выполнение операции КШ.

Похожие результаты были получены в исследовании, где пытались выполнять функционально полную реваскуляризацию у больных, перенесших острый коронарный синдром [12].

Относительно недавний мета-анализ данных КШ и ЧКВ подтвердил зависимость смертности от полноты реваскуляризации миокарда в различных клинических подгруппах больных [14].

Выводы. На ближайшую (госпитальную) выживаемость у больных с ИБС и СД влияют уровень гликированного гемоглобина выше 7,5% и гликемический статус пациента 100-150. На отдаленную выживаемость до 4 лет после КШ влияет высокий резидуальный индекс SYNTAX (rSS>8) и плохой гликемический статус пациента = 100-150, а на выживаемость после ЧКВ в таком же сроке влияет любая неполная реваскуляризация коронарных артерий (rSS>0).

References:

1. Naito R., Miyauchi K. Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Heart J.* 2017 Aug 3; 58 (4):475-480. doi: 10.1536/ihj.17-191. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28717115.
2. Godoy L.C., Tavares CAM, Farkouh M.E. Weighing Coronary Revascularization Options in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes.* 2020 Feb; 44(1):78-85. doi:10.1016/j.jcjd.2019.08.002. Epub 2019 Aug 19.

3. Kapur A., Bartolini D., Finlay M.C., Qureshi A.C., Flather M., Strange J.W., Hall R.J.J. The Bypass Angioplasty Revascularization in Type 1 and Type 2 Diabetes Study: 5-year follow-up of revascularization with percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in diabetic patients with multivessel disease. *Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010 Jan; 11 (1):26-33. doi:10.2459/JCM.0b013e328330ea32. PMID: 19797974.

4. Godoy L.C., Ko D.T., Rao V., Farkouh M.E. The Role of coronary artery bypass surgery versus percutaneous intervention in patients with diabetes and coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019 Jul-Aug; 62(4):358-363. doi:10.1016/j.pcad.2019.07.004. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31377224.

5. Koskinas K.C., Windecker S. Revascularization in complex multivessel coronary artery disease after FREEDOM. Is there an indication for PCI and drug-eluting stents? *Herz.* 2016 May; 41(3):224-32. doi:10.1007/s00059-016-4418-4. PMID: 27048841.

6. Flaherty J.D., Davidson C.J. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA.* 2005 Mar 23; 293(12):1501-8. doi: 10.1001/jama.293.12.1501. PMID: 15784875.

7. El-Andari R., Bozso S.J., Fialka N.M., Kang J.H., Nagendran J., Nagendran J. Coronary Revascularization for Patients with Diabetes Mellitus: A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg.* 2022 Jun 1; 275(6):1058-1066. doi:10.1097/SLA.0000000000005391. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35081569.

8. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaia V.M. New classification, diagnostic criteria and compensation of diabetes mellitus. *Ter Arkh* 2000;72(10):5-10. PMID: 11220878.

9. Capodanno D., Chisari A., Giacoppo D., Bonura S., Lavanco V., Capranzano P., Caggegi A., Ministeri M., Tamburino C. Objectifying the impact of incomplete revascularization by repeat angiographic risk assessment with the residual SYNTAX score after left main coronary artery percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 Sep 1;82(3):333-40. doi:10.1002/ccd.24642. Epub 2013 Apr 8. PMID: 22936604.

10. Farooq V., Serruys P.W., Garcia-Garcia H.M., Zhang Y., Bourantas C.V., Holmes D.R., Mack M., Feldman T., Morice M.C., Ståhle E., et al. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61:282-294. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.017.

11. Takahashi K., Serruys P.W., Gao C., et al. on behalf of the SYNTAX Extended Survival Study Investigators. Ten-Year All-Cause Death According to Completeness of Revascularization in Patients with Three-Vessel Disease or Left Main Coronary Artery Disease. Insights from the SYNTAX Extended Survival Study. *Circulation.* 2021; 144:96-109. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046289.

12. Kobayashi Y., Lønborg J., Jong A., et al. on behalf of the DANAMI-3-PRIMULTI, FAME, and FAMOUS-NSTEMI Study Investigators. Prognostic Value of the

Residual SYNTAX Score after Functionally Complete Revascularization in ACS. J Am Coll Cardiol 2018; 72: 1321–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.069>.

13. Батыралиев Т.А., Фетцер Д.В., Преображенский Д.В., Першуков И.В., Акылбеков М., Беленков Ю.Н. Оптимальный метод реваскуляризации у больных с многососудистым поражением коронарных артерий при применении стентов, выделяющих лекарства: чрескожные коронарные вмешательства по сравнению с коронарным шунтированием. Кардиология 2010; 2: 84-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20146685/>. [Batyrallyev T.A., Fetcer D.V., Preobrazhenskij D.V., Pershukov I.V., Akylbekov M., Belenkov Ju.N. Optimal'nyj

metod revaskuljarizacii u bol'nyh s mnogososudistym porazheniem koronarnyh arterij pri primenenii stentov, vydeldajushhih lekarstva: chreskozhnye koronarnye vmeshatel'stva po sravneniju s koronarnym shuntirovaniem. Kardiologija 2010; 2:84-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20146685/>].

14. Head S.J., Milojevic M., Daemen J., Ahn J.M., Boersma E., Christiansen E.H., Domanski M.J., Farkouh M.E., Flather M., Fuster V., et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. Lancet. 2018; 391: 939–948. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 30423-9.

ҚАНТ ДИАБЕТИМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ЖЕРГІЛІКТІ КӨП ТАМЫРЛЫ ЗАҚЫМДАНУ КЕЗІНДЕ КОРОНАРЛЫҚ ШУНТТАУ МЕН ТЕРІ АРҚЫЛЫ КОРОНАРЛЫҚ АРАЛАСУДЫҢ ҰЗАҚ МЕРЗІМДІ (4 ЖЫЛҒА ДЕЙІНГІ) НӘТИЖЕЛЕРІ

¹ С.Тойгонбаев, ^{2,3} Т.А. Батыралиев, ¹ К.А. Абдраманов, ⁴ Ж.Б. Иметова,

⁴ Р.К. Калматов, ⁵ Н.Т. Джайнакбаев, ⁵ А.О. Сейдалиев, ⁵ А.Т. Маншарипова, ^{4,5} И.В. Першуков

¹ Оңтүстік өңірлік жүрек-қантамыр хирургиясы ғылыми орталығы (ОӨЖҚХФО), Қырғызстан, Жалал – Абад

² Салумбеков университеті, Қырғызстан, Бішкек

³ Қырғыз – Түрік достығы Бішкек мемлекеттік ауруханасы, Қырғызстан, Бішкек

⁴ Ош мемлекеттік университеті, Қырғызстан, Ош

⁵ Қазақстан – Ресей медициналық университеті, Қазақстан, Алматы

Түйінді

Көп тамырлы зақымданумен миокард реваскуляризациясынан өткен науқастардың ұзақ мерзімді өмір сүруі коронарлық артериялардың ревакуляризациясының толықтығымен байланысты. Бұл көбінесе қант диабетімен ауыратын науқастарға қатысты.

Бұл зерттеудің мақсаты қант диабетімен ауыратын науқастарда ҚД жоқ науқастармен салыстырғанда жергілікті көп тамырлы зақымдану кезінде коронарлық шунттау (КШ) немесе тері арқылы коронарлық араласу (ТКА) операцияларынан кейінгі науқастардың жалпы және жүрек - қан тамырлары өмір сүруін ұзақ мерзімді бағалау болды.

Материалы және әдістері. Перспективалық рандомизацияланбаған зерттеуге коронарлық артериялардың көп тамырлы зақымдануы бар және осы мәселе бойынша 2018-2022 жылдары КШ немесе ТКА операциясын жасаған 1192 адам енгізілді. Реваскуляризация әдісін таңдау кардиологиялық топтың шешіміне байланысты болды, оның құрамына кардиолог, рентгенохирург, және жүрек-қан тамырлары хирургы. 426 науқас КШ операциясынан өтті және 766 науқас коронарлық стенттерді имплантациялаумен ТКА алды. Олардың 25,5% - операция (304 пациент) операцияға дейін анықталған II типті қант диабеті болған. Операцияға дейін ҚД-мен ауыратын барлық науқастарда гликатталған гемоглобин (HbA1c) және HSP (пациенттің гликемиялық мәртебесі – PGS, патенттік гликемиялық статус) анықталды, гликатталған гемоглобин аш қарынға бөлінді < 6,5, < 7,0, < 7,5, < 8,0 және 8,0 және одан жоғары. GSP 35-тен аз, 35-100, 100-150 және 150-ден жоғары бөлінді.

Реваскуляризацияға дейінгі және кейінгі барлық науқастарда syntax score (SS) бастапқы (iSS) және резиденттік (rSS) индексі анықталды. Олардың деңгейлері бойынша науқастар iSS 23-тен төмен, iSS 23-32 және iSS 32-ден жоғары болып бөлінді. Операциядан кейінгі RSS есебі де жүргізілді: rSS=0 (толық реваскуляризация) және rSS>0 (толық емес реваскуляризация), олар өз кезегінде rSS=1-4, rSS=5-8, rSS>8 болып бөлінді.

Нәтижелері. КШ тобындағы госпитальдық өмір сүру деңгейі 99,5%, ал ПИК тобында 99,8% құрады. КШ-дан кейінгі ҚД кіші тобында госпитальдық өмір сүру деңгейі 99,1%, ал PCI-ден кейін 99,4% құрады.

4 жылға дейінгі қашықтан өмір сүру деңгейі КШ тобында 93,2%, ПИК тобында 94,1% құрады. ҚД-мен ауыратын науқастар арасында 4 жасқа дейінгі қашықтықтағы өмір сүру деңгейі КШ тобында 81,0%, PCI тобында 83,5% құрады.

КШ және ТКА үшін госпитальдық өмір сүрудің маңызды болжаушылары айнымалыларды дәйекті түрде қосатын бір және көп факторлы регрессиялық талдау кезінде гликирленген гемоглобин деңгейі 7,5% - дан және ГСП 100-150-ден жоғары болды. КШ және ДК тобында 4 жылға дейінгі өмір сүрудің маңызды болжаушылары HSP 100 және rSS>8 - ден жоғары, ал PCI және ҚД тобында rSS>0 болды.

Қорытындылары. АЖЖ және ҚД бар науқастардың ең жақын (госпитальдық) өмір сүруіне гликирленген гемоглобин деңгейі 7,5% - дан жоғары және ГСП 100-150 әсер етеді. КШ-дан кейінгі 4 жылға дейінгі қашықтықтан өмір сүруге жоғары syntax резиденттік индексі (RSS>8) және науқастың нашар гликемиялық жағдайы (HSV) 100-150 әсер етеді, ал PCI-ден кейінгі өмір сүруге сол уақытта коронарлық артериялардың толық емес реваскуляризациясы (rSS>0) әсер етеді.

Кіл сөздер: КШ (коронарлық шунттау), ТАКА (тері астындағы коронарлық араласу), II типті ҚД, гликирленген гемоглобин, пациенттің гликемиялық жағдайы, SYNTAX score резиденттік индексі, толық емес реваскуляризация.

LONG-TERM (FOLLOW-UP TO 4 YEARS) RESULTS OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT AND PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN NATIVE MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

¹Salavat Toygonbaev, ^{2,3}Talantbek Batyraliev, ¹Kaldarbek Abdramanov,
⁴Jazgul Imetova, ⁴Romanbek Kalmatov, ⁵Nurlan Jainakbayev, ⁵Arystan Seidalin,
⁵Almagul Mansharipova, ^{4,5}Igor Pershukov

¹ Southern Regional Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Kyrgyzstan, Jalal – Abad

² Salumbekov University, Kyrgyzstan, Bishkek

³ Bishkek State Hospital of the Kyrgyz – Turkish Friendship, Kyrgyzstan, Bishkek

⁴ Osh State University, Kyrgyzstan, Osh

⁵ Kazakh-Russian Medical University, Kazakhstan, Almaty

Summary

Long-term survival of patients undergoing myocardial revascularization with multivessel disease is associated with the completeness of coronary artery revascularization. This is largely true for patients with diabetes mellitus (DM).

The aim of this study was to evaluate the long-term overall and cardiovascular survival of patients after coronary bypass surgery (CABG) or percutaneous coronary intervention (PCI) with native multivessel disease in patients with diabetes mellitus compared with patients without diabetes.

Material and methods. A prospective non-randomized study included 1192 people with significant multivessel coronary artery disease who underwent CABG or PCI for this reason in 2018-2022. The choice of the revascularization method was determined by the decision of the cardioteam, which included a cardiologist, an X-ray surgeon, and a cardiovascular surgeon. 426 patients underwent CABG and 766 patients received PCI with coronary stent implantation. Of these, 25.5% (304 patients) had type II DM detected before intervention. Glycated hemoglobin (HbA1c) and PGS (Patient Glycemic Status) were determined before surgery in all patients with DM, fasting glycated hemoglobin was divided into < 6.5%, < 7.0%, < 7.5%, < 8, 0% and 8.0% and above. PGS was divided into less than 35, 35-100, 100-150 and above 150.

In all patients, before and after revascularization, the initial (iSS) and residual (rSS) SYNTAX score (SS) were determined. According to their levels, patients were divided into iSS less than 23, iSS 23-32 and iSS above 32. Postoperative calculation of rSS was also carried out: rSS=0 (complete revascularization) and rSS>0 (incomplete revascularization), and it was subdivided into rSS=1-4, rSS=5-8, rSS>8.

Results. Hospital survival in the CABG group was 99.5%, and in the PCI group 99.8% (P=NS). In the DM subgroup after CABG, in-hospital survival was 99.1%, and after PCI it was 99.4% (P=NS).

Long-term survival up to 4 years was 93.2% in the CABG group and 94.1% in the PCI group. Among patients with DM, the long-term survival up to 4 years was 81.0% in the CABG group, and 83.5% in the PCI group.

The level of glycated hemoglobin above 7.5% and PGS=100-150 became significant predictors of in-hospital survival for CABG and PCI by univariate and multivariate regression analysis with sequential inclusion of variables. PGS over 100 and rSS>8 were significant predictors of long-term survival up to 4 years in the CABG and DM group, and rSS>0 was significant predictor of long-term survival in the PCI and DM group.

Conclusions. The immediate (in-hospital) survival in patients with coronary artery disease and diabetes is affected by the level of glycated hemoglobin above 7.5% and PGS=100-150. Long-term survival up to 4 years after CABG is affected by a high residual SYNTAX index (rSS>8) and poor glycemic status of the patient (GSP) 100-150, and survival after PCI in the same period is affected by any incomplete coronary artery revascularization (rSS>0).

Key words: coronary bypass surgery (CABG), percutaneous coronary intervention (PCI), diabetes mellitus (DM) type II, Glycated hemoglobin (HbA1c), Patient Glycemic Status (PGS), residual SYNTAX score, incomplete revascularization.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Першуков Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы. E-mail: i.pershukov@medkrmu.kz; <https://orcid.org/0000-0002-5356-1886>.

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.

Статья поступила: 05.03.2023.

Принята к публикации: 15.03.2023.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Pershukov Igor, MD, Professor, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty. E-mail: i.pershukov@medkrmu.kz; <https://orcid.org/0000-0002-5356-1886>.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 05.03.2023.

Accepted for publication: 15.03.2023.

УДК: 618.19.
МРНТИ: 76.29.49.

DOI: 10.24412/2790-1289-2023-1-21-27

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

* С.Е. Есентаева, А.Б. Абылгазиева, Д.Е. Айдаров, Г.Е. Сарсенбаева,
Е.Н. Бейсебаев

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

Аннотация

В настоящей статье мы представляем материал ретроспективного анализа по частоте встречаемости и прогностической роли некоторых морфологических маркеров (tumor infiltrating lymphocytes (TILs), опухолевые эмболы в стенках сосудов, инвазия в стенки сосудов) у пациенток впервые установленным диагнозом рак молочной железы (РМЖ), получивших лечение в условиях Алматинской региональной многопрофильной клиники (АРМК), в зависимости от возраста, стадии заболевания и фенотипа опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, TILs, опухолевые эмболы, инвазия в стенки сосудов, безрецидивная выживаемость, морфологические маркеры.

Выбор тактики лечения РМЖ основан на результатах иммуногистохимического (ИГХ) исследования, который позволяет определить фенотип опухоли и составить предварительный прогноз в каждом отдельном случае. Однако прогностическая значимость ряда морфологических биомаркеров остается до настоящего времени полностью недооцененной. Многочисленные клинические исследования по оценке прогностической значимости инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs/ЛИО) при различных типах злокачественных новообразований, до настоящего времени не дали окончательного ответа о роли этого маркера, до сих пор нет единой точки зрения по данной проблеме [1]. По данным ряда исследований была продемонстрирована взаимосвязь между высокими уровнями ЛИО при постановке диагноза и лучшим ответом на химиотерапию, а также лучшим прогнозом при адъювантной химиотерапии, что особенно ярко было показано при трижды негативном подтипе и HER2-позитивном РМЖ [2-7]. С. Denkert и соавт. [4] показали, что значительная инфильтрация опухоли лимфоцитами на момент постановки диагноза связана с более высокой вероятностью патологического полного ответа на неоадъювантную химиотерапию. На-

личие ЛИО лимфоцитов на исходном значении связано с высоким уровнем пролиферации, высоким grade и эстроген-рецептор негативными опухолями и представляет собой сильный фактор прогноза для определенных подтипов РМЖ, главным образом для ТНРМЖ [8-12].

Исследований по частоте и степени влияния на прогноз заболевания выявленных при гистологическом исследовании эмболов в сосудах и инвазии стенок сосудов немного. Конечно, не вызывает сомнений, что данный фактор является исходно неблагоприятным, тем не менее с какой частотой и при каких типах РМЖ чаще выявляются эмболы и инвазия сосудов, и есть ли в этом определенная зависимость остается неизвестным.

Для оценки важности данных маркеров, мы решили провести ретроспективное исследование.

Цель исследования - изучить частоту встречаемости и прогностическую значимость следующих морфологических изменений: TILs (ЛИО), наличия/отсутствия опухолевых эмболов в просвете сосудов, инвазии в стенки сосудов, - у больных РМЖ в зависимости от его фенотипа, стадии и возраста пациенток.

Материалы и методы. В 2018 г. по поводу РМЖ в АРМК получило лечение 200 пациенток, из которых в

исследование было включено 130, что соответствовали основным критериям включения:

Пациентки, которые встали на учет с диагнозом РМЖ в 2018 г.;

Возрастные ограничения от 20 и более лет;

Гистологически верифицированный РМЖ, с определенными стадиями (St O, I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV Tis-4 N0-3 M0-1);

Пациентки, которым проводилось комплексное лечение.

Средний возраст пациенток составил 52 года. Проведен ретроспективный анализ результатов гистологического исследования частоты выявления 3-х морфологических биомаркеров: ЛИО, опухолевые эмболы в стенках сосудов, инвазия в стенки сосудов с оценкой их прогностической значимости на длительность безрецидивного периода. Материалом исследования послужили гистологические заключения биопсийных и послеоперационных материалов.

Результаты исследования. Характеристика пациенток по клинко-морфологическим признакам. Согласно нашим данным, распределение пациенток по стадиям заболеваний РМЖ было следующим: чаще всего диагностировались пациентки со St II 59 (45,40%), доля больных с St I и St III составила 25,40% (33) и 22,30% (29), соответственно. У 3 (2,3%) пациенток РМЖ был диагностирован на стадии T0, а частота па-

циенток с первично диссеминированным процессом, St IV, составила всего 4,60% (6 пациенток).

У пациенток, получивших лечение в условиях АРМК в течение 2018 г., наибольшую долю представляли опухоли с люминальными типами рака. Из них люминальный А подтип был выявлен у 66 (50,7%) пациенток, люминальный В Her (-) – у (25) 19,20%, тройной негативный подтип – у 13,00% (17) больных, люминальный В Her (+) и нелюминальный Her-позитивный подтипы были выявлены в равном количестве – по 6,20% (8), у остальных пациенток 6 (4,7%) по тем или иным причинам не проводилось ИГХ. Для оценки частоты встречаемости трех основных гистологических маркеров, которые легли в основу данного исследования, как показал анализ морфологических исследований 130 пациенток с РМЖ, ЛИО наблюдался в 36 (27,6%) случаях, опухолевые эмболы в сосудах были выявлены у 40 (30,7%) больных, а опухолевая инвазия в стенки сосудов – у 53 (40,7%).

Для выявления возможной взаимосвязи между наличием или отсутствием в опухоли интересующих нас морфологических маркеров с возрастом пациентки, мы распределили пациенток на 9 возрастных когорт. Наибольшую долю составили пациентки в возрастной категории 51-55 лет (таблица 1).

По результатам исследования у женщин возрастной категории 41-45 лет все три маркера встречались с наибольшей частотой (рисунок 1).

Таблица 1. Распределение пациенток по возрастным категориям.

№	Возрастная категория пациенток с РМЖ	Кол-во пациенток	%
1.	20-30 лет	2	1,5
2.	31-40 лет	14	10,8
3.	41-45 лет	19	14,6
4.	46-50 лет	20	15,4
5.	51-55 лет	26	20
6.	56-60 лет	22	16,9
7.	61-65 лет	12	9,2
8.	66-70 лет	8	6,2
9.	Больше 70	7	5,4

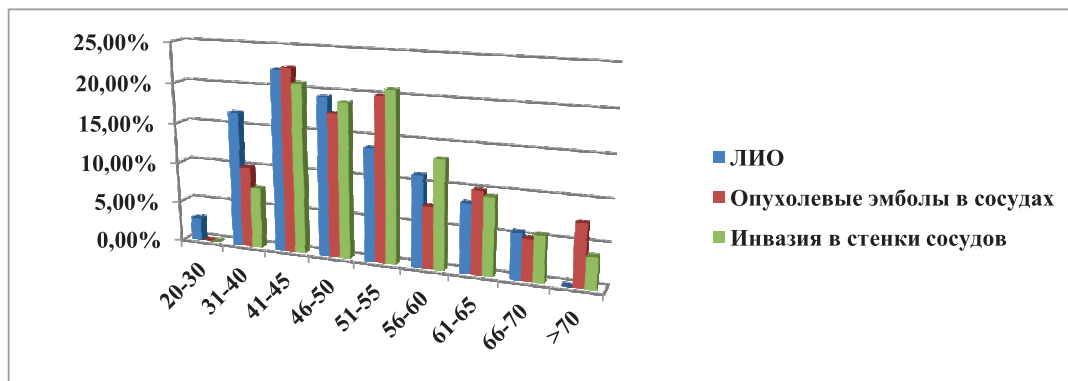


Рисунок 1. Анализ частоты и вида гистологических маркеров с учетом возраста пациенток РМЖ.

В возрасте 41-45 лет частота встречаемости ЛИО составила 22,2% (8), опухолевые эмболы были обнаружены у 22,50% (9), инвазия в стенки сосудов – 20,8% (11). У

каждой 5-й пациентки из группы 51-55 лет были выявлены опухолевые эмболы и инвазия в стенки сосудов, что составило 20,0% (8) и 20,8% (11), соответственно. При-

мечательно, что ЛИО чаще наблюдалась у более молодой категории пациенток, в возрасте 20-45 лет, составив в общей сложности 41,7% (15). С последующим уменьшением частоты встречаемости данного маркера у пациенток, начиная с 51-55 лет.

Для понимания клинко-морфологической взаимосвязи биологии РМЖ, мы изучили частоту выявления трех основных маркеров, ЛИО, эмболы и инвазия в сосуды, у пациенток РМЖ в зависимости от стадии заболевания. Как показал данный анализ, у пациенток со II стадией РМЖ мы чаще наблюдали наличие всех 3х маркеров, по сравнению с I и III стадией: ЛИО – 41,7% (15), опухолевые эмболы в сосудах – 50,0% (20), инвазия в стенки сосудов – 47,20% (25) соответственно против 33,3% (12), 20,0% (8), 26,4% (14) в I стадии и в St III – 19,40% (7), 25,0% (10), 24,5% (13). В St0 отмечается наличие только одного маркера ЛИО – 5,6% (2), но при диссеминированном РМЖ, т.е. при IV стадии, наблюдается наличие только 2х маркеров – опухолевые эмболы в сосудах 5,0% (2),

инвазия в стенки сосудов 1,9% (1).

Не вызывает сомнения, что молекулярно-генетические особенности каждого из типов РМЖ отличают их клиническое течение и могут иметь различие и в морфологических аспектах. Одним из потенциальных механизмов иммуногенности трижды негативного РМЖ является его генетическая нестабильность, а также высокая частота мутаций. Мутантные гены способны кодировать белки, которые воспринимаются иммунной системой как измененные. Пептидные эпитопы, содержащие мутацию и представленные Т-клетками в главном комплексе гистосовместимости, могут восприниматься как более чужеродные, чем немутированные последовательности [2; 12]. Пациентки с Her (+) РМЖ имеют схожий с трижды негативным РМЖ уровень лимфоцитарного преобладания и уровень инфильтрации CD-8+ Т-клеткам [3; 12].

В нашем исследовании различия в частоте встречаемости трех маркеров в зависимости от фенотипа опухоли имели место быть (таблица 2).

Таблица 2. Анализ частоты и вида гистологических маркеров с учетом фенотипа РМЖ.

Фенотип РМЖ	TILs (ЛИО)	Эмболы в сосудах	Инвазия в стенки сосудов
Люминальный А (n=66)	11 (17%)	22 (33%)	25 (38%)
Люминальный В Her (-) (n=25)	8 (32%)	7 (28%)	15 (60%)
Люминальный В Her (+) (n=8)	1 (13%)	3 (38%)	3 (38%)
Не люминальный Her (+) (n=8)	6 (75%)	3 (38%)	2 (25%)
Тройной негативный (n=17)	7 (41%)	3 (18%)	5 (29%)

Для понимания прогностической важности исследуемых морфологических маркеров у пациенток РМЖ мы оценили безрецидивную выживаемость (БРВ) 130 пациенток, с впервые установленным диагнозом РМЖ в 2018 г. и получавших лечение в условиях АРМК. Данные рас-

считывались по методу Каплана - Мейера. При анализе данных были зафиксированы 48 (36,9%) случаев рецидива, время дожития составило 41,8 месяца. Доверительный интервал (ДИ) – нижняя граница 38,8, верхняя граница – 44,8 (рисунок 2).

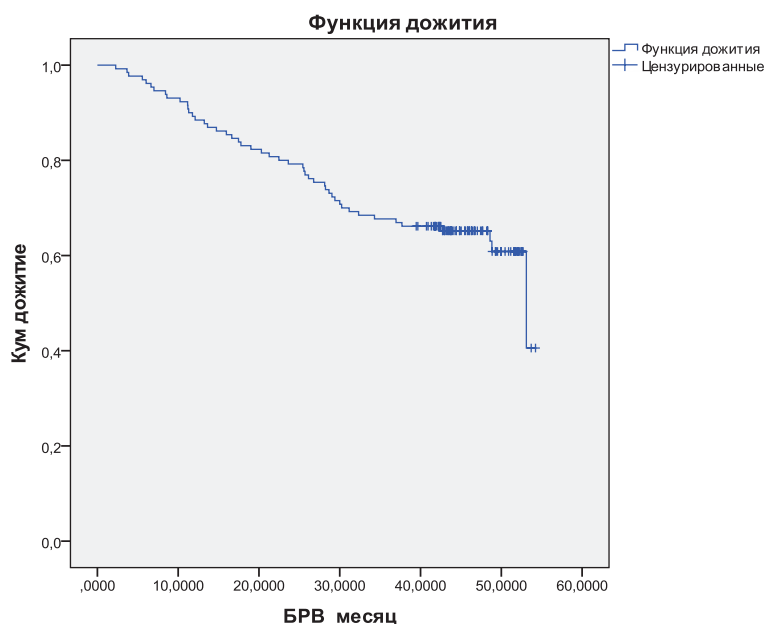


Рисунок 2. Кривая безрецидивной выживаемости больных РМЖ.

При оценке зависимости БРВ от наличия или отсутствия изучаемых маркеров было получено, что среди 36 (27%) пациенток с выявленной ЛИО, рецидив был диа-

гностирован в 8 (22%) случаях, а БРВ составила 45,7 месяца. При отсутствии данного маркера БРВ составила 39,8 месяца (рисунок 3).

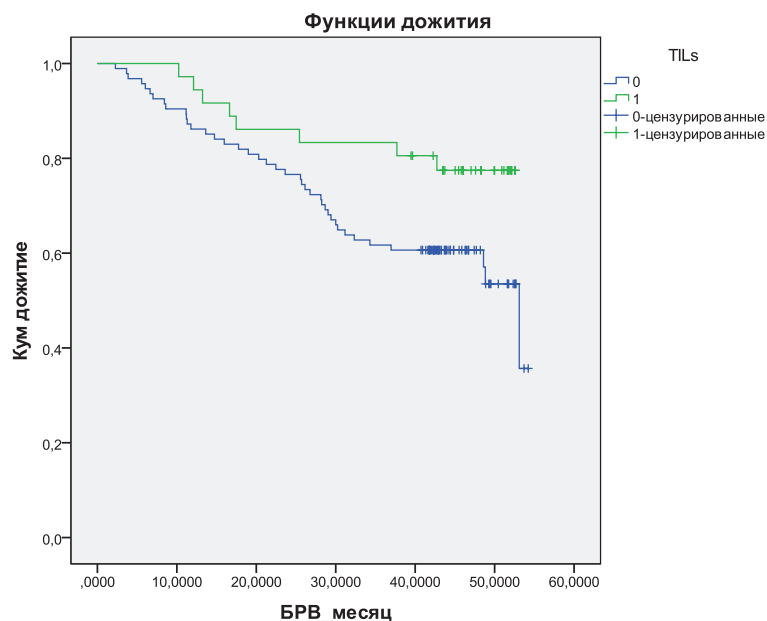


Рисунок 3. Оценка безрецидивной выживаемости больных РМЖ в зависимости от наличия ЛВИ в опухоли.

Если наличие в опухоли ЛВИ может свидетельствовать о более благоприятном прогнозе, то выявленные при морфологическом исследовании опухолевые эмболы в сосудах являются прогностическим неблагоприятным

фактором, отрицательно сказываясь на БРВ. В нашем исследовании обнаружение данного маркера почти в 1,5 раза снизил показатель БРВ: время дожития - 34,6 месяца против 44,8 месяца при его отсутствии (рисунок 4).

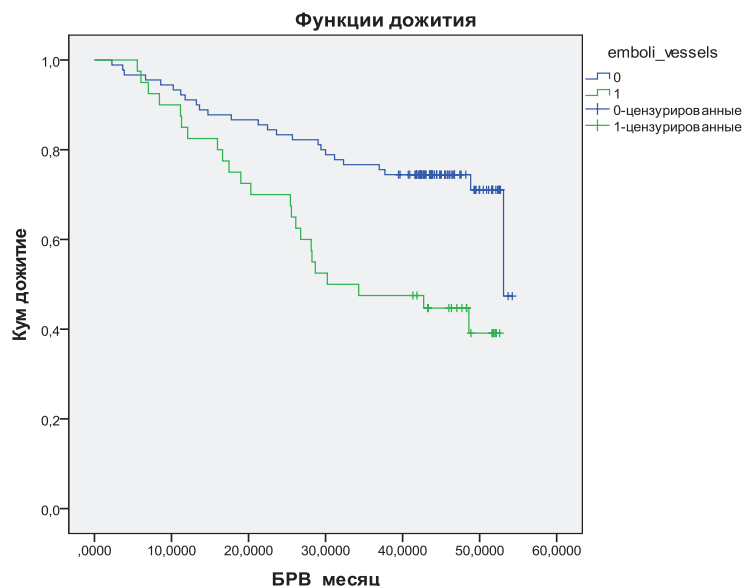


Рисунок 4. Показатели безрецидивной выживаемости больных РМЖ в зависимости от наличия опухолевых эмболов в сосудах.

У пациенток с выявленной при морфологическом исследовании инвазии опухоли в стенки сосудов показатели БРВ оказались выше, по сравнению с больными, где данный маркер не был обнаружен: время дожития для первой категории составило 44,7 месяца, а при отсутствии данного маркера - 39,6 месяца (рисунок 5).

Заключение. Оценка прогностической значимости морфологических маркеров может послужить одним из факторов выбора тактики лечения больных РМЖ. На настоящий момент для решения вопроса о выборе стратегии лечения пациенток с впервые выявленным РМЖ,

онкологи отталкиваются от стадии, фенотипа и возраста пациентки. При этом практически не учитываются морфологические особенности опухоли. Для нас стало интересно, с какой частотой в реальной клинической практике выявляются некоторые из них (ЛВИ, опухолевые эмболы и опухолевая инвазия в стенки сосудов), и как их наличие или отсутствие сказывается на отдаленных результатах лечения.

Проведенное ретроспективное исследование историй болезни 130 пациенток с впервые установленным РМЖ, получивших лечение в условиях АРМК в 2018 г. пока-

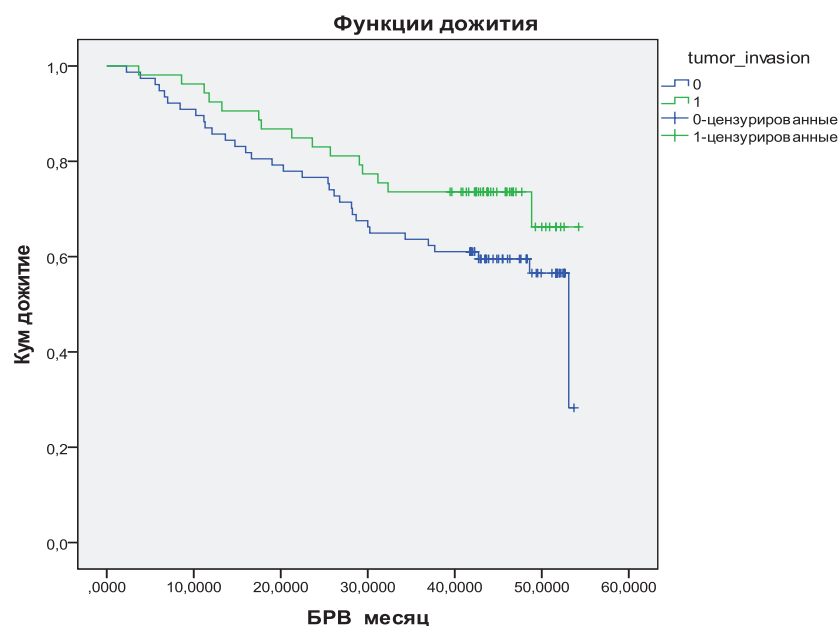


Рисунок 5. Показатели безрецидивной выживаемости больных РМЖ в зависимости от наличия инвазии в стенки сосудов.

зало, что была некоторая зависимость частоты встречаемости маркеров от возраста пациенток: все три маркера с наибольшей частотой диагностировались в возрасте 41-45 лет; ЛИО чаще наблюдалась у более молодой категории пациенток с последующим уменьшением частоты встречаемости.

В нашем исследовании было установлено, что выявление всех трех морфологических маркеров почти у половины пациенток (ЛИО – 41,7% (15), опухолевые эмболы в сосудах – 50,0% (20), инвазия в стенки сосудов – 47,20% (25) отмечено во II стадии РМЖ. При St0 обычно наблюдается только лимфоцитарная инфильтрация опухоли (ЛИО), что может свидетельствовать об активности противоопухолевого иммунитета на начальных стадиях заболевания, в то время как при метастатическом процессе наоборот ЛИО не выявлялась ни в одном случае, а два других маркера встречались только у единичных пациенток.

Анализ частоты и вида гистологических маркеров с учетом фенотипа РМЖ, подтвердил генетическую нестабильность в трижды негативном и Нег-позитивном подтипах наличием ЛИО больше, чем остальных фенотипах. Два других морфологических показателя выявлялись примерно с равной частотой независимо от фенотипа опухоли.

Как показал анализ БРВ, высокая концентрация ЛИО и наличие инвазии в стенки сосудов можно оценивать в качестве прогностически благоприятных факторов заболевания, учитывая увеличение времени дожития до 44,8 и 44,7 месяца при их наличии, против 39,8 и 39,6 месяца, при их отсутствии. В то время как выявление опухолевых эмболов в сосудах при исследовании биопсийного и/или операционного материала больных РМЖ отрицательно сказалось на показателе БРВ, снизив его практически в 1,5 раза.

Таким образом, необходимость обязательной оценки и учета таких морфологических характеристик опухоли, как ЛИО, опухолевые эмболы в сосудах и инвазия стен-

ки сосудов, важна при выборе тактики лечения и прогноза заболевания у каждой конкретной пациентки. Эти морфологические показатели должны быть так же отнесены к прогностическим маркерам, которые лежат в основе персонифицированного подхода в выборе лечения больных РМЖ.

Список литературы:

1. Киселевский М.В., Власенко Р.Я., Заботина Т.Н., Кадагидзе З.Г. Прогностическая значимость опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов. Иммунология. 2019; 40 (1): 74 – 83. doi: 10.24411/0206-4952-2019-11009. [Kiselevskiy M.V., Vlasenko R.Ya., Zabolina T.N., Kadagidze Z.G. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes. Immunology. 2019; 40 (1): 74–83. doi: 10.24411/0206-4952-2019-11009].
2. Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Донских Р.В. и др. Иммунология и иммунотерапия рака молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 46 – 51. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-46-51. [Semiglazov V.F., Tseluyko A.I., Donskikh R.V. et al. Immunology and immunotherapy of breast cancer // Effective pharmacotherapy. 2020. T. 16. № 11. S. 46–51. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-46-51].
3. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазов В.В. и др. Иммунология рака молочной железы. М.: СИМК, 2019. [Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Semiglazov V.V. et al. Immunology of breast cancer. M.: SIMK, 2019].
4. Denkert C., Loibl S., Noske A., Roller M., Muller B.M., Komor M., Budczies J., et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. J. Clin. Oncol. 2010; 28 (1):105-113. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.7370>.
5. Denkert C., von Minckwitz G., Brafe J. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 9. P. 983 – 991.

6. Dieci M.V., Mathieu M.C., Guarneri V. et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials // *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26. № 8. P. 1698 – 1704.
7. Loi S., Michiels S., Salgado R. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. № 8. P. 1544–1550
8. Смирнова О.В., Борисов В.И. Иммуноterapia в лекарственном лечении больных с метастатическим тройным негативным раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2018; 7 (6): 60 – 66. [Smirnova O.V., Borisov V.I. Immunotherapy in the drug treatment of patients with metastatic triple negative breast cancer. *Oncology. Magazine named after P.A. Gertsena.* 2018; 7(6):60 66].
9. Loi S., Sirtaine N., Plette F., Salgado R., Viale G., Van Eenoo F., et al. Prognostic and predictive value of tumorinfiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node - positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02 - 98. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (7): 860-867. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0902>.
10. Adams S., Gray R.J., Demaria S., Goldstein L., Perez E.A., Shulman L.N., et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J.Clin. Oncol.* 2014; 32 (27): 2959 - 2966. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.55.0491>.
11. Disis M.L., Stanton S.E. Triple-negative breast cancer: immune modulation as the new treatment paradigm. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2015:e25 - 30. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e25. PMID: 25993181.
12. Smid M., Hoes M., Sieuwerts A.M. et al. Patterns and incidence of chromosomal instability and their prognostic relevance in breast cancer subtypes // *Breast Cancer Res. Treat.* 2011. Vol. 128. № 1. P. 23 – 30.

НАҚТЫ КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕ СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ КЛИНИКАЛЫҚ-МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ФАКТОРЛАРЫНЫҢ БОЛЖАМДЫҚ МАҢЫЗЫ

* С.Е. Есентаева, А.Б. Абылгазиева, Д.Е. Айдаров, Г.Е. Сарсенбаева,
Е.Н. Бейсебаев

«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МEBБМ, Қазақстан, Алматы

Түйінді

Осы мақалада біз Алматы өңірлік көпсалалы клиникасы жағдайында ем алған сүт безі қатерлі ісігі диагнозымен алғаш рет анықталған пациенттерде кейбір морфологиялық маркерлердің (ісіктің лимфойдты инфильтрациясы, тамыр қабырғаларындағы ісік эмболиялары, тамыр қабырғаларына инвазия) пайда болу жиілігі және болжамдық рөлі бойынша ретроспективті талдау материалын ұсынамыз, жасына, аурудың сатысына және ісік фенотипіне байланысты.

Кілт сөздер: сүт безі қатерлі ісігі, TILs, ісік эмболиясы, тамыр қабырғаларына инвазия, рецидивсіз өмір сүру, морфологиялық маркерлер.

PROGNOSTIC VALUE OF CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FACTORS OF BREAST CANCER IN REAL CLINICAL PRACTICE

*Suriya Yessentayeva, Aidana Abylgazieva, Daulet Aidarov, Galiya Sarsenbayeva,
Eldar Beisebaev

NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

Summary

In this article, we present the material of a retrospective analysis of the frequency of occurrence and prognostic role of certain morphological markers (tumor infiltrating lymphocytes (TILs), tumor emboli in the walls of vessels, invasion into the walls of vessels) in patients with a newly diagnosed breast cancer (breast cancer) who received treatment in the conditions of the Almaty regional Multidisciplinary Clinic (ARMK), depending on the age, stage of the disease and the phenotype of the tumor.

Key words: breast cancer, TILs, tumor emboli, invasion of vascular walls, relapse-free survival, morphological markers.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Есентаева Сурия Ертугуровна, доктор медицинских наук, доцент, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы. E-mail: s.esentaeva@medkrmu.kz; <https://orcid.org/0000-0001-7087-1440>.

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.

Статья поступила: 26.12.2022.

Принята к публикации: 06.03.2023.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Yessentayeva Suriya, MD, Associate Professor, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty. E-mail: s.esentaeva@medkrmu.kz; <https://orcid.org/0000-0001-7087-1440>.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 26.12.2022.

Accepted for publication: 06.03.2023.

UCD: 615.834: 619.9
IRSTI: 76.29.33.

DOI: 10.24412/2790-1289-2023-1-27-30

EVALUATION OF THE EFFICACY OF THE USE OF HALOTHERAPY IN PATIENTS AFTER CORONAVIRUS INFECTION

Fazilat Tulyaganova, * Oibek Kholdaraliev
Tashkent Medical academy, Uzbekistan, Tashkent

Summary

The article reflects the results of a study conducted on the inclusion of the halotherapy method in a comprehensive rehabilitation program for 68 patients of different ages and gender infected with coronavirus infection, as well as an assessment of its effectiveness. We selected 68 patients with coronavirus infection and randomly divided them into two groups. Main group (n=38) and control group (n=30). Patients of the main group underwent complex rehabilitation and halotherapy, and patients of the control group underwent complex rehabilitation without halotherapy.

Key words: coronavirus infection, complex rehabilitation, halotherapy method, cardiorespiratory system, Stange test, Genchi test, Borg scale.

In March 2020, the World Health Organization announced an outbreak of a new coronavirus disease COVID – 19 caused by the common severe respiratory syndrome SARS-CoV-2, which led to a pandemic. Measures to contain the spread of the disease have been taken, but as of February 6, 2021, 106 million cases of COVID – 19 have been registered worldwide. Patients who have successfully recovered from COVID – 19 will need medical assistance to determine and quantify the effects of the disease. Follow-up is currently a new problem, as at this stage it remains unclear whether COVID-19 leaves irreversible damage, and if so, to what extent. Changes in lung tissue, such as clouding of the frosted glass, compaction, thickening of blood vessels, bronchiectasis, pleural effusion, hard nodules in the

lungs, and many other consequences of COVID – 19 can progress in more than 80% of patients [1].

Some patients who have undergone COVID – 19 need intensive rehabilitation treatment. There is a need for a specialized rehabilitation program aimed at returning to habitual activity, improving the quality of life [5].

In recent years, more and more researchers and doctors have become aware of the expediency of using healing methods based on the use of natural or physical factors aimed at stimulating the mechanisms of sanogenesis, restoring compensatory reserves of the body. Natural therapeutic factors of the air environment can provide «softness» and «naturalness» of the impact on the body's defenses at a sufficiently high efficiency [3].

At the primary level, an important place is given to natural factors of treatment. These include equipped speleological and halocabinets as a type of non - medicinal methods based on the use of artificial microclimate, similar in parameters to the conditions of underground salt speleological clinics. The modern direction of this method is currently considered to be controlled halotherapy, where the main active factor is a dry highly dispersed aerosol of sodium chloride, which has a sanogenic, mucolytic, bronchodilatory, anti-inflammatory, immunomodulatory effect on the respiratory tract and indirectly improves the overall protection of the body, thereby exerting neurovegetative, psychoemotional and other therapeutic effects. Improving drainage function and reducing inflammation of the respiratory tract contributes to reducing hyperreactivity and reducing the bronchospastic component of obstruction [2].

Professor A.V. Chervinskaya notes in his works: "Sodium chloride aerosol improves the fluidity of bronchial secretions, contributing to the normalization of mucociliary clearance. Thanks to the action of the aerosol, the drainage function of the respiratory tract improves during halotherapy: sputum separation is facilitated, its viscosity decreases, cough is relieved, the auscultative picture in the lungs changes. Dry salt aerosol has a bactericidal and bacteriostatic effect on the microflora of the respiratory tract, stimulates the reactions of alveolar macrophages, contributing to an increase in phagocytic elements and enhancing their phagocytic activity." Professor A.V. Chervinskaya believes that all these positive effects from the use of halotherapy on the human body can reduce the risk of serious complications and significantly accelerate the rehabilitation process of patients who have suffered acute respiratory viral infections [4].

The purpose of the study: to evaluate the use of halotherapy in the complex rehabilitation of patients with Covid - 19 and its effectiveness.

Research materials and methods: We selected 68 patients with coronavirus infection and randomly divided them into two groups. Main group (n=38) and control group (n=30). Patients in the main group underwent complex rehabilitation and halotherapy, and patients in the control group underwent complex rehabilitation without halotherapy. In order to determine the effectiveness of the procedures, the following methods of inspection were carried out.

- General clinical examination (complaints, objective vision, spirometry, UQT);
- Estimation of SpO₂ in blood at rest and after physical exertion;
- Carrying out and evaluating the Borge scale and the 6-minute walk test in the assessment of treatment effectiveness;
- Carrying out and evaluating functional tests of the respiratory system (Shtange, Genchi tests);

Results and their analysis: When the general blood analysis was analyzed, the predominance of inflammatory symptoms was observed in our patients. As shown in Table 3.1, lymphopenia was observed in 67% of patients, which returned to normal during the treatment period. We found thrombocytopenia in 17%, leukopenia in 24%, SRO increase in 63%.

When we compared the liver results on arrival and the liver results on treatment among our patients, we also observed an increase in these indicators. Changes in the body can also be caused by the toxin effect of drugs.

Since the main complaint of our patients is shortness of breath and reduced resistance to physical exertion, we used breathing exercises in them, and recommended halotherapy as an addition for our main group of patients. Rehabilitation of patients was carried out for 3 months.

We conducted breath tests, spirometry, OTS and Borge, 6 - minute walk test in order to determine the changes in them, that is, their effectiveness. We compared the results of both groups of patients.

When examining the HTS, we saw that the main group increased from 2100.78±24.93 ml to 3500.6±30.57 ml, and in the control group it increased from 2022.36±53.79 to 2480.4±23.9 ml. Creative indicators were more observed in patients who received halotherapy practice.

When determining the oxygen saturation in the blood, we observed that before treatment, the indicators decreased from the norm, and after the treatment, the indicators returned to the norm. We saw an increase from 92.5±15.8% to 98.2±7.18% in the main group, and from 93.4±16.3% to 96.2±0.18% in the control group. Better results were observed more in patients who received halotherapy practice.

Among our patients, it was noted that there is shortness of breath during physical activity and rapid fatigue during daily activities. Carrying out DJT exercises in a complex with breathing exercises increased resistance to physical exertion. To determine this, we used Borge and the 6-minute walk test. We obtained the following results. On the Borge scale, we saw that the main group increased from 7.32±0.17 points to 2.9±0.024 points, and the control group increased from 7.22±1.14 points to 3.43±0.24 points. This showed a decrease in panting during exercise. We saw that these results were reduced by half when conducted with halotherapy.

We took the 6 min. walking test from the treatment and then we saw that the main group increased from 260±26.8 m to 487.87±22.43 m, and the control group increased from 300±28.58 m to 418±32.43 m. We observed that the rehabilitation measures carried out with salt caves increased the effectiveness of the treatment.

Thus, it is recommended to carry out systematic, comprehensive rehabilitation for at least 3 months in patients with respiratory failure and shortness of breath during physical exertion. Complete, high-quality rehabilitation helps patients improve their quality of life. Taking halotherapy as part of the complex, that is, every day or 3 times a week [6].

Conclusions:

1. In patients infected with corona virus, it was found that shortness of breath and resistance to physical exertion decreased, saturation < 95% of main group patients (n=25), saturation < 93% of patients (n=13); patients in the control group (n=18), saturation < 95%, patients (n=12), saturation < 93%.

2. In patients with shortness of breath and reduced resistance to physical load, conducting therapeutic physical exercises against the background of drug rehabilitation led to the solution of the problem and the increase of indicators.

3. In patients with shortness of breath and reduced resistance to physical load, we observed a 3-fold effect of the use of therapeutic physical exercises and additional halotherapy practice against the background of drug rehabilitation compared to patients of the control group.

4. If the patients who passed the corona virus have problems with the respiratory system or reduced resistance to physical exertion, it is necessary to recommend medication, therapeutic breathing, physical exercises and, of course, the practice of halotherapy for the rehabilitation of the group of patients.

References:

1. Aksenova E.I. [et al.] Rehabilitation after COVID – 19. / E.I. Aksenova, [et al.] – M., 2021. 46 p.

2. Baranovsky D.V. Complex treatment of children in sanatorium – resort conditions using the method of controlled halotherapy. / D.V. Baranovsky, S.S. Pasovets, N.B. Belko. // Health for all. – 2019. No. 1. 3 - 7 p.

3. Vakhova E.L. Health - improving technologies of medical rehabilitation of frequently ill children. / E.L. Vakhova, M.A. Khan, N.A. Liang, N.A. Mikitchenko, E.V. Novikova // Allergology and immunology in pediatrics. – 2018. № 1 (52). 4 – 13 S.

4. Halotherapy for prevention and medical rehabilitation in children's healthcare. / A.V. Chervinskaya et al. // Issues of modern pediatrics. – 2017. 406 – 412 p.

5. Inhalation halotherapy for coronavirus. Prevention and recovery in COVID-19. [Electronic resource]. – URL: <https://www.aeromed.biz/news/galoterapiya-prikoronaviruse/>. (date of application: 08/27/2022).

6. The effectiveness of halotherapy in the complex treatment of bronchial asthma // Ka's Diary.

КОРОНАВИРУСЫҢ ИНФЕКЦИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ГАЛОТЕРАПИЯНЫ ҚОЛДАНУ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ

Ф. М. Туляганова,* О.Ф. Холдаралиев

Ташкент медициналық академиясы, Ўзбекстан, Ташкент

Түйінді

Мақалада галотерапия әдісін коронавирустық инфекцияны жұқтырған әр түрлі жастағы және жыныстағы 68 пациентті кешенді оңалту бағдарламасына енгізген кездегі зерттеу нәтижелері, сондай – ақ оның тиімділігін бағалау келтірілген. Коронавирустық инфекциясы бар 68 пациент таңдалды және кездейсоқ екі топқа бөлінді. Негізгі топ (N=38) және бақылау тобы (n=30). Негізгі топтағы пациенттерге кешенді оңалту және галотерапия, ал бақылау тобындағы пациенттерге галотерапиясыз кешенді оңалту жүргізілді.

Кілт сөздер: коронавирустық инфекция, кешенді оңалту, галотерапия әдісі, кардиореспираторлық жүйе, штанга сынағасы, Генчи сынағасы, Борг шкаласы.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГАЛОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Ф. М. Туляганова,* О.Ф. Холдаралиев

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан, Ташкент

Аннотация

В статье представлены результаты исследования, при включении метода галотерапии в комплексную программу реабилитации 68 пациентов разного возраста и пола, инфицированных коронавирусной инфекцией, а также оценка его эффективности. Были отобраны 68 пациентов с коронавирусной инфекцией и случайным образом разделены на две группы. Основная группа (n=38) и контрольная группа (n=30). Пациентам основной группы проводили комплексную реабилитацию и галотерапию, а пациентам контрольной группы комплексную реабилитацию без галотерапии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, комплексная реабилитация, метод галотерапии, кардиореспираторная система, проба Штанге, проба Генчи, шкала Борга.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Холдаралиев Ойбек Фазлиддинович, Ташкентская медицинская академия, Узбекистан, г. Ташкент. E-mail: Xof1101@yandex.com; <https://orcid.org/0000-0001-2551-3481>.

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.

Статья поступила: 11.01.2023.

Принята к публикации: 06.03.2023.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Kholdaraliev Oibek, Tashkent Medical academy, Uzbekistan, Tashkent. E-mail: Xof1101@yandex.com; <https://orcid.org/0000-0001-2551-3481>.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 11.01.2023.

Accepted for publication: 06.03.2023.

УДК: 616.314-085

МРНТИ: 76.29.55.

DOI: 10.24412/2790-1289-2023-1-30-38

ОЦЕНКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОПАРОДОНТАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

*М.К. Искакова, К.М. Есиркеп

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

Аннотация

В статье приведены результаты стоматологического обследования пациентов с эндопародонтальным синдромом для эффективной постановки диагноза. При сочетанном поражении пародонта и эндодонта возникают сложности в оценке первичного очага поражения, выборе метода лечения и достижении положительных результатов лечения. Проведенное исследование поможет практическим врачам в вопросах организации, планирования таких пациентов, выборе тактики лечения для достижения эффективности и создания длительной ремиссии.

Ключевые слова: обследование, пациент, эндопародонтальный синдром, диагноз, результат, осложнение.

Введение. С каждым годом увеличивается число пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и это количество продолжает увеличиваться [1; 2]. В последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению частоты воспалительных заболеваний пародонта среди лиц более молодого возраста [2]. По данным ВОЗ, распространенность заболеваний пародонта составляет 9-10% у детей младшего возраста и достигает 81-90% у подростков [3; 4; 5; 6]. По данным научного доклада ВОЗ (1990), в котором обобщены результаты обследования населения 53 стран, высокий уровень заболеваемости пародонта отмечен как в возрастной группе 15-19 лет (55-99%), так и в группе 35-44 года (65-98%) [7]. По данным отчета Европейского бюро ВОЗ, собранном в 35 странах мира, отмечалась высокая распространенность заболеваний пародонта (свыше 75%) среди лиц в возрасте 35-44 лет в семи странах, высокая распространенность (40-73%) в тринадцати странах и умеренная (менее 40%) в пятнадцати странах [8].

Среди лиц молодого возраста (15–34 года) в развитии воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) важное значение имеют аномалии строения мягких тканей преддверия полости рта и наследственная предрасположенность, а среди взрослого населения (старше 35 лет) – патология прикуса и соматическая отягощенность. У молодых людей ВЗП преимущественно имеют лёгкое течение (84,62%), а количество лиц со средней

степенью заболевания составляет 15,38% [9]. Результаты исследований факторов риска выявили, что у лиц молодого возраста с ВЗП в 1,6 раза чаще, чем в группе сравнения, выявляются хронические соматические заболевания ($p<0,01$). Преобладающей соматической патологией в этом возрасте являются заболевания желудочно-кишечного тракта ($p<0,01$). Лица молодого возраста в 2,5–2,6 раза чаще болеют простудными заболеваниями ($p<0,001$), у большинства из них имеет место наследственная отягощенность по заболеваниям пародонта ($p<0,001$). Установлено, что среди пациентов с диагностированными ВЗП достоверно больше курящих ($p<0,001$) и употребляющих мучную пищу ($p<0,001$), чем среди лиц, не имеющих патологии пародонта [10]. Выявлена распространенность заболеваний пародонта – 92% и кариеса – 93,7%. Установлено, что длительная плохая гигиена полости рта может стимулировать развитие генерализованного пародонтита. Высокая распространенность заболеваний пародонта обуславливает необходимость диспансерного наблюдения лиц в возрасте 15-35 лет, необходимость создания сети профилактических стоматологических кабинетов для обучения методам гигиенического ухода за полостью рта. Профессиональная гигиена полости рта должна занимать решающее место в комплексном лечении генерализованного пародонтита у лиц молодого возраста [11]. Тесные анатомические и функциональ-

ные взаимосвязи пародонта с морфофункциональным комплексом полости зуба не вызывают сомнения [12]. Взаимосвязь осуществляется через ряд потенциальных каналов связи между этими тканями. К ним относятся нервные пути, дентинные каналы, небо-десневые желобки, боковые каналы, альвеолярная кость, периодонтальная связка, апикальное отверстие, общая система лимфатических сосудов [13]. Наиболее тесная и очевидная связь пульпы и пародонта осуществляется через сосудистую систему и дентинные каналы. Таким образом, эти взаимосвязи можно разделить на две группы: васкулярные (сосудистые) и тубулярные (через дентинные каналы). Боковые и добавочные каналы, особенно в верхушечной зоне и в области фуркации моляров, также соединяют структуры пульповой камеры зуба с периодонтальной связкой. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что 39 - 93% боковых каналов и ответвлений апикальной дельты находятся в концевых отделах канала корня [14]. Предполагается, что эти каналы осуществляют прямое сообщение между пульпой и пародонтом, они содержат соединительную ткань и сосуды, объединяющие циркуляторную систему тканей пародонта и пульпы. При диагностике заболеваний пародонта перед клинико-рентгенологическим обследованием ставится задача по определению степени, активности и протяженности деструктивного процесса, что позволяет объективно оценить тяжесть поражения и разработать адекватную тактику лечения.

Материалы и методы исследований. Для регистрации клинических и дополнительных методов обследования у пациентов с эндопародонтальным синдромом использовалась амбулаторная карта стоматологического больного (Ф 043/у), которая является информативной и носит статус официального юридического документа для приёма стоматологических пациентов на амбулаторном приеме. Для профилактики предупреждения ошибок и, как следствие, различных осложнений очень важным в процессе опроса моментом являлся фактор полного изложения жалоб с использованием коммуникативных навыков. При опросе пациента важное значение имело выявление доклинической стадии заболевания. Выясняя историю развития заболевания, акцент делался на срок давности заболевания, первые симптомы, динамику признаков заболевания, ранее проводимое лечение, его эффективность, назначенные при

лечения лекарственные средства, их переносимость, наличие аллергических реакций. В нашем исследовании пациенты не страдали аллергическими реакциями.

Из анамнестических данных выясняли историю развития жизни, характер условий жизни, трудовой деятельности, общее самочувствие в момент обращения, наследственный фактор. Уделялось внимание наличию у больных сопутствующей патологии (наличие хронических заболеваний органов и систем), наличие факторов риска развития заболевания, соблюдение правил гигиены полости рта. Анамнез заболевания и анамнез жизни позволили установить течение патологического процесса (острый, хронический, обострение). Поскольку все эти данные носили субъективный характер, то основным моментом в обследовании пациентов являлся клинический осмотр и дополнительные (специальные) методы обследования.

При осмотре обращали внимание на общий вид больного, конституциональный статус, активность, выражение лица, особенности артикуляции, цвет склер и видимой поверхности кожного покрова, пальпировали околоушные слюнные железы и регионарные лимфатические узлы. Затем приступали к осмотру красной каймы губы, преддверия полости рта и непосредственно слизистой оболочки полости рта. При осмотре полости рта отмечали гигиеническое состояние, очаги одонтогенной инфекции (наличие кариозных полостей, острых краев разрушенных зубов, пломб с дефектами; состояние тканей пародонта), нуждаемость в санации, ортодонтическом или ортопедическом лечении. Должное внимание уделяли наличию травмирующего фактора, состоянию прикуса; обращали внимание на состояние десневого края, его цвет, степень кровоточивости десны, характер и выраженность воспалительного процесса, наличие зубных отложений, оценивали качество имеющихся пломб. Проводили обследование причинного зуба используя основные методы: зондирование кариозной полости, перкуссию зуба, пальпацию регионарных лимфатических узлов, рентгенологические исследования.

Результаты. В зависимости от поставленного диагноза и лечения, пациенты в возрасте от 35-44 лет были разделены на 3 группы: 1 группа (основная) - 10 человек, у которых превалировал эндосимптом; 2 группа (основная) - 10 человек, у которых превалировал пародонтосимптом; 3 группа (сравнения) - 10 человек, с пародонтитом средней тяжести (таблица 1).

Таблица 1. Распределение пациентов по половому признаку.

Пол	Количество обследованных		35 - 44 лет			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	15	50	15	50	15	50
Женщины	15	50	15	50	15	50
Всего	30	100	30	100	30	100

В течение 12 месяцев проводили клинические наблюдения и лечение 30 пациентам с эндопародонтальным синдромом. Набор пациентов проводился по обращаемости и по данным профилактического осмотра. По обращаемости обратились 16 пациентов, по данным профилакти-

ческого осмотра – 14. Как правило, пациенты обращались с жалобами на острую зубную боль. При обследовании наряду с поставленным клиническим диагнозом воспаления пульпы зуба были отмечены изменения со стороны тканей пародонта. При проведении профилактического

осмотра были выбраны 20 пациентов с эндодонто-пародонтальным синдромом в соответствии с ключевой возрастной группой ВОЗ. По результатам наших исследований следует, что наибольшее число пациентов самостоятельно обратились в клинику - 53,3%; по данным профилактического осмотра - 46,7%. Это свидетельствует о том, что

наличие зубной боли при поражении эндодонта, кровоточивость, боль в десне и подвижность зубов являлись причиной их самостоятельного обращения. Как показывают данные таблицы изменения со стороны эндодонта диагностированы у 40% пациентов, а изменения со стороны тканей пародонта у 60% (таблица 2, рисунок 1).

Таблица 2. Контингент пациентов по обращаемости и по данным профилактического осмотра.

Пол пациентов	Самостоятельное обращение	Проф. осмотр	Изменения со стороны эндодонта	Изменения со стороны тканей пародонта
Мужчины	9 (60%)	6 (40%)	7 (46,7%)	8 (53,3%)
Женщины	7 (46,7%)	8 (53,3%)	5 (33,3%)	10 (67,7%)
Всего	16 (53,3%)	14 (46,7%)	12 (40%)	18 (60%)

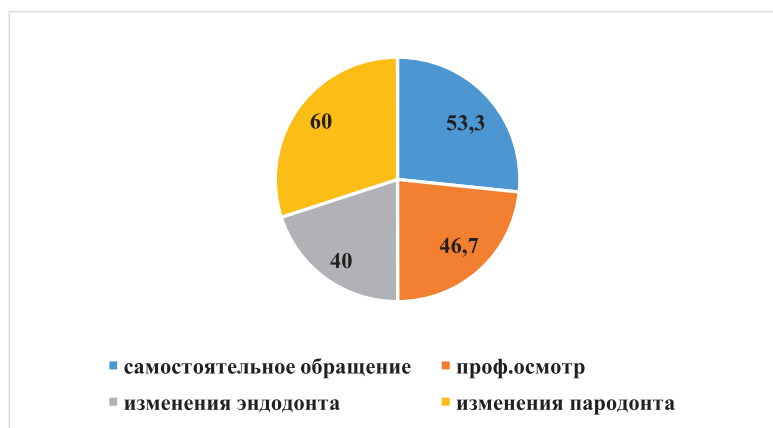


Рисунок 1. Общие процентные соотношения пациентов.

Каждому пациенту был предоставлен письменный вариант информированного согласия об участии в научном исследовании, который пациент подписывал на добровольной основе.

Проведены разъяснения по научному исследованию, проведению в ходе первичного или профилактического осмотра общеклинических методов исследования до и после лечения (опрос, осмотр, определение индекса гигиены полости рта по Green-Vermillion, пародонтальный индекс Russel, проба Айнамо, проба Шиллера-Писарева), заполнение карты осмотра, наблюдение и лечение пациентов с заболеваниями эндодонта и тканей пародонта. Лабораторным методом обследования до и после лечения

являлся рентгенологический метод (панорамное обследование верхней и нижней челюсти). Пациентам были проведены контрольные осмотры через 3, 6 и 12 месяцев. Общее количество всех посещений составило – 768.

Среди 15 пациентов мужского пола трёх исследуемых групп заболевания пульпы зуба диагностированы у 6 пациентов, заболевания тканей пародонта на фоне патологии эндодонта у 12, хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести диагностирован у 12 пациентов. Причем, первичное проявление изменений со стороны эндодонта зарегистрированы у 5 пациентов, а на фоне изменений тканей пародонта – у 10 пациентов (таблица 3).

Таблица 3. Распределение пациентов по клиническим формам и первичности поражения.

Мужчины 35-44 лет	Нозологические формы заболевания			Первичность поражения	
	Пульпит (острый, хронический, обострение)	Заболевания тканей пародонта	Эндодонто-пародонтальный синдром	эндодонта	тканей пародонта
1 группа	5 (100%)	5 (100%)	5	5 (100%)	-
2 группа	2 (40%)	3 (60%)	5	-	5 (100%)
3 группа	-	5 (100%)	-	-	5 (100%)

Исходя из данных таблицы 3 следует, что наибольшее количество составляют пациенты с патологией тканей пародонта на фоне, которого развился пульпит. Только 5 пациентов первой группы отмечали, что впервые были острые боли в зубе, в ходе комплексного

обследования были выявлены изменения со стороны тканей пародонта и предложено также лечение патологии пародонта. По нашим данным, основным фактором развития эндодонто-пародонтального синдрома явились изменения со стороны тканей пародонта, которые доказы-

вают пути распространения инфекции между пульпой зуба и пародонтом. Несомненно, этот взаимосвязанный между собой комплекс влияет как на состояние пульпы зуба, так и на состояние тканей пародонта. 10 пациентов впервые обратились с жалобами на изменения цвета десны, ее необычный вид, кровоточивость, рыхлость десны и подвижность зубов. В ходе комплексного обследования был поставлен диагноз: Хронический гене-

рализованный пародонтит средней степени тяжести. В группах наблюдения установлены клинические формы пульпита зуба. По данным таблицы 4 следует, что в возрасте от 35-44 лет во всех исследуемых группах чаще всего была диагностирована клиническая форма пульпита - Обострение хронического фиброзного пульпита, что составило 20% от других клинических форм пульпита (таблица 4).

Таблица 4. Распределение пациентов по клиническим формам пульпита.

Мужчины 35-44 лет	Клинические формы пульпита (абс. число)			
	Острый диффузный пульпит	Хронический фиброзный пульпит	Хронический гангренозный пульпит	Обострение хронического фиброзного пульпита
1 группа	1	1	1	2
2 группа	-	1	-	1
3 группа	-	-	-	-

На рисунках 2 и 3 предоставлены рентгенологические данные пациента Ж., 36 лет. Диагноз: Обострение хронического фиброзного пульпита 3.6. Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести. На рентгенологическом снимке во время первичного приёма отмечалась неравномерная резорбция высоты альвеолярного отростка от $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{2}$ длины корня, очаги остеопоро-

за. У данного пациента первоначально было проведено лечение хронического фиброзного пульпита 3.6. в стадии обострения. После купирования зубной боли было проведено лечение хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести. Рентгенологические обследования позволили оценить состояние тканей пародонта, качество и эффективность лечения.

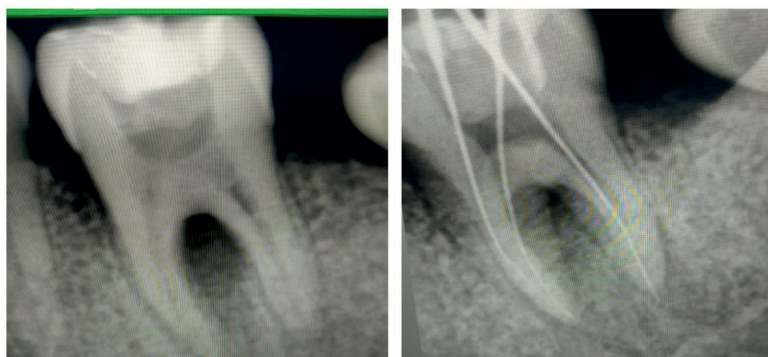


Рисунок 2. Пациент Ж., 36 лет. Эндопародонтальный синдром с первичным поражением эндодонта (на этапе осмотра и лечения).



Рисунок 3. Пациент Ж., 36 лет. Эндопародонтальный синдром с первичным поражением эндодонта (после лечения и через 6 месяцев).

В исследуемых группах пациенты предъявляли жалобы, характерные для клиники хронического генерализованного пародонтита. В основном преобладали жалобы на кровоточивость десны, необычный её вид,

подвижность зубов. При рентгенологическом обследовании выявлены изменения со стороны костной ткани в виде неравномерной резорбции альвеолярного отростка, снижение его высоты и явления остеопороза (рисунок 4).

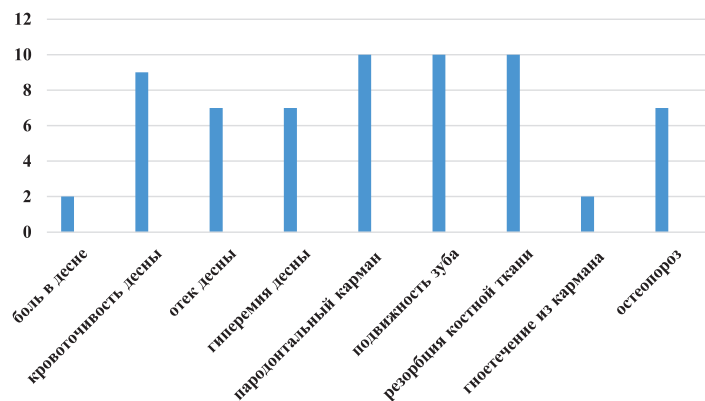


Рисунок 4. Основные симптомы пациентов с патологией тканей пародонта.

Из вышеизложенных данных следует, что среди пациентов мужского пола превалировала патология тканей пародонта. Однако, на фоне заболеваний тканей пародонта за счет пародонтальных карманов, снижение резистентности организма поражался эндокомплекс, приводящей к воспалительному процессу пульпы, сопровождающейся острой зубной болью.

Среди 15 пациенток женского пола трёх исследуемых групп заболевания пульпы зубов диагностированы у 6

пациенток, заболевания тканей пародонта на фоне патологии эндодонта у 14, хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести был диагностирован у 14 пациенток. Первичное проявление изменений со стороны эндодонта зарегистрированы у 8 пациенток, а на фоне изменений тканей пародонта – у 10 пациенток (таблица 5).

Исходя из данных таблицы 5 следует, что наибольшее количество составляли пациентки с патологией тканей

Таблица 5. Распределение пациентов по клиническим формам и первичности поражения.

Жен. 35-44 лет	Нозологические формы заболевания			Первичность поражения	
	Пульпит (острый, хронический, обострение)	Заболевание тканей пародонта	Эндопародонтальный синдром	Эндодонта	Тканей пародонта
1 группа	5 (100%)	5 (100%)	5	5 (100%)	-
2 группа	1 (20%)	4 (80%)	5	-	5 (100%)
3 группа	-	5 (100%)	-	3 (20%)	5 (100%)

пародонта на фоне, которого развился пульпит зуба. Шесть пациенток первой и второй групп отмечали, что впервые были острые боли в зубе, но в ходе комплексного обследования выявлены изменения со стороны тканей пародонта и предложено лечение пародонтита. Основным фактором развития эндопародонтального синдрома, как среди пациентов мужского и женского пола, являются изменения со стороны тканей пародонта, которые доказывают пути распространения инфекции между пульпой и пародонтом, что в конечном итоге приводит к эндопародонтальному синдрому.

14 пациенток впервые обратились с жалобами на изменения цвета десны, ее необычный вид, кровоточивость, рыхлость десны, обильные зубные отложения, подвижность зубов. Этот показатель выше, чем среди пациентов мужского пола на 33,3% и доказывает, что среди лиц женского пола распространенность заболеваний тканей пародонта существенно выше. В ходе комплексного обследования был поставлен диагноз: Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести (рисунок 5).



Рисунок 5. Пациентка К., 34 года. Ds.: Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести (до лечения).

По группам наблюдения были установлены клинические формы пульпита зуба. По данным таблицы 6 следует, что в возрасте от 35-44 лет во всех исследуемых группах чаще всего была диагностирована клиническая

форма пульпита - Обострение хронического фиброзного пульпита, что составило 26,6% от других клинических форм пульпита (таблица 6).

Таблица 6. Распределение пациентов по клиническим формам пульпита.

Женщины 35-44 лет	Клинические формы пульпита (абс. число)			
	Острый диффузный пульпит	Хронический фиброзный пульпит	Хронический гангренозный пульпит	Обострение хронического фиброзного пульпита
1 группа	1	1	1	2
2 группа	-	1	-	1
3 группа	-	1	-	1

Среди лиц женского пола заболевания пульпы зубов составили - 40 % от общего числа всех пациентов женского пола; заболевания тканей пародонта на фоне патологии эндодонта - 40%. Практически у всех пациенток наблюдали изменения со стороны тканей пародонта, которые составили 93,3% от общего числа всех пациенток женского пола, которым был поставлен диагноз: Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести. Первичное изменение со стороны эндодонта зарегистрированы у 5 пациентов женского пола, а на фоне изменений тканей пародонта – у 17% пациентов.

В исследуемых группах пациентки предъявляли жалобы, характерные для клиники хронического генерализованного пародонтита. В основном преобладали жалобы на кровоточивость десны, подвижность зубов. При рентгенологическом обследовании выявлены изменения со стороны костной ткани в виде неравномерной резорбции альвеолярного отростка, снижение его высоты и явления остеопороза.

Из вышеизложенных данных следует, что среди пациенток женского пола превалировала патология тканей пародонта. Причем у лиц женского пола показатель распространенности патологии тканей пародонта значительно выше, чем у пациентов мужского пола. Так же как, у лиц мужского пола, превалировал эндопародонтальный синдром.

У пациентов с диагнозом «Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести» наиболее распространенными были жалобы на неприятный запах из полости рта, периодическую кровоточивость и болез-

ненность десны при чистке зубов и приеме твердой пищи, неприятные ощущения в десне, также зуд и жжение. При осмотре полости рта определялись над- и поддесневые зубные отложения, слизистая оболочка десневого края цианотичная, отмечалось оголение шеек отдельных зубов на 1/2 длины корня зуба, наличие пародонтальных карманов глубиной от 3,5 мм. и выше.

Комплекс лечебных мероприятий подбирался индивидуально, с учетом клинического диагноза заболеваний пульпы зубов и степени тяжести заболеваний тканей пародонта.

У пациентов в основных группах показатели электроодонтометрии составили в среднем $44,25 \pm 0,05$. В группе сравнения показатели электроодонтометрии в среднем составили $12 \pm 0,08$ (таблица 7). В период обращения и перед началом лечения в плане комплексного лечения учитывали состояния пульпы зубов по данным электроодонтометрии. Исходя из данных, осмотра и клинических данных 40% пациентов имели воспалительные процессы в пульпе зуба, чаще всего был поставлен диагноз: Обострение хронического фиброзного пульпита.

С целью повышения качества эндодонтического лечения зубов использован метод направленного локального внутриканального воздействия постоянным током - апекс-форез. Метод создает высокую плотность тока в непосредственной близости от непроходимой части корневого канала, позволяет получить растворимые и нерастворимые соединения меда и серебра и насыщать труднопроходимый и непроходимый участки корневого канала зуба [15].

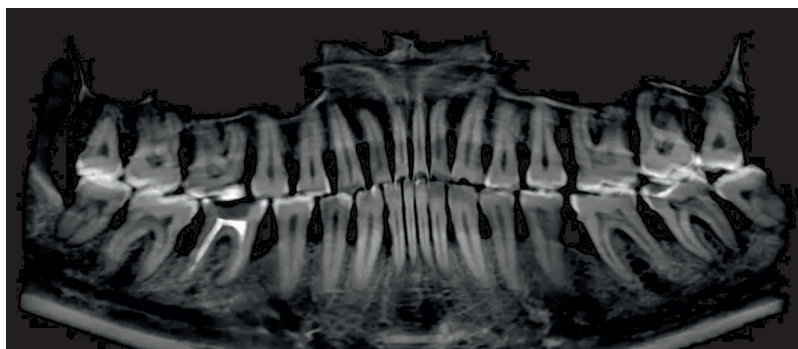


Рисунок 6. Пациентка К., 38 лет. Ds.: Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести (до лечения).

Рентгенологический метод обследования получил широкое распространение в стоматологии, так как в некоторых случаях он является единственным методом для выявления патологических изменений. Для диагностики

состояния зубов чаще применяли панорамную рентгенографию (рисунок 7). При лечении многокорневых зубов использовали также внутриротовую близкофокусную контактную рентгенографию.



Рисунок 7. Рентгенологический снимок пациентки О., 35 лет (до лечения). Неполная обтурация корневых каналов 3.6. Неравномерная резорбция высоты альвеолярного отростка.

Собственные результаты обследования доказали, что обязательное проведение рентгенологического обследования позволяет качественно поставить диагноз и оценить эффективность лечения, особенно для лиц с эндопародонтальным синдромом. На этапе диагностики и лечения мы проводили прицельное и панорамное рентгенологическое исследование. Рентгенологические обследования выявили ряд положительных моментов: в реальном размере увидеть анатомические особенности, оценить расположение зубов, их количество, анатомическое строение челюсти, носовых пазух; удобен при проведении терапевтических манипуляций и является относительно недорогим по стоимости обследованием. Однако, выявлены отрицательные факторы, которые дают неравномерное увеличение изображения различных отделов челюстей; нет достоверной информации о состоянии каждого зуба и возможно искажение вследствие наложения костных структур.

Таким образом, мы рекомендуем необходимые обследования при эндопародонтальном синдроме: ортопантомография, прицельный снимок, 3D - рентген, которые помогут оценить состояние эндодонта и тканей пародонта, получить данные по результатам лечения и оценить качество лечения.

Список литературы:

1. Антонова Н.М. Роль профессиональной гигиены полости рта в комплексном подходе к диагностике и лечению воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дисс. канд. мед.наук. - Санкт-Петербург, 2000. - 21 с. [Antonova N.M. Rol' professional'noj gigieny polosti rta v kompleksnom podhode k diagnostike i lecheniju vospalitel'nyh zabolevanij parodonta: avtoref. diss. kand. med.nauk. - Sankt-Peterburg, 2000. - 21 s.]
2. Гриценко Е.А., Суетенков Д.Е., Харитонов Т.Л., Лебедева С.Н. Основные аспекты этиологической профилактики пародонтопатий у детей и подростков // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011 №1 (том 7). - С.234 - 239. [Gricenko E.A., Suetenkov D.E., Haritonova T.L., Lebedeva S.N. Osnovnye aspekty

jetilogicheskoy profilaktiki parodontopatij u detej i podrostkov // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. - 2011 №1 (tom 7). - S.234 - 239.]

3. Grossner C.G., Unell L. Alongitudinal study of dental health from the age of 14 to 41 // Sweed Dent J.2007.31 (2). - С.65-74.

4. Кузьмина Э.М. Профилактика стоматологических заболеваний у беременных женщин и детей раннего возраста: метод. рекомендации. Москва: МГМСУ. - 1999. - 36с. [Kuz'mina Je.M. Profilaktika stomatologicheskikh zabolevanij u beremennyh zhenshhin i detej rannego vozrasta: metod. rekomendacii. Moskva: MGMSU. - 1999. - 36 s.]

5. Беляев В.В. Распространенность основных стоматологических заболеваний и особенности их профилактики у детского населения Тверской области: автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Тверь. - 1998. - 18 с. [Beljaev V.V. Rasprostranennost' osnovnyh stomatologicheskikh zabolevanij i osobennosti ih profilaktiki u detskogo naselenija Tverskoj oblasti: avtoref. dis. ...kand. med. nauk. - Tver'. - 1998. - 18 s.]

6. Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Periodontal Diseases of Children and Adolescents (2003) // J. Periodontal, 2003. - № 74. - P.1696 - 1704.

7. Боровский Е.В., Иванов В.С., Максимовский Ю.М. и др. Терапевтическая стоматология: учебник. - М.: Медицина. 2011. - 736 с. [Borovskij E.V., Ivanov V.S., Maksimovskij Ju.M. i dr. Terapevticheskaja stomatologija: uchebnik. - M.: Medicina. 2011. - 736 s.]

8. Сидельникова Л.Ф., Ткаченко А.Г. Обоснования и контролируемая индивидуальная гигиена полости рта-важный фактор стабилизации патологического процесса при генерализованном пародонтите // Современная стоматология. - 2006. - №2.-С.46 - 48. [Sidel'nikova L.F., Tkachenko A.G. Obosnovanija i kontroliruemaja individual'naja gigiena polosti rta-vazhnyj faktor stabilizacii patologicheskogo processa pri generalizovannom parodontite // Sovremennaja stomatologija. - 2006. - №2.-S.46 - 48.]

9. Тарасова Ю.Г. Повышение качества лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта:

автореферат на соиск. уч.ст. д.м.н., Пермь. - 2013. - 48 с. [Tarasova Ju.G. Povyshenie kachestva lecheniya pacientov s vospalitel'nymi zabolevanijami parodonta: avtoreferat na soisk. uch.st. d.m.n., Perm'. - 2013. - 48 s.]

10. Тарасова Ю.Г., Кузнецова В.Ю., Любомирский Г.Б. Значимость местных и общих факторов в развитии воспалительных заболеваний пародонта у лиц разного возраста // Ж. Клиническая стоматология. - 2011. - №3. - с. 70 - 74. [Tarasova Ju.G., Kuznecova V.Ju., Ljubomirskij G.B. Znachimost' mestnyh i obshhih faktorov v razvitii vospalitel'nyh zabolevanij parodonta u lic raznogo vozrasta // Zh. Klinicheskaja stomatologija. - 2011. - №3. - s. 70 - 74.]

11. Димитрова А.Г. Распространенность и интенсивность заболеваний пародонта у студентов НМУ//Современная стоматология. - 2015.-№3.-С.23-25. [Dimitrova A.G. Rasprostranennost' i intensivnost' zabolevanij parodonta u studentov NMU// Sovremennaja stomatologija. - 2015.-№3. - S.23-25.]

12. Алеханова И.Ф. Депульпирование при пародонтите. Клинико -иммунологические аспекты: автореф. дисс... канд.мед.наук / И.Ф.Алеханова; Москва, 1994.

- 22 с. [Alehanova I.F. Depul'pирование pri parodontite. Kliniko -immunologicheskie aspekty: avtoref. diss... kand. med.nauk / I.F.Alehanova; Moskva, 1994. - 22 s.]

13. Данилевский М.Ф. Пульпит / М.Ф. Данилевский, Л.Ф. Сидельникова. - Киев. -2003. - 168 с. Иванов В.С. Воспаление пульпы зуба / В.С. Иванов, Ю.Л. Винниченко, Е.В. Иванова. - М. [Danilevskij M.F. Pul'pit / M.F. Danilevskij, L.F. Sidel'nikova. - Kiev. -2003. - 168 s. Ivanov V.C. Vospalenie pul'py zuba / V.C. Ivanov, Ju.L. Vinnichenko, E.V. Ivanova. - M.]

14. Кантаторе Д. Ирригация корневых каналов и ее роль в очистке и стерилизации корневых каналов / Д. Кантаторе // Новости Денсплы. - 2004. - С. 61 - 69. [Kantatore D. Irrigacija kornevyh kanalov i ee rol' v ochildke isterilizacii kornevyh kanalov / D. Kantatore // Novosti Densply. - 2004. - S. 61 - 69.]

15. Сантарканжело Ф. Ирригация в современной эндодонтии: от стандартных алгоритмов до сложных случаев. - Dental Times. - 2011; 3 (10):1-31. [Santarkanzhelo F. Irrigacija v sovremennoj jendodontii: ot standartnyh algoritmov do slozhnyh sluchaev. - Dental Times. - 2011; 3 (10):1-31.]

ЭНДОПАРОДОНТАЛЬДЫ СИНДРОМЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ СТОМАТОЛОГИЯЛЫҚ ТЕКСЕРУДІ БАҒАЛАУ

*М.К. Искакова, К.М. Есиркеп

«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы

Түйінді

Мақалада тиімді диагноз қою үшін эндопериодонтальды синдромы бар науқастарды стоматологиялық тексеру нәтижелері берілген. Периодонт пен эндодонттың біріктірілген зақымдалуымен бастапқы зақымдануды бағалауда, емдеу әдісін таңдауда және емдеудің оң нәтижелеріне қол жеткізуде қиындықтар туындайды. Зерттеу практиктерге мұндай науқастарды ұйымдастыруға, жоспарлауға, тиімділікке жету және ұзақ мерзімді ремиссияны құру үшін емдеу тактикасын таңдауға көмектеседі.

Кілт сөздер: қарау, науқас, эндопериодонт синдромы, диагностикасы, нәтижесі, асқынуы.

EVALUATION DENTAL EXAMINATION OF PATIENTS WITH ENDOPARODONTAL SYNDROME

*Maryam Iskakova, Kuralai Yesirkep

NEI «Kazakh-Russian Medical University» Kazakhstan, Almaty

Summary

The article presents the results of a dental examination of patients with endoperiodontal syndrome for an effective diagnosis. With a combined lesion of the periodontal and endodontal, there are difficulties in assessing the primary lesion, choosing a treatment method and achieving positive treatment results. The study will help practitioners in organizing, planning such patients, choosing treatment tactics to achieve efficiency and create long-term remission.

Key words: examination, patient, endoperiodontal syndrome, diagnosis, result, complication.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Исакова Марьям Козыбаевна, кандидат медицинских наук, Ассоциированный профессор, НУО «Казakhstanско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы. E-mail: iskakova-maryam@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2154-8174>.

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.

Статья поступила: 25.01.2023.

Принята к публикации: 10.03.2023.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Iskakova Maryam, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty. E-mail: iskakova-maryam@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2154-8174>.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 25.01.2023.

Accepted for publication: 10.03.2023.

ЭОЖ: 618.4-72

ҒТАХА: 76.29.48.

DOI: 10.24412/2790-1289-2023-1-38-42

АКУШЕРИЯ МЕН ГИНЕКОЛОГИЯДАҒЫ ТӘЖІРИБЕЛІК ДАҒДЫЛАРДЫ ОҚЫТУ ЖӘНЕ ЖАТТЫҚТЫРУ ЭЛЕМЕНТІ РЕТІНДЕ МЕДИЦИНАЛЫҚ СИМУЛЯТОРЛАР МЕН МАНЕКЕНДЕР

*¹З.Е.Ержан, ¹Л.И. Нургалиева, ¹А.С.Джумагалиева, ¹З.М. Аумолдаева, ²Г.Н.Мошколова

¹«Қазақстан-Ресей Медициналық Университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы

²«ҚДСЖМ» Қазақстандық Медицина Университеті, Қазақстан, Алматы

Түйінді

Қазақстан-Ресей Медициналық Университетінің (Алматы қ.) симуляциялық орталығында студенттердің тәжірибелік дағдыларын жаттықтыру мен оқыту үшін акушерлік симуляторларды қолдану тәжірибесі, олардың оқу барысындағы маңыздылығы, акушерия мен гинекологиядағы жиі кездесетін дағдыларды меңгерудегі ықпалы қарастырылған. Медициналық манекендердің медициналық білім беру орталықтарындағы ролі, оқытушылар мен студенттерге қандай мүмкіндіктер беретіні айтылған. Акушерлік симуляторларды қолдану кезінде тәжірибелік дағдыларды орындау барысында студенттер оқытушының қатаң бақылауында болады және сол дағдыларды бірнеше рет қайталап жасауға мүмкіндігі бар. Ең маңыздысы – симуляциялық орталықта студенттердің тәжірибелік дағдыларын жаттықтыру арқасында студенттер пациенттермен жұмыс жасағанда өздерін сенімді ұстауына көмек береді. Студенттер арасында анкета жүргізіліп, медициналық манекендердің оқу барысында қажеттілігі жөнінде ақпарат алынды.

Кілт сөздер: симуляциялық орталық, симуляциялық оқыту, тәжірибелік дағдылар, акушерия, медицина, гинекология.

Кіріспе. Жоғарғы медициналық білім берудің заманауи даму кезеңінде студенттерді оқыту барысында қазіргі таңдағы фантомдар мен симуляторларды қолдану өзекті әрі маңызды болып табылады. Өйткені, кафедраның клиникалық базаларында барлық патологиялық жағдайларды көрсету мүмкіндігі болмайды. Кейбір жағдайларда тіптен студенттер деантология тұрғысынан да медициналық манипуляциялар-

ды жаттықтыра алмайды: жүрек-өкпе реанимациясы, тамыршілік, бұлшықеттік инъекциялар және т.с.с. Осындай мәселелерді шешу үшін жоғарғы медициналық оқу орындарында симуляциялық орталықтардың болуы маңызды.

Қазақстан-Ресей медициналық университетінің симуляциялық орталығында акушерлік дағдыларды жаттықтыру үшін сүт бездерін тексеруге арналған тре-

нажер, гинекологиялық зерттеулер жүргізуге арналған модель, вакуумэкстрактор көмегімен босандаруға арналған модель, жатыршілік спираль енгізуге арналған тренажерлар, аборт/диагностикалық қыру жасауға арналған манекен, жетілдірілген босандыруға арналған тренажер және де соған қажетті әр түрлі инструменттер бар. Жоғарыда аталған жабдықтар студенттерге білім алуға, емтихан тапсыруға, тәжірибелік дағдылармен белгілі бір манипуляцияларды меңгеруге мүмкіндік береді. Кафедра оқытушыларымен осы аталған орталықта жоғарыда айтылған тренажерлармен жұмыс жасау үшін қадамдық нұсқаулар құрастырылған және бұл оқыту барысын оптимизациялайды.

Негізгі бөлім. Симуляторлар, фантомдар, тренажерлар - механикалық және компьютерленген, соның арқасында студенттер көптеген клиникалық манипуляцияларды жаттықтыра алады. Дүниежүзілік Денсаулық сақтау ұйымының жоғарғы деңгейдегі медициналық кадрлар дайындаудағы талаптарының өсуіне байланысты бұл орталықтар клиникалық ойлауды дамытуға және әлемдік стандартқа сәйкес осы категориядағы студенттердің тәжірибелік дағдыларын шыңдауға мүмкіндік береді [7-8].

Қазақстан Ресей медициналық университетінің симуляциялық орталығы 2011 жылдан бастап жұмыс жасайды. Орталықта университеттің барлық клиникалық кафедралары тәжірибелік сабақтар өткізеді. Орталық алдын-ала құрастырылған кесте бойынша жұмыс жасайды. Акушерия және гинекология - тәжірибелік білімді қажет ететін, сонымен қатар әртүрлі қиын жағдайларда көмек көрсету кезінде ана мен бала өмірі соған байланысты болатын медицинаның бір саласы [6]. Клиникалық тәжірибеде сирек кездесетін акушерлік шұғыл жағдайлардың барлығын шындыққа сәйкес келетіндей манекендердің көмегімен бірнеше рет қайталап, дағдылануға болады. Оқу бағдарламасына фантомдар, тренажерлар, манекендер бойынша оқытуды енгізу қазіргі білім беру технологияларының қажеттілігі болып табылады. Оқыту барысында орталықта келесі манипуляцияларды: айнамен қарау техникасын, бимануальды тексеру жүргізуді, жағындыларды алу техникасын (қынап тазалығы дәрежесіне, онкоцитологияға, гонореяға), жатыр мойны патологиясын ажырата білуді, жатыр ішілік спиральды салу және оны алу техникасын, сүт бездерін палпациялауды, сыртқы акушерлік зерттеу әдістерін – Лепольд-Левицкийдің 4 тәсілін, іш шеңберін, жатыр түбінің биіктігін, сыртқы жамбас өлшемдерін өлшеуді, ұрықтың жүрек соғысын тыңдауды, шүйдемен жатудың алдыңғы, артқы түрінің, жамбаспен келудің биомеханизмін, босанудың үшінші кезеңін белсенді жүргізу техникасын, жатыр қуысын диагностикалық қыру техникасын, преэклампсия және эклампсия, акушерлік қан кетулер кезіндегі жедел көмек көрсету алгоритмін меңгереді [2]. Осы айтылған дағдылардың барлығын меңгеру үшін орталықта қажетті фантомдар мен қосымша құралдар бар.

Оқыту барысында студенттер тақырыпқа байланысты интерактивті тақта Пироговада видеофильмдер қарайды, одан кейін медициналық көмек көрсетудің Қазақстан Республикасының клиникалық хаттамала-

рына сәйкес теориялық бөлігі талқыланады және студенттер өз бетінше тәжірибелік дағдыларды орындау кезінде, орындағанға дейін қадамдық нұсқауларлармен жұмыс жасайды. Тәжірибелік дағдыларды орындау барысында студенттер оқытушының қатаң бақылауында болады және сол дағдыларды бірнеше рет қайталап жасауға мүмкіндігі бар. Бұл өз кезегінде студенттер пациенттермен жұмыс жасағанда өздерін сенімді ұстауына көмек береді [5]. Симуляциялық орталықта оқыту процесі студенттердің жеткілікті көлемде теорияны меңгеруі мен фантомдарда әртүрлі манипуляциялар мен тәжірибелік дағдыларды жаттықтыра алуларына сай жасалынған.

Сонымен, орталықтағы жұмыс патологиялық жағдайлар мен реанимациялық ситуацияларды имитация жасауға және сол жағдайларда көмек көрсету алгоритмін жаттықтыруға мүмкіндік береді, бұл болашақ дәрігерлердің оқу сапасын жоғарлатады, олардың жоғары технологиялық әдістерді меңгеруіне, тәжірибелік дағдыларды бірнеше рет қайталап жасауына, ол өз кезегінде дәрігерлік қателіктер мен манипуляцияларды орындау кезіндегі асқынулардың алдын алуға көмек береді және студенттердің білімі мен осы дағдыларды қаншалықты меңгергенін бағалауға мүмкіндік береді. Әрине, симуляциялық орталық дәстүрлі оқу формасын (дәрістер, семинарлар, тәжірибелік сабақтар, ауруларды курациялау) алмастыра алмайды, бірақ та болашақ дәрігерлердің пациенттерге зиян келтірмей көмек көрсете алуына ықпал етеді, білімін толықтырады [3].

Симуляция - имитация, модельдеу, процесті шынайы жаңғырту. Симуляциялық оқыту арнайы оқытылған инструкторлармен жүргізілуі керек (оқытушы-тренерлер, оқу мастерларымен), олар практикалық мамандармен бірге (эксперттар) әртүрлі сценарийлерді құрады және жинайды, әдістемелік жұмыстарға енгізеді. Симуляциялық оқытудың маңызды кезеңдерінің бірі – дебрифинг [4]. Дебрифинг (ағылш. debriefing – тапсырманы орындағаннан кейін талқылау) – симуляциялық дағдыларды жаттықтырғаннан кейін оны талдау, студенттердің жасаған әрекеттерінің оң және теріс жақтарын анализдеу және алған тәжірибелерін талқылау. Оқытудың бұл түрі рефлексті ойлауды белсендіреді, тыңдаушылар мен модельдеу тапсырмасының сапасын бағалау үшін кері байланысты қамтамасыз етеді және алған дағдылары мен білімдерін бекітуге мүмкіндік береді [6]. Сондықтан, модельдеу тәжірибесі дебрифингтің арқасында саналы тәжірибеге айналады, ол өз кезегінде студентке эмоционалдық және физикалық тұрғыдан болашақ кәсіби қызметке дайындалуына көмектеседі.

Қорыта келсек, симуляциялық технологияларды пайдалана отырып оқыту – емханада науқастың төсегінде немесе операциялық үстелде тәжірибелік сабақтарды өткізудің дәстүрлі әдістерінен бірқатар айырмашылықтары мен артықшылықтары бар екендігін (кесте 1) студенттер мен интерндерді анкетирлеу қорытындысынан көруге болады [1].

Бұрын қосымша симуляциялық дайындықтан өткен студенттер, резиденттер, интерндер қателіктерді аз

Кесте 1. Студенттер, интернтерді сауалнамадан өткізу қорытындысы, %.

№	Сұрақ	Ия	Жоқ	Жауап беруге қиналамын
1.	Симуляциялық орталықта оқу клиникалық практикаға өтуді жеңілдетеді ма?	90	-	10
2.	Симуляциялық құралдарда оқу жедел жағдайларда көмек көрсету дағдыларын меңгеруді жеңілдетеді ма?	90	5	5
3.	Симуляциялық орталықта практикалық дағдыларды меңгергеннен кейін сізде өзіңізге деген сенімділік пайда бола ма?	88,3	-	11,7
4.	Мануальды дағдыларды меңгеруде симуляциялық орталығында шынайы аурухана тәрізді жағдайды барынша қалыптастыру маңызды ма?	96,7	-	3,3
5.	Симуляциялық манекендерді қолдану сабақ барысының қызықты өтуіне әсер ете ма?	96,7	1,65	1,65
6.	ҚРМУ-нің симуляциялық орталығының оқу бағдарламасымен қанағаттанасыз ба?	83,3	10	6,7
7.	Фантомдар, манекендер практикалық дағдыларды меңгеруге көмегін тигізе ма?	85	6,7	8,3
8.	Медициналық білім беруде симуляциялық технологиялар қолданылуы қажет пе?	96,7	-	3,3
9.	Интерактивті тақта Пирогова – ның оқыту процесінде көмегі бар ма?	88,3	1,7	10

жібереді, сабақтардың ұзақтығы сыртқы факторларға байланысты емес және оларды кез келген ыңғайлы уақытта өткізуге болады, жаттығуларды қайталауға шектеу жоқ, сирек кездесетін патологияларды, жағдайларды және ол кезде көрсетілетін шараларды шексіз имитациялауға болады және студенттер алғаш рет жасайтын манипуляциялар кезінде олардың стресстік жағдайы төмендейді, дайындық деңгейі объективті бағаланады, бұл оқыту барысын оқытушысыз үйренуге, ал объективті бағалау тестілеу, сертификаттау, аккредитациялау үшін кең мүмкіндіктер береді, практикалық тәжірибе пациентке зиянын келтірмей жинақталады [8]. Симуляциялық орталықтарда студенттерді оқыту оқу материалдарын жоғарғы деңгейде меңгеруге, студенттердің дайындық деңгейін объективті бағалауға, ойлау модернизациясын анықтауға және де оқытушылардың студенттерге деген педагогикалық тәсілдерін жетілдіру мен байытуға ықпалын тигізеді.

Әдебиеттер тізімі:

1. Гурьева В.А., Ремнева О.В., Горбачева Т.И., Кравцова Е.С., Чечина И.Н., Гальченко А.И. Оптимизация обучения практическим навыкам в акушерстве и гинекологии: от рутинных методов к современным робототехнологиям // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2018. № 2. С. 42-52. [Guryeva V.A., Remneva O.V., Gorbacheva T.I., Kravtsova E.S., Chechina I.N., Galchenko A.I. Optimization of teaching practical skills in obstetrics and gynecology: from routine methods to modern robotic technologies // Medical Education and Professional Development. 2018; 2: 42 - 52].
2. Горшков М.Д., Федоров А.В. Симуляционный тренинг базовых медицинских и хирургических навыков // Виртуальные технологии в медицине. 2014. № 1 (11). С. 34 - 39.

[Gorshkov M.D., Fedorov A.V. Simulation training of basic medical and surgical skills. Virtual'nyetekhnologii v medicine (Virtual Technologies in Medicine). 2014; 1 (11): 34–9].

3. Косаговская И.И., Волчкова Е.В., Пак С.Г. Современные проблемы симуляционного обучения в медицине // Эпидемиол. и инфекц. бол. 2014. № 1. С. 49 - 61. [Kosagovskaya I.I., Volchkova E.V., Pak S.G. Current problems of simulation training in medicine. Epidemiology and Infectious Diseases). 2014; (1): 49 – 61].

4. Левкин О.А., Рязанов Д.Ю., Сериков К.В. Формы симуляционного обучения врачей-слушателей, врачей - интернов, среднего медицинского персонала и парамедиков // Медицина неотложных состояний. 2016. № 5 (76). С. 94-97. [Levkin O.A., Ryazanov D.Yu., Serikov K.V. Simulation training forms of doctors, residents, nurses and paramedics. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy (Critical Care Medicine). 2016; 5 (76): 94–7].

5. Муравьев К.А., Ходжаян А.Б., Рой С.В. Симуляционное обучение в медицинском образовании – переломный момент // Фундамент. исслед. 2011. № 10-3. С. 534–537. [Murav'ev K.A., Hodzhayan A.B., Roy S.V. Simulation training in medical education is a crucial moment. Fundamental'nyeissledovaniya (Fundamental Researches). 2011; 10-3: 534 – 7].

6. Толмачев И.В., Рипп Е.Г., Тропин С.В., Карпушкина Е.В. и др. Разработка информационной модели клинических сценариев на базе обучающего симуляционного центра // Бюл. сибир. мед. 2014. Т. 13, № 4. С. 118 – 122. [Tolmachev I.V., Ripp E.G., Tropin S.V., Karpushkina E.V., et al. Development of the information model of clinical scenarios in the training simulation center. Byulleten' sibirskoy meditsiny (Bulletin of Siberian Medicine). 2014; 13 (4): 118–22].

7. Свистунова А.А., ред. Симуляционное обучение в медицине. Составитель Горшков М.Д. М.: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; 2013. [Svistunov A.A., ed. Simulation training in medicine. Compiled Gorshkov M.D. Moscow. Izdatel'stvo Pervogo MGIMU im. I.M. Sechenova; 2013].

8. Murin S., Stollenwerk N.S. Simulation in procedural training: at the tipping point // Chest. 2010. Vol. 137. P. 1009 – 1011. [Murin S., Stollenwerk N.S. Simulation in procedural training: at the tipping point // Chest. 2010. Vol. 137. P. 1009 – 1011].

МЕДИЦИНСКИЕ ТРЕНАЖЕРЫ И МАНЕКЕНЫ - КАК ЭЛЕМЕНТ ОБУЧЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

*¹З.Е. Ержан, ¹Л.И. Нурғалиева, ¹А.С. Джумағалиева, ¹З.М. Аумолдаева, ²Г.Н. Мошқалова

¹ НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

²Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Казахстан, Алматы

Аннотация

В симуляционном центре Казахстанско-Российского медицинского университета (г. Алматы) рассмотрен опыт использования акушерских тренажеров для обучения и отработки студентов практическим навыкам, их значение в процессе обучения, влияние на приобретение общих навыков по акушерству и гинекологии. Упоминается роль медицинских манекенов в центрах медицинского образования, какие возможности они предоставляют преподавателям и студентам. Студенты находятся под строгим контролем преподавателя во время выполнения практических навыков при использовании акушерских тренажеров и имеют возможность повторения одних и тех же навыков несколько раз. Самое главное – отработка практических навыков в симуляционном центре помогает студентам чувствовать себя уверенно при работе с пациентами. Кроме того, среди студентов было проведено анкетирование, получена информация об их потребностях во время учебы.

Ключевые слова: симуляционный центр, симуляционное обучение, практические навыки, акушерство, медицина, гинекология.

MEDICAL SIMULATOR AND MANNEQUIN - AS AN ELEMENT OF TEACHING PRACTICAL SKILLS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

* ¹Zarina Yerzhan, ¹Lida Nurgalieva, ¹Assel Dzhumagaliyeva, ¹Zaure Aumoldaeva, ²Gaukhar Moshkalova

¹ NEI «Kazakh-Russian medical university», Kazakhstan, Almaty

² Kazakhstan's Medical University «KSPH», Kazakhstan, Almaty

Summary

In the simulation center of the Kazakh-Russian Medical University (Almaty), the experience of using obstetric simulators for teaching and practicing students practical skills, their importance in the learning process, and the impact on the acquisition of general skills in obstetrics and gynecology were considered. The role of medical mannequins in medical education centers is mentioned, what opportunities they provide to teachers and students. Most importantly, by practicing the practical skills of students in the simulation center, it helps students feel confident when working with patients. Students are under the strict supervision of the teacher during the implementation of practical skills using obstetric simulators and have the opportunity to repeat the same skills several times. In addition, a survey was conducted among the students, information was obtained about their needs during their studies.

Key words: simulation center, simulation training, practical skills, obstetrics, medicine, gynecology.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Ержан Зарина Ержанқызы, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы. E-mail: zarina.erzhan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1416-587X>.

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.

Статья поступила: 17.02.2023.

Принята к публикации: 27.03.2023.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Yerzhan Zarina, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty. E-mail: zarina. erzhan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1416-587X>.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 17.02.2023.

Accepted for publication: 27.03.2023.

УДК: 617-715-002:616.72-002

МРНТИ: 76.29.56.

DOI: 10.24412/2790-1289-2023-1-42-48

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ СКЛЕРИТОМ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹А.С. Ульжитаева, ¹М.Ж. Кусайнов, ^{*1,2}Г.С. Сагидоллова, ¹Г.Ж. Карамурзаева,

¹А.С. Молдашева, ¹Б.А. Аллазиев

¹ КГП на ПВХ «Атырауская областная офтальмологическая больница»

Управления здравоохранения Атырауской области, Казахстан, Атырау

² НАО «Западно – Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова»,
Казахстан, Актобе

Аннотация

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА или гранулематоз Вегенера) — редкое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гранулематозным воспалением, некрозом тканей и васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра. Наиболее часто наблюдается поражение дыхательных путей, поражающее до 85% пациентов, за которым следует почечная система у 75% пациентов, по оценкам, поражение глаз при гранулематозе Вегенера встречается у 50-60% пациентов. Поражение органа зрения может не только существенно снижать качество жизни пациента, но и в редких случаях приводить к тяжелейшим осложнениям вплоть до летального исхода. В статье описывается клинический случай 51-летней женщины, которая страдала терминальной стадией хронической почечной недостаточностью, полисегментарной пневмонией с признаками деструкции и некротизирующего склерита.

Ключевые слова: некротизирующий склерит, гранулематоз Вегенера, гранулематоз с полиангиитом, аутоиммунные увеиты.

Введение. Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — системное заболевание, характеризующееся некротизирующим васкулитом мелких артерий и вен. Это включает триаду некротизирующих гранул верхних и нижних дыхательных путей, системный васкулит и некротизирующий гломерулонефрит. ГПА может начинаться с ограниченного поражения органов, а затем трансформироваться в более генерализованную форму с поражением носа, легких и почек. Самые ранние жалобы, которые также являются наиболее частыми причинами обращения за медицинской помощью, обычно связаны с проблемами верхних дыхательных путей, включая боль в пазухах, гнойные выделения из носа, носовое кровотечение, изъязвление носа и серозный средний отит. Наличие клинических признаков, таких как гнойный отит, мастоидит, седловидный нос и потеря слуха, должно насторожить врача в отношении данного заболевания. У большого числа пациентов от-

мечаются легочные симптомы (кашель, кровохарканье, одышка и реже плевритная боль в груди и обструкция трахеи). Двусторонние или односторонние легочные инфильтраты изначально присутствуют почти у 50% пациентов, при этом заболевание легких в конечном итоге развивается у 85–90% пациентов. Плевральный выпот также был зарегистрирован в 12% случаев. ГПА может вызывать значительную заболеваемость и смертность вследствие диффузного легочного кровотечения.

Хотя поражение почек клинически проявляется только в 11 – 20% случаев при поступлении, гломерулонефрит в конечном итоге развивается у 77 – 85% пациентов, обычно в течение первых двух лет от начала заболевания. О поражении кожи сообщалось примерно у 50% пациентов с ГПА, при этом пурпура нижних конечностей была наиболее частой находкой. Реже можно увидеть язвы, везикулы, папулы, подкожные узелки и поражения, напоминающие пиодермию. Артралгия и

миалгия наблюдаются у 70% пациентов. Вовлечение нервной системы наблюдается примерно у одной трети пациентов с периферическими нейропатиями. Краниальные невропатии, наружная офтальмоплегия, судороги, церебрит и синдромы инсульта также являются важными находками. Несахарный диабет может возникнуть, когда гранулемы распространяются из пазух в гипофиз. Поражение сердца встречается редко, наиболее частым осложнением является перикардит.

При обследовании 701 североамериканских пациентов с ГПА у 30% пациентов было зарегистрировано поражение глаз. В других исследованиях сообщалось об аналогичных результатах с поражением глаз примерно у 50% пациентов. В целом все офтальмологические проявления можно разделить на 4 группы: поражение глазницы и придаточного аппарата, поражение конъюнктивы и фиброзной оболочки глазного яблока, поражение внутренних оболочек глазного яблока и поражение зрительного нерва. Необратимые изменения со стороны дыхательной, сердечнососудистой систем и почек, в частности хроническая почечная недостаточность, злокачественные новообразования, интеркуррентные инфекции в ряде случаев приводят к летальному исходу; при своевременной диагностике и адекватном лечении ГПА 5-летняя выживаемость составляет более 65 процентов.

В данной статье описывается клинический случай: пациентка с некротизирующим склеритом на фоне системного заболевания. Несвоевременная диагностика и отсутствие лечения основного заболевания привели к глазничным поражениям, в частности к склериту, а затем к эндофтальмиту. Склерит — грозное заболевание, которое в результате прогрессирования может привести к расплавлению фиброзной оболочки вплоть до ее перфорации с развитием эндофтальмита и выпадением внутренних структур глаза. После консультации офтальмохирурга было принято решение об энуклеации.

Цель исследования: Клиническое описание случая, впервые выявленного гранулематоза с полиангиитом у пациентки с некротизирующим склеритом в офтальмологической практике.

Материалы и методы исследования: К исследованию приведен один клинический случай, в котором пациентка 51 лет, с деструкцией легких, терминальной почечной недостаточностью и некротизирующим склеритом.

Клинический случай: 24.01.2023г. в Атыраускую областную офтальмологическую больницу обратилась пациентка 51 лет с жалобами на слепоту, покраснение и боли правого глаза. Из анамнеза: жалобы появились в начале декабря: покраснел глаз, появилась сильная боль в правом глазу, иррадиирующая в голову. Обратилась к окулисту, был выставлен диагноз: OD склерит и назначена противовоспалительная терапия в каплях и общая антибактериальная терапия в/в цефазолин + консультация ревматолога. Ревматолог подтвердил диагноз склерита и рекомендовал продолжить лечение у офтальмолога. Необходимо отметить, что ревматолог не учел общее состояние больной и не назначил ни лабораторных, ни инструментальных исследований.

На фоне консервативной терапии состояние несколько улучшилось, но на протяжении всего месяца глаз оставался раздраженным, в конце декабря женщина заметила темные пятна на склере, в результате которых, снова обратилась к офтальмологу. Был выставлен диагноз: OD некротизирующий склерит. Увеит. Пациентка от госпитализации отказалась. Лечилась амбулаторно без положительной динамики. В середине января состояние ухудшилось, в экстренном порядке была госпитализирована в АООБ.

В ходе расспроса также было выявлено, что пациентка страдает хронической почечной недостаточностью (ХПН) терминальной стадии, получает гемодиализное лечение. В легких — фиброзные изменения. Инвалид I группы. Данные изменения возникли после перенесенного COVID - 19 полтора-два года назад (со слов за этот период больная потеряла в весе 20 кг). При объективном осмотре были получены следующие данные:

Общее состояние — средней степени тяжести, обусловленное основной патологией. Кожные покровы бледной окраски, сухие. Грудная клетка цилиндрической формы, обе половины участвуют в акте дыхания. Дыхание через нос затруднено, отек спинки носа, гнусавость голоса. Аускультативно в легких ослабленное дыхание. ЧДД 20 в мин. Границы сердца расширены влево по срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 110/80 мм рт.ст. ЧСС 76 уд в мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги. Стул в норме. Область почек без видимой патологии. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание редкое. Вес: 46.3 кг Рост: 158 см.

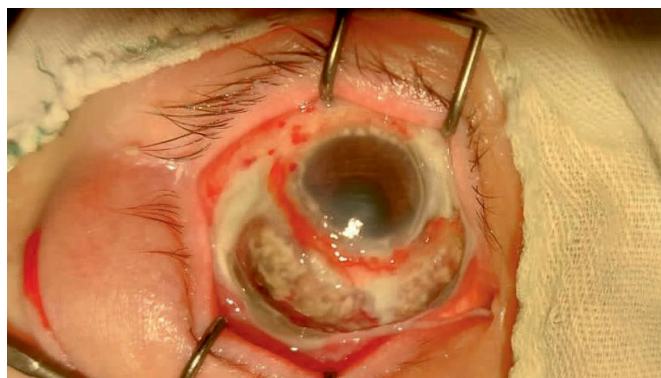


Рисунок 1. Правый глаз в момент госпитализации.

Status oculorum:

Vis OD = 0 (нуль) Vis OS = 0,1 с/к -5,0 = 0,3.

OD – Глазное яблоко увеличено в размере, смешанная инъеция. Склера – склеромалиция протяженностью от 16.00 до 20.30 диаметром 5-6 мм. На роговице с 17 до 15 часов перилимбально определяется чистая язва овальной формы до средних слоев стромы с перифокальным отеком. П/камера – мелкая. Хрусталик - мутный. Глублежащие среды не просматриваются (рисунок 1).

OS – Роговица прозрачная. П/камера средней глубины, влага ее прозрачная. Зрачок $d=3,5$ мм, правильной формы,

реакция на свет живая. Радужка - структурная. Хрусталик - прозрачный. Глазное дно: ДЗН бледно-розовый, границы четкие. А/В=1/3. На периферии сетчатки имеются дегенеративные очаги. Макулярная зона - диспигментация.

УЗИ Б-скан от 06.01.23г: Грубое помутнение стекловидного тела: организовавшееся гемо, экссудат. В нижних квадрантах пристеночная тень средней эхогенности и неоднородной плотности размерами 7,57 - 17,24мм. ВГО? (рисунок 2).

УЗИ Б-скан от 24.01.23 г: OD - Помутнение стекловидного тела (экссудат). Отслойка сетчатки.

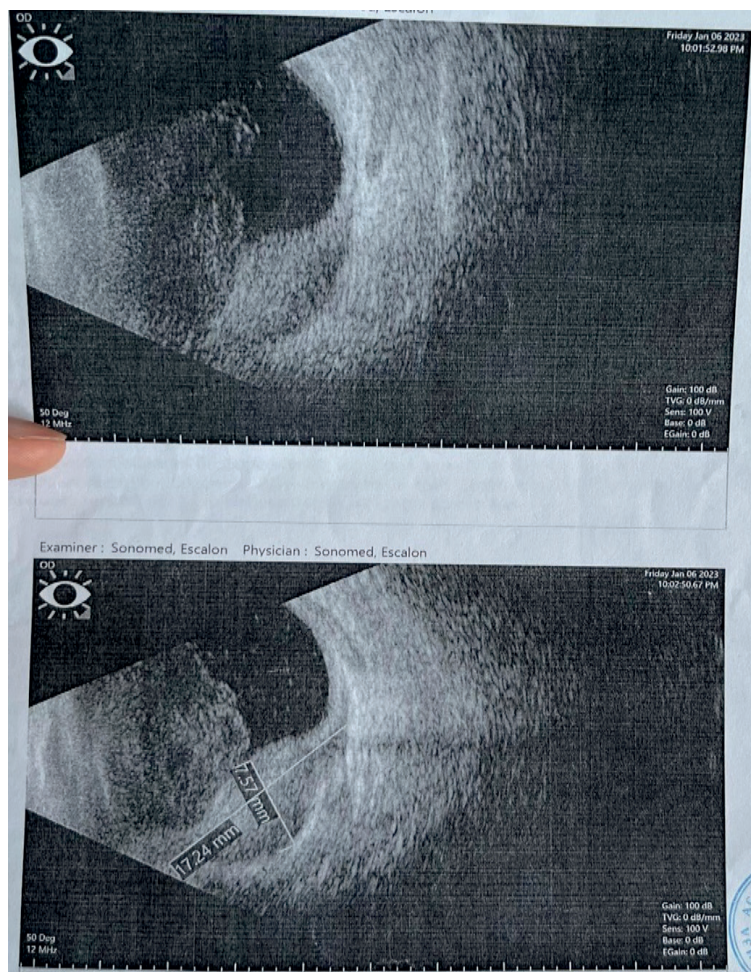


Рисунок 2. УЗИ Б-скан от 06.01.23г: Грубое помутнение стекловидного тела: организовавшееся гемо, экссудат. В нижних квадрантах пристеночная тень средней эхогенности и неоднородной плотности размерами 7,57 - 17,24мм. ВГО?

МРТ-исследования орбит от 06.01.23 г: МР-картина образования правого глазного яблока (увеальная меланома? Хориодальная гемангиома?) Признаки правостороннего гайморита.

УЗИ лимфатических узлов шеи от 09.01.23 г: Лимфоаденопатия шейных лимфатических узлов.

Ультразвуковая доплерография сосудов глаза и орбиты с цветовым доплеровским картированием от 06.01.23 г: OD – гемофтальм, диффузное утолщение (рисунок 3).

КТ органов грудного сегмента от 19.01.23 г: КТ картина двусторонней полисегментарной пневмонии, с признаками деструкции легочной ткани (абсцедирова-

ние), не исключается спец. Этиологии (?) Хронический бронхит. Лимфоаденопатия внутригрудных лимфоузлов. Невыраженный левосторонний плеврит. Атеросклеротические изменения грудного отдела аорты и ее ветвей.

Также была проведена консультация следующих специалистов:

Консультация Лор: Острый правосторонний гайморит, острый сфеноидит.

Консультация нефролога: Хроническая болезнь почек V стадия. Гипертензивная болезнь с преимущественным поражением почек с почечной недостаточностью. Осложнение: Экстракорпоральный диализ.

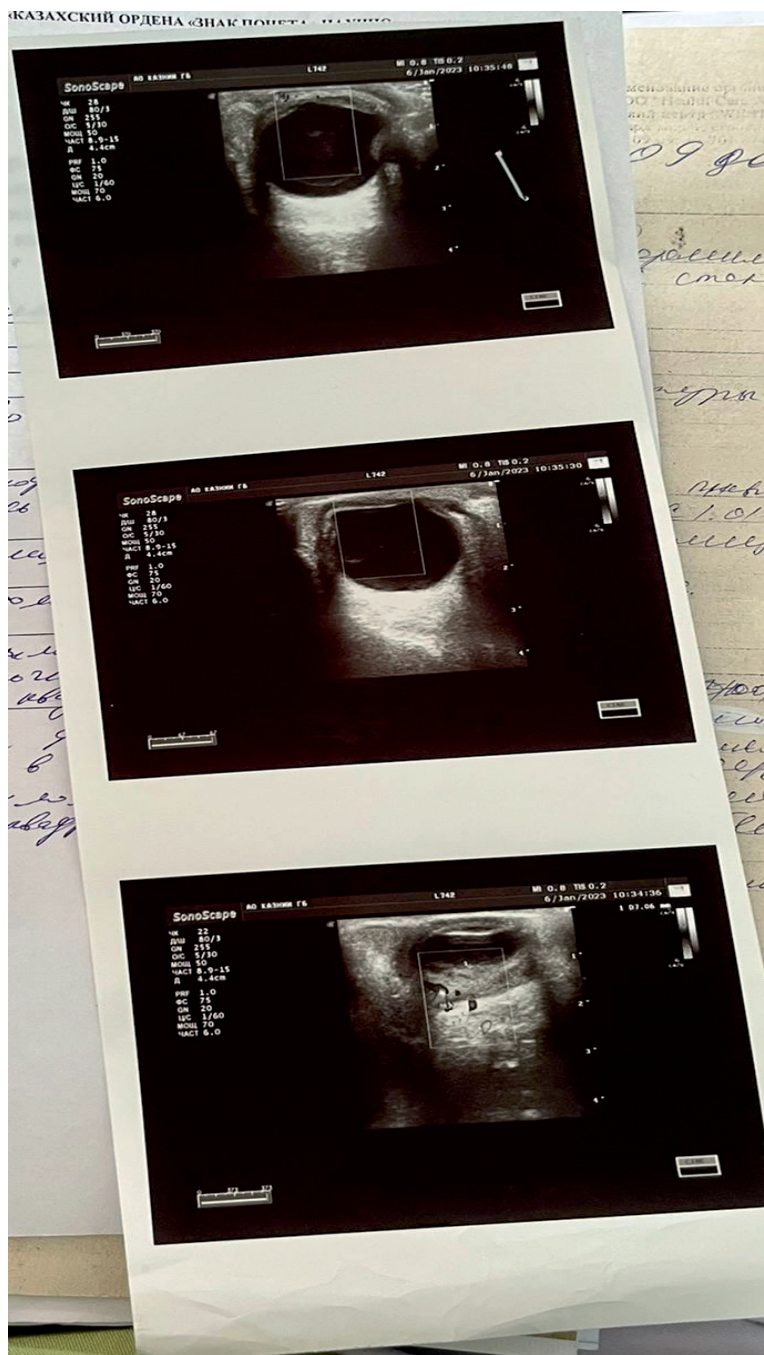


Рисунок 3. Ультразвуковая доплерография сосудов глаза и орбиты с цветовым доплеровским картированием от 06.01.23 г: OD – гемофтальм, диффузное утолщение.

Консультация пульмонолога: Острая внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести.

На основании выше изложенных данных был выставлен диагноз: Гранулематоз Вегенера? OD Аутоиммунная язва роговицы. Обширная склеромалация на фоне глубокого некротического склерита. Эндофтальмит.

Учитывая данные объективного осмотра, клинико-инструментальных исследований проведение органосохранного лечения не представляется возможным. Рекомендовано: ОД – энуклеация.

25.01.23 г. была проведена энуклеация правого глазного яблока (рисунок 4).

После оперативного вмешательства пациентка была повторно направлена к ревматологу для подтверждения гранулематоза Вегенера и назначения соответствующей терапии.

Серологический маркер гранулематоза Вегенера - положительные титры ANCA. Повышенный Ревматоидный фактор, С-реактивный белок и СОЭ также повышаются при данном заболевании. Учитывая клинико-рентгенологические и лабораторные данные, ревматологом верифицирован диагноз: Гранулематоз Вегенера, АНЦА позитивный, генерализованный вариант, острое течение, активность 3 с поражением сосудов почек (ХПН 5 ст), легких (деструкция легочной ткани с



Рисунок 4. Правое глазное яблоко после энуклеации.

Ниже представлены результаты лабораторных обследований от 28.01.23 г.:

Компонент	Результат	Комментарии	Норма
Общий анализ крови			
Гемоглобин	60 г\л	Понижено	120 – 140
Эритроциты	$2,13 \cdot 10^{12}$ \л	Понижено	3,90 – 4,70
Тромбоциты	$689 \cdot 10^9$ \л	Повышено	180 – 320
Лейкоциты	$30 \cdot 10^9$ \л	Повышено	4,0 – 9,0
СОЭ (по Вестергуну)	50 мм\час	Повышено	2 – 20
Биохимический анализ крови			
Общий белок	56,3 г\л	Понижено	64 – 83
Мочевина	12,20 ммоль\л	Повышено	3,50 – 7,20
Креатинин	417 мкмоль\л	Повышено	44,00 – 97,00
Глюкоза	4,69 ммоль\л	Норма	3,89 – 5,83
АСТ	10,40 Ед\л	Норма	0,00 – 33,00
АЛТ	12,60 Ед\л	Норма	0,00 – 31,00
С-реактивный белок	150,00 мг\л	Повышено	0,00 – 5,00
Диагностика аутоиммунных заболеваний			
ANCA (антигены PR3, MPO)	4,20	Положительно	0,00 – 0,99
Ревматоидный фактор	50,70 IU\ml	Повышено	0,00 – 14,00

абсцедированием, плеврит), органа зрения (некротизирующий склерит). После подтверждения диагноза пациентка была госпитализирована (с 15.02.23 – по 24.02.23 гг.) в ревматологические койки областной больницы, где ей была назначена иммуносупрессивные, стероидные и нестероидные противовоспалительные средства, после которых по результатам проведенного обследования отмечается регресс активности васкулита и улучшение общего состояния: снижение СОЭ от 50 до 15 мм\час, лейкоциты от 30 до 12,0, креатинин от 417 до 340 ммоль\л, СРБ от 150 до 15 мг\мл.

После выписки по жизненным показаниям ревматологом было назначено циклофосфан 400 мг + натрия хлорид 09% - 200,0 в/в капельно х 1 раз в 3 недели и Метипред 32 мг утром под контролем ревматолога.

Обсуждение. В данном случае глазные признаки ГПА проявились в виде некротизирующего склерита.

Оно прогрессировало, несмотря на применения антибиотиков и кортикостероидной терапии. Пациентов со склеритом часто необходимо обследовать на наличие основного системного заболевания. При Гранулематозе Вегенера необходима системная стероидная и цитостатическая терапия. В нашем случае больная наблюдалась у профильных специалистов по ХПН, гнойным синуситам, деструктивной пневмонией. Каждый специалист назначал лечение. Учитывая отсутствие постановки основного диагноза и несвоевременность проведения пульс-терапии общее состояние пациентки ухудшалось и лишилась одного глаза.

Заключение. Средняя продолжительность жизни пациента с ГПА без лечения составляет всего 5 мес, при 1-летней выживаемости менее 20%. Наилучший подход к лечению требует командного сотрудничества между различными медицинскими специалистами, чтобы охватить

различные органы, вовлеченные в заболевание и лечение основного диагноза. Анализ этого случая свидетельствуют о сложности диагностики поражения органа зрения при гранулематозе Вегенера. Диагностика этого редкого заболевания требует комплексного анализа особенностей клинической картины и течения болезни. Важно помнить, что в некоторых случаях глазная симптоматика может быть первым или даже единственным проявлением болезни.

Своевременное выявление причины патологического процесса в склере поможет спасти пациенту не только зрение, но зачастую и жизнь.

References:

1. Andrada – Elena Mirescu, Ioana Teodora Tofolean, Mihaela Florica Milicescu, Irina – Elena Cristescu, Andrei Teodor Iacob and Florian Baltă. Wegener's granulomatosis with orbital involvement: case report and literature review. Romania. (January-March 2021). <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33817443/>.
2. Abigail Jebaraj, Amy Lin. Sclerokeratitis in Granulomatosis with Polyangiitis. England. (9 June 2022). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35657302/>.
3. Lee E.Y., Khalidi N., Rodriguez A. Severe ophthalmic involvement in granulomatosis with polyangiitis resistant to cyclophosphamide. Canada. (October 2022). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35131209/>.
4. Yang M.K., Kim H.W., Kang E.H., Kim N., Choung H., Khwarg S.I. Ophthalmic manifestations and visual outcomes of granulomatosis with polyangiitis: a retrospective multicentre study in Korea. London. (16 November 2018). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35643793/>.
5. Orazbekov L., Issergepova B., Assainova M., Ruslanuly K. Granulomatosis with Polyangiitis with Ocular Manifestations. Kazakhstan. (6 April 2021). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33976664/>.
6. Andrea Hinojosa - Azaola 1, Annette García-Castro 2,

Alejandra Juárez-Flores 3, Claudia Recillas-Gispert. Clinical significance of ocular manifestations in granulomatosis with polyangiitis: association with sinonasal involvement and damage. Rheumatol Int (March 2019). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30706192/>.

7. Pérez - Jacoiste Asín M.A., Charles P., Rothschild P.R., Terrier B., Brézin A., Mouthon L., Guillevin L., Puéchal X. Autoimmun Rev. Ocular involvement in granulomatosis with polyangiitis: A single-center cohort study on 63 patients. 2019 May. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844550/>.

8. Mei L., Wang L., Yan H. Graefes Arch. Updates of ocular involvement in granulomatosis with polyangiitis. Clin Exp Ophthalmol. (2022 Dec 7). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36473987/>.

9. Sfiniadaki E., Tsiara I., Theodossiadis P., Chatziralli I. Ocular Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Review of the Literature. Ophthalmol Ther. (Jun 2019). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875067/>.

10. Joshi L., Hamour S., Salama A.D., Pusey C.D., Lightman S., Taylor S.R. Renal & ocular targets for therapy in Wegener's granulomatosis. Inflamm Allergy Drug Targets. 2009 Mar. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19275695/>.

11. Pakrou N., Selva D., Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. Semin Arthritis Rheum. 2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16616151/>.

12. Kubaisi B., Abu Samra K., Foster C.S. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. Intractable Rare Dis Res. 2016; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27195187/>.

13. Abdou N.I., Kullman G.J., Hoffman G.S., Sharp G.C., Specks U., McDonald T., Garrity J., Goeken J.A., Allen N.B. Wegener's granulomatosis: Survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990 s. TJ Rheumatol. 2002 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11838848/>.

ОФТАЛМОЛОГИЯЛЫҚ ПРАКТИКАДА АЛҒАШ АНЫҚТАЛҒАН ВЕГЕНЕР ГРАНУЛЕМАТОЗЫМЕН БАЙЛАНЫСТЫ НЕКРОЗДАЛУШЫ СКЛЕРИТТИҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

¹А.С. Ульжитаева, ¹М.Ж. Кусайнов, ^{*1,2}Г.С. Сагидоллова, ¹Г.Ж. Карамурзаева,
¹А.С. Молдашева, ¹Б.А. Аллазинов

¹Атырау облысы Денсаулық сақтау басқармасының
«Атырау облыстық офтальмология ауруханасы» ШЖҚ КМК, Қазақстан, Атырау

²«М. Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ,
Қазақстан, Ақтөбе

Түйінді

Полиангитті гранулематоз (ГРА немесе Вегенер гранулематозы) – гранулематозды қабынумен, тіндердің некрозымен және шағын және орташа өлшемді тамырлардың васкулитімен сипатталатын белгісіз этиологиялы сирек кездесетін жүйелі аутоиммунды ауру. Аталған патологияда тыныс алу жолдарының зақымдануы пациенттердің 85%-ында кездеседі, науқастардың 75%-ында бүйрек жүйесі зақымдалады, ал офтальмологиялық өзгерістер пациенттердің 50-60%-ында кездеседі. Көру органының зақымдануы науқастың өмір сүру сапасын айтарлықтай төмендетіп қана қоймайды, сирек жағдайларда ауыр асқынуларға, соның ішінде өлімге әкелуі мүмкін. Мақалада некроздалушы склерит, деструкция белгілері бар полисегменталды пневмония және терминалдық сатысында бүйрек жетіспеушілігімен зардап шегетін 51 жастағы әйелдің клиникалық жағдайы сипатталған.

Кілт сөздер: некроздалушы склерит, Вегенер гранулематозы, полиангитті гранулематоз, аутоиммунды увеит.

A CLINICAL CASE OF NECROTIZING SCLERITIS ASSOCIATED WITH WEGENER'S GRANULOMATOSIS DETECTED FOR THE FIRST TIME IN OPHTHALMOLOGICAL PRACTICE

¹ Aliya Ulzhitaeva, ¹ Murat Kusainov, ^{*1,2} Gulzhamal Sagidollova,¹ Gulbanu Karamurzaeva, ¹ Aida Moldasheva, ¹ Baurzhan Allaziev¹ «Atyrau Regional Ophthalmological Hospital» of the Health Department of Atyrau Region, Kazakhstan, Atyrau² «West Kazakhstan Medical University named after M. Ospanov», Kazakhstan, Aktobe

Summary

Granulomatosis with polyangiitis (GPA or Wegener's granulomatosis) is a rare systemic autoimmune disease of unknown etiology characterized by granulomatous inflammation, tissue necrosis, and vasculitis of small to medium-sized vessels. Respiratory tract involvement is the most common, affecting up to 85% of patients, followed by the renal system in 75% of patients, with Wegener's granulomatosis ocular involvement estimated to occur in 50 – 60% of patients. Damage to the organ of vision can not only significantly reduce the quality of life of the patient, but in rare cases lead to severe complications, including death. The article describes a clinical case of a 51-year-old woman who suffered from end-stage chronic kidney disease, polysegmental pneumonia with signs of destruction and necrotizing scleritis.

Key words: necrotizing scleritis, Wegener's granulomatosis, granulomatosis with polyangitis, autoimmune uveitis.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Сагидоллова Гулжамал Сериковна, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», резидент – офтальмолог 1-года, Казахстан, г. Актобе. E-mail: sagidullovag@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3569-7237>.

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.

Статья поступила: 06.02.2023.

Принята к публикации: 09.03.2023.

.....
Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Sagidollova Gulzhamal S., «West Kazakhstan Medical University named after M. Ospanov», resident ophthalmologist of 1 year, Kazakhstan, Aktobe. E-mail: sagidullovag@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3569-7237>.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 06.02.2023.

Accepted for publication: 09.03.2023.

СИНДРОМ МЕБИУСА В ПРАКТИКЕ НЕВРОЛОГА (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

* А.К. Турманбетова, Ж.М. Нукебаева, М.М. Лепесова

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

Аннотация

Синдром Мебиуса – редкая патология нервной системы, которая проявляется аномалией строения черепно-мозговых нервов. Впервые патология была описана невропатологом Паулем Мёбиусом и по сей день является плохо изученной аномалией. Существует несколько теории развития данного синдрома, но ни один из них не признан главенствующим. Поэтому синдром Мебиуса рассматривается как мультифакториальный синдром. Точных диагностических критериев этого синдрома не существует, а несоответствие связанных признаков затрудняет определение. В данной статье представлено описание двух клинических случаев этого редкого синдрома, что в свою очередь, поможет практикующему неврологу лучше верифицировать этот синдром.

Ключевые слова: синдром Мебиуса, синдром Мебиуса-Поланда, поражение отводящего нерва, поражение лицевого нерва, аномалия черепно-мозговых нервов.

Введение. Синдром Мебиуса (MBS) – неспецифический симптомокомплекс, отличительным признаком которого является аномалия строения черепно-мозговых нервов, в особенности лицевого и отводящего нервов. Впервые патология была описана невропатологом Паулем Мебиусом в 1888 г. и по сей день является малоизученной аномалией. Было установлено, что существуют некоторые механизмы развития синдрома: аплазия или гипоплазия ядер черепных нервов, их разрушение (самый частый механизм), поражение нервных волокон и миопатия. Этиология и патогенез MBS остаются неясными и противоречивыми с момента первоначальных описаний фон Грефе и Мебиусом, и в течение десяти лет ведутся дебаты о том, имеет ли MBS генетическую этиологию или нет. Было предложено несколько теорий, среди которых в качестве этиологических факторов выступают токсическое воздействие на плод, генетически обусловленные сосудистые ромбенцефальные аномалии развития, но наиболее обоснованной из них является теория транзиторного ишемического или гипоксического инсульта плода [1].

Несмотря на то, что большинство случаев синдрома Мебиуса носит спорадический характер, описаны случаи с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и рецессивным X-сцепленным наследованием. Также были продемонстрированы цитогенетические аномалии в хромосомах 1 и 13. Хотя до настоящего времени не определен ген, ответственный за развитие синдрома, имеются данные что, что у ряда пациентов с MBS были выявлены мутации de novo в генах PLXND1 и REV3L [8]. Однако гены PLXND1 и REV3L совершенно не связаны с миграцией нейронов во время развития заднего мозга и синтезом трансляций ДНК, необходимого для репликации эндогенно поврежденной ДНК [9].

Точных диагностических критериев этого синдрома не существует, а несоответствие связанных признаков

затрудняет определение. Клинически синдром Мёбиуса проявляется неподвижным маскообразным лицом, отсутствием мимических реакций, аномалиями развития нижней челюсти, в том числе нижней микрогнатией, возможно возникающей из-за недостаточной подвижности нижней челюсти на ранних стадиях внутриутробного развития, нарушением глотания при приеме пищи (из-за паралича жевательных и глотательных мышц). Чаще всего поражаются отводящий и лицевой черепные нервы. Иногда страдают и другие черепные нервы: глазодвигательный, блоковый, тройничный, языкоглоточный, блуждающий и подъязычный черепные нервы. В тяжелых случаях у пациентов могут наблюдаться дисфагия, черепно-лицевой дисморфизм, аномалии развития верхних конечностей, гипоплазия большой грудной мышцы (аномалия Поланда) и умственная отсталость. В младенчестве у этих пациентов выявляются трудности с кормлением и аспирация. С возрастом развиваются невыразительность лица и речи, что в свою очередь приводит к затруднениям в социальной адаптации.

По результатам другого исследования, проведенного итальянскими учеными, который включал 50 детей с диагнозом синдрома Мебиуса [9], поражение лицевого нерва (полного/частичного), двустороннего или одностороннего) присутствовало у 96% пациентов, а отводящего нерва у 85%. Два пациента были без нарушения VII нерва, а семь пациентов не имели поражения VI нерва и, таким образом, были классифицированы как мебиусоподобные из-за участия других ЧМН. Дополнительными пораженными ЧМН были числа III-IV в 16%, V в 11%, VIII и X каждый в 8%, XI в 6%, IX, чаще всего частично, в 22% и XII в 48% случаев. Их развитие характеризовалось глобальной задержкой в возрасте одного года, двигательными, эмоциональными и речевыми трудностями в возрасте двух лет, тенденцией к нормализации в возрасте трех лет, но со слабостью координации рук и глаз и достижением средних резуль-

татов в возрасте пяти лет. В целом 90% детей имели нормальный коэффициент развития, тогда как только у 10% проявлялся когнитивный дефицит.

При нейровизуализации обнаруживаются гипоплазия моста/продолговатого мозга, подъязычного выступа, лицевых холмиков и мозжечка. Также сообщалось о кальцинозе отводящих ядер в мосту и об отсутствии средней ножки мозжечка [2; 3; 4; 6; 7].

К. Белл и соавторы провели систематический обзор литературы, в результате которого была собрана серия сложных случаев из 449 человек с синдромом Мебиуса [5], где они представили доказательства для двух групп синдрома Мебиуса:

- Тип 1: проявляются микрогнатия, аномалии конечностей и трудности при кормлении/глотании, которые, как правило, возникают вместе.

- Тип 2: фенотипически разнообразен, но больше связан с рентгенологически выявляемыми неврологическими аномалиями и задержкой развития.

В данной статье представлено описание двух клинических случаев этого редкого синдрома, что в свою очередь поможет практикующему неврологу лучше верифицировать этот синдром.

Клинический случай 1. Ребенок А., мальчик, возраст 8 мес. Жалобы на момент осмотра на задержку развития, отсутствие мимики. Из анамнеза известно, что ребенок от 2-ой беременности, протекавшей на фоне лечения зубов (с приемом лекарственных средств) на раннем сроке. Роды 2, физиологичные, в сроке 40-41 нед. Период новорожденности – желтуха, судороги в виде заведения глазных яблок вверх. Состоит на диспансерном учете у невролога с диагнозом: Эпилепсия (принимают конвулс). Наследственность по эпилепсии, ВПР не отягощена (в семье старший ребенок, девочка, 4 года – здорова). Брак не родственник. Объективно во время осмотра обращает внимание выраженная двусторонняя гипомимия лица (в покое, при плаче), опущенные углы рта (карпий рот), постоянно открытый рот, микрогнатия, эпикант, низкопосаженные ушные раковины. Врожденная аномалия левой кисти в виде недоразвития пястных костей, фаланг, синдактилии II-V пальцев. Монголоидные пятна на ягодицах и пояснице. Отмечается снижение пальцебравого рефлекса. Задержка моторного развития – ребенок не сидит, не ползает, опоры на стопы нет. Мышечная гипотония. Из обследования: заключение ЭЭГ (от 14.09.20 г.): Корковая ритмика в состоянии бодрствования и сна сохранна, умеренно дезорганизована, зональные различия выражены. Физиологические транзиты сна присутствуют. В фоне сна регистрируются единичные острые волны в лобно-центральных отведениях слева. Специфической грубой патологической активности нет. Рентгенография кисти (от 16.09.20 г.) – Синдактилия 2, 3, 4, 5-пальцев (кожная форма). Эктродактилия левой кисти. Цитогенетическое исследование кариотипа ребенка (от 30.06.20 г.) – Кариотип: 46, XY. Хромосомной патологии не обнаружено. Заключение МРТ головного мозга с оценкой перфузии, МРТ – трактографией (от 16.09.20 г.) МР картина энцефалопатии гипоксически – ишемического генеза. Признаки двухстороннего отомастоидита. Заключение

ЭНМГ (от 18.09.20 г.): Снижение амплитуды ответов мимических мышц с обеих сторон. Учитывая вышеуказанные данные было сделано следующее заключение: Наличие симптомов поражения лицевого нерва (маскообразное (гипомимичное) лицо) и сочетание его с аномалией конечности (врожденная аномалия кисти слева – недоразвитие кисти, фаланг пальцев, синдактилия), укладываются в синдром Мебиуса. По данным Telich-Tarriba JE и соавторов, пороки развития верхних конечностей у пациентов с синдромом Мебиуса встречаются в 16.3% случаев [10].

Клинический случай 2. Ребенок Н., девочка, возраст 11 мес. Жалобы на момент осмотра на асимметрию лица, слабость в левой руке. Из анамнеза: ребенок от 3 – ей беременности, протекавшей на фоне ОРВИ в третьем триместре (предыдущие беременности – роды, 2 ребенка 4 и 5 лет, здоровы). Роды 3, физиологичные, в сроке 38 недель. Вес при рождении 3200 г. Рост 52 см. Период новорожденности – невозможность сосательного движения за счет врожденного пареза мимической мускулатуры. Состоит на диспансерном учете у невролога с диагнозом: Парез лицевого нерва. Наследственность не отягощена. Национальность – казахи. Брак не родственник. Фенотипически: Голова округлой формы. Короткая шея. Визуально гипоплазия грудной и трапециевидной мышц с левой стороны. Асимметричное положение сосков (слева сосок расположен ниже). Гипоплазия соска слева. Брахидактилия кистей. Эпикант, узкие глазные щели. Асимметрия лица за счет гипомимии левой половины лица. Относительная нижняя микрогнатия и микроглоссия. В неврологическом статусе: со стороны ЧМН – глазные щели асимметричные (левая глазная щель шире), сходящееся косоглазие, асимметрия лица в покое, угол рта слева опущен. Мышечный тонус в ногах достаточный, в руках умеренно снижен слева. СХР вызываются. Моторное развитие – самостоятельно сидит, ползает по-пластунски, стоит у опоры. Эмоции – крик. На контакт не идет, на осмотр реагирует беспокойством, криком, плачем (без слез). Обследование: заключение ЭНМГ (от 22.10.21 г.) – Признаки нарушения проведения по лицевому нерву слева по аксональному типу: ответы с мимических мышц на осмотре не вызываются. Проводимость нервов верхних конечностей в пределах нормы. Данные, указывающие на поражение лицевого и отводящего нервов и сочетание их с гипоплазией грудной и трапециевидной мышц слева, дают основание сделать заключение, что данный случай является синдромом Мебиуса – Поланда. Так в исследовании проведенным McClure и соавт. у 20% из 44 пациентов с синдромом Мебиуса был диагностирован синдром Поланда [11].

Выводы. Таким образом представленные два клинических случая подчеркивают клиническую гетерогенность проявления синдрома Мебиуса. Учитывая перинатальный анамнез представленных случаев возможно имеет смысл быть в качестве этиологического фактора влияние лекарственных средств и вирусной инфекции в развитии этого синдрома. Необходимо конкретизировать признаки характерные для этого синдрома с целью улучшения верификации этого состояния. Также необ-

ходимы более углубленные исследования в определении роли генетического фактора в этиологии синдрома Мебиуса.

References:

1. Abramson D.L., Cohen M.M. Jr., Mulliken J.B. Möbius syndrome: classification and grading system. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Sep; 102(4):961-7. doi: 10.1097/00006534-199809040-00004. PMID: 9734409.
2. Vyas S., Prabhakar A., Bhanu K.U., Singh P., Khandelwal N. Möbius syndrome. *J Neurosci Rural Pract.* 2016 Oct-Dec; 7(4):596-597. doi: 10.4103/0976-3147.186974. PMID: 27695248; PMCID: PMC5006480.
3. Kim N., Kim J.H., Kim J.S., Hwang J.M. Möbius syndrome: clinico-radiologic correlation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018 Nov; 256(11):2219-2223. doi: 10.1007/s00417-018-4089-3. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30069750.
4. Ouanounou S., Saigal G., Birchansky S. Möbius syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Feb; 26(2):430-2. PMID: 15709151; PMCID: PMC7974090.
5. Bell C., Nevitt S., McKay V.H., Fattah A.Y. Will the real Moebius syndrome please stand up? A systematic review of the literature and statistical cluster analysis of clinical features. *Am J Med Genet A.* 2019 Feb; 179(2):257-265. doi: 10.1002/ajmg.a.60683. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30556292.
6. Pedraza S., Gámez J., Rovira A., Zamora A., Grive E., Raguer N., Rusalleda J. MRI findings in Möbius syndrome: correlation with clinical features. *Neurology.* 2000 Oct 10; 55(7):1058-60. doi: 10.1212/wnl.55.7.1058. PMID: 11061273.
7. Kuhn M.J., Clark H.B., Morales A., Shekar P.C. Group III Möbius syndrome: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990 Sep-Oct; 11(5):903-4. PMID: 2120994; PMCID: PMC8334103.
8. Tomas-Roca L., Tsaalbi-Shtylik A., Jansen J.G., Singh M.K., Epstein J.A., Altunoglu U., Verzijl H., Soria L., van Beusekom E., Roscioli T., Iqbal Z., Gilissen C., Hoischen A., de Brouwer APM, Erasmus C., Schubert D., Brunner H., Pérez Aytés A., Marin F., Aroca P., Kayserili H., Carta A., de Wind N., Padberg G.W., van Bokhoven H. De novo mutations in PLXND1 and REV3L cause Möbius syndrome. *Nat Commun.* 2015 Jun 12; 6:7199. doi: 10.1038/ncomms8199. PMID: 26068067; PMCID: PMC4648025.
9. Picciolini O., Porro M., Cattaneo E., Castelletti S., Masera G., Mosca F., Bedeschi MF. Moebius syndrome: clinical features, diagnosis, management and early intervention. *Ital J Pediatr.* 2016 Jun 3; 42 (1):56. doi: 10.1186/s13052-016-0256-5. PMID: 27260152; PMCID: PMC4893276.
10. Telich-Tarriba J.E., Navarro-Barquin D.F., Verdezoto-Gaibor K., Cardenas-Mejia A. Prevalence of Hand Malformations in Patients with Moebius Syndrome and Their Management. *Hand (N Y).* 2022 Nov; 17 (6):1292-1296. doi: 10.1177/1558944721994265. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33641474; PMCID: PMC9608308.
11. K. McClure, Philip MD.; Kilinc, Eray MD.; Oishi, Scott MD.; I. Riccio, Anthony MD; A. Karol, Lori MD. Mobius Syndrome: A 35 – Year Single Institution Experience. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 37(7): p e446-e449, October/November 2017. DOI: 10.1097/BPO.0000000000001009.

НЕВРОЛОГ ТӘЖІРИБЕСІНДЕГІ МЕБИУС СИНДРОМЫ (клиникалық жағдайлар)

* А.К. Турманбетова, Ж.М. Нукебаева, М.М. Лепесова

«Қазақстан – Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы

Түйінді

Мебиус синдромы - жүйке жүйесінің сирек кездесетін патологиясы. Ол бас сүйек нервтерінің құрылымындағы аномалиямен көрінеді. Алғаш рет патологияны невропатолог Пол Мебиус сипаттады және бүгінгі күнге дейін нашар түсінілген аномалия болып табылады. Бұл синдромның дамуының бірнеше теориялары бар, бірақ олардың ешқайсысы басым деп танылмайды. Сондықтан Мебиус синдромы көп факторлы синдром ретінде қарастырылады. Бұл синдромның нақты диагностикалық критерийлері жоқ, осы синдромға тән белгілердің нақты айқындалмауы бұл синдромды анықтауды қиындатады. Бұл мақалада осы сирек кездесетін синдромның екі клиникалық жағдайы сипатталады. Бұл өз кезегінде тәжірибеші невропатологқа осы синдромды жақсырақ анықтауға көмектеседі.

Кілт сөздер: Мебиус синдромы, Мебиус-Поланд синдромы, әкетуші нервтертің зақымдануы, бет нервінің зақымдануы, бас сүйек нервтерінің аномалиясы.

MOEBIUS SYNDROME IN THE PRACTICE OF A NEUROLOGIST
(Clinical Cases)

* Arailym Turmanbetova, Zhuldyz Nukebaeva,
Marzhan Lepessova

NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

Summary

Mobius syndrome is a rare pathology of the nervous system, which is presented by an anomaly in the structure of the cranial nerves. For the first time, the pathology was described by the neurologist Paul Möbius and to this day is a poorly understood anomaly. There are several theories of the development of this syndrome, but none of them is recognized as dominant. Therefore, Mobius syndrome is considered as a multifactorial syndrome. Precise diagnostic criteria for this syndrome do not exist, and the inconsistency of associated features makes identification difficult. This article provides a description of two clinical cases of this rare syndrome, which in turn will help the practicing neurologist to better verify this syndrome.

Key words: Möbius syndrome, Möbius-Poland syndrome, abducens nerve lesion, facial nerve lesion, cranial nerve anomaly.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Турманбетова Арайлым Косаналиевна, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», докторант 1-го года обучения по ОП «Медицина», Казахстан, Алматы. E-mail: arailym.lmn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9798-3702>.

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.

Статья поступила: 25.02.2023.

Принята к публикации: 17.03.2023.

.....
Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Turmanbetova Arailym, NEI «Kazakh-Russian Medical University» doctoral student of the 1st year of study in the educational program "Medicine", Kazakhstan, Almaty. E-mail: arailym.lmn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9798-3702>.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 25.02.2023.

Accepted for publication: 17.03.2023.

METHODS AND INNOVATIVE APPROACHES FOR STOPPING MASSIVE HEMORRHAGE

*¹ Islam Yermekov, ² Serik Aitaliyev, ³ Yerik Aitaliyev, ⁴ Karolis Gedvilas

^{1,4} Vytautas Magnus University, Lithuania, Kaunas

² Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

³ Central city Hospital №1, Kazakhstan, Almaty

Summary

Uncontrolled hemorrhage can become a life-threatening injury in less than five minutes. The aim of this work is to make an overview of perspective technologies for creation of the gel for stopping massive hemorrhage. Biopolymers are natural compounds that comprise several polysaccharides and polypeptides. Because of their distinct molecular structure and bioactivity, they have piqued the curiosity of biomedical researchers and demonstrated a high potential for therapeutic change. Biopolymers have demonstrated superior biodegradability, dependable biocompatibility, and non-exothermic reactivity in first-aid hemostasis when compared to synthetic polymers and inorganic hemostatic materials. Given the growing importance of biopolymer functionalization, we examined the modification of polymers based on their functional designs, such as bioadhesion, charge stimulation, and the inclusion of procoagulant functional groups and ions. The numerous studies have demonstrated the excellent hemostatic effect, it is still necessary to further investigate how different kind of the materials affect the hemostatic process. The hemostatic materials' clinical transformation lags behind their basic research. In general, materials with few, basic components are better for transformation, but this has increased the need for careful planning in their design. Finally, the molecular structures and forms of hemostatic materials should receive more consideration during design. It is important to thoroughly investigate how the components interact with the coagulation process. It is anticipated that appropriate designs for hemostatic materials will enable rapid development from the lab to the patient bed.

Key words: *bleeding, biopolymers, hemorrhage, hemostatic material, hemostatic mechanisms, polysaccharides, polypeptides.*

Introduction. Uncontrolled hemorrhage can quickly become a life-threatening injury, necessitating an immediate response. Having specialized equipment readily available reduces the risk of death from severe bleeding significantly. The average blood volume in the human body is 65-70 mL per kilogram of body weight. There are three forms of bleeding: arterial bleeding, venous hemorrhage, and capillary bleeding. These are named for the blood artery from which the blood is drawn. Furthermore, bleeding can be superficial, such as from a tiny skin scrape, or inside, such as from an injury to an organ or bone. Massive bleeding is a potentially fatal emergency that can result in shock and death. If a person has a serious external bleed or fears internal bleeding, they must seek emergency medical attention. First aid can assist to stop the bleeding and avoid serious consequences or death. The most serious and urgent sort of bleeding is arterial bleeding. It can be caused by a penetrating injury, physical trauma, or organ or blood vessel damage. Because the blood is derived from the arteries, it differs from other forms of bleeding. Because it contains oxygen, blood, for example, is bright red. It also comes out in spurts and pulses that correspond to heartbeats. This is referred to as "massive" bleeding. Because the pressure from the beating heart prevents it from clotting or stopping as easily, it will be challenging to manage. A 20% or greater acute blood loss is intolerable to the human body and can result in hypovolemic shock, a potentially fatal condition. Uncontrolled hemorrhage necessitates the use of tourniquets and hemostatic dressings.

While tourniquets have the reputation of causing permanent damage to the affected limb, studies have shown that commercial windlass-type tourniquets can be used for up to 2 hours with little risk of permanent damage. Many persons who get first aid training are instructed to utilize makeshift tourniquets. However, homemade tourniquets take far too long to make and are far less effective than commercial tourniquets. Furthermore, the bigger the limb, the greater the pressure necessary to occlude the injured blood artery. Up to 30% of the time, two tourniquets may be necessary. A little less than 5 minutes is all that is required for a fatal consequence. A tourniquet is not suited for injuries to the neck or torso. Wound packing with hemostatic gauze is required for these injuries. Individuals who have been trained to handle significant bleeding should have quick access to the necessary equipment to address this injury. Personal Protective Equipment, bandages for direct pressure, two commercial windlass-type tourniquets, and hemostatic gauze are also required. Individuals skilled in first aid should seek adequate training in its utilization in addition to the necessary tools. Severe bleeding and hypovolemic shock symptoms include chilly, wet skin that is pale or gray, an accelerated heart and respiratory rate, a weak pulse, and low blood pressure. The Prehospital External Hemorrhage Control Protocol shown below can be used as a guideline for the use of tourniquets and hemostatic gauze [7].

Even though the body has a strong coagulation mechanism, comprehensive hemostatic therapy is nevertheless

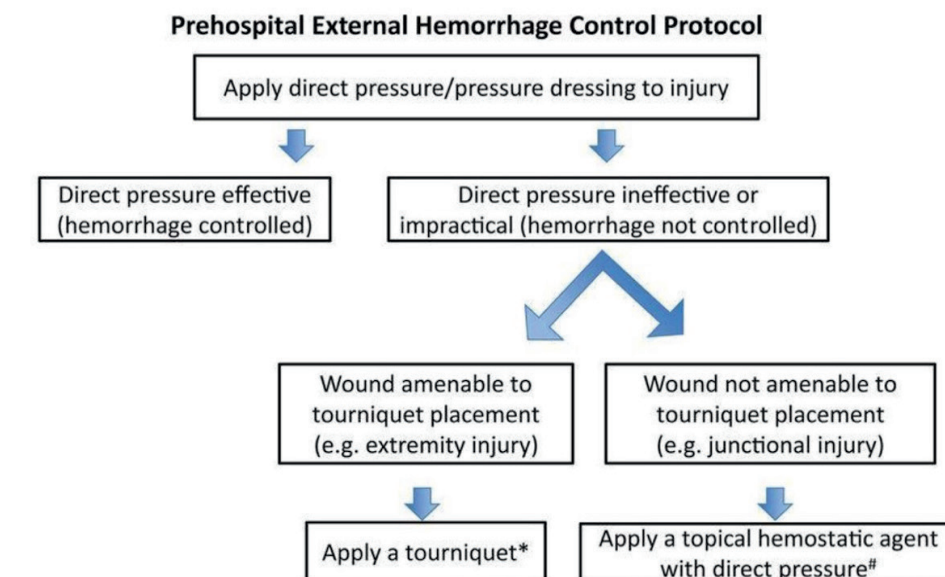


Figure 1. Prehospital External Hemorrhage Control Protocol [7].

** Use of tourniquet for extremity hemorrhage is strongly recommended if sustained direct pressure is ineffective or impractical; Use commercially - produced, windlass, pneumatic, or ratcheting device, which has been demonstrated to occlude arterial flow and avoid narrow, elastic, or bungee-type devices; Utilize improvised tourniquets only if no commercial device is available; Do not release a properly applied tourniquet until the patient reaches definitive care.*

#Apply a topical hemostatic agent, in combination with direct pressure alone is ineffective or impractical; Only apply topical hemostatic agents in a gauze format that supports wound packing; Only utilize topical hemostatic agents which have been determined to be effective and safe in a standardized laboratory injury model.

essential in the case of significant bleeding, particularly in pre-hospital care. Biopolymers are natural compounds that comprise several polysaccharides (e.g., chitosan, cellulose, and alginate) and polypeptides (e.g., gelatin, silk and fibroin). Because of their distinct molecular structure and bioactivity, they have piqued the curiosity of biomedical researchers and demonstrated a high potential for therapeutic change. Biopolymers have demonstrated superior biodegradability, dependable biocompatibility, and non-exothermic reactivity in first-aid hemostasis when compared to synthetic polymers and inorganic hemostatic materials. Several biopolymer-based products, such as Chitoflex®, HemCon®, and Celox®, have become available and demonstrated strong hemostatic efficacy. Many studies have been conducted by global researchers to create and produce more sophisticated biopolymer-based hemostatic materials with varied molecular structures and shapes, based on the unique benefits. The molecular structure of hemostatic materials, including components and chemical changes, can have a significant impact on the hemostasis effect. Notably, biopolymers have demonstrated valuable intrinsic bioactivities as pro-coagulation, pro-healing, and anti-infection [9]. Despite their connection by glycosidic bonds, the physical and chemical properties of the polysaccharides, such as molecular weight, solubility, functional groups, and so on, vary, which can provide them with a variety of hemostatic properties, as explained in the following sections. Polypeptides, which are abundant in tissue and blood, also play an important role in coagulation and can be used as a starting point for hemostatic material design. Furthermore, several functional groups have recently been added into biopolymers to affect their physical and physiological character-

istics, resulting in multifunctional biopolymers. Given the growing importance of biopolymer functionalization, we examined the modification of polymers based on their functional designs, such as bio-adhesion, charge stimulation, and the inclusion of procoagulant functional groups and ions. Even with the same component, hemostatic materials can be made in a variety of forms, such as powder, sponge, gauze, and hydrogel, each of which has its own hemostatic mechanism [51]. Such materials have demonstrated special benefits for hemostasis under various conditions (bleeding location, depth, environment, and so on). For example, bleeding induced by a gunshot wound is distinguished by piercing, deep, and uneven wounds, for which standard gauze-type materials may be insufficient. Incompressible bleeding wounds caused by brain, heart, and other organ traumas frequently necessitate the material's capacity to bio-adhere. In terms of moving locations, bio-adhesion and stretchability of hemostatic materials must be considered to minimize subsequent bleeding induced by material movement and degradation. As a result, the materials' appropriate form design is critical for achieving their hemostatic effect.

Aim: The aim of this work is to make an overview of perspective technologies for creation of the gel for stopping massive hemorrhage.

Tasks:

Describe what is massive bleeding and standard methods to control it.

Perform a literature review of existing bleeding stopping gel.

Examine perspective technologies for creating of the gel for stop massive bleeding.

Hemostatic mechanism. It is vital to understand the hemostatic effect of the materials, specifically how cells, proteins,

and other blood constituents are impacted. The physiology of coagulation is originally investigated in depth in order to optimize the composition of hemostatic materials. Furthermore, the designable point—the process that the material can control - is underlined. Based on previous research, they were classified hemostatic processes into physical and physiological hemostasis based on their role in the body's coagulation process.

The physiological process of hemostasis. Under normal circumstances, bleeding from a small blood vessel will stop spontaneously within a few minutes owing to physiological hemostasis at the injury site, which mainly involves primary hemostasis (vascular contraction and platelet thrombosis) and secondary hemostasis (blood coagulation) (Fig 1) [39].

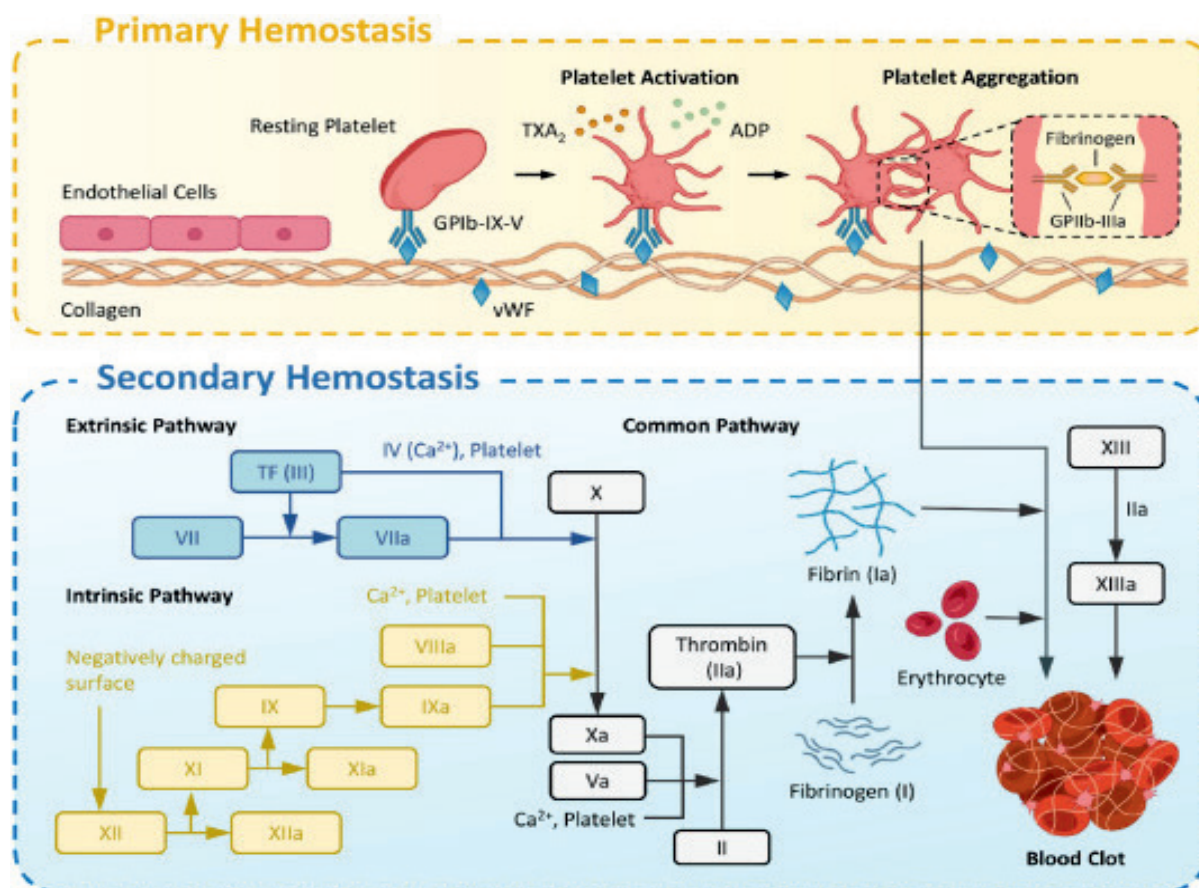


Figure 2. Schematic illustration of the physiologic hemostasis process: primary and secondary hemostasis [39].

When there is bleeding, the injured blood artery constricts to halt and restrict blood flow. Platelets will attach to exposed subcutaneous tissue (mostly type I, III, and IV collagen) via glycoprotein Ib-IX-V in the presence of von Willebrand factor (vWF) (GPIb-IX-V). The intracellular signaling pathways are stimulated, resulting in the production of endogenous adenosine diphosphate (ADP) and thromboxane A₂ (TXA₂), both of which can promote platelet aggregation [53]. Following platelet activation, the most prevalent glycoprotein on the platelet membrane, GPIIb-IIIa, will change conformation, enhancing its affinity for fibrinogen. Platelet thrombus might develop, bridged by fibrinogen and Ca²⁺, to plug the wound and accomplish primary hemostasis. Platelet adhesion, release, aggregation, and contraction during primary hemostasis are all referred to as the platelet activation process [56]. Secondary hemostasis occurs when the coagulation factors are activated in succession to create thrombin, and fibrinogen (solvable) converts to (insolvable), resulting in blood coagulation. Coagulation may be broken down into three phases:

- formation of the prothrombinase complex;
- activation of the thrombin;
- and generation of the fibrin.

There are intrinsic and extrinsic mechanisms for the production of prothrombinase complexes. All coagulation factors are produced from blood in the intrinsic route, which is generally activated by interaction of the blood with negatively charged foreign substances such as collagen. Factors XII, XI, IX, and IV (Ca²⁺) are the most often involved coagulation factors. The extrinsic route is a coagulation process that begins with the exposure of tissue factor (TF), a transmembrane glycoprotein found outside of the circulation, and the coagulation components involved mostly include TF, Ca²⁺, and factor VII [18]. The two paths will ultimately merge to form a single process. Factor Xa (a is short for activated) and factor Va create a factor Xa-factor Va-Ca²⁺-phospholipid complex on the surface of the phospholipid membrane, which is known as the prothrombinase complex, with the aid of Ca²⁺. Prothrombin is converted into thrombin, which then converts fibrinogen into fibrin monomer and promotes its aggregation [46]. The synergy

of fibrin, factor XIIIa, and blood cells will then complete blood coagulation. It's worth noting that, while the coagulation process has two steps, they overlap and may work together.

Common mechanisms of hemostasis. Hemostasis is a complicated process that involves several cells, proteins, ions, and external influences. Overall, the materials' hemostatic action may be examined from both physical and

physiological perspectives (Fig. 3). The physical mechanisms of hemostasis are described by the concentration effect, adhesion sealing, and charge stimulation. Platelets, erythrocytes, fibrin, thrombin, and Ca^{2+} ions have been the focus of physiological interest as major participants in hemostasis. It is worth noting that modern materials frequently use a range of hemostatic processes in a synergistic manner to produce hemostasis.

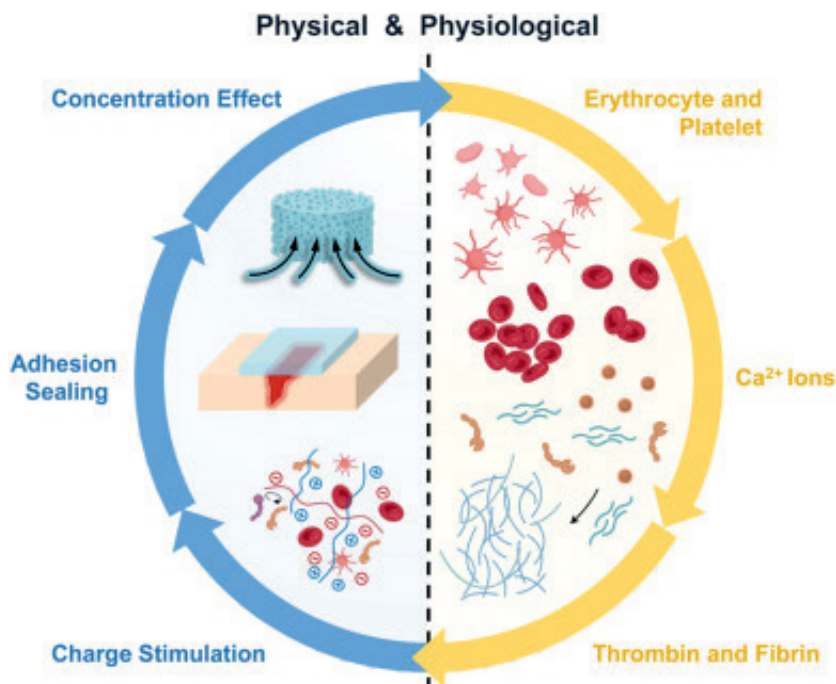


Figure 3. Schematic illustration of common hemostatic mechanisms from the physical and physiological aspects [70].

Physical mechanisms. Concentration Effect. External ways of increasing the concentration of procoagulant components in the blood, such as platelets, erythrocytes, coagulation factors, and so on, is an efficient and widely used hemostasis approach [70]. As a result, the concentration effect is most commonly employed in inorganic hemostatic compounds. The early investigations began using zeolite because of its benefits such as low cost, stability, plentiful supply, and no possible danger of disease transmission. Because of its peculiar porosity structure, it may rapidly absorb water and concentrate erythrocytes, platelets, and coagulation components to stop bleeding. The FDA authorized zeolite-based Quick Clot TM in 2002, and the Committee on Tactical Combat Casualty Care (CoTCCC) recommended it for use in bleeding situations [45]. However, due to a significant exothermic reaction, its clinical usage has been limited. Another commercially available hemostatic porous material is gelatin sponge, which can provide the hemostatic effect by increasing the concentration of platelets and coagulation components [34]. According to some, traditional cotton gauze might cause needless blood loss owing to water absorption [58].

As a result, the link between hydrophilicity and hydrophobicity must be considered when designing hemostatic materials, as discussed more in the following sections.

Adhesion and Sealing. Tissue adhesives can strongly attach the wound, conform to odd shapes, and are simple to use, making them ideal for battlefield and first aid applications. These qualities also provide them a wide range of applications in hemostasis [4]. Many hemostatic sealants have been produced, and they are primarily classified into two types. One category is biological materials, such as fibrin glue and other first generation tissue adhesives. It might promote the production of an insoluble fibrin coat at the bleeding site and seal the vessel by containing thrombin and virus-inactivated fibrinogen. However, because of its low tissue binding strength, fibrin glue is ineffective for applications needing resistance to strong mechanical stresses and blood pressure. Furthermore, such biological products may be immunogenic [27]. Chemosynthetic adhesive is the other kind. A notable example is cyanoacrylate-based glue, which has demonstrated strong tissue adherence due to its isocyanate composition. Unfortunately, heat damage during polymerization, as well as the harmful effects of breakdown products such as formaldehyde and alkyl cyanoacetate, should be cause for worry [54]. The materials are meant to accomplish moist adherence in the face of difficult conditions such as wetness and even gushing blood. Furthermore, specific hemostatic adhesives for different tissues should be developed in accordance with the various physiological

parameters. In response to such demands, innovative and intelligent hemostatic tissue adhesive development is currently in full swing [34].

Charge Stimulation. Blood proteins and cells are known to have negatively charged surfaces [14]. Electrostatic interactions between the materials and the procoagulant components can trap and activate them, accelerating the clotting process. When a positively charged hemostatic substance is given to the wound, a large number of blood cells congregate on it [19]. Some studies have demonstrated that the hemostatic activity of positively charged nanoparticles may outperform negatively charged nanoparticles by targeting wounded regions via opsonization with fibrinogen [12]. Nonetheless, several investigations have suggested that negatively charged materials may potentially increase coagulation. After coming into touch with negatively charged molecules, factor XII is activated to factor XIIa. Negatively charged compounds, such as alginate, can activate factor XII, so speeding up hemostasis [5]. As a result, both positive and negative charges can enhance clotting via various hemostatic processes, and the hemostatic impact will vary depending on the material and bleeding event.

Physiology-related mechanisms. Platelet. Platelet activation and aggregation are inextricably linked to the two phases of physiological hemostasis and play a critical role in the process [49]. The 5-hydroxytryptamine and TXA₂ produced by active platelets can improve blood vessel contraction during primary hemostasis. The release of coagulation factors (fibrinogen and factor V) from activated platelet granules can speed up the clotting process. The pseudopodia of platelets within blood clots will connect to fibrin via activated GPIIb-IIIa [13]. As a result, numerous methodologies based on platelets have been used to generate hemostatic materials. A nanoplateletsome was created utilizing the platelet membrane, which could target damaged blood arteries and regulate catastrophic bleeding [13]. Synthetic platelet replacements can efficiently control bleeding and have the added benefit of being mass-produced. For example, vWF-binding peptides (CBP and VBP) and fibrinogen mimicking peptides (FMP) have been employed to adorn the surface of liposomes in order to imitate platelet adhesion and aggregation, resulting in an improved hemostatic effect. Furthermore, platelets are engaged in the host's immune system and have a high importance for tissue regeneration [32].

Erythrocyte. The specific influence of erythrocytes on hemostasis has been gradually identified, as evidenced by platelet activation, thrombin production, and clot contraction. By releasing ADP and TXA₂, erythrocytes can improve platelet adhesion and aggregation. The interaction of erythrocytes with fibrinogen can have an impact on the structure, mechanical characteristics, and lytic resistance of blood clots [62]. During the coagulation process, erythrocytes undergo a series of time-dependent shape changes, according to research. Those in the wound thrombus will lose their natural biconcave-disk shape and become densely polyhedral, which will help to form a tight contact between the materials and the bleeding tissue. This is consistent with Litvinov et al. work on pulmonary emboli, in which the erythrocytes altered from biconcave to compressed polyhedral, generating polyhedron-erythrocytes [23].

Thrombin and Fibrin. Many coagulation factors are involved in secondary hemostasis, which eventually motivates thrombin production. This, in turn, will increase the transition of fibrinogen into fibrin, resulting in blood coagulation. Thrombin was added to the materials as a medication and demonstrated excellent hemostatic efficacy [37]. Currently, fibrin and thrombin are commercially accessible as coagulation components and are widely employed in clinical settings. Immunogenicity and the potential of virus contamination are long-standing downsides, as such substances are taken from animals (cattle, pigs) or human blood [41]. Furthermore, the time-consuming procedure of lyophilized powder dissolving and mixing limits their pre-hospital utilization, such as in battlefield and emergency treatments. As a result, one design element may be how to stimulate the coagulation cascade and induce more thrombin and fibrin synthesis [19]. On the other hand, suppression of fibrinolytic system activation has received a lot of interest. Many antifibrinolytic medicines have been tested in humans. This is exemplified by tranexamic acid (TXA), a proven life-saving medicine that may competitively limit the activation of plasminogen to plasmin, preventing fibrin clot breakdown [48; 50]. **Ca²⁺ ions** are ubiquitously engaged in the coagulation process and play a crucial role at all stages as the sole non-protein clotting agent [37]. Platelet surface activated GPIIb-IIIa cannot bind to fibrinogen and assemble in the absence of Ca²⁺ ions. Intracellular Ca²⁺ ions can expose phosphatidylserine on the surface of platelets, providing additional sites for coagulation complex aggregation and considerably promoting thrombin production. Furthermore, prothrombinase complex, an essential activator for thrombin production, must be generated by the action of Ca²⁺ ions. Calcium-containing biomaterials have been shown to efficiently achieve hemostasis. Calcium-modified oxidized microporous starch has been shown to activate the coagulation cascade and produce platelet adhesion in rabbit liver and femoral artery injuries, successfully controlling bleeding. Chen et al. also created mesoporous silica nanoparticles modified with tannic acid, silver nanoparticles, and calcium ions. When exposed to blood, Ca²⁺ ions were released from the materials, promoting the activation and circulation of the coagulation cascade [6]. Inorganic compounds containing Ca²⁺ ions, such as whitlockite, can release Ca²⁺ ions, so initiating the coagulation cascade [43].

Polyme - based component design. Polysaccharide-derived hemostatic material:

Chitosan-derived Material. Chitosan is the only known natural cationic polymer, derived from partial deacetylation of chitin [30]. Chitosan and its derivatives, such as carboxymethyl chitosan (CMCS), hydroxypropyl chitosan, and quaternary ammonium chitosan, have been widely used in regeneration medicine, drug delivery, hemostasis, and other fields due to their credible biocompatibility, biodegradability, and inherent hemostatic and antibacterial capacity [24]. HemCon®, a commercially available chitosan-based hemostatic substance (licensed by the FDA in 2002), stands out for its superior hemostatic action on the battlefield. HemCon® is a lyophilized film that has been dissolved in acetic acid. According to research, the high acidity of HemCon® can cause a significant inflammatory reaction after

implantation. Celox®, a chitosan powder licensed in 2007, has been demonstrated to be beneficial in three models for mixed arterio-venous hemorrhages [21]. These studies have confirmed chitosan's hemostatic action. Chitosan pro-coagulation is also not dependent on the traditional coagulation pathway, according to research. Positively charged chitosan has been shown to have a hemostatic impact on erythrocyte aggregation and platelet adhesion [30; 33]. The Xu group created an in-situ imine crosslinked CMCS-based liquid bandage (LBA). When exposed to UV radiation, the compounds may crosslink with amino groups on the tissue. Furthermore, because of the CMCS's hemostatic action, the LBA can increase blood cell adhesion and aggregation, allowing for successful hemostasis. The combination of blood clot formation and wound closure may have contributed to the LBA's remarkable hemostatic ability [33; 35]. Furthermore, research on chitosan modification is rapidly expanding. Song et al. created a hemostatic hydrogel by grafting a catechol group onto chitosan. The mouse model for liver incision, tail amputation, and foot trauma had an outstanding hemostatic effect. This has been linked to the catechol group and amino group in chitosan, which have synergistically increased the adhesion capacity of erythrocytes and platelets. Furthermore, the hemostatic efficacy was synergistically improved by combining chitosan and caffeic acid with mesoporous silicon. The mesoporous silicon in the composite material was designed to be capable of tissue adhesion, coagulation cascade activation, and erythrocyte and platelet aggregation [37; 38]. Some have argued that the positive charge of chitosan may delay thrombin production and blood coagulation due to its suppression of contact activation and inability to significantly stimulate the activation of non-adherent platelets during the early stage of coagulation [26]. Nonetheless, chitosan-based hemostatic material design has clearly become a hotspot through altering the shape and combination with other materials, as well as chemical modification.

2. Cellulose-based Material. Cellulose is the most prevalent polysaccharide in nature, accounting for more than 50% of plant carbon content. It has traditionally been utilized for hemostasis, as with cotton [15]. However, cellulose's hydrogen network and extremely crystalline structure give it a very low solubility, which severely limits its applicability. Oxidation may improve its solubility and biodegradability. Oxidation can convert partial hydroxyl groups in cellulose into carboxyl groups, resulting in oxidized cellulose. Interestingly, oxidized cellulose has been shown to have antibacterial characteristics because the carboxylic groups generate a bactericidal environment by lowering the pH value [3]. Oxidized cellulose has become a popular hemostasis derivative. Surgicel®, for example, with oxidized regenerated cellulose as its major component, has been one of the most therapeutically used hemostatic products [9]. Its hemostatic mechanism may be divided into two parts. First, when it comes into touch with the wound, it absorbs the excess water from the blood, and then it gelatinizes to close the wound. Second, cellulose can stimulate platelet activation and aggregation, as well as combine with Fe³⁺ ions, which are produced from acidic hemoglobin and speed up thrombus formation [68; 60]. By varying the con-

centration of oxidized microsatellite cellulose (OMCC) in a collagen solution, Li et al. created a range of composite cellulose/collagen composites. Multiple hemostatic mechanisms have been demonstrated by the composite hemostat. The hydrophilic carboxyl group in hemoglobin can interact with the Fe³⁺ ions to generate a brownish gel that can seal the wound. In addition, the interaction between the oxidized cellulose and the platelets was explored preliminarily. Cheng et al. successfully carboxyl functionalized cellulose nanocrystals using 2, 2, 6, 6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO). Carboxylated cellulose nanocrystals not only offered Ca²⁺ ion cross-linking sites, but also aided in platelet recruitment and activation [11]. For the treatment of unmanageable large bleeding, a carboxymethyl cellulose (CMC) fiber-reinforced composite was created. The addition of CMC improved the mechanical characteristics of the composites, including toughness, mechanical strength, and fatigue resistance. More crucially, the scattered CMC fibers might activate platelets by increasing the release and expression of CD61 (GPIIIa) and P-selectin [60]. To exploit the hemostatic mechanism and make it versatile through logical design has become the key to developing novel cellulose-based hemostats.

3. Based on alginate and hyaluronic acid material. Alginate is a biopolymer made up of unbranched linear chains of -l-guluronate (G block) and -d-mannuronate (M block) residues that are randomly ordered. Hyaluronic acid (HA) is an extracellular matrix (ECM) macromolecule composed of repeating disaccharide units, particularly -d-glucuronic acid and N-acetyl-d-glucosamine. Because of the abundance of carboxyl groups in their backbones, alginate and HA are both anionic polysaccharides [20; 17]. The anionic polysaccharide, like collagen, glass, and kaolin, can interact with positively charged amino acids on factor XII via the negative charge supplied by the carboxyl groups, activating the intrinsic route and initiating the coagulation cascade [5; 55]. Wang et al. created a hybrid HA-polyurethane cryogel for wound hemostasis and healing. The scientists discovered that the hydrogel could considerably reduce APPT but had no effect on PT using coagulation four indices testing, suggesting that the hydrogel might activate the intrinsic route due to the negative charge of HA. Alginate may also form a "egg-box" shape with Ca²⁺ ions. Calcium ions in calcium alginate are released in exchange for Na⁺ ions after interaction with blood. The released Ca²⁺ ions may enhance a prothrombin activation cascade, resulting in fast hemostasis [18]. Wu et al. created a calcium alginate-coated chitosan microsphere using the ion-exchange process.

The released Ca²⁺ ions might activate platelets and coagulation factors, increasing the intrinsic and extrinsic pathways for the production of thrombin. However, as the authors point out, negatively charged alginate reduces erythrocyte adherence [63]. Overall, alginate and HA have a modest hemostatic impact on their own. As a result, several chemical modification and hybridization techniques have been developed. To replicate the clotting action of platelets, serotonin, a platelet activator, has been conjugated onto the HA [2]. Chemical alteration, in addition to electrostatic interaction, can endow additional hemostatic processes, such as tissue attachment. Yan and colleagues added the catechol

and aldehyde groups to alginate. The dual-functionalized alginate may combine with hydrazide-modified poly(l-glutamic acid) to generate a robust bio-adhesive hydrogel with better hemostatic properties [65]. Other biological characteristics of alginate and HA are also noteworthy. Their moisturizing characteristics, for example, are frequently employed in the cosmetics and pharmaceutical sectors. Granulation tissue regeneration and fibroblast proliferation may also be used for wound repair following hemostasis [18; 66].

Polypeptides-derived hemostatic material:

4. Collagen-based material. Collagen is the most abundant protein in mammalian tissues, and it is primarily responsible for structural stability. In the meanwhile, collagen plays an important function in physiological hemostasis. Subendothelial collagen has the ability to bind to platelet receptors, enhancing platelet adhesion and aggregation and activating clotting pathways. Negatively charged collagen can activate the intrinsic pathway as a precondition for secondary hemostasis. Collagen is the only ECM protein known to yet to stimulate platelet activation [40; 59]. However, the variability and immunogenicity of animal collagens have steadily been a source of worry. A solution is to use bioengineering technology to create synthetic collagen using a bottom-up design. A recombinant hemostatic collagen sponge with improved procoagulant action has been developed, which may induce blood cell adhesion more effectively than native collagen sponge [28]. Furthermore, Hartgerink's group has created a nanofiber made of collagen mimetic peptide that can generate large-scale nanofibrous hydrogels. Similar to animal collagen, it exhibits procoagulant action manifested as platelet adhesion and activation (increased P-selectin secretion) [35]. Hydrolysis is another method for addressing collagen's biosafety. Gelatin is a collagen hydrolysate with great economic value and proven biocompatibility, biodegradability, and non-immunogenicity. The gelatin's arginine-glycine-asparagine (RGD) sequence can promote cell adhesion and migration, making the gelatin useful in tissue regeneration [25]. Notably, gelatin has been found to have hemostatic properties through aggregating and activating platelets. The cationic groups of gelatin can aid in the trapping of negatively charged erythrocytes inside the blood clot, resulting in the formation of a thick fibrin mesh [1; 36]. There are several gelatin-based products available, including Gelfoam® and Surgifoam®, which have a high application value [4; 16]. Many chemical modifications and material composite strategies have been used to enhance gelatin's hemostatic function. For example, methacrylic anhydride (MA) has been changed in gelatin to improve bio-adhesion, which can aid in wound closure and hemostasis [10]. To inhibit bleeding and resist water, alginate and genipin are mixed with gelatin. Furthermore, the sponge is appropriate for postoperative fast hemostasis and tumor recurrence prevention [8]. It should also be noted that collagen is the primary component of ECM. When compared to refined collagen, ECM retains the physical and chemical signals as well as the biological features of the tissues. The ECM has an influence on angiogenesis, immunomodulation, stem cell recruitment, and other features to promote tissue regeneration in a bioactive microenvironment [69]. However, its use in hemostatic materials is limited.

5. Silk Fibroin-based Material. Silk fibroin (SF) is a natural protein produced from silkworm cocoons that consists of two chains joined by disulfide and is mostly utilized in fashion fabrics and surgical sutures. The SF has piqued the interest of numerous biological sectors due to its guaranteed biocompatibility, biodegradability, and changeable mechanical characteristics. Under specific external circumstances, the SF can undergo gelation transition, and the process is as follows: The secondary structure of the SF will shift from random coil to physically crosslinked β -sheet structure in the presence of hydrophobic and hydrogen bond interaction [64]. The quick gelation is advantageous for wound closure. Yan and colleagues created a supramolecular hemostat (CS/TA/SF hydrogel) comprising SF, chitosan, and tannic acid that crosslinks with the others via electrostatic contact and hydrogen bonding. The CS/TA/SF hydrogels demonstrated wet adhesion qualities, and the SF and tannic acid may promote thrombus formation by direct contact with platelets and coagulation factor, demonstrating efficient hemostatic performance for both arterial and visceral bleeding [47]. Aside from hydrogels, SF has been created in a variety of ways to prevent bleeding. For example, due to the increased cell-attachment capabilities of the SF and the rougher surface morphology of the microspheres, a microsphere containing the SF and alginate was created for fast hemostasis [31]. Using the different intrinsic biodegradability and biocompatibility, the SF and chitosan-based cryogel with exudate absorption capabilities and compressive elasticity, which is conducive to the concentration effect, was created [67]. The SF's hemostatic mechanism has been investigated as a typical hemostatic substance. Wei et al. examined the mechanism of SF and discovered that it may considerably stimulate platelets, inducing platelet aggregation and adhesion as well as enhanced platelet-fibrinogen binding. Although several studies have indicated the hemostatic action of the SF, it was usually coupled with additional components, making it impossible to determine the efficiency of the SF alone. As a result, the SF's whole hemostatic mechanism remains to be thoroughly investigated [51; 61].

6. Keratin-based Material. Keratin is a natural substance that may be found in skin, hair, nails, and other body components. Its high concentration of cysteine residues promotes the production of disulfide bonds, giving keratin tissues strength and elasticity. Notably, keratin has a good hemostatic effect and has been widely used in the development of hemostatic materials. A radical polymerized expandable keratin-based sponge demonstrated a hemostatic effect for penetrating hepatic hemorrhage in rats and femoral artery transection hemorrhage in a pig model [57]. To achieve bio-adhesion and improve mechanical characteristics, an approach of catechin crosslinking and cellulose combination was used to create a nanocomposite hydrogel for speeding blood coagulation [52]. As a new hemostat, a powder-type keratin was developed for easy storage and mobility. The nanosizing has increased the surface area of the keratin particles, giving them enhanced water absorption and film forming characteristics. Research into the mechanism of keratin hemostasis is also progressing. Burnett et al. investigated the hemostatic mechanism of KeraStatTM

(KeraNetics), a keratin-based hydrogel, at the preliminary stage. Platelet adhesion tests revealed that 1 integrin-mediated platelet adhesion was implicated in the hemostatic process. Furthermore, as biogenic polypeptides, keratins are challenging to manage in terms of amino acid composition, batch-to-batch variation, and complicated keratin-related proteins. These have stymied the investigation of its usage in hemostasis. The synthesis of recombinant keratin by bioengineering technologies may eventually alleviate the aforementioned difficulties. Guo's group em-

ployed *Escherichia coli* to express two forms of human hair keratin for hemostasis. The findings of the APTT and PT tests revealed that human hair keratin might engage in both the intrinsic and extrinsic routes, particularly the former, which increased blood clotting via fibrin coagulation [22].

The data on the table 1, 2 below, represents summarized information about hemostatic mechanisms and limitations of polysaccharides and polypeptides biopolymer – based hemostatic materials.

Table 1. Component design for biopolymer-based (polysaccharide) hemostatic materials.

Materials	Chitosan and its derivatives	Cellulose and its derivatives	Alginate and Hyaluronic acid
Hemostatic mechanisms	- Positively charged amino; - Erythrocyte aggregation; - Platelet adhesion.	- Concentration effect; - Negatively charged carboxyl; - Complexation with Fe³⁺; - Platelet activation and aggregation.	- Concentration effect; - Negatively charged carboxyl; - Activating intrinsic pathway.
Limitation	Poor solubility.	- Weak pro-healing bioactivity; - Potential acidosis risk	- Low hemostatic ability; - Insufficient chemical stability

Table 2. Component design for biopolymer-based (polypeptide) hemostatic materials.

Materials	Collagen	Silk fibroin	Keratin
Hemostatic mechanisms	- Platelet activation; - Activating intrinsic pathway	- Platelet aggregation and adhesion; - Enhanced binding of platelets and fibrinogen	- Platelet adhesion; - Activating intrinsic and extrinsic pathways; - Promoting fibrin clotting
Limitation	- Heterogeneity; - Immunogenicity risk	Insufficient chemical stability	- Heterogeneity; - Complex keratin-related proteins

Design of hemostasis materials. Researchers must evaluate the effect of diverse shapes on hemostasis while designing hemostatic materials from a macroscopic standpoint. By changing the shapes, physical characteristics of hemostatic materials such as porosity, absorption, surface contact, and so on may be altered. Based on their shape, hemostatic materials may be divided into four categories: powder, sponge, gauze, and hydrogel. In recent years, many types of hemostatic materials have been produced. In addition to the four kinds listed above, various innovative forms of hemostatic materials have evolved as a result of the advancement and integration of medicine, material science, bioengineering, and other fields [29]. Nonetheless, there has been no unified critique of which shape is the greatest, and this should not be the case. There is no such thing as the best, simply the most appropriate. Both the powder and the sponge have a wide surface area and a high capacity for water absorption, allowing them to concentrate blood cells and clotting components. Powder is appropriate for irregular and deep wounds, but due to weak tissue adherence and integrity, it is easily washed away by blood flow. Partially dissolved powders may enter the bloodstream, raising the risk of embolism. As a porous blocking substance, sponge may absorb blood and expand, putting pressure on surrounding tissues. However, for wounds with complicated morphology, hemostasis will require the use of external force, which may cause

discomfort in the patients. Furthermore, both hydrogel and gauze-type materials are capable of achieving hemostasis via bio-adhesion and sealing. Because of their distinctive ECM-like architectures, the hydrogels are particularly appropriate for post-hemostasis management, however wet adhesion performance still has to be enhanced [43; 44]. Gauze-type hemostatic materials are convenient to transport and use, although they are limited by wet stickiness. In general, materials tend to fuse with the blood clot during the hemostasis process, and if it needs to be removed, it is simple to induce subsequent bleeding. As a result, various kinds might be blended to improve hemostatic properties.

Conclusion:

The likelihood of bleeding will increase in situations like war, many diseases, and surgical procedures due to underlying causes. Such bleeding is like a "time bomb" with uncertainty and risk, so it's important to stop or lessen the tendency to bleed. A possible strategy is to use micro/nano-materials to intervene at particular sites that may show early signs of bleeding in order to prevent further exacerbation.

The fusion of material science and biomedicine has led to the development of a wide range of procoagulant - active materials. The design of hemostasis materials should take into account how they contribute to and control the physiological hemostasis process. Additionally, materials that mimic the physiological elements of hemostasis, such

as synthetic platelet-like particles and platelet-mimicking procoagulant nanoparticles, have also been developed. The aforementioned descriptions of the advantages and disadvantages of various hemostatic materials. First, hybrid materials with combined inorganic and polymer components, such as particles and gauzes, have demonstrated impressive synergistic effects. Second, the reversible hemostatic materials are striking. Examples include liquid-to-hydrogel materials that can adapt to irregular shapes and firmly adhere to the wound, while powder-to-hydrogel materials that can simultaneously absorb the water in blood and promote wound healing.

The creation of hemostatic materials is now more intelligent and increasingly concentrated on post-hemostasis management, including drug delivery, tissue regeneration, and detection. For example, after hemostasis, the material should enable in situ tissue regeneration, providing surgeons and patients with a great deal of convenience. Additionally, the material can track important physiological parameters like pH level, blood pressure, blood flow rate, etc. through logical design and interdisciplinarity.

Although numerous studies have demonstrated the excellent hemostatic effect, it is still necessary to further investigate how different kind of the materials affect the hemostatic process.

The hemostatic materials' clinical transformation lags behind their basic research. In general, materials with few, basic components are better for transformation, but this has increased the need for careful planning in their design.

Finally, the molecular structures and forms of hemostatic materials should receive more consideration during design. It is important to thoroughly investigate how the components interact with the coagulation process. It is anticipated that appropriate designs for hemostatic materials will enable rapid development from the lab to the patient bed.

References:

1. Ahmadian Z., Correia A., Hasany M., Figueiredo P., Dobakhti F., Eskandari M.R., Hosseini S.H., Abiri R., Khorshid S., Hirvonen J., Santos H.A., Shahbazi M.A., 2021. A Hydrogen-Bonded Extracellular Matrix-Mimicking Bactericidal Hydrogel with Radical Scavenging and Hemostatic Function for pH-Responsive Wound Healing Acceleration. *Adv Health Mater* 10. <https://doi.org/10.1002/adhm.202001122>.
2. An S., Jeon E.J., Jeon J., Cho S.W., 2019. A serotonin-modified hyaluronic acid hydrogel for multifunctional hemostatic adhesives inspired by a platelet coagulation mediator. *Mater Horiz* 6, 1169 – 1178. <https://doi.org/10.1039/c9mh00157c>.
3. Aydemir Sezer U., Sahin İ., Aru B., Olmez H., Yanıkaya Demirel G., Sezer S., 2019. Cytotoxicity, bactericidal and hemostatic evaluation of oxidized cellulose microparticles: Structure and oxidation degree approach. *Carbohydr Polym* 219, 87 – 94. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.05.005>.
4. Bal-Ozturk A., Cecen B., Avci-Adali M., Topkaya S.N., Alarcin E., Yasayan G., Li Y.C.E., Bulkurcuoglu B., Akpek A., Avci H., Shi K., Shin S.R., Hassan S., 2021a/b. Tissue adhesives: From research to clinical translation. *Nano Today*. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101049>.

5. Che C., Liu L., Wang X., Zhang X., Luan S., Yin J., Li X., Shi H., 2020a/b. Surface-Adaptive and On-Demand Antibacterial Sponge for Synergistic Rapid Hemostasis and Wound Disinfection. *ACS Biomater Sci Eng* 6, 1776 – 1786. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.0c00069>.
6. Chen J., Qiu L., Li Q., Ai J., Liu H., Chen Q., 2021. Rapid hemostasis accompanied by antibacterial action of calcium crosslinking tannic acid-coated mesoporous silica/silver Janus nanoparticles. *Materials Science and Engineering C* 123. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.111958>.
7. Bulger, E.M., Snyder, D., Schoelles, K., Gotschall, C., Dawson, D., Lang, E., Sanddal, N.D., Butler, F.K., Fallat, M., Taillac, P., White, L., Salomone, J.P., Seifarth, W., Betzner, M.J., Johannigman, J., McSwain, N., 2014. An evidence-based prehospital guideline for external hemorrhage control: American college of surgeons committee on trauma. *Prehospital Emergency Care* 18, 163–173. <https://doi.org/10.3109/10903127.2014.896962>.
8. Chen K., Pan H., Yan Z., Li Y., Ji D., Yun K., Su Y., Liu D., Pan W., 2021. A novel alginate/gelatin sponge combined with curcumin-loaded electrospun fibers for post-operative rapid hemostasis and prevention of tumor recurrence. *Int J Biol Macromol* 182, 1339 – 1350. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.074>.
9. Chen Y., Wu L., Li P., Hao X., Yang X., Xi G., Liu W., Feng Y., He H., Shi C., 2020. Polysaccharide Based Hemostatic Strategy for Ultrarapid Hemostasis. *Macromol Biosci*. <https://doi.org/10.1002/mabi.201900370>.
10. Chen Z., Wu H., Wang H., Zaldivar-Silva D., Agüero L., Liu Y., Zhang Z., Yin Y., Qiu B., Zhao J., Lu X., Wang S., 2021. An injectable anti-microbial and adhesive hydrogel for the effective noncompressible visceral hemostasis and wound repair. *Materials Science and Engineering C* 129. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112422>.
11. Cheng F., Liu C., Wei X., Yan T., Li H., He J., Huang Y., 2017. Preparation and Characterization of 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO)-Oxidized Cellulose Nanocrystal/Alginate Biodegradable Composite Dressing for Hemostasis Applications. *ACS Sustain Chem Eng* 5, 3819 – 3828. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.6b02849>.
12. Cheng J., Feng S., Han S., Zhang X., Chen Y., Zhou X., Wang R., Li X., Hu H., Zhang J., 2016. Facile Assembly of Cost-Effective and Locally Applicable or Injectable Nanohemostats for Hemorrhage Control. *ACS Nano* 10, 9957 – 9973. <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b04124>.
13. Cheng J., Liu J., Li M., Liu Z., Wang X., Zhang L., Wang Z., 2021. Hydrogel-Based Biomaterials Engineered from Natural-Derived Polysaccharides and Proteins for Hemostasis and Wound Healing. *Front Bioeng Biotechnol*. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.780187>.
14. de La Harpe K.M., Kondiah P.P.D., Choonara Y.E., Marimuthu T., du Toit L.C., Pillay V., 2019. The hemocompatibility of nanoparticles: A review of cell-nanoparticle interactions and hemostasis. *Cells*. <https://doi.org/10.3390/cells8101209>.
15. Deng Y., Chen J., Huang J., Yang X., Zhang X., Yuan S., Liao W., 2020. Preparation and characterization of cellulose/flaxseed gum composite hydrogel and its hemostatic and wound healing functions evaluation. *Cellulose* 27, 3971–3988. <https://doi.org/10.1007/s10570-020-03055-3>.

16. di Lena F., 2014. Hemostatic polymers: The concept, state of the art and perspectives. *J Mater Chem B*. <https://doi.org/10.1039/c3tb21739f>.
17. Fernando I.P.S., Lee W.W., Han E.J., Ahn G., 2020. Alginate-based nanomaterials: Fabrication techniques, properties, and applications. *Chemical Engineering Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.123823>.
18. Ghimire S., Sarkar P., Rigby K., Maan A., Mukherjee S., Crawford K.E., Mukhopadhyay K., 2021a/b. Polymeric materials for hemostatic wound healing. *Pharmaceutics*. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122127>.
19. Zheng C., Zeng Q., Pimpi S., Wu W., Han K., Dong K., Lu T., 2020. Research status and development potential of composite hemostatic materials. *J Mater Chem B*. <https://doi.org/10.1039/d0tb00906g>.
20. Graça M.F.P., Miguel S.P., Cabral C.S.D., Correia I.J., 2020. Hyaluronic acid - Based wound dressings: A review. *Carbohydr Polym*. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116364>.
21. Granville-Chapman J., Jacobs N., Midwinter M.J., 2011. Pre-hospital haemostatic dressings: A systematic review. *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.09.037>.
22. Guo T., Li W., Wang J., Luo T., Lou D., Wang B., Hao S., 2018. Recombinant human hair keratin proteins for halting bleeding. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 46, 456 – 461. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1459633>.
23. Guo Y., Wang Y., Zhao X., Li X., Wang Q., Zhong W., Mequanint K., Zhan R., Xing M., Luo G., 2021. Snake extract-laden hemostatic bioadhesive gel cross-linked by visible light, *Sci. Adv.*
24. Hamed H., Moradi S., Hudson S.M., Tonelli A.E., 2018. Chitosan based hydrogels and their applications for drug delivery in wound dressings: A review. *Carbohydr Polym*. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.06.114>.
25. Han K., Bai Q., Wu W., Sun N., Cui N., Lu T., 2021. Gelatin-based adhesive hydrogel with self-healing, hemostasis, and electrical conductivity. *Int J Biol Macromol* 183, 2142–2151. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.147>.
26. He Q., Gong K., Ao Q., Ma T., Yan Y., Gong Y., Zhang X., 2013. Positive charge of chitosan retards blood coagulation on chitosan films. *J Biomater Appl* 27, 1032–1045. <https://doi.org/10.1177/0885328211432487>.
27. He X.Y., Sun A., Li T., Qian Y.J., Qian H., Ling Y.F., Zhang L.H., Liu Q.Y., Peng T., Qian Z., 2020. Mussel-inspired antimicrobial gelatin/chitosan tissue adhesive rapidly activated in situ by H₂O₂/ascorbic acid for infected wound closure. *Carbohydr Polym* 247. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116692>.
28. He Y., Wang J., Si Y., Wang X., Deng H., Sheng Z.G., Li Y., Liu J.L., Zhao J., 2021. A novel gene recombinant collagen hemostatic sponge with excellent biocompatibility and hemostatic effect. *Int J Biol Macromol* 178, 296–305. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.02.162>.
29. Hickman D.S.A., Pawlowski C.L., Sekhon U.D.S., Marks J., Gupta A. sen, 2018. Biomaterials and Advanced Technologies for Hemostatic Management of Bleeding. *Advanced Materials*. <https://doi.org/10.1002/adma.201700859>.
30. Zheng Y., Pan N., Liu Y., Ren X., 2021. Novel porous chitosan/N-halamine structure with efficient antibacterial and hemostatic properties. *Carbohydr Polym* 253. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117205>.
31. Huang X., Fu Q., Deng Y., Wang F., Xia B., Chen Z., Chen G., 2021. Surface roughness of silk fibroin/alginate microspheres for rapid hemostasis in vitro and in vivo. *Carbohydr Polym* 253. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117256>.
32. Kerris E.W.J., Hoptay C., Calderon T., Freishtat R.J., 2020. Platelets and platelet extracellular vesicles in hemostasis and sepsis. *Journal of Investigative Medicine*. <https://doi.org/10.1136/jim-2019-001195>.
33. Khan M.A., Mujahid M., 2019. A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings. *Int J Biol Macromol*. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.045>.
34. Kim S.D., Hong S.L., Kim M.J., Kim J.Y., Kim Y.W., Koo S.K., Cho K.S., 2018. Effectiveness of hemostatic gelatin sponge as a packing material after septoplasty: A prospective, randomized, multicenter study. *Auris Nasus Larynx* 45, 286–290. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.05.007>.
35. Kumar V.A., Taylor N.L., Jalan A.A., Hwang L.K., Wang B.K., Hartgerink J.D., 2014. A nanostructured synthetic collagen mimic for hemostasis. *Biomacromolecules* 15, 1484–1490. <https://doi.org/10.1021/bm500091e>.
36. Lan G., Li Q., Lu F., Yu K., Lu B., Bao R., Dai F., 2020. Improvement of platelet aggregation and rapid induction of hemostasis in chitosan dressing using silver nanoparticles. *Cellulose* 27, 385–400. <https://doi.org/10.1007/s10570-019-02795-1>.
37. Li G., Quan K., Xu C.C., Deng B., Wang X., 2018. Synergy in thrombin-graphene sponge for improved hemostatic efficacy and facile utilization. *Colloids Surf B Biointerfaces* 161, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.col-surf.2017.10.021>.
38. Ma Y., Yao J., Liu Q., Han T., Zhao J., Ma X., Tong Y., Jin G., Qu K., Li B., Xu F., 2020. Liquid Bandage Harvests Robust Adhesive, Hemostatic, and Antibacterial Performances as a First-Aid Tissue Adhesive. *Adv Funct Mater* 30. <https://doi.org/10.1002/adfm.202001820>.
39. Malik A., Rehman F.U., Shah K.U., Naz S.S., Qaisar S., 2021. Hemostatic strategies for uncontrolled bleeding: A comprehensive update. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34806>.
40. Manon-Jensen T., Kjeld N.G., Karsdal M.A., 2016. Collagen-mediated hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 14, 438–448. <https://doi.org/10.1111/jth.13249>.
41. Mizuno Y., Mizuta R., Hashizume M., Taguchi T., 2017. Enhanced sealing strength of a hydrophobically-modified Alaska pollock gelatin-based sealant. *Biomater Sci* 5, 982–989. <https://doi.org/10.1039/c6bm00829a>.
42. Muir V.G., Burdick J.A., 2021. Chemically Modified Biopolymers for the Formation of Biomedical Hydrogels. *Chem Rev*. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00923>.
43. Muthiah Pillai N.S., Eswar K., Amirthalingam S., Mony U., Kerala Varma P., Jayakumar R., 2019. Injectable Nano Whitlockite Incorporated Chitosan Hydrogel for Effective Hemostasis. *ACS Appl Bio Mater* 2, 865 – 873. <https://doi.org/10.1021/acsabm.8b00710>.

44. Nam S., Mooney D., 2021a/b. Polymeric Tissue Adhesives. *Chem Rev.* <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00798>.
45. Pourshahrestani S., Kadri N.A., Zeimaran E., Towler M.R., 2019. Well-ordered mesoporous silica and bioactive glasses: Promise for improved hemostasis. *Biomater Sci.* <https://doi.org/10.1039/c8bm01041b>.
46. Pourshahrestani S., Zeimaran E., Kadri N.A., Mutlu N., Boccaccini A.R., 2020. Polymeric Hydrogel Systems as Emerging Biomaterial Platforms to Enable Hemostasis and Wound Healing. *Adv Healthc Mater.* <https://doi.org/10.1002/adhm.202000905>.
47. Qiao Z., Lv X., He S., Bai S., Liu X., Hou L., He J., Tong D., Ruan R., Zhang J., Ding J., Yang H., 2021. A mussel-inspired supramolecular hydrogel with robust tissue anchor for rapid hemostasis of arterial and visceral bleedings. *Bioact Mater* 6, 2829 - 2840. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.039>.
48. Roberts I., Ageron F.X., 2022. The role of tranexamic acid in trauma - a life-saving drug with proven benefit. *Nat Rev Dis Primers.* <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00367-5>.
49. Sang Y., Roest M., de Laat B., de Groot P.G., Huskens D., 2021. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100733>.
50. Su H., Wei S., Chen F., Cui R., Liu C., 2019. Tranexamic acid-loaded starch hemostatic microspheres. *RSC Adv* 9, 6245 - 6253. <https://doi.org/10.1039/c8ra06662k>.
51. Sultan M.T., Hong H., Lee O.J., Ajiteru O., Lee Y.J., Lee J.S., Lee H., Kim S.H., Park C.H., 2022. Silk Fibroin-Based Biomaterials for Hemostatic Applications. *Biomolecules.* <https://doi.org/10.3390/biom12050660>.
52. Sun Z., Chen X., Ma X., Cui X., Yi Z., Li X., 2018. Cellulose/keratin-catechin nanocomposite hydrogel for wound hemostasis. *J Mater Chem B* 6, 6133 - 6141. <https://doi.org/10.1039/C8TB01109E>.
53. Sung Y.K., Lee D.R., Chung D.J., 2021. Advances in the development of hemostatic biomaterials for medical application. *Biomater Res.* <https://doi.org/10.1186/s40824-021-00239-1>.
54. Taboada G.M., Yang K., Pereira M.J.N., Liu S.S., Hu Y., Karp J.M., Artzi N., Lee Y., 2020. Overcoming the translational barriers of tissue adhesives. *Nat Rev Mater.* <https://doi.org/10.1038/s41578-019-0171-7>.
55. Tang Q., Chen C., Jiang Y., Huang J., Liu Y., Nthumba P.M., Gu G., Wu X., Zhao Y., Ren J., 2020. Engineering an adhesive based on photosensitive polymer hydrogels and silver nanoparticles for wound healing. *J Mater Chem B* 8, 5756-5764. <https://doi.org/10.1039/d0tb00726a>.
56. Versteeg H.H., Heemskerk J.W.M., Levi M., Reitsma P.H., 2013. New Fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011>.
57. Wang D., Li W., Wang Y., Yin H., Ding Y., Ji J., Wang B., Hao S., 2019. Fabrication of an expandable keratin sponge for improved hemostasis in a penetrating trauma. *Colloids Surf B Biointerfaces* 182. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110367>.
58. Zhu T., Wu J., Zhao N., Cai C., Qian Z., Si F., Luo H., Guo J., Lai X., Shao L., Xu J., 2018. Superhydrophobic/Superhydrophilic Janus Fabrics Reducing Blood Loss. *Adv Healthc Mater* 7. <https://doi.org/10.1002/adhm.201701086>.
59. Wang Y., Li X., Zhang Z., Ding S., Jiang H., Li J., Shen J., Xia X., 2016. Simultaneous determination of nitroimidazoles, benzimidazoles, and chloramphenicol components in bovine milk by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Food Chem* 192, 280-287. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.07.033>.
60. Wang Y., Zhao Y., Qiao L., Zou F., Xie Y., Zheng Y., Chao Y., Yang Y., He W., Yang S., 2021. Cellulose fibers-reinforced self-expanding porous composite with multiple hemostatic efficacy and shape adaptability for uncontrollable massive hemorrhage treatment. *Bioact Mater* 6, 2089-2104. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.12.014>.
61. Wei W., Liu J., Peng Z. bin Liang M., Wang Y.S., Wang X.Q., 2020. Gellable silk fibroin-polyethylene sponge for hemostasis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 48, 28-36. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1699805>.
62. Weisel J.W., Litvinov R.I., 2019. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* <https://doi.org/10.1111/jth.14360>.
63. Wu X., Tang Z., Liao X., Wang Z., Liu H., 2020. Fabrication of chitosan@calcium alginate microspheres with porous core and compact shell, and application as a quick traumatic hemostat. *Carbohydr Polym* 247. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116669>.
64. Yan S., Han G., Wang Q., Zhang S., You R., Luo Z., Xu A., Li X., Li M., Zhang Q., Kaplan D.L., 2019. Directed assembly of robust and biocompatible silk fibroin/hyaluronic acid composite hydrogels. *Compos B Eng* 176. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2019.107204>.
65. Yan S., Wang W., Li X., Ren J., Yun W., Zhang K., Li G., Yin J., 2018. Preparation of mussel-inspired injectable hydrogels based on dual-functionalized alginate with improved adhesive, self-healing, and mechanical properties. *J Mater Chem B* 6, 6377-6390. <https://doi.org/10.1039/C8TB01928B>.
66. Yang H., Song L., Zou Y., Sun D., Wang L., Yu Z., Guo J., 2021. Role of Hyaluronic Acids and Potential as Regenerative Biomaterials in Wound Healing. *ACS Appl Bio Mater.* <https://doi.org/10.1021/acsabm.0c01364>.
67. Yu Y., Li P., Zhu C., Ning N., Zhang S., Vancso G.J., 2019. Multifunctional and Recyclable Photothermally Responsive Cryogels as Efficient Platforms for Wound Healing. *Adv Funct Mater* 29. <https://doi.org/10.1002/adfm.201904402>.
68. Zhang S., Li J., Chen S., Zhang X., Ma J., He J., 2020. Oxidized cellulose-based hemostatic materials. *Carbohydr Polym.* <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115585>.
69. Zhang X., Chen X., Hong H., Hu R., Liu J., Liu C., 2022. Decellularized extracellular matrix scaffolds: Recent trends and emerging strategies in tissue engineering. *Bioact Mater.* <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.09.014>.
70. Zhao X., Liang Y., Guo B., Yin Z., Zhu D., Han Y., 2021. Injectable dry cryogels with excellent blood-sucking expansion and blood clotting to cease hemorrhage for lethal deep-wounds, coagulopathy and tissue regeneration. *Chemical Engineering Journal* 403. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126329>.

АУҚЫМДЫ ҚАН КЕТУДІ ТОҚТАТУДЫҢ ӘДІСТЕРІ МЕН ИННОВАЦИЯЛЫҚ ТӘСІЛДЕРІ

*¹ И. Ермаков, ² С. Айталиев, ³ Е. Айталиев, ⁴ Karolis Gedvilas^{1,4} Ұлы Витаутас Университеті, Литва, Каунас² әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы³ №1 Орталық қалалық аурухана, Қазақстан, Алматы

Түйінді

Бақыланбайтын қан кету бес минуттан аз уақыт ішінде өмірге қауіп төндіретін жарақатқа айналуы мүмкін. Бұл жұмыстың мақсаты-жаппай қан кетуді тоқтату үшін гель жасаудың перспективалық технологияларына шолу. Биополимерлер-бұл бірнеше полисахаридтер мен полипептидтерді қамтитын табиғи қосылыстар. Олардың ерекше молекулалық құрылымы мен биологиялық белсенділігінің арқасында олар биомедициналық зерттеушілердің қызығушылығын тудырды және терапевтік өзгерістердің жоғары әлеуетін көрсетті. Биополимерлер синтетикалық полимерлермен және бейорганикалық гемостатикалық материалдармен салыстырғанда гемостазға алғашқы көмек көрсетуде жоғары биологиялық ыдырау қабілетін, сенімді биоүйлесімділігін және экзотермиялық емес реактивтілігін көрсетті. Биополимерлердің функционализациясының өсіп келе жатқан маңыздылығын ескере отырып, біз полимерлердің биоадгезия, зарядты ынталандыру және функционалдық топтар мен прокоагулянт иондарын қосу сияқты функционалдық қасиеттеріне негізделген модификациясын зерттедік. Көптеген зерттеулер тамаша гемостатикалық әсерді көрсетті, дегенмен әртүрлі материалдардың гемостаз процесіне қалай әсер ететінін одан әрі зерттеу қажет. Гемостатикалық материалдардың клиникалық трансформациясы олардың іргелі зерттеулерінен артта қалды. Жалпы алғанда, негізгі компоненттері аз материалдар трансформацияға жақсы жауап береді, бірақ бұл оларды жобалау кезінде мұқият жоспарлау қажеттілігін арттырды. Соңында, жобалау кезінде гемостатикалық материалдардың молекулалық құрылымдары мен формаларына көбірек назар аудару керек. Компоненттердің коагуляция процесінде қалай әрекеттесетінін мұқият зерттеу маңызды. Гемостатикалық материалдардың тиісті конструкциялары зертханалық әзірлемелерден пациенттің төсегіне жылдам өтуге мүмкіндік береді деп күтілуде.

Кілт сөздер: қан кету, биополимерлер, қан құйылу, гемостатикалық материал, гемостаз механизмдері, полисахаридтер, полипептидтер.

МЕТОДЫ И ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ ОСТАНОВКИ ОБШИРНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

*¹ И. Ермаков, ² С. Айталиев, ³ Е. Айталиев, ⁴ Karolis Gedvilas^{1,4} Университет Витаутаса Великого, Литва, Каунас² Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан, Алматы³ Центральная городская больница №1, Казахстан, Алматы

Аннотация

Неконтролируемое кровотечение может стать опасной для жизни травмой менее чем за пять минут. Целью данной работы является обзор перспективных технологий создания геля для остановки массивного кровотечения. Биополимеры - это природные соединения, которые включают в себя несколько полисахаридов и полипептидов. Благодаря своей особой молекулярной структуре и биологической активности они вызвали любопытство биомедицинских исследователей и продемонстрировали высокий потенциал для терапевтических изменений. Биополимеры продемонстрировали превосходную способность к биологическому разложению, надежную биосовместимость и неэкзотермическую реактивность при оказании первой помощи при гемостазе по сравнению с синтетическими полимерами и неорганическими кровоостанавливающими материалами. Учитывая растущую важность функционализации биополимеров, мы исследовали модификацию полимеров на основе их функциональных свойств, таких как биоадгезия, стимуляция заряда и включение функциональных групп и ионов-прокоагулянтов. Многочисленные исследования продемонстрировали превосходный гемостатический эффект, однако все еще необходимо дальнейшее изучение того, как различные виды материалов влияют на процесс гемостаза. Клиническая трансформация гемостатических материалов отстает от их фундаментальных исследований. В целом, материалы с небольшим количеством базовых компонентов лучше поддаются трансформации, но это увеличило необходимость тщательного планирования при их проектировании. Наконец, при проектировании следует уделять больше внимания молекулярным структурам и формам кровоостанавливающих материалов. Важно тщательно изучить, как компоненты взаимодействуют в процессе коагуляции. Ожидается, что соответствующие конструкции кровоостанавливающих материалов позволят быстро перейти от лабораторных разработок к постели пациента.

Ключевые слова: кровотечение, биополимеры, кровоизлияние, гемостатический материал, механизмы гемостаза, полисахариды, полипептиды.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Ислам Ермеков, Университет Вytaутаса Великого, Литва, Каунас. E-mail: islam.yermekov@vdu.lt; <https://orcid.org/0000-0002-4575-3327>.

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.

Статья поступила: 17.02.2023.

Принята к публикации: 10.03.2023.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Islam Yermekov, Vytautas Magnus University, Lithuania, Kaunas. E-mail: islam.yermekov@vdu.lt; <https://orcid.org/0000-0002-4575-3327>.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 17.02.2023.

Accepted for publication: 10.03.2023.

УДК: 616.24-002.5-08
МРНТИ: 76.29.35.

DOI: 10.24412/2790-1289-2023-1-65-72

НОВЫЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПРЕПАРАТ ПРЕТОМАНИД ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА (ОБЗОР)

* Г.А. Смаилова

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

Аннотация

В обзоре использовано 61 источников литературы, посвященных новому противотуберкулезному препарату РА-824-претоманиду, который проявляет антимикробную активность против штаммов микобактерии туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Согласно изученным данным, комбинации претоманида с другими химиопрепаратами высокоэффективны и перспективны при проведении лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственно-устойчивый туберкулез, претоманид, противотуберкулезные препараты, химиотерапия.

Введение. История химиотерапии туберкулеза началась в XX веке с открытия стрептомицина. В 1941 году американским микробиологом Зельманом Ваксманом был выделен актиномицин, обладавший токсическими свойствами. Два года спустя, в 1943 году под руководством Ваксмана Альберт Шац синтезировал стрептомицин — антибиотик, оказавшийся эффективным в отношении возбудителя туберкулеза. С 1946 года антибактериальный препарат стал широко использоваться для борьбы с туберкулезом. Интересно отметить, что в первые несколько лет применения стрептомицин обладал крайне высокой противотуберкулезной активностью: даже смыв с флакона, где до этого находился лиофилизат препарата, давал клинический эффект [1]. К концу XX века спектр антибактериальных препаратов,

применяемых во фтизиатрии, значительно расширился. Было открыто множество противотуберкулезных препаратов (ПТП): ПАСК, изониазид, циклосерин, амикацин, канамицин, рифампицин, этионамид, капреомицин, этамбутол, пиразинамид.

С середины XX века химиотерапия (ХТ), бесспорно, стала занимать ведущее место в лечении туберкулеза. Основная ее задача — добиться не только прекращения бактериовыделения, но и полной ликвидации клинических проявлений болезни, стойкого заживления туберкулезных изменений в пораженном органе, а также максимального восстановления нарушенных функций организма. Терапевтический эффект ХТ обусловлен антибактериальным действием ПТП и направлен на подавление размножения микобактерий туберкулеза

(МБТ) (бактериостатическое действие) или их уничтожения (бактерицидное действие) в организме больного. Только при подавлении размножения МБТ или их уничтожении возможен запуск адаптационных механизмов, направленных на активацию репаративных процессов и создание в организме больного условий для полного клинического излечения [7; 8; 9]. Для достижения этой цели используется не один, а комбинация туберкулостатических препаратов [10; 11]. Основные противотуберкулезные препараты: изониазид (H), рифампицин (R), пиазинамид (Z), этамбутол (E) и стрептомицин (S) являются высокоэффективными в отношении возбудителя, чувствительного ко всем ПТП [4].

Однако, в конце 90-х годов переход стран распавшегося Советского Союза на рыночные отношения привел к социально – экономической нестабильности населения и, соответственно, к неблагоприятной эпидемиологической ситуации по туберкулезу. В этот период активизировались запущенные формы специфического процесса, такие как, милиарный туберкулез, казеозная пневмония, туберкулезный менингит и другие. Неэффективная предыдущая, прерванная и/или незаконченная химиотерапия, вседозволенность в приобретении любого лекарственного средства в аптечной сети, привели к бурному росту и распространению множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ-ТБ), представляющую собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения во всем мире. По оценкам ВОЗ, каждый год около 600 тыс. людей заболевают туберкулезом с устойчивостью к рифампицину (РУ-ТБ) или МЛУ-ТБ. Излечиваются лишь 54% больных с вышеназванными формами заболевания.

Сложившаяся ситуация потребовала разработки новых ПТП и поиска актуальных и эффективных схем лечения МЛУ/ШЛУ – ТБ. За последние 50 лет произошел прорыв в создании принципиально новых ПТП для лечения лекарственно-устойчивого (ЛУ-ТБ) – так, в 2012 году FDA (Food and drug administration, USA) зарегистрировали новый противотуберкулезный препарат бедаквилин (Bdq), в 2013 году EMA (European Medicine Agency) одобрило применение лекарственного препарата деламамид (Dlm) как противотуберкулезного средства. Оба лекарственных средства были рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для лечения устойчивых форм туберкулеза (ТБ) [50; 51; 37; 52; 57; 58]. Расширение спектра применяемых антимикробных препаратов с противотуберкулезной активностью открывает для фтизиатров перспективы в лечении не только активных, но и латентной формы заболевания, выявляемой при тестировании статуса инфицированности [3].

Расширение рынков новых лекарств для лечения ТБ (endTB) - это партнерство Partners In Health, Médecins sans Frontières, Interactive Research & Development и финансового партнера UNITAID. endTB использует первые ПТП, разработанные почти за 50 лет, Bdq и Dlm, чтобы помочь улучшить результаты лечения МЛУ-ТБ в ряде стран мира. С этой целью в апреле 2015 года endTB стало проводить многоцентровое наблюдательное исследование эффективности и безопасности вышеназ-

ванных препаратов. В обсервационном исследовании endTB, в которое были включены гетерогенные когорты пациентов, получавших Dlm в режиме ХТ с другими ПТП, конверсия посева мазка мокроты наступила в 80% случаев [16]. 1109 пациентов с МЛУ-ТБ получали Bdq и Dlm или оба препарата одновременно. У 939 (85%) наступила конверсия посева мазка мокроты. Авторы рекомендуют срочное расширение доступа препаратов для лечения пациентов с ТБ/ВИЧ [17]. У 2600 пациентов МЛУ - ТБ с апреля 2015 г по сентябрь 2018 г в 17 странах получены данные о безопасности и эффективности новых апробированных препаратов [29]. Данные отчета endTB продемонстрировали высокую эффективность и отсутствие проблем безопасности Bdq и Dlm в лечении пациентов с МЛУ-ТБ, что повысило их ранг в иерархии ПТП при проведении лечения вышеназванной категории больных [6]. С апреля 2016 г по июль 2018 г из 174 пациентов с МЛУ-ТБ, прошедших скрининг, включено 84. Средние изменения QTc для Bdq составил 12.3 мс, для Dlm – 8.6 мс, для обоих - 20.7 мс. Нежелательных явлений 3 и 4 степени и случаев смертельных исходов не отмечено. Комбинация Bdq+Dlm оказывает умеренное влияние на QTc-интервал. В связи со сказанным, исследователи рекомендуют совместное применение в режимах ХТ обоих препаратов [25]. Проводимые мультицентровые исследовательские работы по апробации таргетированных ПТП, их различной комбинации в конструируемых перспективных режимах химиотерапии как раз направлены на ликвидацию барьеров, что позволит не допустить развитие прогрессирования специфической инфекции. И только дальнейшее усовершенствование методов молекулярной диагностики биомаркеров лекарственной устойчивости МБТ эскалирование ситуации по ТБ с грифом МЛУ/ШЛУ и тотальной лекарственной устойчивостью (ТЛУ) в мире с привлечением инвестиций, адаптацией алгоритмов клинических испытаний в ближайшие десятилетия позволит специалистам обратить вспять агрессию данной грозной инфекции и в полной мере реализовать стратегию ВОЗ «The END TB» по сведению к минимуму показателей смертности и заболеваемости от туберкулеза [5].

Таким образом, в первое 20-летие XXI века для лечения ЛУ-ТБ разработаны и одобрены три новых противотуберкулезных лекарственных средства. Третьим новым на настоящий момент, стал РА-824, официально получивший название претоманид (Pa), которое было присвоено ему в честь Претории (ЮАР), где в большинстве случаев проводились исследования препарата. История открытия претоманида началась в 2002 г., когда лицензионные права на экспериментальное соединение РА-824 получила организация TB Alliance (ТВА)*.

В 2005 г. началась I фаза клинических испытаний, в результате чего было обнаружено, что РА-824 проявляет активность против штаммов МБТ с моно- и множественной лекарственной устойчивостью. В 2007 г. стартовала II фаза клинических испытаний для РА-824, где была запланирована разработка единой схемы для лечения лекарственно-чувствительного (ЛЧ) и лекарственно-устойчивого (ЛУ) туберкулеза.

Претоманид - РА-824 является новым препаратом и членом класса соединений, известных как бициклический нитроимидазол, нитроимидазооксазин [49]. Он представляет собой порошок от белого до почти белого или желтого цвета. Каждая таблетка претоманида содержит 200 мг препарата. Из побочных реакций препарата следует отметить гепатотоксичность, миелосупрессию, периферическую и зрительную невропатию [38].

РА-824 обладает сложным механизмом действия [28; 45]. В отличие от существующих ПТП, нитроимидазопираны обладают бактерицидной активностью в отношении статических и реплицирующихся микобактерий [54]. В результате своих исследований R Singh c.a. (2008), Manjunatha U c.a. (2009) обнаружили.

** TB Alliance – это некоммерческая организация, занимающаяся исследованиями, разработкой и предоставлением более эффективных, быстродействующих и доступных противотуберкулезных лекарственных средств тем, кому они необходимы. Она управляет крупнейшим в истории портфолио новых противотуберкулезных препаратов и вывела на рынок несколько продуктов.*

Смешанный эффект воздействия претоманида на гены МБТ, которые отвечают за ингибирование роста клеточной стенки подобно изониазиду и за респираторное отравление подобно действию цианидов [32; 43]. Доказано наличие противотуберкулезной активности в доклинических испытаниях *in vitro* на клинических мультирезистентных изолятах МБТ и *IN VIVO* на моделях экспериментального туберкулеза мышей и морских свинок. Пороговая токсическая доза в экспериментальных исследованиях на мышах оценена как свыше 1000 мг/кг при однократном пероральном введении [45].

Наряду с этим, для определения возможности включения РА-824 в стандартную схему ПТП первого ряда, включающую изониазид (Н)+рифампицин (R)+пиразинамид (Z), была проведена химиотерапия в экспериментальном исследовании на мышах. Претоманид оказался способным устранить мутации, которые могли привести к развитию Н-устойчивости (НУ). Кроме того, препарат эффективно действовал на МБТ, сохраняющие бактериостатическую активность при лечении ЛЧ-ТБ схемой HRZ [47; 55].

Вместе с тем, учеными выполнено еще одно важное экспериментальное исследование с целью оценки эффекта замены Н на РА-824 в схеме лечения базисными ПТП, влияния дозы РА-824 и активность каждой комбинации из одного, двух и трех препаратов. Добавление РА-824 в дозах 50-100мг повышало эффективность использованных режимов ХТ. В результате проведенного лечения схемой РаRZ у экспериментальных животных в течение 2 месяцев наступила стойкая конверсия мазка мокроты, на 4 месяце отмечено уменьшение рецидивов и уменьшение частоты нежелательных реакций на ПТП [34; 47].

РА-824 хорошо переносился, показал бактерицидную активность в диапазоне доз 200-1200 мг в сутки, причем максимальная эффективность достигнута при самой низкой испытанной дозировке 200мг [13; 31],

побочные реакции (ПР) на фоне проводимого лечения оказались дозозависимыми [17; 21; 23]. Таким образом, изучение влияния сухого порошкового аэрозоля РА-824 у морских свинок доказало перспективу использования последнего для лечения специфической инфекции [23].

В 2007 г. получили начало II фаза клинических испытаний для Ра и III фаза клинических испытаний для моксифлоксацина (Mfx). Установлено, что бактериостатическое взаимодействие между Mfx и РА-824 явилось прикладным в кислой среде [22]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что новые препараты Bdq и Ра в сочетании с существующим препаратом Z и перепрофилированным препаратом клофазимином (Cfz) могут способствовать сокращению сроков лечения ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ. Bdq+Ра+Z может быть использован как потенциально новый режим лечения ТБ. Cfz не показал заметной активности в первые 14 дней лечения [19]. Еще в одном испытании на животных апробированная схема РаMfIZ (претоманид, моксифлоксацин, пиразинамид) показала свою высокую эффективность, чем стандартная HRZ [35]. В трех моделях испытаний на мышах РА-824 усилил комбинацию схему BdqPaMfIZ (бедаквилин, претоманид, моксифлоксацин, пиразинамид) и схему BdqPaL (бедаквилин, претоманид, линезолид), включая ограничение мутаций, приводящих к Bdq-устойчивости [61].

В 2015 г. начата III фаза клинических испытаний STAND, в которых на протяжении 4-6 месяцев была оценена эффективность комбинации претоманид, моксифлоксацин, пиразинамид (PaMZ) в различных дозировках. Было отобрано 284 пациента, которые были разделены на 5 групп, из которых в 4 группах наблюдались пациенты с ЛЧ-ТБ, в одной группе - с ЛУ-ТБ [19]. Результаты данных клинических исследования не опубликованы в связи с преждевременным его прекращением. Режим химиотерапии от TB Alliance, разработанный в 2012 г и имеющий формулу BPaMZ обеспечил лучшую переносимость и высокую бактерицидную активность против МБТ среди больных с ЛЧ-ТБ и ЛУ - ТБ [44].

В том же 2015 году исследовательской группой Nix-TB началось первое клиническое испытание новой схемы для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ, включающей претоманид, линезолид и бедаквилин (РА-824, Lzd и Bdq) [16; 17; 33; 44; 53; 57]. Далее следует отметить, что клиническое испытание ZeNix, направленное на улучшение и усовершенствование схемы BPaL, позволило изучить эффективность и безопасность более низких доз Lzd [44]. В исследование было включено 180 пациентов с пре-ШЛУ/ШЛУ-ТБ, у которых ранее проведенное лечение по поводу МЛУ-ТБ было неэффективным [17]. Авторы посчитали, что интермиттирующий прием Lzd 3 раза в неделю по сравнению с ежедневным приемом препарата не должна привести к снижению его эффективности, а приведет к снижению токсических реакций по сравнению с ежедневным его приемом. Общая эффективность BPaL была одинаково высокой в отношении всех штаммов МБТ. Было предложено следующее: в схеме РА-824, Lzd и Bdq в течение первых 2 месяцев Lzd назначался ежедневно с последующим приемом 3 раза в неделю [15]. Данная лечебная комбинация позво-

лила привести к клинической и микробиологической стабилизации специфического процесса у пациентов с ШЛУ-ТБ в течение 6 месяцев лечения [53]. Silva D. R с соавторами (2018) в своих исследованиях выявили, что схема ВРaL из-за дополнительного воздействия метаболита бедаквилина может привести к увеличению интервала QTc от 13,6 до 15,0 мс. При своевременно проведенном мониторинге и коррекции нежелательных явлений на ПТП, режим химиотерапии можно продолжать [44].

F.Conradi e.a. (2020) сообщили о результатах эффективности и безопасности претоманида. В исследование было включено 109 пациентов, получавших схему Bdq Pa Lzd в течение 6 месяцев. По окончании ХТ благоприятный исход имели 90% пациентов, неблагоприятный - 10% (смерть - 7, отзыв согласия на лечение - 1, рецидив - 2 и отрыв от лечения - 1). В данном режиме побочные эффекты наблюдались на линезолид (периферическая невропатия у 81% пациентов и миелосупрессия - у 48%): последние были устранены. Авторы рекомендуют режим химиотерапии ВРaL для лечения продолжительностью 6 – 9 месяцев для пациентов с туберкулезом с МЛУ-ТБ и устойчивостью к фторхинолонам, которые либо не принимали бедаквилин и линезолид ранее, либо принимали эти препараты в течение не более чем 2 недель [18]. Исследовательская программа Nix-TB разработала универсальные режимы лечения различных вариантов ТБ, результаты которой явились основой рекомендаций, представленных в Сводном руководстве ВОЗ, 2020 [60].

В 2018 г. Simpliсi TB начали проводить многоцентровое открытое частично рандомизированное клиническое исследование, в котором изучались возможности схемы Bdq+Pa+Mfx+Z для лечения ЛЧ-ТБ в течение 4-6 месяцев, а также НУ/РУ/ МЛУ-ТБ на протяжении 6 месяцев. В клиническом исследовании участвовали 26 центров из 10 стран Африки, Азии, Европы и Южной Америки. В общей сложности зарегистрировано 450 участников. Результаты группы авторов, проводивших лечение ЛЧ-ТБ схемой РaMZ, пришли к выводу, что она недостаточно эффективна по сравнению со стандартной схемой HRZE, которая сохранила свой приоритет [56]. Режим ВРaMZ у больных МЛУ-ТБ показал самый высокий уровень бактерицидной активности во всех группах лечения. Схема ВРaZ хорошо переносилась и показала значительно более высокую бактерицидную активность у больных сахарным диабетом и туберкулезом (СД-ТБ) по сравнению со стандартным лечением изониазидом, рифампицином, пипразинамидом и этамбутолом (HRZE). ВРaZ и ВРaMZ представляют собой многообещающие упрощенные схемы лечения как лекарственно-устойчивого, так и МЛУ-ТБ [20].

Исследование TB PRACTECAL — это передовой клиническо-исследовательский проект II-III фаз, направленный на поиск краткосрочных, переносимых и эффективных методов лечения пациентов с ЛУ-ТБ. Воспользовавшись возможностью получить первые за полвека новые противотуберкулезные препараты, MSF сотрудничает с Лондонской школой гигиены и тропической медицины и другими мировыми лидерами в об-

ласти медицинских исследований, а также с министерствами здравоохранения пострадавших стран, чтобы принять меры [44; 57]. Результаты, опубликованные исследователями в 2022 г, показали, что новый шестимесячный полностью пероральный режим лечения, включающий ВРaLM, безопаснее и эффективнее при лечении ЛУ-ТБ, чем принятый в настоящее время стандарт лечения [14; 36; 46].

Лечение ко-инфекции ТБ/ВИЧ также остается одной из актуальных проблем. Ряд исследователей определили безопасность применения РА-824 с антиретровирусной терапией (АРТ) лопинавиром / ритонавиром (LPV/RNV), эфавиренцем (EFV). LPV/RNV оказывали минимальное влияние на экспозицию РА-824 без корректировки дозы. Отмечено, что воздействие РА-824 на МБТ снижается при назначении с EFV [24; 42].

На основании вышеизложенного, в результате множества проведенных экспериментальных и клинических испытаний, в августе 2019 г. претоманид одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США для применения в комбинации с бедаквилином и линезолидом для лечения больных ШЛУ-ТБ с трудностями подбора схемы лечения [26]. В настоящий момент рандомизированное частично слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы, направленное на оптимизацию дозы линезолида по параметрам эффективность/безопасность/переносимость вышеописанной схемы (ВРaL) завершено [12; 40]. А.В. Кукурика (2021), при проведении анализа источников литературы, пришла к заключению, что комбинации претоманида с другими противотуберкулезными препаратами высокоэффективны и перспективны при лечении ЛУ ТБ [2]. В ноябре 2020 г. претоманид прошел предварительную квалификацию ВОЗ и был включен в список противотуберкулезных лекарственных препаратов.

В мае 2022 г. ВОЗ представила обновленные рекомендации по лечению пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину, основанные на результатах исследований TB-PRACTECAL и ZeNix.

Основные изменения в лечении ЛУ-ТБ заключаются в следующем:

1. Режим ВРaLM продолжительностью 6 месяцев, включающий бедаквилин, претоманид, линезолид (600 мг) и моксифлоксацин, может использоваться в условиях программы вместо 9-месячного или более длительного (>18 месяцев) режима у пациентов (в возрасте ≥15 лет) с МЛУ/ РУ-ТБ, которые ранее не получали бедаквилин, претоманид и линезолид (определяется как лечение > 1 месяца).

2. Этот режим можно использовать без моксифлоксацина (ВРaL) в случае документально подтвержденной резистентности к фторхинолонам (у пациентов с пре – ШЛУ-ТБ). Тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к фторхинолонам настоятельно рекомендуется, но ТЛЧ не должно задерживать начало лечения. Указанные схемы лечения предпочтительнее 9 – месячного режима и более длительной терапии (от 18 месяцев и дольше).

Также были представлены данные о безопасности претоманида. Предварительная оценка репродуктивной токсичности лекарства показала, что оно не воздействует на мужскую фертильность. Но это необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях [39]. В сообщении говорится, что новое сводное руководство ВОЗ по лечению ТБ заменит все предыдущие рекомендации по этой теме.

Заключение. Химиотерапия занимает ведущее место в лечении туберкулеза. Основная ее задача – добиться прекращения бактериовыделения, полной ликвидации клинических проявлений болезни, стойкого заживления туберкулезных изменений в пораженном органе, а также максимального восстановления нарушенных функций организма. С конца 90-х стало представлять угрозу для общественного здравоохранения рост и распространению МЛУ/ШЛУ-ТБ. По оценкам ВОЗ, каждый год около 600 тыс. людей заболевают ЛУ-ТБ. Излечиваются лишь 54% больных во всем мире. Сложившаяся ситуация потребовала разработки новых ПТП и поиска актуальных и эффективных схем лечения. Таковым явился претоманид, получивший предварительное одобрение мирового медицинского сообщества. Для претоманида, включенного в режимы ХТ, характерны высокая эффективность и безопасность применения, хорошая переносимость, позволяющая ограниченный мониторинг, прием препарата перорально и возможность проводить лечение в сокращенные сроки, приводящие соответственно к сокращению финансовых затрат, минимальное взаимодействие с антиретровирусными препаратами.

Однако, следует отметить, что, несмотря на огромные успехи, достигнутые в разработке и внедрении в практику коротких схем лечения (КСЛ) для ЛУ-ТБ, пока ни одна из них не является идеальной, поэтому необходимо продолжать поиск.

Список литературы:

1. Ваксман Зельман Абрахам. Википедия. [Электронный ресурс]. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B0%D0%BA%D1%81%D0%BC%D0%B0%D0%BD_%D0%97%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%BC%D0%B0%D0%BD_%D0%90%D0%B1%D1%80%D0%B0%D1%85%D0%B0%D0%BC. [Vaksman Zel'man Abraham. Vikipedija. [Elektronnyj resurs]. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B0%D0%BA%D1%81%D0%BC%D0%B0%D0%BD_%D0%97%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%BC%D0%B0%D0%BD_%D0%90%D0%B1%D1%80%D0%B0%D1%85%D0%B0%D0%BC].
2. Кукурика А. В. Претоманид: клинические испытания и перспективы применения в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 54-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-54-60>. [Kukurika A. V. Pretomanid: klinicheskie ispytaniya i perspektivy primeneniya v shemah lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'ju // Tuberkuljoz i bolezni ljogkih. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 54-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-54-60>].
3. Луговкина Т.К., Скорняков С.Н., Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А. Современные подходы к поиску активных

препаратов, схем и режимов химиотерапии туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 60-69. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-60-69>. [Lugovkina T.K., Skornjakov S.N., Kil'djusheva E.I., Egorov E.A. Sovremennye podhody k poisku aktivnyh preparatov, shem i rezhimov himioterapii tuberkuleza // Tuberkuljoz i bolezni ljogkih. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 60-69. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-60-69>].

4. Мишин В.Ю. Современные режимы химиотерапии туберкулеза легких, вызванного лекарственно - чувствительными и лекарственно-резистентными микобактериями. РМЖ. 2003; 21:1163. [Mishin V.Ju. Sovremennye rezhimy himioterapii tuberkuleza legkih, vyzvannogo lekarstvenno - chuvstvitel'nymi i lekarstvenno-rezistentnymi mikobakterijami. RMZh. 2003; 21:1163].

5. Наумов А.Г., Павлушин А.В. Стратегия борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулезом: Перспективные режимы химиотерапии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание – 2019 – N 5.-С.57-65. [Naumov A.G., Pavlunin A.V. Strategija bor'by s lekarstvenno-ustojchivym tuberkulezom: Perspektivnye rezhimy himioterapii (obzor literatury) // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie – 2019 – N 5.-S.57-65].

6. Промежуточный анализ endTB - июль, 2018. [Promezhutochnyj analiz endTB - ijul', 2018].

7. Рабухин А.Е. Химиотерапия больных туберкулезом легких. – М. – 1970. – 400 с. [Rabuhin A.E. Himioterapija bol'nyh tuberkulezom legkih. – М. – 1970. – 400 s].

8. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких. – М. – 1980. – 279 с. [Homenko A.G. Himioterapija tuberkuleza legkih. – М. – 1980. – 279 s].

9. Хоменко А.Г. Туберкулез. // Руководство для врачей. – М. – 1996. – 493 с. [Homenko A.G. Tuberkulez. // Rukovodstvo dlja vrachej. – М. – 1996. – 493 s.]

10. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза – история и современность. // Пробл. туб. – 1996. – № 3. – С. 2 – 6. [Homenko A.G. Tuberkulez. // Rukovodstvo dlja vrachej. – М. – 1996. – 493 s].

11. Чуканов В.И. Основные принципы лечения больных туберкулезом легких. // Русский медицинский журнал. – 1998. – Том 6. – № 17. – С. 1138 – 1142. [Chukanov V.I. Osnovnye principy lechenija bol'nyh tuberkulezom legkih. // Russkij medicinskij zhurnal. – 1998. – Tom 6. – № 17. – S. 1138 – 1142].

12. A phase 3 study assessing the safety and efficacy of bedaquiline plus PA-824 plus linezolid in subjects with drug resistant pulmonary tuberculosis – Full Text View – ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799?term=NiX+T-B&draw=2&rank=1> (accessed: 03.11.2020).

13. Ahmad Z., Peloquin C. A., Singh R. P., Derendorf H., Tyagi S., Ginsberg A., Grosset J. H., Nueremberger E. L. PA-824 exhibits time-dependent activity in a murine model of tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. – P. 239-245.

14. Berry C., du Cros P., Fielding K., Gajewski S., Kazonis E. e.a. TB-PRACTECAL: study protocol for a randomised, controlled, open-label, phase II–III trial to evaluate the safety and efficacy of regimens containing bedaquiline and pretomanid for the treatment of adult patients with pul-

monary multidrug-resistant tuberculosis // *Trials*. 2022 June 13; Volume 23 (Issue 1); 484; DOI: 10.1186/s13063-022-06331-8.

15. Bigelow K.M., Tasneen R., Chang Y.S., Dooley K.E., Nueremberger E.L. Preserved efficacy and reduced toxicity with intermittent Linezolid dosing in combination with Bedaquiline and Pretomanid in a murine tuberculosis model // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64, № 10. – P. 1178-1120.

16. Clinical Trials.gov. A Phase 3 study assessing the safety and efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects with drug resistant pulmonary tuberculosis. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.

17. Conradie F., Diacon A. H., Everitt D., Mendel C., Van Niekerk C., Howell P., Comins K., Spigelman M. The NIX-TB trial of Pretomanid, Bedaquiline and Linezolid to treat XDR-TB. In Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI), 2017. – P. 13-16.

18. Conradie F., Diacon A. H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A. M., Mendel C. M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T. D., Wills G. H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis // *New Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 10. – P. 892-902.

19. Dawson R., Diacon A. H., Everitt D., Christo van Niekerk, Donald P. R., Burger D. A., Schall R., Spigelman M., Conradie A., Eisenach K., Venter A., Ive P., Page-Shipp L., Variava E., Reither K., Ntinginya N. E., Pym A., Groote-Bidlingmaier F., Mendel C. M. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 1738-1747.

20. Dawson R., Harris K., Conradie A., Burger D., Murray S., Mendel C. et al. Efficacy of Bedaquiline, Pretomanid, Moxifloxacin & PZA (BPAMZ) Against DS- & MDR-TB. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, Washington: 2017.

21. De Miranda Silva C., Hajihosseini A., Myrick J., Nole J., Louie A., Schmidt S., Drusano G. L. Effect of Moxifloxacin plus Pretomanid against Mycobacterium tuberculosis in log phase, acid phase, and nonreplicating-persist phase in an IN VITRO assay // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2018. – Vol. 63, №1. – P. 1695-1618.

22. De Miranda Silva C., Hajihosseini A., Myrick J., Nole J., Louie A., Schmidt S., Drusano G. L. Effect of Moxifloxacin plus Pretomanid against Mycobacterium tuberculosis in log phase, acid phase, and nonreplicating-persist phase in an in vitro assay // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2018. – Vol. 63, №1. – P. 1695 - 1618.

23. Diacon A.H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Maritz S. J., Venter A., Donald P. R., van Niekerk C., Whitney K., Rouse D. J., et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of PA-824 in smearpositive tuberculosis patients // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2010. – Vol. 54. – P. 3402-3407.

24. Dooley K. E., Luetkemeyer A. F., Park J., Allen R., Cramer Y., Murray S., Sutherland D., Aweeka F., Koletar S. L., Marzan F., Bao J., Savic J., Haas D. W. Phase I safety,

pharmacokinetics, and pharmacogenetics study of the antituberculosis drug PA-824 with concomitant lopinavir-ritonavir, efavirenz, or rifampin // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2014. – Vol. 58, № 9. – P. 5245-5252.

25. Dooley K.E., Rosenkranz S.L., Conradie F., Moran L., Hafner R., von Groote-Bidlingmaier F., Lama J.R., Shenje J., De Los Rios J., Comins K., Morganroth J., Diacon A.H., Cramer Y.S., Donahue K., Maartens G; AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5343 DELIBERATE Study Team. QT effects of bedaquiline, delamanid, or both in patients with rifampicin-resistant tuberculosis: a phase 2, open-label, randomized, controlled trial// *Lancet Infect Dis*. 2021 Jul; 21 (7):975-983. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30770-2. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33587897.

26. FDA approves new drug for treatment-resistant forms of tuberculosis that affects the lungs | FDA [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-resistant-forms-tuberculosis-affects-lungs> (accessed: 03.11.2020).

27. Franke M.F., Khan P., Hewison C., Khan U., Hueriga H., Seung K.J., Rich M., Zarli K., Samieva N., Oyewusi L., Nair P., Mudassar M., Melikyan N., Lenggogeni P., Lecca L., Kumsa A., Khan M., Islam S., Hussein K., Docteur W., Chumburidze N., Berikova E., Atshemyan H., Atwood S., Alam M., Ahmed S., Bastard M., Mitnick C.D. Culture Conversion in Patients Treated with Bedaquiline and/or Delamanid. A Prospective Multicountry Study//*Am J. Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1; 203(1):111-119. doi: 10.1164/rccm.202001-0135OC. PMID: 32706644.

28. Ginsberg A.M., Laurenzi M.W., Rouse D.J., Whitney K.D., Spigelman M.K. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PA-824 in healthy subjects (англ.) // *Antimicrob. Agents Chemother.* (англ.) рус.:journal. — 2009. — September (vol. 53, no. 9). — P. 3720 — 3725. — doi:10.1128/AAC.00106-09. — PMID 19528280.

29. Khan U., Hueriga H., Khan A.J., Mitnick C.D., Hewison K., Varaine F., Bastard M., Franke M.F., Atwood S., Khan P.Y., Seung K.J. The endTB observational study protocol: treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens// *BMC Infect Dis*. 2019 Aug 20; 19 (1):733. doi: 10.1186/s12879-019-4378-4.

30. Lenaerts A.J. et al. Preclinical Testing of the Nitroimidazopyran PA-824 for Activity against Mycobacterium tuberculosis in a Series of In Vitro and In Vivo Models // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — T. 49, № 6. — C. 2294 — 2301. — doi:10.1128/AAC.49.6.2294-2301.2005.

31. Lyons M. A. Modeling and simulation of Pretomanid pharmacodynamics in pulmonary tuberculosis patients // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 12. – P. 732-719.

32. Manjunatha U., Boshoff IM Helena, Barry C.E. The mechanism of action of PA-824 (неопр.) // *Commun Integr Biol.* — 2009. — May-Jun (т. 2, № 3). — C. 215 — 218.

33. Millard J., Pertinez H., Bonnett L. Linezolid pharmacokinetics in MDR-TB: a systematic review, meta-analysis and Monte Carlo simulation // *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018. Vol. 73, № 7. P. 1755 – 1762.

34. Nueremberger E., Rosenthal I., Tyagi S., Williams K. N., Almeida D., Peloquin C. A., Bishai W. R., Grosset J. H. Combination chemotherapy with the nitroimidazopyran PA-824 and

first-line drugs in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 8. – P. 2621-2625.

35. Nagarajan K., Shankar R.G., Rajappa S., Shenoy S.J., Costa-Pereira R. Nitroimidazoles. XXI. 2, 3 - Dihydro-6-nitroimidazo [2, 1-b] oxazoles with antitubercular activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 24. – P. 631-633.

36. Nyang'wa BTBerry CKazounis EMotta IParpieva Net al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin - resistant tuberculosis // *N Engl J. Med.* 2022 December 22; Volume 387; 2331 - 2343.; DOI: 10.1056/NEJMoa2117166.

37. Policy implementation package for new TB drug introduction. – WHO, Geneva, 2014.

38. PRETOMANID – инструкция к применению. <https://pillintrip.com/medicine/pretomanid>.

39. Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis - WHO, Geneva, May, 2022 <https://www.tbonline.info/posts/2022/5/2/key-changes-treatment-drug-resistant-tb/>.

40. Safety and efficacy of various doses and treatment durations of linezolid plus bedaquiline and pretomanid in participants with pulmonary TB, XDR-TB, Pre- XDR-TB or Non-responsive/Intolerant MDR-TB (ZeNix) – Full Text View – ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC_T03086486?term=ZeNix&draw=2&rank=1 (accessed: 03.11.2020).

41. Seung K.J., Khan P., Franke M.F., Ahmed S., Aiychiev S., Alan M., Putri F.A., Bastard M., Docteur W., Gottlieb G., Hevison K., Islam S., Khachatryan N., Kotrikadze T., Khan U., Kusmsa A., Lessa L., Tassew Y.M., Melikyan N., Nang Y.Y., Oyewusi L., Rich M., Wanjala S., Yedilbayev A., Huerga H., Mitnick C.D. Culture Conversion at 6 Months in Patients Receiving Delamanid - containing Regimens for the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis// *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 11;71(2):415-418. doi: 10.1093/cid/ciz1084.

42. Showalter H.D. Recent Progress in the Discovery and Development of 2 - Nitroimidazooxazines and 6 - Nitroimidazooxazoles to Treat Tuberculosis and Neglected Tropical Diseases // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25, № 18. – P. 4137.

43. Singh R., Manjunatha U., Boshoff H. I. PA - 824 kills nonreplicating Mycobacterium tuberculosis by intracellular NO release // *Science.* – 2008. – Vol. 322. – P. 1392 - 1395.

44. Silva D.R., Dalcolmo M., Tiberi S. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis // *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2018. Vol. 44, № 2. P. 153 – 160.

45. Stover C.K., Warren P., VanDevanter D.R., et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis (англ.) // *Nature: journal.* — 2000. — Vol. 405, no. 6789. — P. 962 — 966. — doi:10.1038/35016103. — PMID 10879539.

46. Sweeney S., Berry C., Kazounis E., Motta I., Vassall A. et al. Cost - effectiveness of short, oral treatment regimens for rifampicin resistant tuberculosis// *PLOS Glob Public Health.* 2022 December 7; Volume 2 (Issue 12); e0001337.; DOI:10.1371/journal.pgph.0001337.

47. Tasneen R., Tyagi S., Williams K., Grosset J., Nuermberger E. Enhanced bactericidal activity of rifampin and/or pyrazinamide when combined with PA-824 in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2008. – Vol. 52, № 10. – P. 3664-3668.

48. Tasneen R., Williams K., Amoabeng O., Minkowski A., Mdluli K. E., Upton A. M., Nuermberger E. L. Contribution of the nitroimidazoles PA-824 and TBA-354 to the activity of novel regimens in murine models of tuberculosis// *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2015. – Vol. 59. – P. 129-135.

49. TB Alliance. Pretomanid. Sponsor briefing document antimicrobial drugs advisory committee. 2019.

50. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis.- WHO, Geneva, 2013.

51. The use of delamanid the treatment of multidrug-resistant tuberculosis.-WHO, Geneva, 2014.

52. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance - WHO, Geneva, 2016.

53. Tiberi S., Munoz-Torrico M., Duarte R. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens // *Pulmonology.* 2018. Vol. 24, № 2. P. 86 – 98.

54. Thompson A. M., Bonnet M., Lee H. H., Franzblau S. G., Wan B., Wong G. S., Cooper C. B., Denny W. A. Antitubercular Nitroimidazoles Revisited: Synthesis and Activity of the Authentic 3-Nitro Isomer of Pretomanid. *ACS Med Chem Lett.* 2017. – Vol. 8, № 12. – P. 1275-1280.

55. Tyagi S., Nuermberger E., Yoshimatsu T., Williams K., Rosenthal I., Lounis N., Bishai W., Grosset J. Bactericidal activity of the nitroimidazopyran PA-824 in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2005. – Vol. 49, № 6. – P. 2289-2293.

56. Tweed G., Wills H., Crook A. M., Amukoye E., Balanag V., Ban A. Y.L., Bateson A. L.C., Betteridge M. C., Brumskine W., Caoili J., Chaisson R. E., Cevik M., Conradie F., Dawson R., del Parigi A., Diacon A., Everitt D. E., Fabiane S.M., Hunt R., Ismail A. I., Lalloo U., Lombard L., Louw C., Malahleha M., McHugh T. D., Mendel C. M., Mhimbira F., Moodliar R. N., Nduba V., Nunn A. J., Sabi I., Sebe M. A., Selepe R. A. P., Staples S., Swindells S., van Niekerk C. H., Variava E., Spigelman M., Gillespie S. H. A partially randomised trial of pretomanid, moxifloxacin and pyrazinamide for pulmonary TB C. D. // *INT J. TUBERC LUNG DIS* 25 (4): 305–314 Q 2021 The Union <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.20.0513>.

57. Wallis R.S., Maeurer M., Mwaba P. Tuberculosis – advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers // *The Lancet. Infectious Diseases.* 2016. Vol. 16, № 4.

58. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis: 2016 update -WHO, Geneva, 2016.

59. WHO treatment guidelines for multidrug - and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update. - WHO, Geneva, 2018.

60. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.

61. Xu J., Li S. Y., Almeida D. V., Tasneen R., Barnes-Boyle K., Converse P. J., Upton A. M., Mdluli K., Fotouhi N., Nuermberger E. L. Contribution of pretomanid to novel regimens containing Bedaquiline with either Linezolid or Moxifloxacin and Pyrazinamide in murine models of tuberculosis // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 5. – P. 19-21.

ДӘРІГЕ ТӨЗІМДІ ТУБЕРКУЛЕЗДІ ЕМДЕУГЕ АРНАЛҒАН ЖАҢА
ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ПРЕТОМАНИД (ШОЛУ)

* Г.А. Смаилова

«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МEBBM, Қазақстан, Алматы

Түйінді

Шолуда туберкулезге қарсы жаңа PA-824-претоманид препараты бойынша 61 әдебиет көзі пайдаланылды, ол дәріге төзімді *Mycobacterium tuberculosis* штамдарына қарсы микробқа қарсы белсенділікті көрсетеді. Зерттелген мәліметтерге сәйкес претоманидтің басқа химиотерапиялық препараттармен комбинациялары дәріге төзімді туберкулезбен ауыратын науқастарды емдеуде жоғары тиімді және перспективалы болып табылады.

Кілт сөздер: туберкулез, дәріге төзімді туберкулез, претоманид, туберкулезге қарсы препараттар, химиотерапия.

A NEW ANTI-TUBERCULOSIS DRUG PRETOMANID FOR THE TREATMENT
OF DRUG-RESISTANT TB (REVIEW)

* Gulnara Smailova

NEI «Kazakhstan-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

Summary

The review used 61 literature sources on the new anti-tuberculosis drug PA-824-pretomanid, which exhibits antimicrobial activity against strains of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. According to the studied data, combinations of pretomanid with other chemotherapy drugs are highly effective and promising in the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis.

Key words: tuberculosis, drug-resistant tuberculosis, pretomanid, anti-tuberculosis drugs, chemotherapy.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Смаилова Гульнара Аскарровна, доктор медицинских наук, профессор, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы. E-mail: gsmailova@yandex.kz; <https://orcid.org/0000-0001-5312-1111>.

Вклад авторов. Автор внесла равноценный вклад в разработке концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи. Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 20.02.2023.

Принята к публикации: 01.03.2023.

Conflict of interest. Author declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Smailova Gulnara, MD, Professor, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty. E-mail: gsmailova@yandex.kz; <https://orcid.org/0000-0001-5312-1111>.

Contribution of the authors. Author has made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. Declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 20.02.2023.

Accepted for publication: 01.03.2023.

ПРОБЛЕМНЫЕ СТОРОНЫ ВЛИЯНИЯ COVID-19 НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И НЕОНАТАЛЬНЫЙ ИСХОД (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.Т. Джайнакбаев, * Л.И. Нургалиева, Р.Ж. Сансызбаева, С.А. Нургалиева, З.М. Аумолдаева
НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

Аннотация

В данном литературном обзоре представлена информация о влиянии новой коронавирусной инфекции (COVID – 19) на возможные осложнения со стороны репродуктивной системы, о течении беременности, риске передачи вируса SARS-CoV-2 от матери к плоду, выборе метода родоразрешения, о важности вакцинации при прегравидарной подготовке. Особенно внимание обращено на осложнения при беременности: с коронавирусной инфекцией чаще происходят преждевременные роды, рождаются недоношенные дети с низкой массой тела, выше частота проведения кесарева сечения. Кроме того, во время беременности повышается предрасположенность к развитию гипертензии и гестационного сахарного диабета, которые в настоящее время являются признанными факторами риска развития тяжелого острого респираторного синдрома, вызываемого коронавирусами, в том числе и SARS-CoV-2. Однако до сих пор нет достаточных данных для оценки воздействия инфекции SARS-CoV-2 на здоровье беременных и новорожденных. Так же изложены основные аспекты международных профессиональных сообществ как Королевский колледж акушеров и гинекологов Великобритании, Объединенный комитет по вакцинации и иммунизации.

Ключевые слова: COVID – 19, коронавирусная инфекция, беременность, вакцинация, роды, плацента, новорожденный.

Введение. Всемирная организация здравоохранения официально 11 марта 2020 года объявила пандемию коронавирусной инфекции COVID – 19, вызванной острым респираторным синдромом коронавируса 2 – SARS-CoV-2. Вирус SARS-CoV-2, стремительно распространившийся по планете в 2020 году, до сих пор активно циркулирует в человеческой популяции, поддерживая эпидемический уровень числа заболевших и высокие показатели летальности [1; 2].

По эпидемиологическим данным к середине марта 2021 года во всем мире этой инфекцией заболели 119 млн. человек, выздоровели 94,7 млн. человек, у 2,6 млн. наступил летальный исход. В 2021 году в России из 4,37 млн. человек выздоровели 3,97 млн. человек, у 91,2 тыс. заболевание привело к летальному исходу [3]. В Казахстане по официальной статистике, на 13 октября 2021 года выявлено 990 461 лабораторно подтвержденных случаев заражения, выздоровели 854 976 человек. По информации Минздрава в 2021 году зарегистрировано 10 259 беременных, инфицированных COVID – 19 и болеющих пневмонией, что составило 5% из всего количества. Из них 29% женщин находились в крайне тяжелом состоянии (2971), 99,2% выздоровели (9852), 0,8% скончались [4]. На 10 февраля 2023 года численность населения Казахстана составляет 19 миллионов 205 тысяч человек из них всего заражений 1 406 543 (7,3%), выздоровевшие – 1383020, смертельные случаи – 13 695 [5]. Среди новорожденных детей летальных случаев от КВИ не зарегистрировано.

COVID – 19 представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения, учитывая его огромные масштабы и распространенность во всем мире. Очень важная информация о прямых и косвенных

данных ухудшения женской репродуктивной системы. Выяснено, что новый коронавирус имеет способность вторгаться в клетку – мишень, связываясь с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ 2), и модулирует экспрессию АПФ 2 в клетках – хозяевах. АПФ 2 широко экспрессируется в яичниках, матке, влагалище и плаценте [6]. Ангиотензин II, АПФ 2 и ангиотензин 1-7 регулируют развитие фолликулов и овуляцию, модулируют лютеиновый ангиогенез и дегенерацию, а также влияют на регулярные изменения в ткани эндометрия и развитие эмбриона. Из этого следует что, SARS-CoV-2 может нарушать репродуктивные функции женщины за счет регулирования АПФ 2, приводя к бесплодию, нарушению менструального цикла [6]. В настоящее время нет точных данных, какое влияние на репродуктивное здоровье женщин может оказать COVID-19. В связи с этим все женщины, особенно страдающие от COVID - 19 в тяжелой форме, должны быть отнесены к группе высокого риска развития осложнений и подвергнуты тщательному наблюдению в диспансере в течение одного года после лечения в больнице. Это необходимо для определения другой тактики: восстановления менструального цикла, лечения бесплодия, хирургического лечения гинекологической патологии, выбора методов контрацепции, заместительной гормональной терапии и другой специальной терапии по гинекологическим показаниям [7].

Но прежде всего больше внимания заслуживает анализ существующей литературы, в которой сообщается о негативном влиянии коронавирусной инфекции на беременность. Вместе с тем нет прямых оснований утверждать, что беременные женщины подвергаются по-

вышенному риску предрасположенности и осложнений от COVID - 19, чем население в целом. Так, из – за измененной иммунной реактивности беременные подвергаются риску всплеск любого инфекционного заболевания, особенно в случае хронической экстрагенитальной патологии или осложненного течения беременности [2]. Гестационные изменения в третьем триместре беременности как уменьшение остаточного объема легких, гиперкоагуляция и замедление бронхиального дренажа повышают чувствительность к респираторным патогенам, способствуют развитию и поражению дыхательных путей и быстрой дыхательной недостаточности, развитию тромбоэмболии [8].

Известно, что иммунологические изменения в организме беременной женщины проявляются повышением уровня циркулирующего прогестерона. Прогестерон – это стероидный гормон, обладающий иммуномодулирующими свойствами. Прогестерон также усиливает восстановление легких после повреждений, вызванных вирусом гриппа, что делает его высокий уровень во время беременности потенциально полезным для восстановления после вирусных легочных заболеваний. Поэтому имеет научный интерес проведение исследований для понимания роли связанных с беременностью изменений уровня прогестерона, эстрогенов, андрогенов и других гормонов, которые могут способствовать иммунорегуляции в ответ на инфекцию COVID – 19 [8]. Так если не было беременности, то воспаление, вызванное проникновением вируса, привлекает Т-клетки (преимущественно Th-1 CD4+), которые могут очистить инфицированные клетки и предотвратить дальнейшее распространение и репликацию вируса. Далее вирус блокируется нейтрализующими антителами, а макрофаги очищают нейтрализованные вирусы и апоптотические клетки путем фагоцитоза. Во время беременности происходит сдвиг популяции CD4+ Т-клеток (с преобладанием Th-2), что может привести к изменению клиренса инфицированных клеток при иммунном ответе на вирусные инфекции [8]. Во время беременности снижается количество циркулирующих естественных клеток-киллеров, что, в свою очередь, вероятно, снижает способность организма к очищению от вирусов. Также уменьшается количество дендритных клеток в плазме. Дендритные клетки — это гетерогенная популяция антигенпредставляющих клеток костномозгового происхождения. Эти клетки являются важными для продукции интерферона I типа, направленного против вирусов. Ранее показано, что дендритные клетки плазмы, полученные от беременных женщин, обладают ослабленным воспалительным ответом на вирус свиного гриппа H1N1. Считается, что это одна из причин, по которой женщины с беременностью пострадали во время пандемии H1N1 в 2009 г. [8].

Помимо изменений, происходящих в иммунной системе при беременности, есть еще и системные физиологические изменения в сосудистом русле, в частности увеличение объема материнской крови, увеличение частоты сердечных сокращений, ударного объема и, как следствие, увеличение сердечного выброса на 30—50%, снижение сосудистого сопротивления; в дыхательной

системе — снижение функциональной остаточной емкости и снижение экскурсии грудной клетки. Беременность — это состояние гиперкоагуляции с повышенным образованием тромбина и усилением внутрисосудистого воспаления. Все указанные факторы позволяют предположить наибольшую уязвимость беременных по отношению к инфекции COVID - 19, чем в общей популяции [8].

W. Guan и соавт. первыми описали когорту пациентов (41 человек) с лабораторно подтвержденной пневмонией, вызванной COVID - 19. Они описали эпидемиологические, клинические, лабораторные и радиологические характеристики, а также лечение и исходы у данных пациентов. По мнению авторов, беременные женщины также восприимчивы к инфекции и к развитию тяжелой пневмонии, как и население в целом, не установлено повышения риска инфицирования или более тяжелого течения инфекционного процесса у беременных [9]. Мало научных данных, доказывающих возможную вертикальную передачу инфекции COVID-19 от матери ребенку. Последующие исследования с более крупными выборками показали аналогичные результаты [9; 10].

J. Segars и соавт. проанализировали 79 публикаций в PubMed и Embase на тему влияния новых и предшествующих коронавирусных инфекций на репродукцию человека, в частности на мужские и женские гаметы, а также на беременность. Связывание коронавируса с клетками включает S1-домен S-белка с рецепторами, присутствующими в репродуктивных тканях, в том числе ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2), CD26, эзрин и циклофилины [11].

Поэтому физиологические изменения в иммунной, сердечно-сосудистой и дыхательной системах при беременности позволяют сделать предположение о том, что беременные женщины особенно уязвимы к воздействию патогенных инфекционных агентов и развитию тяжелой инфекции, что, в свою очередь, может привести к более высокой заболеваемости и смертности матери и плода. У беременных с пневмонией чаще происходят преждевременные роды, рождаются недоношенные дети с низкой массой тела, выше частота проведения кесарева сечения. Кроме того, во время беременности повышается предрасположенность к развитию гипертензии и гестационного сахарного диабета, которые в настоящее время являются признанными факторами риска развития тяжелого острого респираторного синдрома, вызываемого коронавирусами, в том числе и SARS-CoV-2. Однако до сих пор нет достаточных данных для оценки воздействия инфекции SARS-CoV-2 на здоровье беременных и новорожденных [11].

Согласно имеющимся данным зарубежных коллег, примерно у 85% женщин заболевание протекает в легкой форме, у 10% – в более тяжелой форме, и лишь у 5% заболевание приводит к критическим исходам. Кроме того, согласно докладу, коллективной миссии ВОЗ (2020), основанной на исследовании 147 беременных в КНР, среди которых было 64 подтвержденных случая инфицирования SARS-CoV-2 инфекцией, 82 подозреваемых на инфицирование SARS-CoV-2 и 1 бессимптомный носитель SARS-CoV-2, 8% имели тяжелое течение

инфекции, 1% – критическое, 92% – лёгкое и среднетяжелое [12].

В систематическом обзоре D. DiMascio и др. рассмотрели данные 6 из 41 исследования 19 случаев COVID – 19 у беременных женщин. Авторы подчеркивают, что самый распространенный результат беременности у этих женщин преждевременные роды. Дистресс плода был зафиксирован в 12 случаях, 38 из 41 женщины сделали кесарево сечение. Опубликована информация о двух случаях перинатальной смерти. У женщины, госпитализированной на 34-й неделе беременности, был зарегистрирован случай мертворождения с жалобами на лихорадку и боль в горле; ее состояние ухудшилось во время госпитализации, и пациент был подключен к экстракорпоральному мембранному аппарату [12; 13]. Исследователи указывают, что факторами риска тяжелой формы COVID – 19 во время беременности являются увеличение возраста матери, высокий индекс массы тела и артериального давления, а также уже существующие сопутствующие заболеваний, что может способствовать риску преждевременных родов у беременных с COVID – 19 [14].

Очень важно понимать риск передачи вируса SARS-CoV-2 от матери к плоду, чтобы предотвратить смертельное заражение будущего поколения SARS-CoV-2. В последнее время было опубликовано много сообщений, связанных с аномалиями плаценты у беременных, инфицированных SARS-CoV-2, такими как мальперфузия материнских сосудов плацентарного ложа, обширное отложение межвиткового фибрина и хориогемангиома [15; 16]. Первоначально считалось, что вертикальная передача SARS-CoV-2 невозможна, так как в некоторых предварительных исследованиях плацента была отрицательной на SARS-CoV-2 [17; 18]. Таким образом, появились исследования подтверждающие наличие SARS-CoV-2 в плаценте, что возможно подтверждает теорию вертикальной передачи SARS-CoV-2 [19; 20].

Penfield и соавторы сообщили об исследовании, в котором из 11 плацентарных или мембранных мазков, отправленных после родов, 3 мазка были положительными на SARS-CoV-2, все у женщин с умеренной или тяжелой болезнью COVID-19 во время родов [21]. Это было первое исследование, продемонстрировавшее наличие РНК SARS-CoV-2 в образцах плаценты или мембраны. Несмотря на отсутствие клинических признаков вертикальной передачи, не было, их результаты повышают вероятность внутриутробного вирусного воздействия [21].

Воздействие на репродуктивную систему женщины, пострадавшей от COVID – 19, может быть опосредовано токсическим действием применяемых лекарств, продолжительностью пребывания в реанимации и интенсивной терапии, декомпенсацией сопутствующих хронических заболеваний.

Имеются данные о том, что инфекция COVID – 19 сопровождается более низким уровнем материнской смертности, чем атипичная пневмония или ближневосточный респираторный синдром, но некоторые сообщения предполагают, что у инфицированных женщин с

бессимптомным течением заболевания могут развиваться респираторные симптомы после родов [7].

Инфекция COVID – 19 во время беременности чаще ассоциируется с преждевременными родами. Есть сообщения о послеродовой неонатальной передаче инфекции от матери ребенку [8]. Среди возможных рисков развития осложнений после перенесенной инфекции COVID – 19 в отечественной и зарубежной литературе отмечены самопроизвольные выкидыши в первом и втором триместрах беременности (частота их ниже, чем при сезонном гриппе), преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, развитие фетоплацентарной недостаточности, задержка развития плода в связи со снижением маточно - плацентарного кровотока при инфекции COVID – 19, обострение хронической соматической патологии, послеродовые кровотечения [8; 7].

По опубликованным данным в Кокрановской библиотеке на 12.01.21 года, которые были представлены на XV Международном конгрессе по репродуктивной медицине [25]. (19.01.21 - 21.01.21), во всем мире отмечены следующие перинатальные исходы: всего случаев 43 107 (среди них в третьем триместре - 8414 случаев), пневмония развилась в 3758 случаях, перевод в отделение реанимации - 1673 пациентки, материнская смертность - 733 случая, родоразрешения - 16 749 женщин (путем операции кесарева сечения - 6331). Рождено 16 394 ребенка. Пневмония новорожденных отмечена в 47 случаях, дистресс плода - в 102 случаях; госпитализация в отделение реанимации новорожденных - 1621 случая, мертворождение - 124 случая, неонатальная смертность - 97 случаев [22].

На XV Международном конгрессе по репродуктивной медицине были представлены общие данные за период пандемии по городу Москва. Всего в Москве за период новой коронавирусной инфекции заболели 2362 беременные, из них лечение на дому получали 203 (8,6%) женщины, госпитализированы 2159 (91,4%) беременных. Из госпитализированных легкое течение заболевания было установлено у 902 (38,2%) женщин, средней степени тяжести - у 1401 (59,3%) женщины, тяжелая степень была выявлена у 43 (1,8%) пациенток, крайне тяжелая - у 16 (0,7%) женщин. Из числа госпитализированных были выписаны домой беременными 1410 (65,3%) женщин, выписаны после родов 695 (32,2%) женщин, на стационарном лечении на 19.01.21 года находились 54 (2,5%) пациентки. Завершили беременность 744 женщины, из них до 22 недель - 46 (6,18%) беременных, после 22 недель - 698 (93,82%) женщин. Родоразрешение в сроке гестации до 37 недель произошло у 80 (11,5%) женщин: 22 - 27,6 недель - у 6 (7,5%) женщин, 28 - 33,6 недель - у 34 (42,5%) женщин, 34 - 36,6 недель - у 40 (50%) женщин; родоразрешились в сроке более 37 недель - 618 (88,5%) женщин. Естественные роды произошли в 389 (55,8%) случаях (преждевременных родов - 15, своевременных родов - 374), оперативные роды - в 297 (42,5%) случаях (преждевременных родов - 65, своевременных родов - 232), вакуум-экстракция - в 12 (1,7%) случаях. До пандемии доля операций кесарева сечения в стационарах города Москвы составляла

25%. Показаниями к оперативному родоразрешению со стороны матери были рубец на матке после кесарева сечения (26,2%), нарастание дыхательной недостаточности (11%), аномалии родовой деятельности (9%), предлежание плаценты и неправильное положение плода (7,8%), преэклампсия (4,86%); со стороны плода - дистресс плода (13,5%), преждевременное излитие околоплодных вод (5,2%). Всего родилось 707 детей (9 двоен): 621 (3 двойни) - доношенные, 86 - недоношенные. Перинатальная смертность составила 5,6%, что статистически значимо не отличается от общепопуляционной смертности [23].

По данным ученых из Эдинбурга на сегодняшний день сделаны следующие выводы в отношении беременности и COVID-19: риск тяжелого течения коронавирусного заболевания (COVID - 19) во время беременности может быть выше, чем у населения в целом. Факторы риска развития тяжелой формы COVID - 19 во время беременности схожи с таковыми у населения в целом. Вертикальная передача от матери плоду вероятна, но механизмы неизвестны. Тяжелое неонатальное заболевание встречается редко. Дородовое применение кортикостероидов при угрозе преждевременных родов, вероятно, будет безопасным для матери, а применение кортикостероидов при тяжелом материнском заболевании может быть полезным. Клиницисты должны проводить тромбопрофилактику у матерей с COVID - 19 для предотвращения возможных тромбоэмболических осложнений. Рекомендуется кормление грудью, но при этом должны быть использованы средства индивидуальной защиты. Бессимптомный COVID - 19 во время беременности, по-видимому, является распространенным явлением, но его клиническое значение не определено. Клиницисты должны помнить о более широких последствиях пандемии, в частности об ограниченном доступе к услугам в области репродуктивного здоровья, увеличении психического стресса и усилении социально-экономических лишений [24].

Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) выпустил свои обобщенные данные и рекомендации по влиянию инфекции COVID - 19 на беременность, плод, рекомендации по вакцинации беременных и кормящих, по уходу матерями с положительным анализом на COVID - 19 за новорожденными. Так, несмотря на то, что беременные женщины с COVID - 19 чаще нуждаются в пребывании в отделении интенсивной терапии, общий риск развития тяжелого течения заболевания и смерти у беременных женщин невелик. Беременные женщины сотягощенным соматическим статусом (с нарушением жирового обмена, гестационным сахарным диабетом и т.д.) имеют более высокий риск развития тяжелого течения COVID - 19, чем небеременные женщины с этими же заболеваниями [25].

Беременные женщины латиноамериканского происхождения и негроидной расы чаще заболевают и умирают от COVID - 19 из-за социального, медицинского и экономического неравенства. Влияние вируса на плод до сих пор остается объектом многочисленных дискуссий и исследований, есть данные о том, что у женщин с COVID - 19 выше риск преждевременных родов; прямое тератогенное влияние на развивающийся плод не до-

казано. В послеродовом периоде мать, имеющая положительный тест на COVID - 19, может контактировать со своим ребенком при соблюдении определенных мер профилактики (другие члены семьи, имеющие положительный тест на COVID - 19, должны быть в изоляции от новорожденного): это мытье рук мылом или спиртосодержащим дезинфицирующим средством (не менее 60% спирта) не менее 20 с до контакта с новорожденным; контакт с новорожденным в маске в течение всего времени изоляции и далее еще 2 недели. ACOG не рекомендует надевать маску на новорожденного и ребенка до 2 лет, так как это может увеличить риск синдрома внезапной смерти или привести к удушению ребенка. Вакцинация во время беременности и планирование беременности во время пандемии коронавирусом, по мнению экспертов ACOG, являются личным выбором каждой женщины или семейной пары. Эксперты ACOG настаивают на включении беременных и кормящих женщин в клинические испытания вакцин. Кормящим женщинам ACOG рекомендует проведение вакцинации против COVID - 19 без отлучения от грудного вскармливания. В качестве прегравидарной подготовки также рекомендуется проведение вакцинации. Медицинские эксперты продолжают утверждать, что вакцины против COVID - 19 не влияют на фертильность. В случае с коронавирусом выбран, ставший уже знаменитым, фрагмент шипа, расположенный на поверхности вируса, так называемый S-белок. Этот фрагмент методами генной инженерии вырезается из генома и используется в вакцине. Либо фрагмент вируса синтезируется искусственным путем. И в итоге антитела уже вырабатываются не к целому вирусу, а к его части.

Заключение. 13.01.21 года газета New York Post опубликовала статью о первых беременных, получивших вакцину в Европе. Все они медицинские работники, которые относятся к группе высокого риска контаминации: Элизабет Эспиналь, нейрохирург, сотрудник Northwell Health, которая находится на 20-й неделе беременности, Жаклин Парчем, акушер-гинеколог, преподаватель UT Health Science Center, беременная третьим ребенком, Элайна Престон, ассистент врача, находящаяся на 11-й неделе беременности. Важно, что ACOG и Общество медицины матери и плода рекомендуют пациенткам проконсультироваться со своим лечащим врачом о рисках и преимуществах вакцины. Объединенный комитет по вакцинации и иммунизации (JCVI) опубликовал обновленные рекомендации по COVID - 19 и подтвердил, что имеющиеся данные не указывают на какие-либо опасения по поводу безопасности или вреда для беременных и кормящих женщин, на данный момент недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать рутинное использование вакцин против COVID-19 во время беременности и кормления грудью. В настоящее время JCVI использует подход, основанный на оценке степени риска, и заявляет, что беременным и кормящим женщинам, работающим в медицинской сфере или имеющим заболевание высокого риска, следует рассмотреть возможность вакцинации против COVID-19 во время беременности или грудного вскармливания для предотвращения тяжелых осложнений инфекции COVID-19. Преимущества и риски вак-

цинации против COVID-19 во время беременности или грудного вскармливания следует обсуждать в индивидуальном порядке. Решение о том, проводить ли вакцинацию во время беременности или грудного вскармливания, является индивидуальным выбором каждой пациентки.

На сегодняшний день продолжают научные работы по доказательству негативного влияния инфекции COVID-19 на беременность, особенно при тяжелом течении инфекции, где не исключается возможные осложнения, а также влияние инфекции SARS-CoV-2 на имплантацию, рост и развитие плода, роды и здоровье новорожденных.

Список литературы:

1. Giattino C., Ritchie H., Roser E., et al. Excess mortality during the Coronavirus pandemic (COVID-19). Statistics and Research. Available at: <https://ourworldindata.org/excess-mortality-covid>. Accessed: 15. 03. 2021.

2. COVID – 19 Coronavirus pandemic. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed: 15. 03. 2021.

3. Liu H., Wang L.L., Zhao S.J., et al. Why are pregnant women susceptible to COVID – 19? An immunological view point. J. Reprod Immunol. 2020; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244166/>.

4. Адамян Л.В., Байбарина Е.Н., Филиппов О.С., Вечорко В.И., Азнаурова Я.Б., Конышева О.В. Восстановление репродуктивного здоровья женщин после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Некоторые аспекты. Проблемы репродукции. 2020. 26 (4): 613. <https://doi.org/10.17116/repro2020260416>. [Adamjan L.V., Bajbarina E.N., Filippov O.S., Vechorko V.I., Aznaurova Ja.B., Konysheva O.V. Vosstanovleniere produktivnogo zdorov'ja zhenshhin posle perenesennoj novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Nekotorye aspekty. Problemy reprodukcii. 2020. 26(4):613. <https://doi.org/10.17116/repro2020260416>].

5. <https://ru.sputnik.kz/20210807/Materinskaya-smertnost-vozrosla-v-Kazakhstane-na-fone-pandemii--Minzdrav-17802111.html>.

6. Potential influence of COVID - 19/ACE2 on the female reproductive system Yan Jing, Li Run Qian, Wang Hao Ran, Chen Hao Ran, Liu Ya Bin, Gao Yang, Chen Fei Molecular Human Reproduction, Volume 26, Issue 6, June 2020, Pages 367 – 373, <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>.

7. Wastnedge E.A., Reynolds R.M., van Boeckel S.R., Stock S.J., Denison F.C., Maybin J.A., Critchley HOD. Pregnancy and COVID - 19. Physiological Reviews. 2021. 101 (1): 303-318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>.

8. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. The New England Journal of Medicine. 2020; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.

9. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., Ng W.F., Ng T.K., Shek C.C., Ng P.C., Lam P.W., Ho L.C., To W.W.,

Lai S.T., Yan W.W., Tan P.Y. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004; <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>.

10. Segars J., Katler Q., McQueen D.B., Kotlyar A., Glenn T., Knight Z., Feinberg E.C., Taylor H.S., Toner J.P., Kawwass J.F. American Society for Reproductive Medicine Coronavirus/COVID - 19 Task Force. Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID - 19), and human reproduction: what is known? Fertility and Sterility. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.025>.

11. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Nappi L., Scambia G., Berghella V., D' Antonio F. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID - 19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. [Published online ahead of print, 2020 Mar 25]. American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM. 2020; 100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>.

13. Health care workers Optimizing Personal Protective Equipment (PPE) Supplies. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/hcp/testingoverview.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus2F2019ncov%2Fhcp%2Fclinicalcriteria.html. [Health care workers Optimizing Personal Protective Equipment (PPE) Supplies. [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/hcp/testingoverview.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus2F2019ncov%2Fhcp%2Fclinicalcriteria.html].

14. Ferraiolo A., Barra F., Kratochwila C., Paudice M., Vellone V.G., Godano E., Varesano S., Noberasco G., Ferrero S., Arioni C. Report of positive placental swabs for SARS-CoV-2 in an asymptomatic pregnant woman with COVID – 19. Medicina. 2020; 56:306.

15. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Goldstein J.A. (2020) Placental pathology in COVID-19. Am J.Clin.Pathol. 10.1101/2020.05.08.20093229.

16. Li R., Yin T., Fang F., Li Q., Chen J., Wang Y., Hao Y., Wu G., Duan P., Wang Y., Cheng D., Zhou Q., Zafar M.I., Xiong C., Li H., Yang J., Qiao J. Potential risks of SARS-Cov-2 infection on reproductive health. Reprod Bio Med Online. 2020; 41:89 – 95.

17. Mulvey J.J., Magro C.M., Ma L.X., Nuovo G.J., Baergen R.N. Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. Ann Diagn Pathol. 2020; 151530: 146.

18. Kulkarni R., Rajput U., Dawre R., Valvi C., Nagpal R et al (2020) Early onset symptomatic neonatal COVID-19 infection with high probability of vertical transmission. Infection:1–5. 10.1007/s15010020014936.

19. Vivanti A.J. VFC, Prevot S., Zupan V., Suffee C., Cao J.D., Benachi A., Luca D.D. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nat Commun.2020; 11:3572. doi: 10.1038/s41467020174366.

20. Penfield C.A., Brubaker S.G., Limaye M.A., Lighter J., Ratner A.J., Thomas K.M., et al. Detection of SARS-COV-2 in placental and fetal membrane samples. Am J. Obstet Gynecol MFM. 2020; 2(3):100133.

21. Оленев А.С., Сонголова Е.Н. Организация оказания медицинской помощи в Москве в условиях

COVID-19. Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 19 - 21 января 2021 года. М. 2021. [Olenev A.S., Songolova E.N. Organizacija okazaniya medicinskoj pomoshhi v Moskve v usloviyah COVID-19. Materialy XV Mezhdunarodnogo kongressa po reproduktivnoj medicine. Moskva, 19 - 21 janvarja 2021 goda. M. 2021].

22. Вечорко В.И. Диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Организация работы в условиях многопрофильного стационара. Руководство для врачей. М.: Практика; 2020. [Vechorko V.I. Diagnosis and treatment of a new coronavirus infection. Organization of work in a multidisciplinary hospital. Guide for doctors. M.: Practice; 2020].

23. Javier A. Jaimes, Jean K. Millet, Gary R. Whittaker. SARS-CoV-2 spike protein and the role of the novel S1/S2 site. iScience. June 26, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101212>.

24. Washington D.C. ACOG Statement on COVID-19 and Pregnancy. Clinical. - Jun 24, 2020. <https://www.acog.org/news/news-releases/2020/06/acog-statement-on-covid-19-and-pregnancy>.

25. Vaccinating Pregnant and Lactating Patients against COVID-19. Practice Advisory. ACOG. December 2020. Accessed February 22, 2021. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care#:~:text=ACOG%20strongly%20recommends%20that%20lactating,otherwise%20meet%20criteria%20for%20vaccination>.

COVID - 19 ЖҮКТІЛІКТІҢ БАРЫСЫНА ЖӘНЕ НЕОНАТАЛЬДЫ НӘТИЖЕГЕ ӘСЕР ЕТУІНІҢ ПРОБЛЕМАЛЫҚ ЖАҚТАРЫ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

Н.Т. Джайнакбаев, * Л.И. Нурғалиева, Р.Ж. Сансызбаева, С.А. Нурғалиева, З.М. Аумолдаева
«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы

Түйінді

Бұл әдеби шолуда жаңа коронавирустық инфекцияның (COVID-19) репродуктивті жүйенің ықтимал асқынуларына әсері, жүктіліктің барысы, SARSCoV-2 вирусының анадан ұрыққа берілу қаупі, босану әдісін таңдау, прегравидарлы дайындықтағы вакцинацияның маңыздылығы туралы ақпарат берілген. Әсіресе көңіл бөлінді жүктілік кезіндегі асқынуларға: короновирус инфекциясымен ауыратын жүкті әйелдерде мерзімінен бұрын босану жиі кездеседі, дене салмағы аз шала туылған нәрестелер туылады, кесарь тілігі жиілігі жоғары. Сонымен қатар, жүктілік кезінде SARS-CoV-2 қоса алғанда, коронавирустар тудыратын ауыр жедел респираторлық синдромның дамуының қауіп факторлары болып табылатын гипертония мен гестациялық қант диабетінің дамуына бейімділік жоғарылайды. Дегенмен, SARS-CoV-2 инфекциясының жүкті әйелдер мен жаңа туған нәрестелердің денсаулығына әсерін бағалау үшін әлі де деректер жеткіліксіз. Сонымен қатар Ұлыбританияның Корольдік акушер-гинекологтар колледжі, вакцинация және иммундау жөніндегі Бірлескен комитет ретінде халықаралық кәсіби қауымдастықтардың негізгі аспектілері көрсетілген.

Кілт сөздер: COVID - 19, коронавирустық инфекция, жүктілік, вакцинация, босану, плацента, жаңа туған нәресте.

PROBLEMATIC ASPECTS OF THE INFLUENCE OF COVID-19 ON THE COURSE OF PREGNANCY AND NEONATAL OUTCOME (LITERATURE REVIEW)

Nurlan Jainakbayev, * Lida Nurgalieva, Rakhima Sansyzbaeva, Saule Nurgalieva, ZaurAumoldaeva
NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

Summary

This literature review provides information on the impact of the new coronavirus infection (COVID-19) on possible complications from the reproductive system, on the course of pregnancy, the risk of transmission of the SARSCoV-2 virus from mother to fetus, the choice of delivery method, and the importance of vaccination during pre – gravid preparation. Particular attention is paid to complications during pregnancy: with coronavirus infection, premature births are more common, premature babies are born with low body weight, and the frequency of caesarean section is higher. In addition, during pregnancy, there is an increased susceptibility to developing hypertension and gestational diabetes mellitus, which are now recognized risk factors for the development of severe acute respiratory syndrome caused by coronaviruses, including SARS-CoV-2. However, there are still insufficient data to assess the impact of SARS-CoV-2 infection on the health of pregnant women and newborns. The main aspects of international professional communities such as the Royal College of Obstetricians and Gynecologists of Great Britain, the Joint Committee on Vaccination and Immunization.

Key words: COVID-19, coronavirus infection, pregnancy, vaccination, childbirth, placenta, newborn.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Нурғалиева Лиди Иманкуловна, кандидат медицинских наук, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы. E-mail: Lida.nur@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4397-2419>.

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.

Статья поступила: 15.02.2023.

Принята к публикации: 02.03.2023.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Nurgalieva Lida, Candidate of Medical Sciences, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty. E-mail: Lida.nur@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4397-2419>.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 15.02.2023.

Accepted for publication: 02.03.2023.

УДК: 579.2
МРНТИ: 34.27.01.

DOI: 10.24412/2790-1289-2023-1-79-82

ПРИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВОЗБУДИТЕЛИ ПРИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

* Г. Серибеккызы, В. Галимуллин

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

Аннотация

Прионные заболевания – заболевания, связанные с патологическими белками и в основе, которой лежит белок с аномальной третичной структурой. Прионы являются особым классом инфекционных патогенов, не имеющих при этом нуклеиновых кислот в своем составе. Они встречались у широкого спектра видов млекопитающих, включая человека. Прионные заболевания человека могут возникать спорадически, быть наследственными или приобретенными. Спорадические прионные заболевания человека включают болезнь Крейтцфельда-Якоба (CJD), бессонницу со смертельным исходом и прионопатию, чувствительную к различным протеазам. Приобретенные прионные заболевания человека составляют лишь 5% случаев прионной болезни человека. Они включают куру, ятрогенный CJD и новую разновидность CJD, которая была передана людям от пораженного крупного рогатого скота при употреблении мяса, особенно головного мозга. В этом обзоре представлена информация об истории открытия, структурное строение и механизм размножения приона, видах прионных заболеваний.

Ключевые слова: прион, прионные заболевания, инфекция, белок.

Введение. Прионные заболевания – одни из самых редких, но в тоже время опасных инфекционных заболеваний, которые были открыты сравнительно недавно если сравнивать их с другими заболеваниями, такими как вирусы, которые открыл в 1892 году Д. И. Ивановский, или бактерии, которые были открыты в 1676 году Антони ван Левенгуком [1]. Прионы, как отдельные опасные инфекционные патогены были открыты лишь в 1982 году Стенли Прузинером, после чего он соответственно получил Нобелевскую премию по физиоло-

гии или медицине. Однако, гипотезы о существовании еще одного патогена, не связанного с уже открытыми, была еще в 1700-х годах, когда у овец была обнаружена губчатая энцефалопатия, которая получила название скрепи, или же аналогичное название – почесуха овец. Симптоматика данного инфекционного заболевания характеризовалась тем, что животные страдали от зуда, вследствие чего животные начинали непрерывно чесаться о деревья, камни и другие предметы. Кроме того, при более поздних стадиях, овцы, или реже, козы, чув-

ствовавали боль при сгибании и разгибании суставов ног и при финальных стадиях развития болезни страдали от сильнейших припадков [2]. Позже энцефалопатия была обнаружена у лабораторных мышей, в 1967 году, Чандлером. Кроме того, в скором времени прионные заболевания стали находить и у человека. Первым открытием прионного заболевания считается инфекция, открытая в 1920-х годах Гансом Герхардом Крейтцфельдом и Альфонсом Марией Якобом. Они смогли открыть болезнь, которая оставляла полости в нервной ткани, в итоге, заболевание получило имена его открывателей. Следующим этапом открытия прионных заболеваний стало открытие 1957 года в стране Папуа-Новая Гвинея, где у высокогорья жило племя форэ, которое страдало неизвестным неврологическим синдромом, при этом у пациента наблюдалась непрерывная сократимость мышц и атаксия, к тому же в последующих стадиях заболевания добавлялась деменция, и после этого болезнь заканчивалась летальным исходом. Причиной распространения данного заболевания стал каннибализм, когда потомки, съедали головной мозг своего предка, в результате чего, прион попадал в организм человека через пищу [3].

Первые, кто выдвинул белковую теорию происхождения инфекционного заболевания, стали радиобиолог ТикваАльпер и биофизик Джон Стенли Гриффит. Их утверждения были обоснованы тем, что данный тип инфекции не погибает от ионизирующего излучения, а значит имеет очень маленькие размеры, значительно меньше, чем вирус, и тем более меньше чем бактерия. В конце концов в 1982 году Прузинер из Калифорнийского университета, наконец смог выделить белковую структуру приона, вместе с его группой. Таким образом, именно Прузинер сформировал теорию о том, то такое прион, и первым доказал его белковое строение [4].

Строение всех прионов приблизительно одинаково, так как все прионы строятся из белка под названием PrP. Сначала может показаться, что данный белок безобиден, и не сможет навредить человеку, или другому животному, так как присутствует во многих тканях в качестве мембранного белка. Это абсолютно верно, но мы говорим об аномальном белке, который носит название PrP^{Sc}. Особенность данной изоформы белка заключается в том, что она способна перенастраивать белок PrP, так, чтобы он действовал не по мембранной функции, а по инфекционной. Кроме того, пространственная структура данного белка до сих пор неизвестна. Такие ненормальные изоформы объединяются в высокоструктурированные амилоидные волокна, которые затем формируют бляшки. Конец каждого волокна представляет собой затравку, для присоединения других белковых молекул, в результате чего фибрилла только набирает массу и увеличивается в размерах [5].

На данный момент не известен точный механизм размножения прионов, однако существует две гипотезы, которые довольно близки к объяснению данного процесса. Первая гипотеза, которая может объяснить размножение прионов без участия других молекул, а также, без нуклеиновых кислот, была гетеродимерная модель. Согласно этой модели, одна прионная форма PrP, то есть инфекционная, присоединяется к здоровой форме PrP и образует из здорового белка его прионную форму [6]. Однако модель репликации прионов должна объяснять не только механизм размножения самих прионов, но и то, почему спонтанное появление прионов бывает настолько редко. Фибриллярная модель подразумевает наличие прионного белка только в форме фибрилл, где при этом концы данных фибрилл превращают здоровую PrP в инфекционную. Скорость роста числа инфекционных частиц прионов пропорциональна величине квадратного корня из концентрации PrP^{Sc} [7].

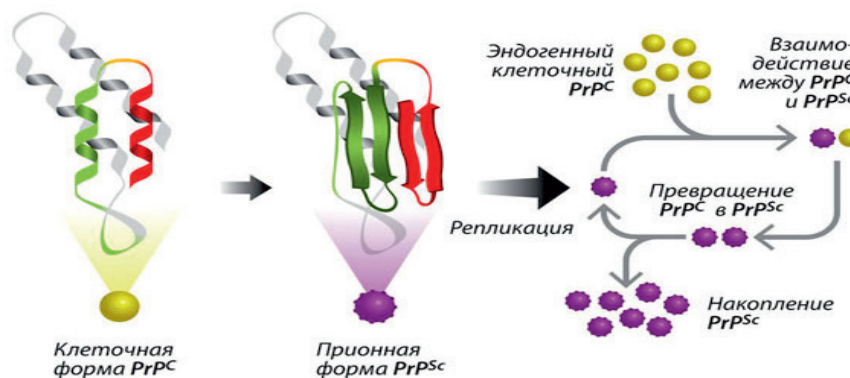


Рисунок 1. Механизм размножения прионов.

Прионные болезни человека.

Болезнь Крейтцфельда-Якоба (CJD). CJD, впервые описанный в 1920 году, может быть приобретенным, наследственным или спорадическим. В большинстве случаев CJD является спорадическим.

Вариант болезни Крейтцфельда-Якоба (vCJD). Этот тип CJD можно получить, употребляя в пищу зараженное мясо коровы.

Фатальная семейная бессонница (FFI). FFI влияет на таламус, который является частью вашего мозга, которая контролирует циклы сна и бодрствования. Одним из основных симптомов этого состояния является ухудше-

ние бессонницы. Мутация наследуется доминантно, что означает, что вероятность того, что пострадавший передаст ее своим детям, составляет 50%.

Синдром герстмана-Строслера-Шейнкера (GSS). GSS также наследуется. Как и FFI, он передается доминантно. Он влияет на мозжечок, который является частью мозга, которая контролирует баланс, координацию и равновесие.

Kuru. Куру был идентифицирован в группе людей из Новой Гвинеи. Болезнь передавалась посредством ритуального каннибализма, при котором потреблялись останки умерших родственников [8].

Таблица 1. Прионные болезни человека.

Болезнь	Хозяин	Механизм патогенеза
Kuru	Люди	Заражение через ритуальный каннибализм.
CJD	Люди	Инфекция от зараженного прионами гормона роста, трансплантатов твердой мозговой оболочки и т.д.
vCJD	Люди	Инфекция от прионов крупного рогатого скота.
FFI	Люди	Мутация зародышевой линии в гене PrP (D178N, M129).
GSS	Люди	Мутации зародышевой линии в гене PrP.

Факторы риска этих заболеваний включают:

Генетика. Если у кого-то в вашей семье есть наследственное прионное заболевание, вы также подвержены более высокому риску мутации.

Возраст. Спорадические прионные заболевания обычно развиваются у пожилых людей.

Продукты животного происхождения. Употребление продуктов животного происхождения, загрязненных прионами, может заразить вас прионной болезнью.

Медицинские процедуры. Прионные заболевания могут передаваться через зараженное медицинское оборудование и нервную ткань. Случаи, когда это происходит, включают пересадку зараженной рогаговы или передачу через трансплантаты твердой мозговой оболочки [9-11].

Лечение. В настоящее время лекарства от прионной болезни нет. Но лечение направлено на поддержку.

Примеры такого ухода включают:

Лекарства. Некоторые лекарства могут быть назначены для лечения симптомов. Примеры включают:

- уменьшение психологических симптомов с помощью антидепрессантов или седативных средств;
- облегчение боли с помощью опиатов;
- облегчение мышечных спазмов с помощью таких препаратов, как вальпроат натрия и клоназепам.

Помощь. По мере прогрессирования болезни многим людям нужна помощь в уходе за собой и выполнении повседневных дел.

Увлажнение и обеспечение питательными веществами. На поздних стадиях заболевания могут потребоваться внутривенные жидкости или зонд для кормления.

Ученые продолжают работать над поиском эффективного лечения прионных заболеваний.

Некоторые потенциальные методы лечения, которые будут изучены, включают использование антител против прионов «антиприонов», которые ингибируют аномальную репликацию PrP [12].

Заключение. В заключении хочется сказать, что на данный момент данное инфекционное заболевание является самым загадочным на фоне других болезней. В первую очередь, это обуславливается тем, что прион имеет маленькие размеры, кроме того, его структура еще до конца не изучена, а самым проблемным пунктом является тот факт, что данное заболевание до сих пор не излечимо. Однако, надеемся, что в будущем ученые найдут способ лечения данной болезни, также как когда-то нашли лечение от бактериальных и вирусных инфекций.

Список литературы:

1. Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных. - М.: Медицина, 1999. - 192 с. [Zuev V.A., Zavalishin I.A., Rojhel' V.M. Prionnye bolezni cheloveka i zhiivotnyh. - M.: Medicina, 1999. - 192 s.]
2. Покровский В.И., Киселёв О.И., Черкасский Б.Л. Прионы и прионные болезни. - М.: Изд-во РАМН, 2004. - 384 с. [Pokrovskij V.I., Kisel'ov O.I., Cherkasskij B.L. Priony i prionnye bolezni. - M.: Izd-vo RAMN, 2004. - 384 s.]
3. Imran M., Mahmud S. Review of prion diseases of animals. Virol J. 2011, 8: 493. 10.1186/1743-422X-8-493.
4. Sigurdsson C.J., Miller M.V. Other prion diseases of animals. Brit Med Bull 2003, 66: 199-212. 10.1093/bmb/66.1.199.
5. Smirnovas V., Barongs, Offerdahl D.K., Raymond G.J., Kochi B., Surevich V.K. The structural organization of mammalian prions obtained from the brain was investigated by the method of hydrogen-deuterium exchange. Natural Structure of MolBiol 2011, 18:504-506. 10.1038/nsmb.2035.
6. Linden R., Martins V.R., Prado M.M., Komarova M., Izquierdo I., Brentani R.R. Physiology of prion protein. Physiol Rev. 2008, 88: 673-728. 10.1152/physrev.00007.2007.
7. Collinge J., Clark A.R. A general model of prion strains and their pathogenicity. Nauka 2007, 318:930-936. 10.1126/nauka.1138718.
8. Макаров В.В., Прионы и прионные болезни / В.В. Макаров // Российский ветеринарный журнал. - 2018. - №1. - С. 29-34. [Makarov V.V., Priony i prionnye bolezni / V.V. Makarov // Rossijskij veterinarnyj zhurnal. - 2018. - №1. - S. 29-34.]
9. Стойда Н.И., Завалишин И.А. Прионные болезни. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012; 112(92):5963. [Stojda N.I., Zavalishin I.A. Prionnye bolezni. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski. 2012; 112(92):5963.]
10. Collinge J. A new variant of prion disease / Collinge J, Rossor M. // Lancet. 1996 Apr 6; 347(9006): 916-7.
11. Bradley R. Prion Diseases / Bradley R.; eds. J. Collinge, M.S. Palmer. Oxford, 1997. P. 89 – 129.
12. Prusiner S.B. Prion diseases and the BSE crisis / Prusiner S.B. // Science. 1997. V.278. P.245-251.

ПРИОН АУРУЛАРЫ. ПРИОН АУРУЛАРЫНЫҢ ҚОЗДЫРҒЫШТАРЫ

* Г.Серибеккызы, В. Галимуллин

«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МББМ, Қазақстан, Алматы

Түйінді

Прион аурулары – патологиялық ақуыздармен байланысты және аномальды үшінші реттік құрылымы бар ақуызға негізделген аурулар. Приондар құрамында нуклеин қышқылдары жоқ жұқпалы қоздырғыштардың ерекше класы болып табылады. Олар сүтқоректілердің көптеген түрлерінде, соның ішінде адамдарда кездеседі. Адамның прион аурулары тұқым қуалауы немесе жүре пайда болуы мүмкін. Адамның спорадикалық прион ауруларына Крейтцфельдт-Якоб ауруы (CJD), өлімге әкелетін ұйқысыздық және әртүрлі протеазаларға сезімтал прионопатия жатады. Адамның жүре пайда болған прион аурулары жалпы ауру жағдайларының тек 5% құрайды. Оларға куру, ятрогенді CJD және ет өнімдерін, әсіресе миды тұтыну арқылы ірі қара малдан адамдарға берілетін CJD жаңа түрі кіреді. Бұл шолуда ашылу тарихы, прионның структуралық құрылымы мен көбею механизмі, прион ауруларының түрлері туралы ақпарат берілген.

Кілт сөздер: прион, прион аурулары, инфекция, ақуыз.

PRION DISEASES. PATHOGENS OF PRION DISEASES

* Gulzinat Seribekkyzy, Vladislav Galimullin

NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

Summary

Prion diseases are diseases associated with pathological proteins and based on a protein with an abnormal tertiary structure. Prions are a special class of infectious pathogens that do not have nucleic acids in their composition. They have been found in a wide range of mammalian species, including humans. Human prion diseases can occur sporadically, be hereditary or acquired. Sporadic human prion diseases include Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), fatal insomnia, and prionopathy sensitive to various proteases. Acquired human prion diseases account for only 5% of human prion disease cases. These include chicken, iatrogenic CJD, and a new variety of CJD that has been transmitted to humans from affected cattle by eating meat, especially the brain. This review provides information about the history of discovery, the structural structure and mechanism of reproduction of the prion, types of prion diseases.

Key words: prion, prion diseases, infection, protein.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Серибеккызы Гульзинат, НУО «Казакхстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы. E-mail: gulzinat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8430-1318>.

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.

Статья поступила: 25.02.2023.

Принята к публикации: 17.03.2023.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Seribekkyzy Gulzinat, NEI «Kazakh-Russian Medical University» Kazakhstan, Almaty. E-mail: gulzinat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8430-1318>.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 25.02.2023.

Accepted for publication: 17.03.2023.

COVID-19 САЛДАРЫНАН ТУЫНДАҒАН ЖҮРЕК-ҚАНТАМЫР ЖҮЙЕСІНІҢ ПАТОЛОГИЯЛЫҚ АСҚЫНУЛАРЫ

*А.Е. Аманова, Н.Н. Правин

«Қазақстан – Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы

Түйінді

Бұл мақалада Covid - 19 бүкіл әлемдік пандемия салдарынан дамыған және пайда болған жүрек-қантамыр жүйесінің жалпы ақаулары, сонымен қатар, олардың пайда болу себептері мен алдын алу және емдеу шаралары жайында қарастырылады. Covid-19 дан туындаған миокардит этиологиясы, клиникалық көрінісі, диагностикасы мен емдеу әдістері. Covid-19 кезіндегі тахикардия көріністері мен белгілері, сонымен қатар тромбоз пайда болу себептері мен оларды алдын алу жайында талданылатын болады.

Кілт сөздер: *коронавирус, гипоксия, атеросклероз, инфекция, миокардит, артериялық гипертензия, тахикардия, аритмия, тромбоз.*

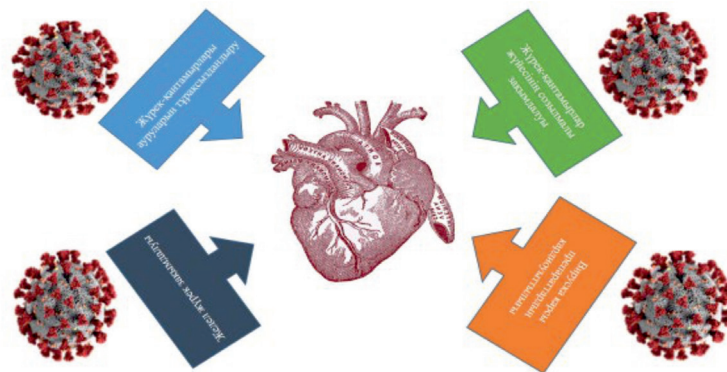
Кіріспе. Бастапқы кезде көптеген ғалымдар COVID - 19 тек өкпе тініне әсер етеді деп болжады, ал жүрек жұмысымен байланысты көптеген асқынулар тек гипоксияның (оттегі ашығуы) және айқын қабыну процесінің салдары болып табылады деген тұжырымда еді. Алайда, SARS-CoV-2-нің ағзаға әсер ету механизмдері зерттелгендіктен, вирустың жасушаларға еніп, ACE2 ақуызына қосылатыны дәлелденді.

Бұл ақуыз эндотелийде (қан тамырларын түзетін жасушалар), сондай-ақ өкпеде, жүректе және басқа органдарда кездеседі.

Вирус бұл жасушаларға еніп, оларды ішінара бұзады және жүрек тініне зақым келтіреді, жүрекке қан беруді азайтады, бұл қабыну қаупін арттырады.

Егде жастағы науқастарда жүрек және қан тамырлары науқастың жасына байланысты өзгеретінін жиі байқай аламыз, оларда холестеринді бляшкалармен зақымдалған кезде, тамыр қабырғасының бұзылуы байқалады. Бірақ, ковидтің сөзсіз кез келген жүрек-қан

тамырлары патологиясының дамуына алып келетініне күмән жоқ: артериялық гипертензия, атеросклероз, жүректің ишемиялық ауруы. Барлығы біртіндеп пайда болады. Ковидтің көптеген ерекшеліктері бар: ол жүйке жүйесіне, асқазан-ішек жолдарына, микротамырларға, соның ішінде көзге, жалпы иммунитеттің күйіне және психикалық күйге әсер етеді. Әсіресе жүректің патологиясы бар науқастар үшін коронавирустың салдары өте ауыр болып келеді. Оның ең ауыр зардаптарының бірі – миокардит - инфарктқа ұқсайтын жүректің қабынуы, жүрек жеткіліксіздігі, жүрек ырғағының бұзылуы және басқа да жүрек-қан тамырлары патологиялары дамуы мүмкін. Сонымен қатар, асқынулар симптомсыз ауырған адамдарда да пайда болады. Бұрын соңды жүрек ауруларына шағымданбағандар арасында да кездесуі мүмкін. Адам ауруды жеңіл көтереді, айыққан соң бәрін ұмытып кетеді, бірақ бірнеше уақыттардан кейін ол кенеттен кеудегі ауырсыну түрінде, аритмия түрінде симптомдардың күшеюін сезінеді.



Сурет 1. Covid-19, жүрек қан-тамырлар асқынуы / респираторлық вирустық инфекцияның салдары [1].

Сонымен, жүрекке коронавирустан кейінгі ең қауіпті асқынулардың бірі ол – миокардит. Жүректің бұлшықет тініне әсер ететін қабыну процесі ұзақ уақыт бойы көрінбеуі мүмкін, бірақ нәтижесінде ол күрделі мәселелердің себебі болады.

Клиникалық көріністердің ауырлығы жүрек бұлшықетінің зақымдану дәрежесіне байланысты.

Жүрек бұлшықетінің қабынуының себебі температураның жоғарылауы, дененің улануы болуы мүмкін.

Кесме 1. Коронавирустық инфекцияның фонында өмірге қауіп төндіретін жүрек патологиялары нашарлауы немесе бірінші рет пайда болуы мүмкін [2].

Ауру түрі	Клиникалық көрінісі	Даму механизмі
Аритмия	Жылдам немесе баяу жүрек соғысы, біркелкі емес пульс	Синус ырғағы мен жүрек соғу жиілігінің бұзылуы (ЖСЖ)
Типтік емес инфаркт	Кеудедегі жедел ауырсыну, тері жамылғысының бозаруы, естен тану	Сакталған коронарлық тамырлармен қоректенудің жетіспеушілігінен жүрек тіндері өледі
Миокардит	Ентігу, интенсивті тершендік, жөтел, кеуденің қатты ауыруы	Коронавирустық инфекцияның қоздырғышының ену фонында жүрек бұлшықеті қабынуға ұшырайды
Созылмалы-жүрек жеткіліксіздігі	Әлсіздік, ентігу, ісіну, бас айналу	Жүрек «сорғы» рөліне төтеп бере алмайды, сондықтан органдар мен тіндер гипоксиядан зардап шегеді

Коронавирустан кейінгі жүректің асқынуы және олардың белгілері барлығына бірдей қауіп төндірмейді. Қауіп тобына қарт адамдар мен бұрын инсульт немесе инфаркт алған, гипертония немесе атеросклерозбен ауыратын науқастар жатады.

Зерттеудің өзектілігі: Коронавирустық инфекцияның ең жеңіл түрі көптеген ЖРВИ аурулары үшін - қызба, мұрын бітелу және әлсіздік белгілерімен көрініс береді. Асқынуының салдарынан көптеген ішкі органдар зардап шегеді. SARS-CoV-2 қоздырғышы ең алдымен тыныс алу жүйесіне әсер етіп, сондай-ақ жүрек пен қан тамырларына да өз зардабын тигізбей кетпейді. Көптеген пациенттер мынандай белгілерге шағымданады - ентігу, төстің артындағы ауырсыну, ауа жетіспеушілігі сезімі туындайды. Бұл белгілермен күресу үшін толық демалуды қамтамасыз ету және дәрігердің кеңесіне жүгініп, ұсыныстарын орындау қажет.

Мақсаты: Covid-19 салдарынан дамыған көптеген жүрек ақауларын зерттеп, пайда болу себептерімен танысу. Не себепті бұл аурудың жас талғамай қаншама адамның өмірін жаншып, аман қалғандарының денсаулығына нұқсан келтіріп, көптеген созылмалы аурулардың басты қоздырғышына айналғандығын меңгеруіміз қажет. Коронавирустың әсерінен жүректегі миокардит, артериялық гипертензия, тахикардия, арит-

мия т.б. пайда болуының түп тамырын тауып, олармен күресу жолдарын қарастыру.

Негізгі зерттеу материалы. **Миокардит.** Кардиомиоциттердің некрозымен миокардтың қабынуы. Миокардит әртүрлі себептермен (мысалы, жұқпалы аурулар, кардиотоксиндер, препараттар, саркоидоз сияқты жүйелік бұзылулар) туындауы мүмкін, бірақ көбінесе идиопатиялық болып табылады.

Симптомдар әртүрлі болуы мүмкін және олардың салдары шаршауға, ентігуге, ісінуге, жүрек соғуын және кенеттен өлімге алып келуі мүмкін. Диагнозды анықтау жүрек-қан тамырлары қауіп факторлары болмаған жағдайда қалыпты емес электрокардиограммадағы симптомдар мен клиникалық мәліметтерге, жүрек биомаркерлеріне және кардиологиялық бейнелеуге негізделген. Эндомиокард биопсиясы миокардиттің клиникалық диагнозын растайды. Емдеу себебіне байланысты, жалпы шаралар жүрек жеткіліксіздігі мен аритмияны емдеуге арналған препараттарды және сирек хирургияны қолдану болып табылады (мысалы, қолқа ішілік баллонды сорғы, сол жақ қарыншаны қолдау құрылғысы, трансплантация). Иммуносупрессия миокардиттің кейбір түрлерінде қолданылады (мысалы, жоғары сезімталдық миокардит, алып жасушалы миокардит, саркоидоз миокардит).



Сурет 2. Қалыпты жүрек және миокардит кезіндегі жүрек [3].

Биопсиямен дәлелденген миокардит әдетте лимфоциттерден, нейтрофилдерден, эозинофилдерден, алып жасушалардан (макрофагтар), гранулемадан немесе жасушалар қоспасынан тұратын қабыну миокард инфильтраты болып табылады.

Миокардиттің патофизиологиясы әлі де көп зерттеуді талап етеді. Миокардтың зақымдалуына әкелетін механизмдерге мыналар жатады:

Инфекциялық немесе басқа кардиотоксикалық агент әсерінен кардиомиоциттердің тікелей зақымдануы;

Инфекциялық немесе басқа кардиотоксикалық агентке аутоиммундық реакциядан туындаған миокард зақымдануы.

Миокардтың қабынуы диффузды немесе ошақты болуы мүмкін. Қабыну миоперикардитті тудыратын перикардқа таралуы мүмкін. Миокардтың тар-

тылу дәрежесі және іргелес перикардқа кеңеюі симптомдардың түрін анықтауы мүмкін.

Диффузды тартылу жүрек жеткіліксіздігіне, аритмияға, кейде кенеттен жүрек өліміне әкелуі мүмкін. Фокальды зақымдану жүрек жеткіліксіздігін тудыруы ықтималдығы аз, бірақ аритмияға және кенеттен жүрек өліміне әкелуі мүмкін. Перикардтың тартылуы кеудедегі ауырсынуға және перикардитке тән басқа белгілерге әкеледі. Кейбір емделушілер миокардтың ошақты да, диффузды зақымдануымен де асимптоматикалық болып қалады.

Миокардит этиологиясы. Миокардит инфекциялық немесе инфекциялық емес себептерден туындауы мүмкін. Көптеген жағдайлар идиопатиялық болып табылады.

Жұқпалы миокардит көбінесе Америка Құрама Штаттарында және басқа дамыған елдерде вирустық этиологияға ие. АҚШ-тағы ең көп таралған вирустық себептер - парвовирус В19 және адамның 6 типті герпес вирусы. Дамушы елдерде жұқпалы миокардит көбінесе ревматикалық кардитпен, Чагас ауруымен немесе ЖИТС-пен байланысты. COVID-19 кезінде SARS-CoV-2 инфекциясының салдарынан миокардтың тікелей зақымдануы болуы мүмкін, оның симптомдары жеңіл кеудедегі жайсыздықтан фульминантты миокардитке дейін өзгереді [4].

Инфекциялық емес себептерге кардиотоксиндер, кейбір препараттар және кейбір жүйелік бұзылулар жатады. Дәрілік миокардит жоғары сезімталдық миокардит деп аталады.

Кесте 2. Миокардит себептері [5].

Аутоиммунды аурулар	Гигант жасушалы артерит; Полиангиитпен гранулематоз; Жүйелі қызыл жегі; Такаясу артериті
Бактериялық инфекциялар	Грам-теріс таяқшалар; Лайма ауруы; А тобындағы стрептококктар; Стафилококктар; Туберкулез
Кардиотоксиндер	Алкоголь; Кокаин
Дәрілер	Клозапин; Пенициллин; Тиазидті диуретиктер
Саңырауқұлақ инфекциялары	Бластомикоз; Кандидоз; Кокцидиомикоз; Гистоплазмоз
Қабыну аурулары	Ішектің қабыну аурулары; Саркоидоз
Паразиттік инфекциялар	Амебиаз; Чагас ауруы; Токсоплазмоз
Вирустық инфекциялар	Coxsackie В вирусы; ВИЧ Адамның герпес вирусы 6; Тұмау вирусы; Парвовирус В19; SARS-CoV-2 инфекциялары

Гигант жасушалы миокардит – фульминантты ағымы бар миокардиттің сирек түрі. Этиологиясы анық емес, бірақ аутоиммунды механизмді қамтуы мүмкін. Биопсия көп ядролы алып жасушаларды анықтайды. Гигант жасушалы миокардитпен ауыратын науқастар кардиогендік шокқа ұшырайды және жиі тұрақты қарыншалық аритмия немесе толық атриовентрикулярлық блокада болады. Гигант жасушалы миокардиттің болжамы нашар, бірақ жүрек жеткіліксіздігі немесе тұрақты аритмиясы бар сау пациентте оны болдырмау маңызды, өйткені иммуносупрессивті терапия өмір сүруді жақсартуға көмектесуі мүмкін.

Миокардиттің көріністері мен белгілері. Миокардиттің клиникалық көрінісі әртүрлі. Пациенттерде ми-

нималды клиникалық көріністер немесе фульминантты жүрек жеткіліксіздігі және өлімге әкелетін аритмиялар болуы мүмкін. Симптомдар миокардиттің этиологиясына да, миокард зақымдануының ауырлығына да байланысты.

Жүрек жеткіліксіздігінің белгілері шаршау, еңтігу және ісінуді қамтуы мүмкін. Пациенттерде сырылдар, мойын веноздық пульсациясының жоғарылауы және ісіну түрінде сұйықтықтың шамадан тыс жүктелу белгілері болуы мүмкін.

Жүректі тексергенде үшінші (S3) немесе төртінші (S4) жүрек дыбысын анықтауға болады. Қарыншалардың ұлғаюы бар емделушілерде митральды жеткіліксіздіктің, сондай-ақ трикуспидті жеткіліксіздігінің систоалық шуы болуы мүмкін.

Өлімге әкелетін аритмиямен байланысты кенеттен жүрек өлімі кейде индикативті белгі болып табылады. Науқастар алдын ала дірілдеу немесе естен тану жағдайларын көтере алады. Пациенттерде перикардтың қатарлас қабынуы болған кезде олар перикардитке тән кеудедегі ауырсынуды көрсетуі мүмкін. Түтіккен немесе өткір прекардиальды немесе ретростерналды ауырсыну мойынға, трапеция бұлшықетіне (әсіресе сол жақта) немесе иыққа таралуы мүмкін. Ауырсыну жеңілден ауырға дейін өзгереді. Отырғанда және алға еңкейгенде ауырсынуды басуға болады. Ишемиялық ауырсынудан айырмашылығы, перикард ауруы әдетте кеуде қуысының қозғалысы, жөтелу, тыныс алу немесе жұтыну арқылы күшейеді. Перикардиальды эффузиясы бар науқастарда перикард үйкелісінің үйкелісі естіледі.

Кейбір клиникалық нәтижелер миокардиттің нақты себебін көрсетуі мүмкін. Жұқпалы миокардиттің алдында қызба, миалгия және нақты патогенге байланысты басқа белгілер болуы мүмкін. Дәрілік препараттармен байланысты миокардит немесе жоғары сезімталдық реакцияларына байланысты миокардит бөртпемен бірге жүруі мүмкін. Лимфа түйіндерінің ұлғаюы негізгі этиология ретінде саркоидозды көрсетуі мүмкін.

Фульминантты жүрек жеткіліксіздігі және аритмиялар алып жасушалық миокардиттің көрсеткіші болуы мүмкін. Миокардит жедел, субакуталық немесе созылмалы болуы мүмкін. Аурудың әрбір кезеңі үшін арнайы мерзім белгіленбеген. Жедел кезең бірнеше күнге созылады, ал субакуталық кезең бірнеше аптадан бірнеше айға дейін созылады. Егер миокардит бірнеше

айдан кейін жойылмаса, созылмалы миокардит деп аталады. Кейбір жағдайларда миокардит кеңейтілген кардиомиопатияға әкелуі мүмкін.

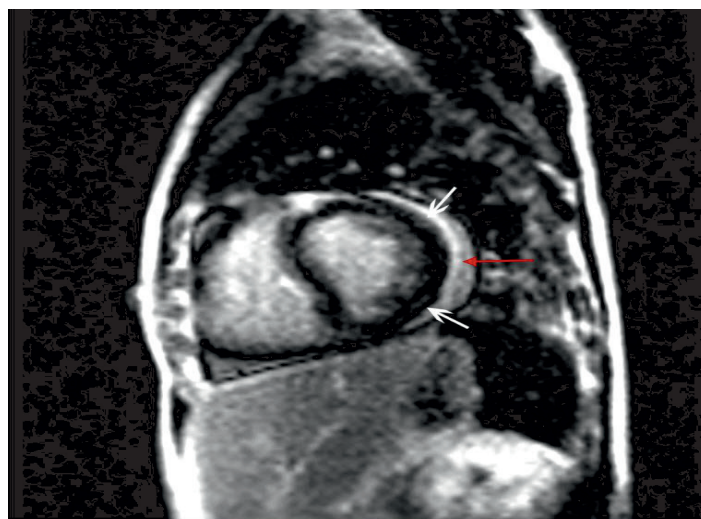
Миокардит диагностикасы:

- Электрокардиография (ЭКГ) және жүрек ферменттерін анықтау;
- Жүректі бейнелеу;
- Кейде эндомиокард биопсиясы;
- Себептерін анықтауға арналған сынақтар.

Жүрек жеткіліксіздігі немесе аритмия симптомдары байқалса, жүрекке қауіп факторлары жоқ сау емделушілерде миокардитке күдіктену керек. ЭКГ, жүрек ферменттерінің деңгейі және кардиологиялық бейнелеу миокардитке тән емес, бірақ тиісті клиникалық жағдайларда диагностикалық болуы мүмкін.

Миокардитпен ауыратын науқастарда ЭКГ қалыпты немесе қалыпты емес болуы мүмкін. ST сегментінің аномалиялары жиі кездеседі және миокард ишемиясына ұқсауы мүмкін. Кейде ST сегментінің көтерілуі байқалады, бірақ анағұрлым тән белгілерге ST-T толқынының спецификалық емес өзгерістері жатады. Пациенттерде баяу өткізгіштік және жүрекшелік немесе қарыншалық аритмиялар, соның ішінде синусты тахикардия, қарыншалық тахикардия және қарыншалық фибрилляция болуы мүмкін.

Жедел миокардитпен ауыратын науқастарда жүрек ферменттерінің деңгейі қалыпты емес болуы мүмкін. Жүрек тропонині және креатинкиназа-МБ (креатинкиназаның жүрек изоферменті) кардиомиоциттердің некрозына байланысты жоғарылауы мүмкін.



Сурет 3. Миокардитпен және перикардиальды эффузиямен ауыратын науқастың МРТ суреті [6].

Жүректің суреті миокардитпен ауыратын науқастарда патологияны анықтауы мүмкін. Ерте немесе жеңіл миокардитте эхокардиограмма қалыпты болуы мүмкін. Қабырғалардың жиырылу қабілетінің жергілікті бұзылыстары болуы мүмкін (миокард ишемиясын имитациялайтын). Сол жақ қарыншаның кеңеюі мен систоалық дисфункциясын да кеңейтілген кардиомиопатия ретінде қарастыруға болады. Диастоалық релаксацияның эхокардиографиялық көрсеткіштері жиі

қалыпты емес. Миокардит диагностикасында жүректің МРТ маңыздылығы артып келеді. Миокардитпен ауыратын науқастарда жүректің МРТ-сы эпикардиальды және ортаңғы миокард қабырғаларында гадолиниймен кеш күшейтудің тән үлгісін көрсетуі мүмкін (ишемиядан айырмашылығы, гадолиниймен кеш күшейту әдетте миокард қабырғасының және эпикардтың ортаңғы қабырғасына дейін созылатын субэндокардиальды түрде жүреді). Жүректің МРТ – де миокардиттің

басқа диагностикалық белгілері қаңқа бұлшықетімен салыстырғанда миокард ісінуі мен миокардтың гиперемиясының болуы болып саналады.

Көрші миоциттердің некрозы бар миокардта қабыну инфильтратын анықтайтын эндомиокард биопсиясы миокардит диагностикасының алтын стандарты болып табылады. Дегенмен, бұл сынақ іріктеу қателігіне байланысты миокардит диагностикасы үшін төмен сезімталдыққа ие. Сондықтан биопсияның оң нәтижесі миокардиттің диагностикасы болып табылады, бірақ теріс нәтиже оны жоққа шығармайды. Сонымен қатар, биопсияның асқыну қаупі бар, соның ішінде миокардтың жарылуы мен өлімі бар, сондықтан ол жүйелі түрде орындалмайды. Эндомиокард биопсиясы фульминантты жүрек жеткіліксіздігі, қарыншалық аритмия немесе жүрек блокадасы жағдайында немесе нәтижелер емдеуге әсер ететін болса (мысалы, алып жасушалы миокардитке күдік болса, хирургиялық емдеу өлімді азайтуы мүмкін болса) жасалуы керек.

Этиологиялық диагностикасы. Миокардит диагнозы қойылғаннан кейін зерттеулер жүргізіледі, оның мақсаты аурудың этиологиясын анықтау болып табылады. Вирустық инфекция және миокардит белгілері бар жас, бұрын сау ересектер әдетте кең ауқымды тексеруді қажет етпейді. Вирустық және идиопатиялық миокардиттің дифференциалды диагностикасы қиын, қымбат және жалпы клиникалық маңызы аз.

Жалпы қан анализі жоғары сезімталдық реакциясынан туындаған миокардитте болатын перифериялық эозинофилияны бағалау үшін пайдалы.

Ишемияны болдырмау үшін жүрек катетеризациясы орынды болуы мүмкін, себебі миокардит миокард инфарктісін немесе миокард ишемиясын имитациялауы мүмкін.

Басқа жағдайларда диагнозды анықтау үшін миокард тінінің биопсиясы қажет болуы мүмкін. Миокард тінінен қышқылға төзімді бактерияларды бояу, егер туберкулезді жоққа шығармаса қажет (туберкулезді миокардит агрессивті болуы мүмкін және кортикостероидты терапиямен жылдам дамуы мүмкін). Миокард үлгілері саркоидозда пайда болатын гигант жасушалы миокардит пен гранулемаларға тән алып жасушалардың болуына зерттеледі.

Басқа сынақтарға ревматикалық сынақтар, әдеттегі биохимиялық сынақтар, коректік ортадағы культуралар, аутоиммундық сынақтар және қажет болған жағдайда

АИТВ-ға тесттер, гистоплазмозға комплементті бекіту немесе Лайма ауруы титрлері (эндемиялық аймақтарда) және Коксаки вирусына, тұмауға қарсы антиденелерге арналған сынақтар кіреді, вирус және стрептококк.

Миокардитті емдеу шаралары:

- Жүрек жеткіліксіздігі мен аритмияны емдеу
- Негізгі ауруды емдеу

Жүрек жеткіліксіздігін емдеу симптоматикалық жеңілдету үшін диуретиктер мен нитраттарды қамтиды. Жедел жүрек жеткіліксіздігі жағдайында қолқа ішлік баллонды сорғы (IABU), сол жақ қарыншаны қолдау құрылғысы (LVAD) немесе трансплантация қажет болуы мүмкін. Жүрек жеткіліксіздігінің ұзақ мерзімді медициналық емі ангиотензин түрлендіретін фермент (АӨФ) тежегіштерін, бета-блокаторларды, альдостерон рецепторларының антагонистерін, ангиотензин II рецепторларының блокаторларын (ARBs) немесе ангиотензин рецепторларының блокаторлары мен неприлизин тежегіштерінің (ARBs) комбинациясын қамтиды. Жүрекшелік және қарыншалық аритмия антиаритмиялық терапиямен емделеді. Жүрек блокадасын уақытша кардиостимулятормен емдеуге болады, бірақ өткізгіштік бұзылыстары сақталса, тұрақты кардиостимулятор қажет болуы мүмкін.

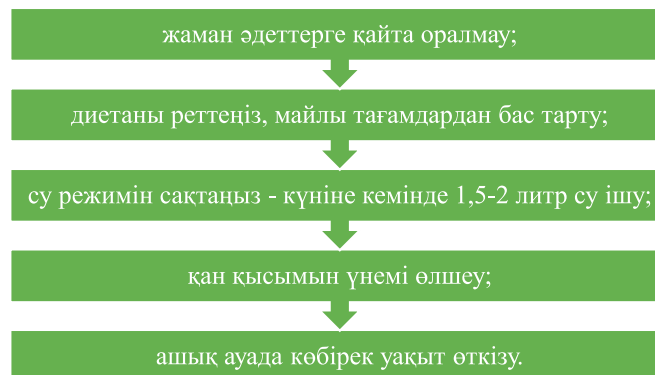
Ілеспе жүрек жеткіліксіздігі және аритмия жағдайында жұқпалы миокардит әдетте демеуші еммен емделеді. Вирусқа қарсы терапия вирустық этиологияларды емдеуде пайдалы екендігі дәлелденді. Бактериялық этиологияны антибиотиктермен емдеуге болады, бірақ бұл, мүмкін, жедел инфекциялық кезеңді қоспағанда, тиімді емес. Паразиттік инфекцияны тиісті антипаразиттік препараттармен емдеу керек.

Жоғары сезімталдық реакциясынан туындаған миокардит қоздырғышты немесе кардиотоксинді және кортикостероидты терапияны дереу тоқтату арқылы емделеді.

Гигант жасушалы миокардитпен ауыратын науқастар иммуносупрессанттармен, әдетте кортикостероидтармен және циклоспориндермен емдегенде жақсы өмір сүру профиліне ие болады. Саркоидоздан туындаған миокардитті кортикостероидтармен емдеуге болады.

Коронавирустан кейін жүректі қалай қалпына келтіруге болады? Коронавирустан кейін жүректің асқыну белгілерінің бар-жоғына қарамастан, денені қалпына келтіру үшін уақыт қажет. Денеңізге тезірек бейімделуге көмектесу үшін сіз бірқатар ережелерді сақтауыңыз керек.

Кесте 3. Коронавирустан кейін жүректі қалпына келтіру диагностикасы.



Ковид - 19 кезіндегі тахикардия. Ересек адамның қалыпты жүрек соғу жиілігі минутына 60 - 90 соққы. Бұл мөлшерден асып кету патологиялық жағдай ретінде қарастырылады – тахикардия. Бұл көбінесе коронавирус инфекциясы бар науқастарды алаңдатады.

Коронавирустан кейінгі тахикардия белгілері:

- бас айналу;
- қысым көрсеткіштерінің нормадан ауытқуы - ұлғаюы да, төмендеуі де мүмкін;
- кеудедегі ауырлық сезімі;
- тұншығу.

Диагностикалық кезеңнің күрделілігі жүрек-қан тамырлары жеткіліксіздігінің белгілерімен вирустық инфекция көріністерінің ұқсастығында. Егер күмәндансаңыз, науқастың импульсін санау керек.

Тахикардияның себептері. COVID-19-дағы жүрек дисфункциясы әртүрлі себептерге байланысты болуы мүмкін. Олардың ішіндегі негізгілері:

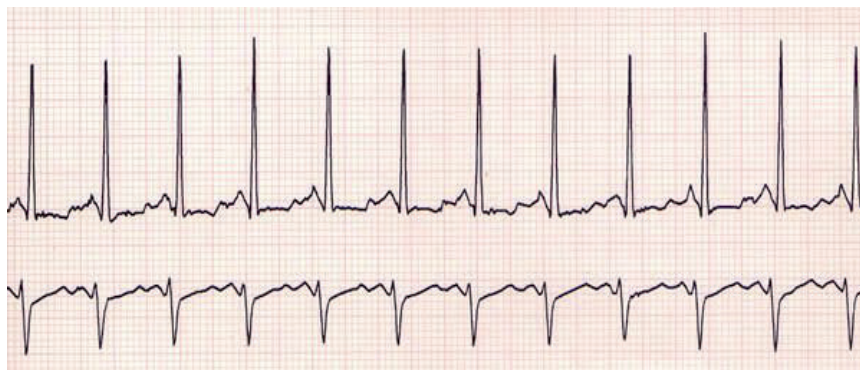
- кез келген этиологияның миокардиттері - вирустық, бактериялық, саңырауқұлақ;
- патогендік метаболиттермен токсикалық зақымдану;
- жұқпалы агенттерге жалпы реакция;
- ауру қаупіне байланысты стресс.

Температураның жоғарылауы және басқа да белгілері бар коронавируспен тахикардия тек жүрек-қан тамыр жүйесінің ғана емес, сонымен қатар эндокриндік бездердің де созылмалы патологиясының өршуінің нәтижесі болуы мүмкін [7].

Не істеу керек?

Тіпті бір рет тахикардия шабуылы арнайы шараларды қолдануды қажет етеді. Науқасқа жедел жәрдем шақырылып, дәрігерлер келгенше оның жағдайы жіті бақыланады. Науқастың тар киімін шешіп, төсекке жатқызу керек. Бөлмені таза ауамен қамтамасыз ету қажет.

Коронавирустық инфекция фондындағы жүрек соғысының объективті физиологиялық себептері болуы мүмкін – өзіңізге және жақындарыңызға алаңдаушылық, емдеуден қорқу. Бұл жағдайда тахикардия уақытша және терлеудің жоғарылауымен бірге жүреді. Жылулық, жөтел шабуылдары болуы мүмкін, бірақ дене температурасы қалыпты диапазонда қалады. Бұл жағдай дәрі – дәрмексіз өздігінен қалыпқа келтіріледі. Науқасты қолайлы жағдайлармен қамтамасыз ету жеткілікті. Коронавирустан кейінгі жүрек проблемалары сирек емес. Олар созылмалы патологиясы жоқ жастарда да пайда болуы мүмкін. Тахикардия өкпесінде асқынған ауыр COVID-пен ауыратын науқастарды алаңдатады. Пневмония кезінде қан айналымындағы қанның көлемі артады. Бұл жүрек соғу жиілігінің жоғарылауына әкеледі. Қалған әсерлер ұзақ уақыт сақталуы мүмкін. Тахикардия қалыпты жүрек қызметі қалпына келгенше бұзылады. Қалпына келтіру уақыты жарақаттың ауырлығына байланысты. Жеңіл және орташа ауырлықтағы COVID-ты бастан өткерген науқастар сауығудан кейін 1-2 айдан кейін қалыпты өмірге оралады. Жүрек талшықтарының терең зақымдалуымен нақты кезеңді атау мүмкін емес.



Сурет 4. Тахикардия [8].

Неліктен тромбоз коронавируспен пайда болады?

Коронавируста тромбоздың нақты қаупін анықтау қиын, көп нәрсе адамның жағдайына байланысты болып келеді. Ауруханаға жатқызылған науқастардың 16-30 пайызында дәрігерлер артерияларда немесе веналарда қан ұйығанын анықтаған.

Тромбоз коронавирустың асқинуы ретінде ауыр патологиясы бар адамдарда жиі кездеседі. Мысалы, адам ковидпен жансақтау бөліміне түседі, оның тромбозға шалдығу ықтималдығы 50 пайыз. Тамырлардағы тығыз қан ұйығыштары, тромбоэмболиядан басқа, кейде инфаркт немесе инсульт тудырады. Сондықтан пандемия кезінде дәрігерлер коронавирус белгілерін бақылап қана қоймай, тамыр тромбозының кез келген белгілерін де ескеруді ұсынады. Бұл қауіпті асқинулардың алдын алуға көмектеседі.

Сонымен қатар, қан ұйығыштары қан айналымына әсер етеді, сондықтан варикозды және басқа тамыр аурулары бар адамдар қан ұйыған кезде өздерін жиі нашар сезінеді. ДДҰ-ның соңғы зерттеулері бұл мәселенің үш ықтимал себепін бірден анықтады.

Біріншіден, қан тамырларының ішкі қабырғасының зақымдануы. Тіпті кішігірім жарақаттармен қан қалыңдайды, ауыр қан жоғалтудың алдын алу үшін табиғаттың механизмі жасалған. Дегенмен, көп мөлшерде қан ұйыған кезде қан айналымы бұзылып, қауіпті асқинулар дамуы мүмкін.

Екіншіден, ауруханаға жатқызу кезінде қанның тоқырауы. Веналардағы қан айналымы негізінен бұлшықеттің жиырылуына байланысты. Жаяу немесе жүгіру кезінде бұлшықеттер тамырларды тарылтады және қанның жүрекке қарай итерілуіне көмектеседі.

Ауруханада науқастар аз қозғалады, тамырларда қан жиі жиналады және онда қан ұйығыштары жиі пайда болады.

Үшіншіден, қан ұюының жоғарылауы. Коронавирусты жұқтырған кезде ағзада иммундық жүйенің жұмысына әсер ететін арнайы ақуыз белсендіріледі. Нәтижесінде қан қалыңдайды, бұл тромбоз қаупін арттырады. Коронавируста тромбоздың себептері арасында үшінші фактор ең маңызды болып саналады - вирустық шабуылға дененің реакциясы.

Мұның бәрі қалай өтеді?

Қанда белоктардың тұтас жүйесі айналады. Олар вирустарды, бактерияларды және зақымдалған жасушаларды анықтайды және дезинфекциялайды. Қалыпты жағдайда бұл ақуыздар денсаулыққа зиян келтірместен денені қауіпті элементтерден тазартады. Коронавируспен қорғаныс жүйесі тым белсенді және тіндерді зақымдайды, бұл тромбоздың ықтималдығын арттырады.

Сондықтан қан ұйығыштарының жиілігін азайту өте маңызды. Ең алдымен, бұл төменгі аяғындағы тромбоз қаупі бар адамдарға қатысты. Оларға бірнеше факторлар әсер етеді: семіздік, 65 жастан асқан науқастар, темекі шегу, тромбофилия, отырықшы өмір салты, қатерлі ісік, бұрынғы терең тамыр тромбозы немесе өкпе эмболиясы, миокард инфарктісі немесе басқа жүрек-қан тамырлары патологиялары, алкогольді асыра пайдалану.

Қан ұйығыштарының пайда болу қаупін азайту үшін коронавируспен ауырғаннан кейін терең тамыр тромбозының алдын алу туралы қамқорлық қажет [9].

Коронавирустан кейін терең веналық тамыр тромбозы қалай пайда болады?

Бұл аурумен ауыратын науқастарда ісіну жиі диагноз қойылады, көп жағдайда лимфа сұйықтығының тоқырауы тек бір аяқ-қолда болады, кейде ісіну екі аяққа да әсер етеді.

Ауырсыну, ыңғайсыздық жиі балтырда пайда болады, содан кейін аяқ-қолға таралады. Конвулсия кезінде көбірек ауырсыну пайда болады. Терінің бозаруы тіркеледі. Зақымдалған аймақта қан айналымы бұзылады, тері жеткілікті оттегін алмайды және бірте-бірте бозарған көрініске, қызаруға және аяқтың жылу сезіміне ие болады. Бұл белгілер әдетте веноздық қабырғалардың қабынуын көрсетеді.

Егер қан ұйығыштары беткейлік тамырларда пайда болса, патология айқынырақ көрінеді және пациенттің өмір сүру сапасына қатты әсер етеді.

Бұл аяқтың зақымдалған аймағында сезімталдықтың жоғарылауымен сипатталады. Екіншіден, бітелген тамырдың үстіндегі терінің қызаруы. Үшіншіден, зақымдалған тамырлар бойында үздіксіз ауруы. Төртіншіден, тобықтардың ісінуі, аяқтың төменгі бөлігі. Зақымдалған тамырдың жанында температураның жоғарылауы, тері астындағы тамырлардың кеңеюі.

Беткей веналардағы қан ұйығыштары өкпе эмболиясын тудырмаса да, кейде ауыр зардаптарға әкелуі мүмкін. Мысалға, қан ұйығы тамырдағы клапандарды бұзады, соның салдарынан варикозды веналар мен қанның тоқырауына алып келуі мүмкін.

Тромбоз қаупі бар адамдар үшін бұл аурудың алдын алудың барлық қолжетімді әдістерін қолдану маңызды, әсіресе оларда ковид болса.

Алдын алу шаралары:

› **Көбірек сұйықтық ішіңіз.** Дене сусызданған кезде қан қалыңдайды, бұл қан ұйығышының пайда болу қаупін арттырады. Сұйықтықтың қажетті тәуліктік дозасы адамның салмағына байланысты. 50 кг-да - 1,7 литр 60 кг-да - 2,1 литр, 70 кг-да - 2,4 литр.

› **Бір сағаттан артық бір орында отырманыз.** Веноздық қан айналымы аяқтың бұлшықеттерінің қозғалысына байланысты. Адам неғұрлым ұзақ отырса немесе тұрса, соғұрлым тамырлардағы қан тоқырауға ұшырайды. Өзін-өзі оқшаулау кезінде адамдар серуендеуге қорқады, бірақ тромбоз қаупін азайту үшін аурудың ықтимал көздерінің жанында көшеде бірнеше сағат жүрудің қажеті жоқ. Тіпті үй ішінде қысқа серуендеу тамырдағы қанды тездетеді. Орындықтан немесе диваннан тұрып, үйіңізді немесе пәтеріңізді бес минут бойы аралаңыз. Мұны әр сағат сайын қайталаңыз.

› **Жаяу жүргенде бұлшықеттер тамырларды қысады, ал тоқырау қанды жүрекке итереді.** Бұл веноздық қабырғаларға қысымды төмендетеді және тромбоз қаупін азайтады.

› **Темекіні тастаңыз.** Көптеген адамдар үшін пандемия кезінде жаман әдеттері одан әрі дамыды. Мысалы, кейбір адамдар ішкі мазасыздықтан темекі шегуді жиілетіп түсті. Темекі шегу қан ұйығыштарының пайда болу ықтималдығын арттырады және бұл әдет коронавируста терең веноздық тамыр тромбозына әкелуі мүмкін.

› **Артық салмақпен күресіңіз.** Қан көлемі дене салмағының 7-8 пайызын құрайды. Артық салмақ сөзсіз веноздық қабырғалар мен клапандардағы кернеудің жоғарылауына әкеледі. Тамырларда қан неғұрлым көп болса, кептелу ықтималдығы соғұрлым жоғары болады. Артық салмақпен ауыратын адамдарда қанның веналарда жиналу ықтималдығы жоғары, тромбоз қаупі артады. Өкінішке орай, алдын алу шаралары әрқашан тиімді бола бермейді [10].

Ковид-19 емдеу шаралары:

- Күтімді қолдау;
- Кейде ауыр аурудың асқыну қаупі жоғары жеңіл немесе орташа ауруда: нирматрелвир ритонавирмен біріктірілген, молнупиравир, моноклоналды антиденелерді бейтараптандыру, ремдесивир (қысқа курс);

- Ауыр ауру үшін: ремдесивир; дексаметазон; иммуномодуляторлар.

COVID-19 емі аурудың ауырлығына және аурудың ауыр түріне өту ықтималдығына байланысты.

Ауруларды бақылау және алдын алу орталықтары аурудың ауырлығын келесідей анықтайды:

Жеңіл ауру: COVID-19 белгілері мен симптомдары (мысалы, қызба, жөтел, тамақ ауруы, әлсіздік, бас ауруы, бұлшықет ауыруы) бар, бірақ ентігу, ысқырықты сырылдар.

Аурудың орташа дәрежесі: клиникалық бағалауда немесе бейнелеуде төменгі тыныс жолдарының ауруларының белгілері бар және теңіз деңгейінде бөлме температурасында оттегімен қанығуы (SpO_2) $\geq 94\%$ болатын пациенттер.

Ауыр ауру: тыныс алу жиілігі минутына ($>$) 30 тыныс алудан жоғары, қанның оттегімен қанығуы және

импульстік оксиметрия (SpO_2) < 94% теңіз деңгейінде бөлме температурасында (немесе созылмалы гипоксемиямен ауыратын науқастарда (>) бастапқы деңгейдің 3%), оттегінің парциалды артериялық қысымының ингаляциялық оттегінің (PaO_2 / FiO_2) үлесіне қатынасы < 300 мм Нг. Өнер. немесе өкпе инфильтраттары > 50% [11].

Критикалық ауру: тыныс алу жеткіліксіздігі, септикалық шок немесе көптеген мүшелер жеткіліксіздігі бар науқастар.

Ауыр ауруға көшу қаупі жоғары, жеңіл немесе орташа ауырлықтағы COVID-19 науқастарын емдеу. Бұл емдер амбулаториялық емделушілерде немесе COVID-19-дан басқа ауруханаға жатқызылған жеңіл және орташа ауырлықтағы COVID-19 науқастарына арналған. COVID-19 ауруханасына жатқызылған науқастарда ремдесивирден басқа емдеу нұсқалары зерттелмеген.

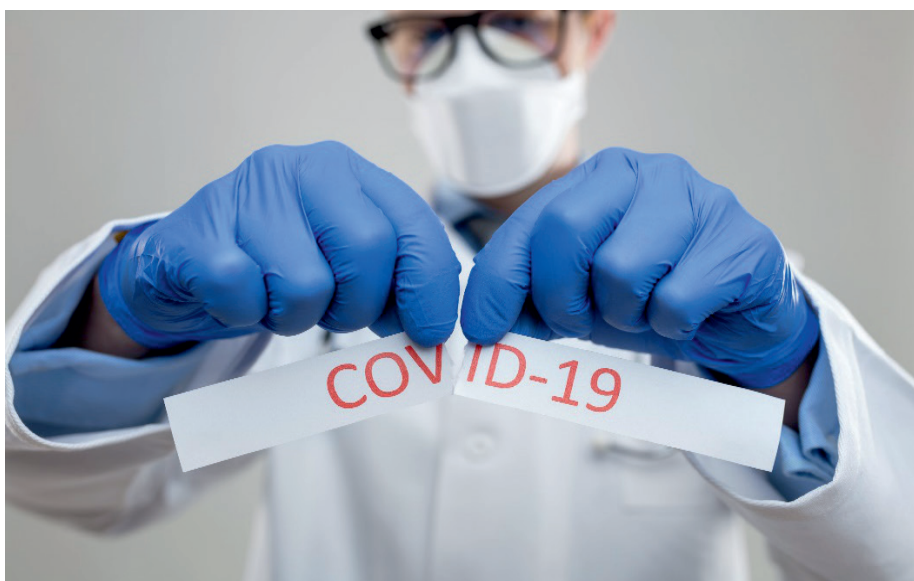
Емдеу туралы шешім қабылдау кезінде жеке вирусқа қарсы препараттардың және жергілікті айналымдағы штаммдарға қарсы моноклоналды антиденелердің тиімділігі ескеріледі. Емдеу опциялары қазіргі уақытта қол жетімді деректерге және айналымдағы SARS-CoV-2 нұсқаларына негізделген таңдау ретімен тізімделген. Емдеу әдісін таңдау препараттың қолжетімділігіне,

препаратты енгізу үшін қолжетімді инфрақұрылымға және симптомдардың ұзақтығын, ықтимал дәрілік өзара әрекеттесулерін, бауыр мен бүйрек функциясының бұзылуын қамтитын жеке факторларға негізделуі керек. Қазіргі уақытта қол жетімді емдеу әдістерімен біріктірілген емдеу туралы деректер жоқ. Сондықтан тек 1 препаратты енгізу керек. [12].

Қазіргі уақытта COVID-19 емдеу немесе алдын алу үшін ұсынылмайтын көптеген емдеу әдістері қарастырылды:

Конвалесценттік плазма (конвалесцентті плазма) қазіргі уақытта COVID-19 ауруханасына жатқызылған науқастарды емдеу үшін ұсынылмайды. Бірқатар рандомизацияланған клиникалық сынақтар мен кеңейтілген қолжетімділік бағдарламасымен байланысты ауқымды тізілімнен алынған деректер пациенттердің осы санаты үшін айтарлықтай пайда көрсетпеді және механикалық желдетуге қажеттіліктің жоғарылауымен ықтимал байланысты болжайды.

Аурудың жеңіл және орташа дәрежесі бар және басқа емдеу әдістері болмаған жағдайда ауыр ауруға өту қаупі жоғары емделушіге жатқызылмаған емделушілерде оны қолдану қарастырылуы мүмкін.



Сурет 5. Ковид-19 емдеу шаралары [13].

Спецификалық емес иммуноглобулинді (IVIg) және мезенхималық дің жасушаларын емдеу де ұсынылмайды [14].

Интерферондарды, киназа тежегіштерін және интерлейкин тежегіштерін қоса, қосымша иммуномодуляциялық емдер де қолданылған, бірақ клиникалық зерттеулерден тыс күнделікті қолдануды ұсыну үшін деректер жеткіліксіз.

Қолданылған басқа препараттарға азитромицин және антиретровирустық препараттар кіреді, бірақ олардың клиникалық сынақтардан тыс қолданылуын растайтын дәлелдер жеткіліксіз.

АИТВ ретровирусы лопинавир/ритонавир мен безгекке қарсы хлорохин мен гидроксихлорокиннің көптеген клиникалық сынақтары бұл препараттардың пайдасы жоқ екенін көрсетті.

Хлорокин мен гидроксихлорокинмен байланысты пайданың болмауы мен уыттылығының үйлесуі олардың COVID-19 емдеуге ұсынылмауына әкелді.

Қазіргі уақытта паразиттерге қарсы ивермектин препаратының COVID-19 алдын алу немесе емдеудегі тиімділігін қолдайтын рандомизацияланған клиникалық зерттеулер жоқ. АҚШ-тың Азық-түлік және дәрі-дәрмек басқармасы (FDA) және басқа ұйымдар ірі жануарларға қолдануға арналған ивермектин препараттарын дұрыс пайдаланбау салдарынан уыттылық туралы ескертулер берді [15].

COVID-19 белгілері бар амбулаториялық науқастарда рандомизацияланған 2 клиникалық сынақта флувоксаминді серотонинді кері қармаудың селективті тежегіші зерттелді, деректер түсініксіз пайдалы әсерді

және зиянның жоғарылауының ықтимал үрдісін көрсетті; сондықтан оны клиникалық зерттеулерден тыс қолдану ұсынылмайды.

2020 жылдың желтоқсан айындағы жағдай бойынша ПН жұмыс тобы COVID-19 және рефрактерлік гипоксемиямен ауыратын ересектерде экстракорпоральды мембрананы оттегімен қамтамасыз етуді қолдануға немесе қарсы тұруға ұсынатын дәлелдер жеткіліксіз деген қорытындыға келді.

COVID-19 асқынулары пайда болған кезде емделуі керек. Ауруханаға жатқызылған COVID-19 науқастарында тромбозмобилиялық асқынулардың даму қаупі жоғары болуы мүмкін. Жаңа дәлелдер қол жетімді болған сайын, осы жоғарылаған тәуекелді басқару бойынша ұсыныстар үнемі жаңартылып отырады. Қазіргі уақытта емдік антикоагулянттық терапияны, егер оларда D-dimer деңгейі жоғары болса және қан кетудің ауыр қаупі болмаса, қосымша оттегі қажет ететін, бірақ қарқынды терапияны қажет етпейтін, жүкті емес ауруханаға жатқызылған емделушілерде қарастырған жөн. Ауыр науқастарда қан кетуден болатын жағымсыз құбылыстардың қаупі ықтимал пайдадан басым. Барлық басқа емделушілерге фармакологиялық антикоагулянттық профилактиканы қарастыру керек [16].

Ангиотензин түрлендіретін фермент (ACE) тежегіштері немесе ангиотензин II рецепторларының блокаторлары (ARBs) сияқты дәрі-дәрмектерді қосарланған аурулар үшін қажет болған жағдайда жалғастыру керек, бірақ COVID-19 кезінде басталуы керек.

Қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды (NSAIDs) қолдану нашар нәтижелермен байланысты екендігі туралы ешқандай дәлел жоқ және ацетаминофенді де, NSAID-терді де COVID-19 емдеуде қолдануға болады.

Интубацияланбаған және интубацияланған COVID-19 бар пациенттердің тыныс алуын басқару гипоксияға бейімділігін ескеруі керек. Позаны жиі өзгерту және пациенттің позициясын өзгерту сияқты фармакологиялық емес қолдау шаралары тиімді болуы мүмкін.

Науқасты жақсырақ басқару терапевтік шешімдерді, сонымен қатар қолда бар ресурстарды оңтайлы пайдалануды және медицина мамандары үшін байланыс қаупін талап етеді. Интубация кезінде инфекциялық аэрозольдердің осы процедураны орындайтын адаммен байланысы арқылы инфекцияның ерекше қаупі бар, сондықтан оны өте сақтықпен жүргізу керек [17].

Қорытынды. Алынған зерттеу деректеріне сүйене отырып, жоғары вируленттілік SARS-CoV-2 вирусының өкпенің, жүректің және басқа органдардың эндотелийінің жасушалық ақуызына енуін және бекітілуін қамтамасыз ететіні, жүрек тінінің ішінара бұзылуын тудыратыны, қанмен қамтамасыз етуді азайту және қайтымсыз салдарлардың ықтималдығын арттыру болып табылды. Миокардит ұзақ уақыт бойы дерлік симптомсыз, аурудың ағымымен дамиды. Симптомдық кешеннің ауырлығы миокард зақымдануының ауырлығына байланысты. Емделмеген жағдайда аритмия, кардиомиопатия, интракардиальды тромбоз және кенеттен өлім сияқты

асқынулар пайда болады. Коронавируспен ауырғаннан кейін миокардиттің пайда болуы денсаулықтың бастапқы жағдайына немесе жүрек-қантамыр жүйесінің бар проблемаларына байланысты емес, дегенмен қатар жүретін жүрек патологиялары кезінде бұзылу ықтималдығы аздап артады. Сондай-ақ, ғалымдар аурудың ауырлығы мен миокардиттің пайда болуы арасындағы байланысты анықтаған жоқ. Көбінесе жүрек ауруының белгілері жоқ 25-45 жас аралығындағы еңбекке қабілетті ер адамдарда жүрек қызметінің бұзылуы жиі кездеседі.

Әдебиеттер тізімі:

1. Myocarditis. Brian D. Hoit, MD, Case Western Reserve University School of Medicine. June 2022. URL: <https://www.msmanuals.com/ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9/%D0%BD%D0%B0%D1%80%D1%83%D1%88%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F%D1%81%D0%B5%D1%80%D0%B4%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%BE-%D1%81%D0%BE%D1%81%D1%83%D0%B4%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%BE%D0%B9%D1%81%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BC%D1%8B/%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D1%82-%D0%B8-%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D1%82/%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D1%82>.

2. Сердце после коронавируса. URL: <https://coronavirus-control.ru/serdce-posle-koronavirusa>. [Сердце после коронавируса. URL: <https://coronavirus-control.ru/serdce-posle-koronavirusa>].

3. Тромбы после ковида: Первые признаки этой смертельной опасности. URL: <https://sibkray.ru/news/2127/948856/>. [Тромбы после ковида: Первые признаки этой смертельной опасности. URL: <https://sibkray.ru/news/2127/948856/>].

4. Лекция Covid-19 и острое поражение сердца. Диагностика и тактика лечения. URL: https://youtu.be/_RZ5pMF2ynU. [Lekcija Covid-19 i ostroe porazhenie serdca. Diagnostika i taktika lechenija. URL: https://youtu.be/_RZ5pMF2ynU].

5. Covid-19. Brenda L. Tesini, MD, University of Rochester School of Medicine and Dentistr. [msmanuals.com].

6. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E., et al: Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. N Engl J. Med 385(21):1941-1950, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107934. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706189.

7. Gottlieb R.L., Vaca C.E., Paredes R. et al: Early remdesivir to prevent progression to severe covid-19 in outpatients. N Engl J. Med NEJMoa2116846, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Epub ahead of print. PMID: 34937145; PMCID: PMC8757570.

8. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., et al: Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. N Engl J Med 383(19):1813-1826, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.

9. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., et al: Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J. Med 384(8):693-704, 2021. doi: 10.1056 / NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.

10. Popp M., Stegemann M., Metzendorf M.I., et al: Ivermectin for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 7 (7): CD015017, 2021. doi: 10.1002/14651858.CD015017.pub2.

Интернет ресурсы: [Internet resursy].

11. https://youtu.be/_RZ5pMF2ynU.

12. <https://coronavirus-control.ru/serdce-posle-koronavirusa>.

13. https://go.mail.ru/search_images?selected_image_orig_url=https%3A%2F%2Ftiensmed.ru%2Fnews%2Fuing_new%2F4f%2Fmyocardit-1215460620.jpg.

14. <https://www.msdmanuals.com/ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9/%D0%BD%D0%B0%D1%80%D1%83%D1%88%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F%D1%81%D0%B5%D1%80%D0%B4%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%BE%D1%81%D0%BE%D1%81%D1%83%D0%B4%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%BE%D0%B9%D1%81%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BC%D1%8B/%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D1%82-%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D1%82/%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D1%82?query=%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D1%82#top>.

80%D0%B4%D0%B8%D1%82/%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D1%82?query=%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D1%82#top.

15. <https://www.msdmanuals.com/ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9/%D0%BD%D0%B0%D1%80%D1%83%D1%88%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F%D1%81%D0%B5%D1%80%D0%B4%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%BE%D1%81%D0%BE%D1%81%D1%83%D0%B4%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%BE%D0%B9%D1%81%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BC%D1%8B/%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D1%82-%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D1%82/%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D1%82?query=%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D1%82#top>.

16. https://go.mail.ru/search_images?selected_image_orig_url=https%3A%2F%2Fdyaserdca.ru%2Fwp-content%2Fuploads%2F2015%2F12%2F%25D0%2591%25D0%25B5%25D0%25B7%25D1%258B%25D0%25BC%25D1%258F%25D0%25BD%25D0%25BD%25D1%258B%25D0%25B92.png.

17. https://go.mail.ru/search_images?selected_image_orig_url=https%3A%2F%2Fsanprofit.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2020%2F05%2Fpreview-1171155501.jpg.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ВЫЗВАННЫЕ COVID-19

*А.Е. Аманова, Н.Н. Правин

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

Аннотация

В данной статье рассмотрены общие проблемы сердечно-сосудистой системы, развившиеся и появившиеся в связи с всемирной пандемией Covid-19, а также их причины и меры профилактики и лечения. Миокардит, вызванный Covid-19, этиология, клиника, методы диагностики и лечения. Будут проанализированы проявления и симптомы тахикардии при Covid-19, а также причины тромбоза и их профилактика.

Ключевые слова: коронавирус, гипоксия, атеросклероз, инфекция, миокардит, артериальная гипертензия, тахикардия, аритмия, тромбоз.

PATHOLOGICAL COMPLICATIONS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM CAUSED BY COVID-19

* Aiym Amanova, Nariman Pravin

NEI «Kazakhstan-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

Summary

This article discusses the common problems of the cardiovascular system that have developed and appeared in connection with the global Covid-19 pandemic, as well as their causes and preventive and treatment measures. Myocarditis caused by Covid-19, etiology, clinic, methods of diagnosis and treatment. The manifestations and symptoms of tachycardia in Covid-19 will be analyzed, as well as the causes of thrombosis and their prevention.

Key words: coronavirus, hypoxia, atherosclerosis, infection, myocarditis, arterial hypertension, tachycardia, arrhythmia, thrombosis.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Аманова Айым, студент 2 курса, Факультета «Общая медицина», НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы. E-mail: aiym.amanova00@mail.ru.

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.

Статья поступила: 23.01.2023.

Принята к публикации: 10.03.2023.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Amanova Aiym, 2nd year of student, Faculty of General Medicine, NEI Kazakh-Russian Medical University, Kazakhstan, Almaty. E-mail: aiym.amanova00@mail.ru.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 23.01.2023.

Accepted for publication: 10.03.2023.

UCD: 001.891
IRSTI: 76.29.35.

DOI: 10.24412/2790-1289-2023-1-93-98

THE EVOLUTION OF TUBERCULOSIS TREATMENT IN INDIA FROM SANATORIUMS TO PERSONALIZED MEDICINE

*Aryan Singh

NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

Summary

Tuberculosis (TB) is a serious infectious disease that has affected humans for centuries. The treatment of TB has evolved significantly over the years, from the use of sanatoriums as the primary treatment method to the introduction of antibiotics and the emergence of personalized medicine. Sanatoriums were popularized in the late 19th and early 20th centuries but were limited in their accessibility and cost. The discovery and development of antibiotics, such as streptomycin and isoniazid, led to the widespread adoption of antibiotics as the primary treatment for TB. Personalized medicine is a new approach that targets the specific needs of each patient through genotyping and individualized drug regimens. The future of TB treatment may lie in individualized, personalized approaches. This article is a literature review on the mentioned topic based on Case Studies.

Key word: tuberculosis, sanatoriums, isoniazid, vaccines, NTEP.

Aim: This review will examine the history of tuberculosis treatment with the help of analyzing medical literature, including the development of sanatoriums as a primary treatment method, the introduction of antibiotics, and the emergence of personalized medicine as a new approach to treating the disease.

Tuberculosis (TB) is a chronic infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. It is one of the leading causes of death worldwide, with an estimated 10 million new cases and 1.4 million deaths in 2019. India has the highest burden of TB in the world, with an estimated 2.8 million new cases and 480,000 deaths in 2019 [1].

TB is primarily a lung disease but can also affect other parts of the body such as the lymph nodes, bones, and joints. The most common symptoms of TB are a persistent cough, chest pain, and difficulty breathing. Other symptoms may include fever, night sweats, weight loss, and weakness [2].

Case Study: A Patient with Tuberculosis.

This is a hypothetical case in which a typical case and treatment plan of tuberculosis is elaborated for the better understanding of the disease.

Patient Information:

- Patient is a 35-year-old female who presents with a 2-month history of cough, fever, weight loss, and night sweats.

- Patient has no known underlying medical conditions and is a non-smoker.
- Patient reports no history of recent travel or contact with individuals with TB.

Medical History:

- Patient underwent a chest X-ray and sputum culture, which revealed the presence of acid-fast bacilli (AFB) and a positive result for *Mycobacterium tuberculosis*.
- Patient was diagnosed with pulmonary TB and started on a 6-month regimen of isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol.

Clinical Course:

- Patient's symptoms improved significantly within the first month of treatment, and her sputum culture converted to negative at 2 months.
- Patient completed her 6-month regimen of TB treatment without any significant adverse events.
- Patient underwent repeat chest X-ray and sputum culture at the end of treatment, which both returned negative.
- Patient was considered cured of TB and discharged from TB care.

This case study illustrates a typical presentation and course of treatment for a patient with pulmonary TB. It highlights the importance of early diagnosis and appropriate treatment in achieving a cure and preventing the spread of TB. However, it is important to note that this is a single case and it should not be generalized to all patients with TB [3].

Please note that this is a fictional case study, and it is important to follow all ethical guidelines when conducting any medical research.

Course of advancement in the treatment of tuberculosis.

The evolution of tuberculosis (TB) over the decades has been characterized by a number of significant advances in understanding the disease, its causes, and the ways in which it can be treated and prevented. Some key developments include [4]:

1. Discovery of the causative agent:

In 1882, Robert Koch, was the first person who discovered the bacterium *Mycobacterium tuberculosis* which was considered as the cause of TB. This discovery led to the development of diagnostic tests, such as the acid-fast stain, which allowed for the rapid identification of TB bacteria in sputum samples.

2. Introduction of sanatorium treatment:

In the late 19th and early 20th centuries, sanatoriums were established to treat TB patients. The idea behind sanatorium treatment was to provide patients with a healthy environment, plenty of fresh air and sunshine, and a nutritious diet, with the aim of helping their bodies to fight off the disease [5].

3. Introduction of drug therapy:

In the 1940s and 1950s, the first drugs were developed to treat TB, such as streptomycin and isoniazid. These drugs were highly effective in curing TB, but their use was limited by the development of drug-resistant strains of TB.

4. Introduction of multidrug therapy (MDT) in the 1980s:

In the 1980s, WHO introduced the concept of multidrug therapy (MDT) for the treatment of TB. MDT consisted of

a combination of at least three drugs (isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol) and was found to be highly effective in curing TB and preventing the development of drug-resistant TB.

5. Development of new TB drugs:

In the 1990s and 2000s, new TB drugs were developed, such as fluoroquinolones, and these drugs were added to the treatment regimens for TB.

The development of new drugs to treat tuberculosis (TB) is critical, as the standard TB treatment regimen is long and complicated, and drug-resistant TB is becoming more common. Fluoroquinolones, a class of antibiotics, have been of particular interest in recent years due to their promising activity against TB.

Fluoroquinolones work by inhibiting the bacterial DNA gyrase, which is necessary for DNA replication in the bacteria. By interfering with DNA replication, fluoroquinolones can kill or slow the growth of TB bacteria [5].

One of the most promising fluoroquinolones for TB treatment is moxifloxacin. Studies have shown that adding moxifloxacin to the standard TB treatment regimen can lead to faster sputum conversion (i.e., the time it takes for a patient's sputum to become negative for TB bacteria), as well as better treatment outcomes.

For example, delamanid is a novel fluoroquinolone that has been approved for use in drug-resistant TB, and is being studied for use in combination with other drugs in the standard TB treatment regimen.

6. Introduction of Directly Observed Treatment, Short-course (DOTS) strategy:

In the era of 1990s, WHO introduced the DOTS strategy for TB control. DOTS involves the use of a combination of MDT and active case finding, as well as the use of trained health workers to ensure that patients take their medication as prescribed. DOTS has been shown to be highly effective in improving TB treatment outcomes and reducing the spread of TB.

The DOTS strategy involves five key elements:

A. Political commitment and sustained financing: Governments are responsible for providing the necessary resources and political commitment to ensure that TB control programs are adequately implemented and sustained over time.

B. Case detection through quality-assured bacteriology: This involves testing suspected TB patients for the presence of TB bacteria using sputum microscopy or other diagnostic tests. Ensuring the accuracy of the diagnosis is critical to the success of the DOTS strategy.

C. Standardized treatment with supervision and patient support: The standard TB treatment regimen consists of a combination of four drugs that must be taken for at least six months. The treatment is supervised by a healthcare worker or trained volunteer, who ensures that the patient takes the medication correctly and consistently.

D. An effective drug supply and management system: This involves ensuring that drugs are available and of high quality, and that the supply chain is well-managed to avoid stock-outs and wastage.

E. Monitoring and evaluation system and impact measurement: This involves monitoring the performance of TB

control programs and evaluating their impact. This information is used to make adjustments to the programs to ensure they are effective and to inform future policy decisions.

In recent years, the DOTS strategy has been expanded to include other interventions, such as the use of rapid diagnostic tests and the treatment of latent TB infection, to further improve TB control efforts.

7. Development of rapid diagnostic tests:

In the 2000s, new rapid diagnostic tests for TB were developed, such as GeneXpert and LED-microscopy, which have improved the speed and accuracy of TB diagnosis.

One of the most promising rapid diagnostic tests for TB is the Xpert MTB/RIF test, which uses molecular techniques to detect TB bacteria in sputum samples. The test can produce results in as little as two hours and has been shown to be highly accurate in several studies. The Xpert MTB/RIF test also detects resistance to rifampicin, one of the most important drugs used to treat TB, which can help guide treatment decisions for patients with drug-resistant TB [4, 5].

Other rapid diagnostic tests for TB include the line probe assay and loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay, which also use molecular techniques to detect TB bacteria in sputum samples. These tests have shown promising results in several studies and offer the potential for faster and more accurate diagnosis of TB.

Overall, the development of rapid diagnostic tests for TB has the potential to transform TB control efforts by enabling more timely and accurate diagnosis of TB, especially in resource-limited settings where traditional diagnostic methods may not be feasible. These tests can also help guide treatment decisions and improve patient outcomes, which can ultimately lead to a reduction in TB-related morbidity and mortality.

8. Introduction of new TB treatment regimens:

In the 2010s, new TB treatment regimens were developed, such as the shorter, all-oral regimen of 6-9 months, which have improved treatment adherence and outcomes for patients with TB.

The introduction of new TB treatment regimens has been an important development in the fight against tuberculosis (TB). Traditional TB treatment consists of a combination of four drugs that must be taken for at least six months. In addition, the emergence of drug-resistant TB has highlighted the need for new, more effective treatment regimens.

One of the most significant advances in new TB treatment regimens has been the introduction of shorter treatment regimens. The Shorter MDR-TB Treatment Regimen is a nine to twelve month regimen for the treatment of multidrug-resistant TB (MDR-TB), which is a form of TB that is resistant to at least two of the most important drugs used to treat TB. The regimen consists of four drugs, including a new drug called bedaquiline, which has been shown to be highly effective against MDR-TB. The regimen has been shown to be highly effective in several clinical trials and has been endorsed by the World Health Organization (WHO) [5].

The introduction of new TB treatment regimens has been a collaborative effort between researchers, industry, and global health organizations. The development of new TB

drugs has been supported by initiatives such as the Global TB Drug Pipeline, which aims to accelerate the development of new TB drugs by providing funding and support for research and development.

9. Development of new TB vaccines:

In recent years, new TB vaccines have been developed and are currently in clinical trials, such as the MVA85A and the TBVAC, which has shown promising results in preventing TB.

The development of new TB vaccines has been a critical area of research in recent years. TB is a global health problem that affects millions of people each year, and a vaccine is seen as a key tool in controlling the spread of the disease. The current TB vaccine, called the Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine, has been in use for over 100 years and is only partially effective in preventing TB. Therefore, the development of a new, more effective TB vaccine is a high priority for the global health community.

There are currently several new TB vaccine candidates in various stages of development. These vaccines aim to provide better protection against TB than the BCG vaccine and may be effective against different strains of TB. Some of the most promising vaccine candidates include the M72/AS01E vaccine, the H56:IC31 vaccine, and the ID93/GLA-SE vaccine.

The M72/AS01E vaccine is a protein subunit vaccine that targets two proteins found in the TB bacteria. It has shown promising results in early-stage clinical trials and is currently undergoing larger-scale clinical trials to evaluate its effectiveness.

The H56:IC31 vaccine is another protein subunit vaccine that targets three proteins found in the TB bacteria. It has also shown promising results in early-stage clinical trials and is currently undergoing larger-scale clinical trials [6].

The ID93/GLA-SE vaccine is a subunit vaccine that targets four proteins found in the TB bacteria. It has shown promising results in animal studies and is currently undergoing clinical trials to evaluate its safety and effectiveness.

The development of new TB vaccines has been a collaborative effort between researchers, industry, and global health organizations. The TB Vaccine Initiative (TBVI) is one organization that is working to accelerate the development of new TB vaccines by providing funding and support for research and development.

VPM1002 is a novel tuberculosis (TB) vaccine candidate that is being developed by Serum Institute of India Pvt. Ltd. (SIPL) in collaboration with the Max Planck Institute for Infection Biology in Berlin, Germany. Here are some key points about the clinical trials of VPM1002:

(A) VPM1002 vaccine: VPM1002 is a genetically modified form of the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine, which is currently the only licensed vaccine for TB. VPM1002 is designed to improve upon the efficacy of the BCG vaccine and provide better protection against TB.

(B) Clinical trial phases: The clinical development of VPM1002 is ongoing, with several clinical trials completed or underway. Phase I clinical trials were conducted in Germany in 2009-2010, which showed that VPM1002 was safe and well-tolerated. Phase IIa clinical trials were conducted in South Africa in 2012-2015, which showed that

VPM1002 was safe and induced an immune response [7].

(C) Phase III clinical trials: The phase III clinical trial of VPM1002, known as the VACSEL study, is currently underway in India. The study aims to enroll around 12,000 participants and evaluate the efficacy of VPM1002 in preventing TB in high-risk individuals, such as household contacts of TB patients. The study is expected to be completed by 2024.

(D) VPM1002 availability: If the phase III clinical trial of VPM1002 is successful, it could lead to the licensure and availability of a new and improved TB vaccine in India and other high-burden TB countries. However, it is important to note that the vaccine's efficacy and safety profile will need to be carefully evaluated before it can be widely used [7].

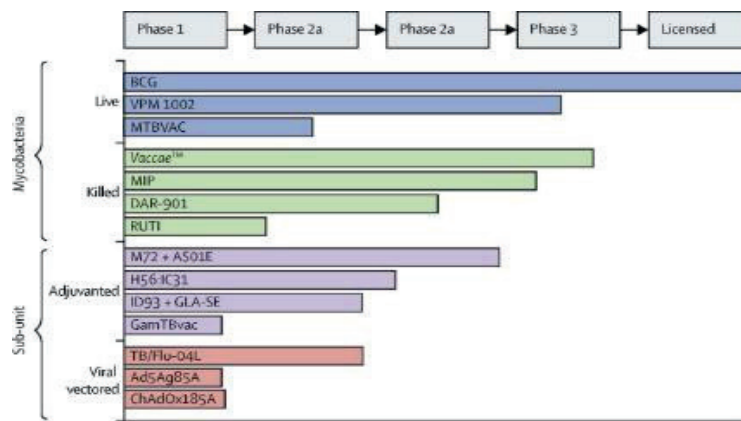


Figure 1. Clinical trial phases. [Made by Author]

10. Introduction of digital tools and mHealth:

In recent years, digital tools and mHealth have been developed to improve TB control efforts, including the use of mobile phone-based reminders for patients to take their medication and digital platforms for reporting and monitoring TB cases.

In conclusion, tuberculosis is a major public health problem in India and worldwide, and requires a comprehensive, multi-sectoral response. The WHO End TB Strategy and the National TB Elimination Programme in India provide a roadmap for achieving the goal of TB elimination. However, the emergence of drug-resistant strains of TB, including MDR-TB and XDR-TB, highlights the need for continued research and innovation in the development of new drugs, diagnostics, and vaccines [6; 7].

Indian scenerio of tuberculosis. India is currently one of the countries most affected by tuberculosis (TB). However, the Indian government has set ambitious goals to combat the disease and improve the health of its citizens.

The National Strategic Plan for TB Elimination (2017-2025) aims to reduce TB deaths by 90% and cut new TB cases by 80% by 2025. To achieve this, the government plans to increase funding for TB control and research, expand access to diagnosis and treatment, and improve the monitoring and evaluation of TB programs.

In addition, the government is working to improve the overall health system by strengthening primary care and increasing access to affordable, quality care. This will help to ensure that people with TB are diagnosed and treated in a timely manner, and that those who are cured do not relapse.

There is a strong focus on community-based approaches such as involving private sector, NGOs, and community-based organizations in identification, referral and follow-up of TB patients. The government is also working to improve the quality of life for people with TB by providing them with social and economic support, such as food, housing, and job training.

The future vision of India in regard of TB is to eliminate the disease as a public health threat by 2025. With the ongoing efforts of the government and the collaboration of various sectors, India is on track to achieving this goal and creating a healthier future for its citizens.

It's also important to note that India is working on the latest technological advancements such as using Artificial Intelligence and Machine Learning in the diagnosis and treatment of TB, which will bring new opportunities in the TB control efforts.

There are several factors that contribute to the high burden of TB in India. The country has a large population, with a high prevalence of poverty and poor living conditions, which increase the risk of TB transmission. Additionally, India has a high burden of HIV infection, which increases the risk of TB among people living with HIV [7].

The Indian government has been implementing the National TB Elimination Programme (NTEP) since 1962, which aims to control and eliminate TB in the country. The program is based on the World Health Organization (WHO) recommended strategy of directly observed therapy, short-course (DOTS) and has been successful in increasing the detection and treatment of TB cases. However, the program has not been able to fully control the TB epidemic in India.

One of the main challenges facing the NTEP is the high proportion of TB cases that are not reported to the program. This is due to a lack of awareness about TB, stigma associated with the disease, and inadequate health infrastructure in many parts of the country.

Another major challenge is the emergence of drug-resistant strains of TB, including multidrug-resistant TB (MDR-TB) and extensively drug-resistant TB (XDR-TB). These forms of TB are harder to treat and require more expensive and complex regimens, putting a strain on the already overburdened health system.

In recent years, the Indian government has increased its efforts to control and eliminate TB, including the launch of

the National Strategic Plan for TB Elimination (2017-2025) which aims to achieve the goal of TB elimination by 2025. The plan focuses on increasing case detection, improving treatment outcomes, and reducing TB-related deaths.

It also includes measures to address the needs of vulnerable populations and improve the overall health system.

Under the RNTCP/NTEP, TB services are available at all public health facilities, including primary health centers, district hospitals, and medical colleges. The program also works in collaboration with private healthcare providers to increase the availability of TB diagnosis and treatment services.

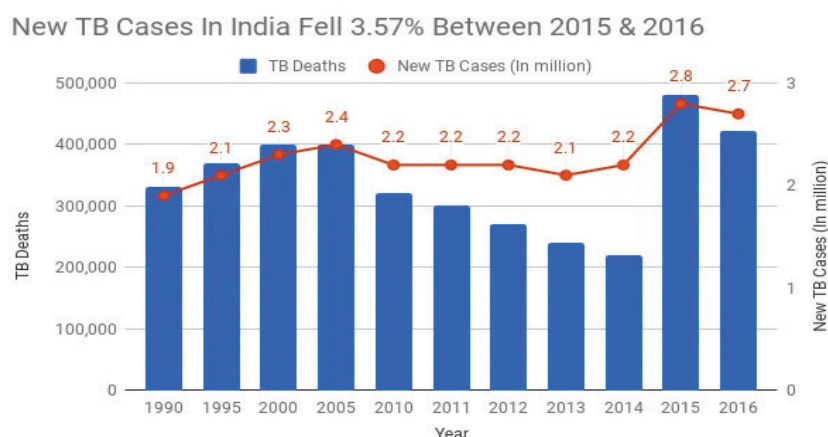


Figure 2. New TB Cases in India (1990-2016). [Made by Author]

The RNTCP/NTEP has achieved significant success since its launch in 1997. The program has been successful in reducing the prevalence of TB in India, and has increased the percentage of TB patients who complete their treatment regimen. The program has also made significant progress in detecting and treating drug-resistant TB [6; 7].

However, despite these successes, challenges still remain in the fight against TB in India. These challenges include improving access to TB services in remote areas, strengthening infection control measures, and ensuring that patients complete their treatment regimen.

References:

1. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
2. Migliori G.B., Sotgiu G., Gandhi N.R., et al. Drug resistance in tuberculosis. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2015, 5(9), a017800. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4556232/>.

[gov/pmc/articles/PMC4556232/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4556232/).

3. Zumla A., George A., Sharma V., et al. The WHO 2014 Global tuberculosis report—further to go. The Lancet Global Health, 2015, 3(1), e10-e12. [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(14\)70361-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(14)70361-4/fulltext).

4. World Health Organization (WHO). Treatment of Tuberculosis: Guidelines for Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis and Patient Care, 2017 Update. https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/.

5. Johnson J.L., Neumann G., MacKenzie T., et al. Optimizing treatment for drug-resistant tuberculosis. PLoS medicine, 2006, 3 (3), e120. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0030120>.

6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Treatment of Tuberculosis. CDC, 2022. <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/default.htm>.

7. World Health Organization (WHO). The End TB Strategy. WHO, 2015. https://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/.

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В ИНДИИ ОТ САНАТОРНО КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

*Aryan Singh

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

Аннотация

Туберкулез (ТБ) – тяжелое инфекционное заболевание, поражающее людей на протяжении веков. Лечение туберкулеза значительно эволюционировало с годами: от использования санаториев в качестве основного метода лечения до внедрения антибиотиков и появления персонализированной медицины. Санатории были популярны в конце 19 - начале 20 веков, но их доступность и стоимость были ограничены. Открытие и разработка антибиотиков, таких как стрептомицин и изониазид, привели к широкому внедрению антибиотиков в качестве основного средства лечения туберкулеза. Персонализированная медицина — это новый подход, ориентированный на конкретные потребности каждого пациента посредством генотипирования и индивидуальных схем лечения. Будущее лечения туберкулеза может заключаться в индивидуальных подходах. Данная статья представляет собой обзор литературы по указанной теме на основе тематических исследований.

Ключевые слова: туберкулез (ТБ), санатории, изониазид, вакцина, НИСТ.



ҮНДІСТАНДАҒЫ ТУБЕРКУЛЕЗДІ ЕМДЕУДЕ КУРОРТТЫҚ ЕМДЕУДЕН ЖЕКЕ МЕДИЦИНАҒА
ДЕЙІНГІ ЭВОЛЮЦИЯСЫ

***Aryan Singh**

«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы

Түйінді

Туберкулез (ТА) ғасырлар бойы адамдарды ауыртып келген ауыр жұқпалы ауру. Туберкулезді емдеу жылдар бойы шипажайда емдеудің негізі ретінде пайдаланудан антибиотиктерді енгізуге және жеке медицинаның пайда болуына дейін айтарлықтай дамыды. Шипажайлар 19 - ғасырдың аяғы мен 20 - ғасырдың басында танымал болды, бірақ олардың қолжетімділігі мен құны шектеулі болды. Стрептомицин және изониазид сияқты антибиотиктердің ашылуы және дамуы антибиотиктерді туберкулездің негізгі емі ретінде кеңінен енгізуге әкелді. Жекелендірілген медицина – генотиптеу және жеке емдеу режимдері арқылы әрбір пациенттің нақты қажеттіліктеріне бағытталған жаңа көзқарас. Туберкулезді емдеудің болашағы жеке тәсілдерге байланысты болуы мүмкін. Бұл мақалада осы тақырып бойынша мысалдар негізіндегі әдебиеттерге шолу жасалады.

Кілт сөздер: туберкулез (ТА), шипажайлар, изониазид, вакцина, ҰСЖТИ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Aryan Singh, студент 2 курса, Факультета «Общая медицина», НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы. E-mail: nauka@medkrmu.kz; <https://orcid.org/0000-0003-2724-2328>.

Вклад авторов. Автор внес равноценный вклад в разработке концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи. Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 01.03.2023.

Принята к публикации: 24.03.2023.

.....
Conflict of interest. Author declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Aryan Singh, 2nd year of student, Faculty of General Medicine, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty. E-mail: nauka@medkrmu.kz; <https://orcid.org/0000-0003-2724-2328>.

Contribution of the authors. Author has made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. Declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 01.03.2023.

Accepted for publication: 24.03.2023.

AYURVEDIC MEDICINE IN TREATING STROKE COMPLICATIONS: A LITERATURE REVIEW

*¹ Igor Poluboiartsev, ² Aju George

¹ NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

² Ayurveda Treatment Centre «Panchakarma», Karnataka, India

Summary

This literature review examines the role of Ayurvedic medicine in the rehabilitation of stroke complications. Ayurveda offers a holistic approach to healthcare, which includes various treatment modalities such as massage, herbal medicines, and yoga. Several studies have shown the potential benefits of Ayurvedic methods in improving outcomes in stroke rehabilitation, including reduction of spasticity, improvement of motor function, and enhanced quality of life. However, more research is needed to fully understand the potential of Ayurveda in treating stroke complications. Overall, this literature review highlights the importance of Ayurvedic medicine as an adjunct therapy in stroke rehabilitation and its potential as a future treatment modality for stroke complications.

Key words: *ayurveda, stroke, cerebrovascular disease, complementary and alternative medicine, traditional medicine, ayurvedic therapies.*

Aim: This literature review aims to explore the practice of Ayurvedic medicine in treating stroke complications.

Methods: Systematic literature review, Meta-analysis, Expert opinion

Ayurvedic approach in Treating Stroke Complications.

Ayurveda is an ancient Indian system of medicine that uses a holistic approach to healthcare. Ayurvedic medicine utilizes natural remedies, including herbs, spices, and oils, to promote health and treat illnesses. According to Ayurvedic theory, stroke is caused by an imbalance in the three doshas (vata, pitta, and kapha), and treatment focuses on restoring the balance of these doshas [1; 2].

Several Ayurvedic therapies have been studied for their effectiveness in treating stroke complications. One of the most used Ayurvedic therapies for stroke is Panchakarma, which involves five cleansing and rejuvenating treatments. A study published in the Journal of Ayurveda and Integrative Medicine found that Panchakarma was effective in improving neurological and functional outcomes in stroke patients. The study showed that Panchakarma treatment led to a significant improvement in motor function, cognitive function, and activities of daily living.

Ayurvedic Medicine is a holistic system of medicine that emphasizes the use of natural therapies to restore balance to the body and promote overall health and well-being. The principles of Ayurveda are based on the belief that the body is made up of three doshas, or energies, which must be balanced for optimal health. Ayurvedic Medicine includes a range of therapies, including herbal remedies, massage, yoga, and dietary modifications.

Ravi Sankaran, Ravindranath Kamath, Vivek Nambiar, Anand Kumar in their study prospective study on the effects of Ayurvedic massage in post-stroke patients [2] found that utilizing Ayurvedic massage in post stroke patients with flaccidity can promote faster standing with minimal assistance and lead to less need for antispastic drugs at discharge.

The research conducted was a retrospective analysis of a prospective case-control study carried out in a tertiary level hospital with a neuro-rehabilitation unit. The study followed fifty-two patients undergoing acute inpatient rehabilitation post-stroke, who self-selected to receive Ayurvedic massage in addition to regular physical therapy (PT) or PT alone, one month from the event. Of the participants, twenty-five received Ayurvedic massage with PT and twenty-seven received only PT. Baseline information related to age, gender, the National Institute of Health Stroke Scale result, number of co-morbidities, and whether cases were deemed simple, or complex were collected. All patients received an average of six hours of physical therapy per week. Ayurvedic massage was administered daily for a total of ten sessions followed by steam application.

Patients were categorized as having either a simple or complicated stroke based on events prior to rehabilitation. Results showed that both simple and complicated stroke patients who received Ayurvedic massage had lower Modified Ashworth Scale (MAS) scores, reduced need for antispastic drugs, achieved standing with minimal assistance sooner, and had better locomotion at discharge compared to those who only received PT. These differences were statistically significant [2].

Another study made focus on yogic breathing and Ayurveda in aphasia. The research was based on a case study [3].

Following her stroke, the patient initially received conventional language therapy for her aphasia. However, at the 5-week post-stroke mark, she did not receive any additional conventional rehabilitation and instead sought the help of a Vedic priest. The patient underwent a course of various body manipulations, yogic breathing techniques, and consumed coconut oil as part of her Ayurvedic therapy. Cognitive and language assessments were carried out over a 3-month period while the patient underwent this treatment [1; 3].

While the observations of this individual using Ayurvedic medicine are limited to a single case study, some positive changes in language and certain aspects of cognition were noted. The promising results indicate the need for further investigation into the potential effectiveness of yogic breathing and Ayurvedic medicine for the treatment of post-stroke aphasia [3].

The third research, provided in regard of Stroke Complications was provided by Priya Baby and was focused on Lived Experiences of Stroke Survivors Undergoing Ayurvedic Rehabilitation Therapy in India [4].

The findings of this investigation suggest that Ayurvedic rehabilitation therapy can improve the sense of hope and self-reliance in stroke survivors, while also providing a holistic boost to their overall well-being. Patients reported that they found the treatment modalities utilized during their rehabilitation to be acceptable.

To conduct this study, a qualitative approach was taken, utilizing a phenomenological method. Semi-structured interviews were conducted with six post-stroke patients who were undergoing inpatient rehabilitation therapy at an Ayurvedic facility in India. Verbatim transcripts of these interviews were analyzed thematically using the phenomenological methodology developed by Lindseth and Norberg [1; 4].

Future Prospectives. Stroke is a leading cause of long-term disability and mortality worldwide. In recent years, there has been a growing interest in using Ayurvedic methods and tools to manage stroke complications. Ayurveda is an ancient Indian system of medicine that has been practiced for thousands of years. It emphasizes the use of natural remedies and techniques to promote health and well-being [1;5].

Ayurvedic medicine has a long history of treating neurological disorders, including stroke complications. The focus of Ayurveda is on maintaining the balance of the body and mind through natural remedies, lifestyle changes, and therapies. Ayurvedic treatments for stroke complications include herbal medicines, massage therapy, yoga, meditation, and diet modification [6].

One of the promising areas of Ayurvedic medicine for stroke complications is the use of herbal medicines. Many Ayurvedic herbs have been shown to have neuroprotective properties that may help to reduce the risk of stroke and improve recovery after a stroke. Some of the herbs commonly used in Ayurvedic medicine for stroke complications include ashwagandha, brahmi, guggulu, shankhapushpi, and jatamansi [7].

In addition, to herbal medicines, Ayurveda also emphasizes the use of massage therapy for stroke complications. Ayurvedic massage therapy, also known as abhyanga, involves the use of warm oil and specific strokes to stimulate circulation, promote relaxation, and reduce muscle tension. Studies have shown that Ayurvedic massage therapy can help to reduce spasticity and improve motor function in stroke survivors [7; 8].

Breathing techniques, or pranayama, are another important aspect of Ayurvedic medicine that can be beneficial for stroke complications. Pranayama involves controlled breathing exercises that help to reduce stress, promote re-

laxation, and improve overall respiratory health. Studies have shown that pranayama can improve lung function, reduce anxiety and depression, and improve quality of life in stroke survivors [7; 8].

Another promising area of Ayurvedic medicine for stroke complications is the use of personalized diet and lifestyle modifications [9]. Ayurveda emphasizes the importance of an individualized approach to healthcare, which includes personalized dietary recommendations based on one's body type and health status. Certain foods and nutrients have been shown to have neuroprotective properties that may help to reduce the risk of stroke and promote recovery after a stroke [11; 12].

Conclusion. In conclusion, Ayurvedic medicine offers promising therapies for treating stroke complications. Studies have shown that Ayurvedic therapies, including Panchakarma and Shirodhara, as well as Ayurvedic herbs and oils, can improve neurological and functional outcomes in stroke patients. However, more research is needed to determine the efficacy of Ayurvedic medicine in stroke treatment and to establish the safety of these treatments.

The purpose of this literature review is to highlight the crucial role of Ayurveda in healthcare, particularly in the rehabilitation of stroke complications. Ayurveda plays a significant role in managing various conditions that are associated with stroke complications in India. Over time, numerous lead molecules have been extracted from Ayurvedic herbs, which have shown significant therapeutic properties. In addition, various tools have been created to aid in functional recovery, such as bioactive compound quantification and breathing methods. However, further research is required to fully explore the potential of Ayurveda in treating stroke complications [12].

Therefore, further clinical trials are warranted to validate the potential of Ayurvedic medicine in stroke management.

References:

1. Pulok K Mukherjee, Ranjit K Harwansh, Shiv Bahadur, Subhadip Banerjee, Amit Kar, Joydeb Chanda, Sayan Biswas, Sk Milan Ahmmmed, C K Katiyar. Development of Ayurveda - Tradition to trend. *J Ethnopharmacol.* 2017 Feb 2; 197:10-24. doi: 10.1016/j.jep.2016.09.024. Epub 2016 Sep 12.
2. Ravi Sankaran, Ravindranath Kamath, Vivek Nambiar, Anand Kumar. A prospective study on the effects of Ayurvedic massage in post-stroke patients. *J Ayurveda Integr Med.* 2019 Apr-Jun; 10 (2):126-130., doi: 10.1016/j.jaim.2018.02.137. Epub 2018 Dec 20.
3. Bijoyaa Mohapatra, Rebecca Shisler Marshall, Jacqueline Laures-Gore. Yogic breathing and Ayurveda in aphasia: a case study. *Top Stroke Rehabil.* 2014 May-Jun; 21 (3): 272-9. PMID: 24985394. doi: 10.1310/tsr2103-272.
4. Priya Baby, Rakesh V.R., Hemant Kumar Gupta, Raghavendra Naik. Lived Experiences of Stroke Survivors Undergoing Ayurvedic Rehabilitation Therapy in India. *Adv Mind Body Med.* 2020; 34(4):10-16. PMID: 33186126.
5. Pulok K. Mukherjee, Ranjit K. Harwansh, Shiv Bahadur, Subhadip Banerjee, Amit Kar, Joydeb Chanda, Sayan Biswas, Sk Milan Ahmmmed, C K Katiyar. Development of Ayurveda - Tradition to trend. *J Ethnopharmacol.* 2017 Feb

2; 197:10-24. doi: 10.1016/j.jep.2016.09.024. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27633405.

6. Hari Sharma, Robert Keith Wallace. Ayurveda and Epigenetics. Medicina (Kaunas). 2020 Dec 11; 56 (12): 687. doi: 10.3390/medicina56120687. Expand. PMID: 33322263. PMCID: PMC7763202.

7. Robert Keith Wallace, Ted Wallace. Neuroadaptability and Habit: Modern Medicine and Ayurveda. Medicina (Kaunas). 2021 Jan 21; 57(2): 90. doi: 10.3390/medicina57020090.

8. Trupti Gokani. Ayurveda-the science of healing. Headache. 2014 Jun; 54 (6): 1103-6. doi: 10.1111/head.12363. Epub 2014 Apr 25. PMID: 24766404.

9. Chaturvedi S., Kumar N., Tillu G., Patwardhan B. Research, biomedicine and Ayurveda: From evidence-based medicine to evidence-informed healthcare. Indian J. Med

Ethics. 2021 Oct-Dec; VI (4):301-305. doi: 10.20529/IJME.2021.039. PMID: 34666973.

10. Patwardhan K. Confessions of an Ayurveda professor. Indian J Med Ethics. 2023. Jan-Mar; VIII (1):61-64. doi: 10.20529/IJME.2022.049. PMID: 36694399.

11. Lakhota S.C. «Confessions of an Ayurveda professor» - A wake up call. Indian. J Med Ethics. 2023 Jan 18. doi: 10.20529/IJME.2023.008. Epub ahead of print. PMID: 36880461.

12. Ven Murthy M.R., Ranjekar P.K., Ramassamy C., Deshpande M. Scientific basis for the use of Indian ayurvedic medicinal plants in the treatment of neurodegenerative disorders: ashwagandha. Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2010. Sep 1; 10(3):238-46. doi: 10.2174/1871524911006030238. PMID: 20528765.

ИНСУЛЬТТИҢ АСҚЫНУЫН ЕМДЕУДЕГІ АЮРВЕДИЯЛЫҚ МЕДИЦИНА: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

*¹ И.О. Полубоярцев, ² Aju George

¹ «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы

² «Панчакарма» аюрведиялық емдеу орталығы, Карнатака, Үндістан

Түйінді

Бұл әдеби шолу инсульттан кейінгі пациенттердің реабилитациясында аюрведа медицинасының әрекетін зерттеу үшін жасалған. Аюрведа, мозға ағымының дақыл кезінде келесі кезде тұрған кезде пациенттерге көмек көрсету үшін қолайлы мүмкіндікті бар екенін көрсетеді. Сонымен қатар, биоактивті қоспалардың санымен көмегімен, ауыстыру жұмыстарының әдісімен жасалған артық инструменттер, міндетті функционалдық қалпындауға жол ашады. Бірақ, инсульт осықтарының медициналық кезеңде аюрведаның потенциалын толық түсіну үшін қосымша зерттеулер жасау керек.

Кілт сөздер: аюрведа, инсульт, цереброваскулярлық аурулар, қосымша және балама медицина, дәстүрлі медицина, аюрведиялық емдеу.

АЮРВЕДИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНСУЛЬТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*¹ И.О. Полубоярцев, ² Aju George

¹ НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

² Центр аюрведического лечения «Панчакарма», Карнатака, Индия

Аннотация

Данный литературный обзор направлен на исследование использования методов аюрведической медицины при реабилитации пациентов после инсульта. Аюрведа имеет большой потенциал в помощи пациентам с различными состояниями после острых нарушений мозгового кровообращения. Кроме того, были разработаны различные инструменты, которые помогают в функциональном восстановлении, такие как количественное определение биоактивных соединений, методы дыхательной гимнастики. Однако для полного понимания потенциала аюрведы в лечении осложнений инсульта необходимо проведение дополнительных исследований.

Ключевые слова: аюрведа, инсульт, цереброваскулярные заболевания, комплементарная и альтернативная медицина, традиционная медицина, аюрведические методы лечения.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Полубоярцев Игорь Олегович, НУО «Казakhstanско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы. E-mail: deymonp@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2696-5241>; SPIN: 4223-7877.

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.

Статья поступила: 01.03.2023.

Принята к публикации: 15.03.2023.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Poluboiartsev Igor O., NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty. E-mail: deymonp@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2696-5241>; SPIN: 4223-7877.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 01.03.2023.

Accepted for publication: 15.03.2023.

UCD: 001.891
IRSTI: 76.29.35.

DOI: 10.24412/2790-1289-2023-1-102-105

INDIA'S RESPONSE TO COVID-19: AN ANALYSIS OF DIAGNOSIS, TREATMENT, AND MANAGEMENT STRATEGIES

* Igor Poluboiartsev, Mansi Lakhani

NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

Summary

The emergence of pandemics highlights the fallibility of humans and underscores the need for communities to be prepared. In late 2019, the first reports of the coronavirus outbreak surfaced, and it has since been declared a global pandemic by the World Health Organization. Countries worldwide have responded to the virus outbreak in varying ways. Unfortunately, China and other major countries experienced delays in detection and response, resulting in an overwhelming burden on local health systems.

Key words: COVID-19, RT-PCR, virus, vaccine, cases, India's response.

Introduction. In contrast, other nations have implemented effective strategies to contain the infection, resulting in a low number of cases. Effective measures such as social distancing, lockdowns, case detection, isolation, contact tracing, and quarantine have proven to be the most successful actions in controlling the spread of the disease. This analysis aims to help readers understand how different countries responded and the resulting outcomes. India responded to the pandemic based on the experiences of these countries, and only time will reveal its success in managing the outbreak. We also suggest future global community directions to manage and mitigate future emergencies [1].

The first case of COVID-19 in India was reported on January 30, 2020, in the state of Kerala. The patient, a student who had returned from Wuhan, China, was diagnosed with the virus and was promptly hospitalized and isolated. This

article is a literature review of the relevant science content, based on infection diseases control [1].

Aim: The review focuses on analyzing medical literature and scientific reports (including published on the Internet) on finding the way India dealt with the pandemic of COVID-19. The Development of Vaccines, all the actions that the government took are being discussed here.

Containment measures. According to statistical models on the spread of SARS-CoV-2, it is predicted that without sufficient herd immunity in the population and considering the high contagiousness of the virus, 40-70% of the population could become infected unless robust containment measures are implemented in a timely manner [2].

Drawing on previous experiences with various epidemics and pandemics, as well as current understanding of SARS-CoV-2, the World Health Organization (WHO) rec-

ommended frequent hand washing with an alcohol-based hand rub or soap and water, avoiding touching one's eyes, nose, and mouth, and practicing respiratory hygiene [2]. The use of face masks by everyone remains a controversial topic, although the WHO does not currently recommend it for everyone [3].

The Indian government has launched a nationwide vaccination drive, which has administered over 19 crore doses of COVID-19 vaccine to the citizens. The government has been providing the vaccine free of cost to the citizens and has also been vaccinating front-line workers and other priority groups.

Another major issue that has arisen during this pandemic has been the economic impact. The lockdowns and travel restrictions have had a significant impact on the country's economy, with many businesses shutting down and people losing their jobs. To mitigate the economic impact, the government has announced a number of economic relief measures, including cash transfers and food assistance to vulnerable groups [4].

Some of the key strategies implemented by India to control the spread of COVID - 19 include:

1. Lockdowns: India implemented several nationwide lockdowns in an effort to slow the spread of the virus. These lockdowns restricted the movement of people and shut down non-essential businesses.

2. Testing: India significantly ramped up its testing capacity to identify and isolate infected individuals. This helped to slow the spread of the virus. In India, there are several methods for testing for COVID-19, including RT-PCR, Rapid Antigen Test and TrueNat. RT-PCR, or reverse transcription polymerase chain reaction, is considered the gold standard for COVID - 19 testing and is used to detect the presence of the virus in an individual's nasal or throat swab sample. Rapid Antigen Test is a less sensitive but quicker method of testing that can produce results within 15-30 minutes. TrueNat is a molecular diagnostic test that can detect the virus in a sample. The Indian government has been ramping up testing efforts to curb the spread of the virus and as of 2021, India has been conducting more than a million tests per day [5].

3. Treatment [6]: India also increased its healthcare capacity to treat infected individuals, including setting up dedicated COVID-19 hospitals.

- Oxygen therapy: for patients with low oxygen levels
- Antiviral drugs: such as remdesivir, which may shorten the duration of hospital stays
- Steroids: such as dexamethasone, which can help reduce inflammation in the lungs and improve outcomes in critically ill patients
- Monoclonal antibodies: these are lab-made proteins that can help boost the immune system's response to the virus and are given to people who are at high risk of severe illness.

Some of the Ayurvedic remedies that have been popularized in India for dealing with COVID-19 include [7]:

1) Immune-boosting herbs: Ayurvedic practitioners have recommended various herbs like ashwagandha, tulsi, giloy (*Tinospora Cordifolia*), and licorice to boost the immune system and help fight off the virus.

2) Ayurvedic immunity boosters: Ayurvedic practitioners have also recommended various immunity boosters like chyavanprash, amla, and triphala to strengthen the immune system and protect against the virus.

3) Ayurvedic decoctions: Ayurvedic decoctions made from herbs like turmeric, ginger, and black pepper have been recommended as a way to improve respiratory health and reduce inflammation.

4) Ayurvedic diet: Ayurvedic practitioners have recommended an Ayurvedic diet that includes foods that are easy to digest, rich in antioxidants, and anti-inflammatory, such as turmeric, ginger, and garlic.

5) Yoga and meditation: Ayurvedic practitioners have recommended yoga and meditation to reduce stress and anxiety, which can have a negative impact on the immune system.

4. Vaccination: India has implemented a massive vaccination campaign since January 2021, which has been able to vaccinate a large percentage of its population [8].

India has been a major player in the global effort to develop and distribute COVID - 19 vaccines. The country is home to several of the world's leading vaccine manufacturers and has been able to produce large quantities of vaccines for its own population as well as for other countries.

One of the major achievements of India is the development of COVAXIN by Bharat Biotech and Indian Council of Medical Research (ICMR). COVAXIN is an inactivated virus vaccine, which has been approved for emergency use in India and has been exported to several other countries.

India has also been a major supplier of the AstraZeneca-Oxford vaccine, which is being manufactured by the Serum Institute of India (SII). SII has been able to produce large quantities of the vaccine, and has supplied it to several countries in need, including low- and middle-income countries under the COVAX facility.

India has also been actively involved in the global effort to make vaccines more accessible and affordable for low - and middle-income countries. The country has supported the World Health Organization's (WHO) COVAX facility, which is working to ensure that all countries have access to COVID-19 vaccines [8].

Furthermore, India has also been exporting COVID - 19 vaccines to various countries. India has supplied vaccines to more than 100 countries as of January 2021. India has also played a key role in the distribution of vaccines globally, through its Vaccine Maitri initiative, where India has been providing vaccines to neighboring countries as a goodwill gesture.

5. Long-Term Care: During the first wave of the COVID - 19 pandemic in India, many people who were infected with the virus had to self-isolate and quarantine at home due to a shortage of beds in hospitals. The Indian government, along with healthcare professionals, provided guidance and advice on how to manage COVID-19 symptoms at home [9].

Some of the measures that people took to deal with COVID-19 at home during the first wave included [8; 9]:

1) Isolation: People who were infected with the virus or who had been in close contact with an infected person were advised to self-isolate at home. This helped to prevent the spread of the virus to others.

2) Symptom management: People were advised to manage their symptoms at home with the help of over-the-counter medication and home remedies. They were also advised to stay hydrated and get plenty of rest.

3) Telemedicine: Many people used telemedicine services to consult with doctors remotely. This allowed them to get medical advice and treatment without having to leave their homes.

4) Support networks: Many people formed support net-

works with family members, friends, and community organizations to help them manage the isolation and stress of being ill.

5) Mental Health: People were advised to take care of their mental health during this time, people were advised to meditate, practice yoga and engage in activities they enjoy.

6) Home care: People who were infected with the virus were advised to take care of their hygiene and cleanliness at home to prevent the spread of the virus.

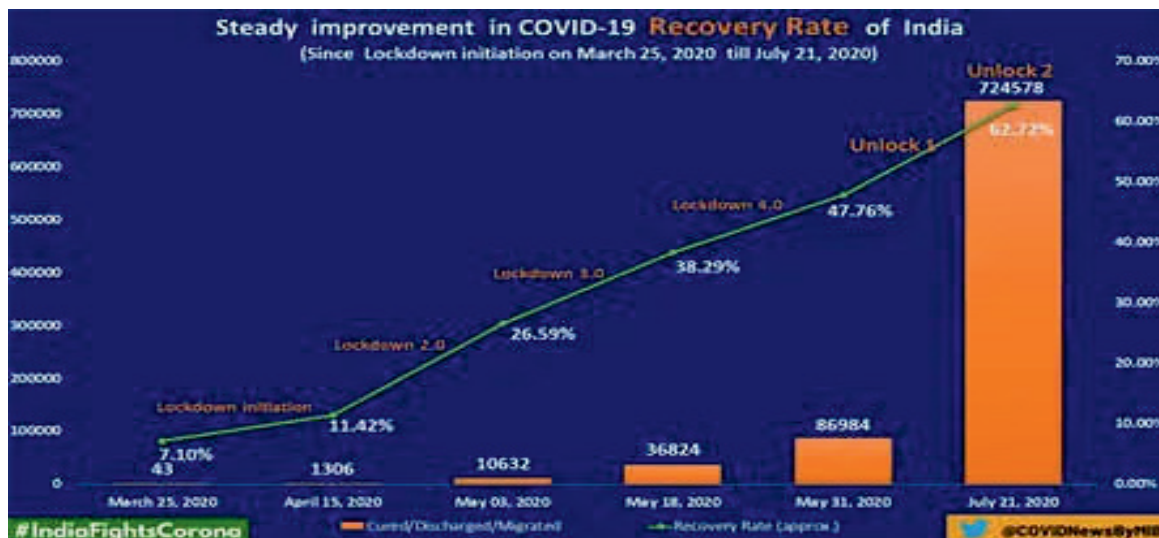


Figure 1. Steady improvement in COVID-19 recovery rate of India.

[Made by Authors: Source: <https://www.mohfw.gov.in/>]

In conclusion, the COVID-19 pandemic has had a significant impact on India, with over 11 million confirmed cases and 156,000 deaths. The Indian government has implemented several measures to control the spread of the virus, including nationwide lockdowns and travel restrictions. The healthcare system has been strained by the influx of COVID-19 patients, but the government has set up dedicated COVID-19 hospitals and care centers and has also recruited retired healthcare workers to help with the response. The government has also launched a nationwide vaccination drive and has implemented economic relief measures to mitigate the impact of the pandemic on the economy [1; 4; 8; 9].

To sum up, India and the world have a rich history of effectively preventing and treating widespread infections. The successful smallpox eradication campaign in the 1970s is a powerful reminder of the critical role that strong leadership and effective management play in stopping deadly diseases [10]. Therefore, India can reverse the predicted disease outcomes by implementing strict containment measures such as social distancing, increased case detection, isolation, and quarantine of contacts. Efforts must also be made to garner community support and participation to ensure that containment measures do not solely rely on administrative actions. In addition, critical situations like the mass migration of laborers from major cities to rural areas, as well as large gatherings like the recent Nizamuddin Markaz event, should be avoided.

References:

1. Li B., Yang J., Zhao F., et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID – 19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109 (5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
2. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736 (20)30211-7.
3. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (5):475 – 481. doi: 10.1016/S2213-2600 (20) 30079-5.
4. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382 (18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
5. Mahase E. Coronavirus covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate *BMJ (Clinical research ed).* 2020; 368:m641 doi: 10.1136/bmj.
6. <https://www.who.int/emergencies/disease/novel-coronavirus-2019>.
7. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>.
8. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>.
9. <https://coronavirus.jhu.edu/>.

ҮНДІСТАНДАҒЫ COVID-19: ДИАГНОСТИКАЛАУ, ЕМДЕУ ЖӘНЕ БАСҚАРУ СТРАТЕГИЯЛАРЫН ТАЛДАУ

* И.О. Полубоярцев, Mansi Lakhani

«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МEBBM, Қазақстан, Алматы

Түйінді

Пандемияның пайда болуы адамдардың қателіктерге бейімділігін және қауымдастықтардың оларға дайын болу қажеттілігін көрсетеді. 2019 жылдың соңында коронавирустың өршуі туралы алғашқы есептер пайда болды, содан бері Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы оны жаһандық пандемия деп жариялады. Дүние жүзіндегі елдер вирустың өршуіне әртүрлі жолдармен жауап берді. Өкінішке орай, Қытай мен басқа да ірі елдер анықтау мен жауап беруде кідірістерге тап болды, бұл жергілікті денсаулық сақтау жүйелеріне үлкен ауыртпалық түсірді.

Кілт сөздер: COVID-19, RT-ПТР, вирус, вакцина, жағдайлар, Үндістанның жауаптары.

РЕАКЦИЯ ИНДИИ НА COVID-19: АНАЛИЗ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И СТРАТЕГИЙ ВЕДЕНИЯ

* И.О. Полубоярцев, Mansi Lakhani

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

Аннотация

Возникновение пандемий подчеркивает подверженность людей ошибкам и необходимость того, чтобы сообщества были готовы к ним. В конце 2019 года появились первые сообщения о вспышке коронавируса, и с тех пор Всемирная организация здравоохранения объявила его глобальной пандемией. Страны по всему миру отреагировали на вспышку вируса по-разному. К сожалению, Китай и другие крупные страны столкнулись с задержками в выявлении и реагировании, что легло непосильным бременем на местные системы здравоохранения.

Ключевые слова: COVID-19, ОТ-ПЦР, вирус, вакцина, случаи заболевания, ответные меры Индии.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Полубоярцев Игорь Олегович, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы. E-mail: deymonp@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2696-5241>; SPIN: 4223-7877.

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.

Статья поступила: 01.03.2023.

Принята к публикации: 15.03.2023.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Poluboiartsev Igor O., NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty. E-mail: deymonp@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2696-5241>; SPIN: 4223-7877.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 01.03.2023.

Accepted for publication: 15.03.2023.

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ МӘЛІМЕТТЕР

Тойгонбаев Салават, Оңтүстік өңірлік жүрек-қантамыр хирургиясы ғылыми орталығы (ОӨЖҚХФО), Қырғызстан, Жалал – Абад.

Батыралиев Талантбек Абдуллаевич, м.ғ.д., профессор, Қырғыз – Түрік достығы Бішкек мемлекеттік ауруханасы, Қырғызстан, Бішкек, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-0327>, Scopus Author ID: 7004607065, Researcher ID: M-5826-2018.

Абдраманов Калдарбек Алишерович, м.ғ.д., профессор, Оңтүстік өңірлік жүрек-қантамыр хирургиясы ғылыми орталығы (ОӨЖҚХФО), Қырғызстан, Жалал – Абад, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6706-9104>.

Иметова Жазгуль Букарбаевна, PhD, Ош мемлекеттік университеті, Қырғызстан, Ош қ., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1848-4109>.

Калматов Романбек Калматович, м.ғ.д., доцент, Ош мемлекеттік университеті, Қырғызстан, Ош қ., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0175-0343>.

Сейдалиев Арыстан Оскарович, м.ғ.д., профессор, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: seidalin.a.o@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5045-7813>.

Маншарипова Алмагуль Тулеуовна, м.ғ.д., профессор, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: a.mansharipova@medkrmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5318-0995>.

Першуков Игорь Викторович, м.ғ.д., «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: cardio.ru@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-1886>, Scopus Author ID: 6602176611, Researcher ID: D-2135-2016.

Есентаева Сурия Ертугуровна, м.ғ.д., доцент, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: s.esentaeva@medkrmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7087-1440>.

Абылгазиева Айдана Бахытжановна, «Онкология соның ішінде ересектер» мамандығы бойынша 2-ші оқу жылы резиденті, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: aidana.08.96.29@gmail.com.

Айдаров Даулет Есходжаевич, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, 1-ші жыл докторанты, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: daulet_medik@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2783-8503>.

Сарсенбаева Галия Ермековна, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, 1-ші жыл докторанты, Қазақстан, Алматы қ.

Бейсебаев Елдар Нурланович, PhD, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, 1-ші жыл докторанты, Қазақстан, Алматы қ., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0156-9103>.

Холдаралиев Ойбек Фазлиддинович, Ташкент медициналық академиясы, Өзбекстан, Ташкент қ., e-mail: Xof1101@yandex.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-2551-3481>.

Туляганова Фазилат Мухуддиновна, м.ғ.к., Ташкент медициналық академиясы, Өзбекстан, Ташкент қ., e-mail: tfmdiamond@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2904-9816>.

Искакова Марьям Козыбаевна, м.ғ.к., қауымдастырылған профессор, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, 1-ші жыл докторанты, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: iskakova-maryam@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-8174>.

Есиркеп Куралай, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7592-8861>.

Ержан Зарина Ержанкызы, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: zarina.erzhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1416-587X>.

Нурғалиева Лиди Иманкуловна, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: Lida.nur@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4397-2419>.

Джумағалиева Асель Саматовна, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: Assel_160686@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0958-4711>, SPIN: 2237-1305.

Джайнакбаев Нурлан Темирбекович, м.ғ.д., профессор, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы, e-mail: info@medkrmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0579-8109>.

Аумолдаева Зауре Маратовна, PhD, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: zaumoldaeva@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0958-4711>, SPIN: 7573-6556.

Мошколова Гаухар Надирбековна, «ҚДСЖМ» КМУ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: goya-29@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0358-4094>.

Ульжитаева Алия Советовна, Атырау облысы Денсаулық сақтау басқармасының «Атырау облыстық офтальмология ауруханасы» ШЖҚ КМК, Қазақстан, Атырау, e-mail: Lyalya-8484@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-333X>.

Кусайнов Мурат Жакупович, Атырау облысы Денсаулық сақтау басқармасының «Атырау облыстық офтальмология ауруханасы» ШЖҚ КМК, Қазақстан, Атырау, e-mail: Murat.kusainov2020@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3302-213X>.

Сагидоллова Гулжамал Сериковна, 1-ші оқу жылы резидент-офтальмолог, «М. Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан, Ақтөбе, e-mail: sagidullovag@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3569-7237>.

Карамурзаева Гулбану Жиенбаевна, Атырау облысы Денсаулық сақтау басқармасының «Атырау облыстық офтальмология ауруханасы» ШЖҚ КМК,

Қазақстан, Атырау қ., e-mail: Gulbanu_0483@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6401-7758>.

Молдашева Аида Сериковна, Атырау облысы Денсаулық сақтау басқармасының «Атырау облыстық офтальмология ауруханасы» ШЖҚ КМК, Қазақстан, Атырау қ., e-mail: Aida.oft@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6988-5666>.

Аллазиев Бауыржан Амангазыұлы, Атырау облысы Денсаулық сақтау басқармасының «Атырау облыстық офтальмология ауруханасы» ШЖҚ КМК, Қазақстан, Атырау қ., e-mail: Bauka-allaziev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5975-1069>.

Турманбетова Арайлым Косаналиевна, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, «Медицина» ОБ бойынша 1-ші жыл докторанты, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: arailym.lmn@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9798-3702>.

Нукебаева Жұлдыз Мейрамхановна, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: Zhuldyz_nm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8305-7624>.

Лепесова Маржан Махмұтовна, м.ғ.д., профессор, «Қазақстан – Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы, e-mail: mar.izzhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4912-4229>.

Ислам Ермеков, «Жаратылыстану ғылымдары» факультетінің 1 курс студенті, Ұлы Витаутас университеті, Литва, Каунас, e-mail: islam.yermekov@vdu.lt; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4575-3327>.

Серик Айталиев, PhD, м.ғ.к., эл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің медицина және медициналық-санитарлық ғылымдар факультетінің аға оқытушысы, Қазақстан, Алматы, e-mail: aitaliyev.serik@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-9100>.

Ерик Айталиев, Жалпы практикалық дәрігер, №1 Орталық Қалалық ауруханасы, Қазақстан, Алматы, e-mail: yerik.aitaliyev@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6299-0175>.

Karolis Gedvilas, Жаратылыстану факультеті деканының орынбасары, Ұлы Витаутас университеті,

Литва, Каунас, e-mail: karolis.gedvilas@vdu.lt; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2078-8766>.

Смаилова Гульнара Аскаровна, м.ғ.д., профессор, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: gsmailova@yandex.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5312-1111>.

Сансызбаева Рахима Жорабековна, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: srg.1961@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7102-5502>.

Нургалиева Сауле Абдрешовна, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: saule.nurgaliyeva@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5673-1182>.

Серибеккызы Гульзинат, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: gulzinat@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8430-1318>.

Галимуллин Владислав Наильевич, «Жалпы медицина» факультетінің 2 курс студенті, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: vladislavgalimullin2003@gmail.com.

Аманова Айым, «Жалпы медицина» факультетінің 2 курс студенті, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: AIym.amanova00@mail.ru.

Правин Нариман Ныгманович, «Қазақстан – Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы, e-mail: n.pravin@medkrmu.kz.

Aryan Singh, 2 курс студенті, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы қ., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2724-2328>.

Полубоярцев Игорь Олегович, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: deymonp@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2696-5241>; SPIN: 4223-7877.

Aju George, 2 курс студенті, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы қ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тойгонбаев Салават, Южный Региональный Научный Центр Сердечно-Сосудистой Хирургии (ЮРНЦССХ), Кыргызстан, Жалал-Абад.

Батыралиев Талантбек Абдуллаевич, доктор медицинских наук, профессор, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-0327>, Scopus Author ID: 7004607065; Researcher ID: M-5826-2018.

Абдраманов Калдарбек Алишерович, д.м.н., профессор, Южный Региональный Научный Центр Сердечно-Сосудистой Хирургии (ЮРНЦССХ), Кыргызстан, Жалал-Абад, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6706-9104>.

Иметова Жазгуль Букарбаевна, PhD, Ошский государственный университет, Кыргызстан, Ош, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1848-4109>.

Калматов Романбек Калматович, д.м.н., доцент, Ошский государственный университет, Кыргызстан, Ош, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0175-0343>.

Сейдалиев Арыстан Оскарович, д.м.н., профессор, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы, e-mail: seidalin.a.o@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5045-7813>.

Маншарипова Алмагуль Тулеуовна, д.м.н., профессор, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы, e-mail: a.mansharipova@medkrmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5318-0995>.

Першуков Игорь Викторович, д.м.н., НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы, e-mail: cardio.ru@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-1886>, Scopus Author ID: 6602176611, Researcher ID: D-2135-2016.

Есентаева Сурия Ертугуровна, д.м.н., доцент, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы, e-mail: s.esentaeva@medkrmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7087-1440>.

Абылгазиева Айдана Бахытжановна, резидент 2-го года обучения, по специальности «Онкология в том числе взрослая», НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы, e-mail: aidana.08.96.29@gmail.com.

Айдаров Даулет Есходжаевич, докторант 1-го года обучения НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы, e-mail: daulet_medik@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2783-8503>.

Сарсенбаева Галия Ермаковна, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы.

Бейсебаев Елдар Нурланович, PhD, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0156-9103>.

Холдаралиев Ойбек Фазлиддинович, Ташкентская медицинская академия, Узбекистан, г. Ташкент, e-mail:

Xof1101@yandex.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-2551-3481>.

Туляганова Фазилят Мухуддиновна, к.м.н., Ташкентская медицинская академия, Узбекистан, г. Ташкент, e-mail: tfmdiamond@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2904-9816>.

Искакова Марьям Козыбаевна, к.м.н., ассоциированный профессор, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы, e-mail: iskakova-maryam@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-8174>.

Есиркеп Куралай, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7592-8861>.

Ержан Зарина Ержанкызы, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы, e-mail: zarina.erzhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1416-587X>.

Нургалиева Лида Иманкуловна, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы, e-mail: Lida.nur@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4397-2419>.

Джумагалиева Асель Саматовна, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы, e-mail: Assel_160686@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0958-4711>, SPIN: 2237-1305.

Джайнакбаев Нурлан Темирбекович, д.м.н., профессор, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы, e-mail: info@medkrmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0579-8109>.

Аумолдаева Зауре Маратовна, PhD, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы, e-mail: zaumoldaeva@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0958-4711>, SPIN: 7573-6556.

Мошколова Гаухар Надирбековна, КМУ «ВШОЗ», Казахстан, г. Алматы, e-mail: goya-29@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0358-4094>.

Ульжитаева Алия Советовна, КГП на ПВХ «Атырауская областная офтальмологическая больница» Управления здравоохранения Атырауской области, Казахстан, Атырау, e-mail: Lyalya-8484@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-333X>.

Кусайнов Мурат Жакупович, КГП на ПВХ «Атырауская областная офтальмологическая больница» Управления здравоохранения Атырауской области, Казахстан, Атырау, e-mail: Murat.kusainov2020@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3302-213X>.

Сагидоллова Гулжамал Сериковна, резидент – офтальмолог 1-года, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Казахстан, г. Актобе, e-mail: sagidullovag@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3569-7237>.

Карамурзаева Гулбану Жиенбаевна, КГП на ПВХ «Атырауская областная офтальмологическая больница»

Управления здравоохранения Атырауской области, Казахстан, Атырау, e-mail: Gulbanu_0483@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6401-7758>.

Молдашева Аида Сериковна, КТП на ПВХ «Атырауская областная офтальмологическая больница» Управления здравоохранения Атырауской области, Казахстан, Атырау, e-mail: Aida.oft@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6988-5666>.

Аллазиев Бауыржан Амангазыұлы, КТП на ПВХ «Атырауская областная офтальмологическая больница» Управления здравоохранения Атырауской области, Казахстан, Атырау, e-mail: Bauka-allaziev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5975-1069>.

Турманбетова Арайлым Косаналиевна, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», докторант 1-го года обучения по ОП «Медицина», Казахстан, Алматы, e-mail: arailym.lmn@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9798-3702>.

Нукебаева Жулдыз Мейрамхановна, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы, e-mail: Zhuldyz_nm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8305-7624>.

Лепесова Маржан Махмутовна, д.м.н., профессор, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы, e-mail: mar.izzhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4912-4229>.

Ислам Ермеков, студент 1 курса факультета «Естественных наук», Ұлы Витас Университеті, Литва, Каунас, e-mail: islam.yermekov@vdu.lt; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4575-3327>.

Серик Айталиев, PhD, Кандидат медицинских наук, старший преподаватель факультета медицины и медико-санитарных наук, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан, Алматы, e-mail: aitaliyev.serik@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-9100>.

Ерик Айталиев, Врач общей практики Центральной городской больницы №1, Казахстан, Алматы, e-mail: yerik.aitaliyev@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6299-0175>.

Karolis Gedvilas, Заместитель декана факультета естественных наук Университета Витасаса Великого, Литва, Каунас, e-mail: karolis.gedvilas@vdu.lt; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2078-8766>.

Смаилова Гульнара Аскарровна, д.м.н., профессор, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы, e-mail: gsmailova@yandex.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5312-1111>.

Сансызбаева Рахима Жорабековна, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы, e-mail: srg.1961@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7102-5502>.

Нурғалиева Сауле Абдрешовна, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы, e-mail: saule.nurgaliyeva@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5673-1182>.

Серибеккызы Гульзинат, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы, e-mail: gulzinat@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8430-1318>.

Галимуллин Владислав Наильевич, студент 2-го курса факультета «Общая медицина», НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы, e-mail: vladislavgalimullin2003@gmail.com.

Аманова Айым, студент 2 курса, факультета «Общая медицина», НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы, e-mail: Aiym.amanova00@mail.ru.

Правин Нариман Ныгманович, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы, e-mail: n.pravin@medkrmu.kz.

Aryan Singh, студент 2 курса, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2724-2328>.

Полубоярцев Игорь Олегович, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы, e-mail: deymonp@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2696-5241>; SPIN: 4223-7877.

Aju George, студент 2 курса, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Salavat S. Toygonbaev, Southern Regional Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Kyrgyzstan, Jalal – Abad.

Talantbek A. Batyraliev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Bishkek State Hospital of the Kyrgyz – Turkish Friendship, Kyrgyzstan, Bishkek, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-0327>, Scopus Author ID: 7004607065, Researcher ID: M-5826-2018.

Kaldarbek A. Abdramanov, MD, Professor, Southern Regional Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Kyrgyzstan, Jalal – Abad, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6706-9104>.

Zhazgul B. Imetova, PhD, Osh State University, Kyrgyzstan, Osh, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1848-4109>.

Romanbek K. Kalmatov, MD, Ass. Professor, Osh State University, Kyrgyzstan, Osh, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0175-0343>.

Arystan O. Seidalin, MD, Professor, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty, e-mail: seidalin.a.o@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5045-7813>.

Almagul T. Mansharipova, MD, Professor, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty, e-mail: a.mansharipova@medkrmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5318-0995>.

Igor V. Persukov, MD, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty, e-mail: cardio.ru@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-1886>, Scopus Author ID: 6602176611, Researcher ID: D-2135-2016.

Aidana B. Abylgazieva, resident of the 2nd year of study, specialty «Oncology in adult patients», NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty, e-mail: aidana.08.96.29@gmail.com.

Aidarov E. Daulet, doctoral student of the 1st year of study, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty, e-mail: daulet_medik@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2783-8503>.

Galiya E. Sarsenbayeva, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty.

Eldar N. Beisebaev, PhD, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0156-9103>.

Oibek F. Kholdaraliev, Tashkent Medical academy, Uzbekistan, Tashkent, e-mail: Xof1101@yandex.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-2551-3481>.

Fazilat M. Tulyaganova, Candidate of Medical Sciences, Tashkent Medical academy, Uzbekistan, Tashkent, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2904-9816>.

Iskakova K. Maryam, Candidate of Medical Sciences, Ass. Professor, NEI «Kazakh-Russian Medical University» Kazakhstan, Almaty, e-mail: iskakova-maryam@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-8174>.

Kuralai Yesirkep, NEI «Kazakh-Russian Medical University» Kazakhstan, Almaty, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7592-8861>.

Zarina Y. Yerzhan, NEI «Kazakh-Russian medical university», Kazakhstan, Almaty, e-mail: zarina.erzhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1416-587X>.

Lida I. Nurgalieva, NEI «Kazakh-Russian medical university», Kazakhstan, Almaty, e-mail: Lida.nur@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4397-2419>.

Assel S. Dzhumagaliyeva, NEI «Kazakh-Russian medical university», Kazakhstan, Almaty, e-mail: Assel_160686@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0958-4711>, SPIN: 2237-1305.

Nurlan T. Jainakbayev, MD, Professor, NEI «Kazakh-Russian Medical University» Kazakhstan, Almaty, e-mail: info@medkrmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0579-8109>.

Zaure M. Aumoldaeva, PhD, NEI «Kazakh-Russian medical university», Kazakhstan, Almaty, e-mail: zaumoldaeva@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0958-4711>, SPIN: 7573-6556.

Gaukhar N. Moshkalova, Kazakhstan's Medical University «KSPH», Kazakhstan, Almaty, e-mail: goya-29@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0358-4094>.

Aliya S. Ulzhitaeva, «Atyrau Regional Ophthalmological Hospital» of the Health Department of Atyrau Region, Kazakhstan, Atyrau e-mail: Lyalya-8484@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-333X>.

Murat Zh. Kusainov, «Atyrau Regional Ophthalmological Hospital» of the Health Department of Atyrau Region, Kazakhstan, Atyrau, e-mail: Murat.kusainov2020@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3302-213X>.

Gulzhamal S. Sagidollova, «West Kazakhstan Medical University named after M. Ospanov», resident ophthalmologist of 1 year, Kazakhstan, Aktobe, e-mail: sagidullovag@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3569-7237>.

Gulbanu Zh. Karamurzaeva, «Atyrau Regional Ophthalmological Hospital» of the Health Department of Atyrau Region, Kazakhstan, Atyrau, e-mail: Gulbanu_0483@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6401-7758>.

Aida S. Moldasheva, «Atyrau Regional Ophthalmological Hospital» of the Health Department of Atyrau Region, Kazakhstan, Atyrau, e-mail: Aida.oft@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6988-5666>.

Baurzhan A. Allaziev, «Atyrau Regional Ophthalmological Hospital» of the Health Department of Atyrau Region, Kazakhstan, Atyrau, e-mail: Bauka-allaziev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5975-1069>.

Turmanbetova Arailym, NEI «Kazakh-Russian Medical University» doctoral student of the 1st year of study in the educational program "Medicine", Kazakhstan, Alma-

ty, e-mail: arailym.lmn@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9798-3702>.

Zhuldyz M. Nukebaeva, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty, e-mail: arailym.lmn@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9798-3702>.

Marzhan M. Lepessova, MD, Professor, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty, e-mail: mar.izzhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4912-4229>.

Islam Yermekov, 1 cycle student, Faculty of Natural Sciences, Vytautas Magnus University, Lithuania, Kaunas, e-mail: islam.yermekov@vdu.lt; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4575-3327>.

Serik Aitaliyev, MD, PhD, senior teacher of Faculty of Medicine and Health Sciences, Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty, e-mail: aitaliyev.serik@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-9100>.

Yerik Aitaliyev, General practitioner in Central City Hospital №1, Kazakhstan, Almaty, e-mail: yerik.aitaliyev@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6299-0175>.

Karolis Gedvilas, Vice-Dean of Faculty of Natural Sciences at Vytautas Magnus University, Lithuania, Kaunas, e-mail: karolis.gedvilas@vdu.lt; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2078-8766>.

Gulnara A. Smailova, MD, Professor, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty, e-mail: gsmailova@yandex.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5312-1111>.

Rakhima Zh. Sansyzbaeva, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty, e-mail: srg.1961@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7102-5502>.

Saule A. Nurgalieva, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty, e-mail: saule.nurgaliyeva@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5673-1182>.

Seribekkyzy Gulzinat, NEI «Kazakh-Russian Medical University» Kazakhstan, Almaty, e-mail: gulzinat@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8430-1318>.

Vladislav N. Galimullin, 2nd cycle student of the Faculty of General Medicine, NEI «Kazakh-Russian Medical University» Kazakhstan, Almaty, e-mail: vladislavgalimullin2003@gmail.com.

Amanova Aiym, 2nd cycle student, Faculty of General Medicine, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty, e-mail: Aiym.amanova00@mail.ru.

Nariman N. Pravin, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty, e-mail: n.pravin@med-krmu.kz.

Aryan Singh, 2nd cycle student, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2724-2328>.

Igor O. Poluboiartsev, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty, e-mail: mail: deymonp@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2696-5241>; SPIN: 4223-7877.

Aju George, 2nd cycle student, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Журнал «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» - рецензируемый междисциплинарный научно-практический журнал, который публикует результаты оригинальных исследований, литературные обзоры, случаи из практики, связанные с клинической медициной и общественным здоровьем. Авторами рукописей и основной читательской аудиторией издания являются специалисты здравоохранения, практикующие врачи, научные работники НЦ, НИИ и педагогические работники ОВПО из Казахстана, стран СНГ и дальнего зарубежья, докторанты и магистранты в области медицины и общественного здоровья.

Настоящие требования разработаны НУО «Казахстанско-Российским медицинским университетом» (далее – Университет) согласно Межгосударственному стандарту ГОСТ 7.89-2005. «Оригиналы текстовые авторские и издательские. Общие требования», а также в соответствии с базовым издательским стандартом по оформлению статей по ГОСТ 7.5. - 98 «Журналы, сборники, информационные издания. Издательское оформление публикуемых материалов» и пристатейных библиографических списков по ГОСТ 7.1. – 2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления», принятых Межгосударственным Советом по стандартизации, метрологии и сертификации. При составлении данных требований использовался также опыт международных журналов, успешно прошедших путь от небольшого местного журнала издания до республиканского ежемесячного научно-практического журнала, индексируемого в Казахстанской базе цитирования (КазБЦ), Russian Science Index (RSI), Scopus и других международных базах данных. В требованиях учтены наиболее часто встречающиеся в казахстанских и международных журналах ошибки, а особое внимание уделено рекомендациям по описанию методов проведения исследования, статистической обработки данных, представления результатов и их интерпретации. Редакция журнала «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей может существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.

Основная тематическая направленность - публикация материалов в журнале «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» по образованию, организации здравоохранения, медицинской науке и практике.

Журнал «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» издается с 2012 года и был зарегистрирован в Комитете информации Министерства информации и общественного развития Республики Казахстан (свидетельство о регистрации №12178-ж от 29.12.2011 г. (первичная), свидетельство о перерегистрации (переучет) №KZ18VPY00058972 от 11.11.2022 г.)

Журнал состоит из разделов:

Литературные обзоры

- Оценочные
- Исследовательские
- Инструментальные
- Систематические

Оригинальные статьи

- Экспериментальная и теоретическая медицина
- Клиническая медицина
- Общественное здравоохранение
- Медицинское образование

Клинические случаи

Периодичность издания - **1 раз в квартал.**

ПОДГОТОВКА МАТЕРИАЛОВ

Представляемый материал должен являться оригинальным и неопубликованным ранее в других печатных изданиях. Рукопись может представляться на казахском, русском и английском языках. Текст статей будет проверен программой проверки уникальности текста (антиплагиат). Оригинальность текста статьи должна быть не менее 85%. Для каждой рукописи будет установлен индекс **DOI** (цифровой идентификатор объекта) после рецензирования и одобрения редакцией и редакционной коллегией.

Рукописи поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал ведет двойное слепое рецензирование (double-blind review) при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя ре-

цензента. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

Рукопись следует присылать в редакцию в электронном виде в формате MS Word как приложение к электронному письму. Также к нему оформляется сопроводительное письмо от авторов.

Сопроводительное письмо поможет редакции журнала получить общее представление о вашей рукописи, подчеркнув ваши наиболее важные выводы и их последствия и продемонстрировав, почему ваша рукопись представляет интерес.

Сопроводительное письмо оформляется в редакцию журнала и должно содержать следующую информацию: 1. Фамилия, имя, отчество и место работы всех авторов; 2. Фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность и место работы автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией. Почтовый адрес телефон, факс, адрес электронной почты автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией. 3. Название рукописи; 4. Количество страниц в рукописи (не включая аннотацию, список литературы, таблицы и рисунки); 5. Количество таблиц и рисунков; 6. Дата представления рукописи; 7. Подпись автора, ответственного за переписку с редакцией.

Ниже форма сопроводительного письма:

Электронный вариант рукописи готовится в программе Ms Word

В редакцию журнала «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины»								
от								
<i>(Ф.И.О. соавтора (-ов), ученая степень, звание, должность и место работы, e-mail и телефон)</i>								
Направляю (-ем) подготовленную мною (нами) статью «<i>название статьи</i>» (количество страниц, таблиц, рисунков) для рассмотрения и публикации в разделе «<i>название раздела</i>». С условиями публикации согласен (-а, -ы). Заверяю (-ем), что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы и не находятся на рассмотрении в другом печатном издании. Автор(-ы) подтверждает(-ют), что не имеет(-ют) конфликтов интересов. Против воспроизведения данной статьи в других средствах массовой информации (включая электронные) не возражаю (-ем). Даю согласие на обработку персональных данных. Автор (-ы): <table border="0" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 33%;"> </td><td style="width: 33%;"> </td><td style="width: 33%;"> </td></tr><tr><td style="text-align: center;">(Ф. И.О.)</td><td style="text-align: center;">(подпись)</td><td style="text-align: center;">(дата, месяц и год)</td></tr></table> <i>1. Приложения к сопроводительному письму: авторский оригинал статьи в формате MS Word, Список литературы (также транслитерованный список литературы)</i>						(Ф. И.О.)	(подпись)	(дата, месяц и год)
(Ф. И.О.)	(подпись)	(дата, месяц и год)						

- Текст рукописи шрифтом Times New Roman, кегль – 12, с межстрочным интервалом – 1,5.
- Ориентация книжная (портрет) с полями со всех сторон по 2,5 см и обязательной нумерацией страниц начиная с титульного листа.
- Таблицы и рисунки (иллюстрации, графики, фотографии), а также подписи к ним присылаются в том же файле, что и основной текст, и размещаются на отдельных страницах в конце статьи. Общее число таблиц и рисунков в оригинальных статьях обычно не должно превышать 5. Приблизительное расположение иллюстративного материала в тексте указывается на полях с правой стороны.
- Объем рукописи оригинальной статьи должен быть 3000-4000 слов не включая аннотации, ключевых слов, списка литературы, таблицы и рисунки.
- Литературный обзор может включать до 5000 слов. Список литературы для оригинальных статей должен включать 20-30 ссылок. Для обзоров количество ссылок может достигать до 70.

Рукописи оригинальных статей должны иметь следующие разделы:

1. Код универсальной десятичной классификации (далее – УДК) нужно указывать в каждой научной статье - такое правило принято практически в каждой стране мира, в частности в Казахстане. Этот код обязателен для всей издательской продукции и поиска информации по точным и естественным наукам. Справочник по УДК можете см.здесь: <https://teacode.com/online/udc/>.

Межгосударственный рубрикатор научно-технической информации (далее – МРНТИ) - предназначен для единой тематической систематизации научно-технической информации (далее – НТИ). Межгосударственный рубрикатор НТИ

является основой системы рубрикаторов, создаваемых и используемых в органах НТИ. Межгосударственный рубрикатор НТИ представляет собой иерархическую классификационную систему с универсальным тематическим охватом. Справочник по МРНТИ можете см. здесь: <https://grnti.ru/>.

2. Заголовок. Название работы должно быть по возможности кратким (не более 180 знаков), но информативным и точно отражающим ее содержание. Следует избегать названий в форме вопросительных предложений, а также названий, смысл которых можно прочесть неоднозначно. Не рекомендуется применять сокращения (аббревиатуру) в названии статьи. В тексте допускается использование стандартных сокращений (аббревиатуры). Полный термин, вместо которого вводится аббревиатура, должен предшествовать первому применению данного сокращения в тексте. Название статьи - Times New Roman, жирным, кегль – 12 и на 3-х языках.

3. Фамилия, имя и отчество авторов. Фамилии и инициалы каждого из авторов шрифтом Times New Roman, жирным, кегль – 12. В рукописи указать фамилии и инициалы каждого из авторов, а также символом (*) выделить корреспондирующего автора.

* *Корреспондирующий автор* - один из авторов, отвечающий за контакт и обратную связь с редакцией журнала. Полные данные автора ответственного за переписку с редакцией, включая телефон и адрес электронной почты и др. Сначала данные корреспондирующего автора указывать полностью и в конце дополнительные сведения об авторах: (фамилия и инициал автора(ов) полное, ученая степень, ученое звание, организация, электронная почта, а также на английском языке - фамилия и имя полное.

Образец:

Попов Алексей Владимирович (казахский и русский) / **Popov Aleksey** (английский)

Данные корреспондирующего автора и соавторов: (*графы обязательные для заполнения)

*Фамилия, имя и отчество (полное)	
*Ученая степень / звание	
*Организация, должность (полное)	
телефон	
*e-mail	
*ORCID	
SPIN	
Author-ID	
Данные соавтора (ов)	
*Фамилия, имя и отчество (полное)	
*Ученая степень / звание	
*Организация, должность (полное)	
телефон	
*e-mail	
*ORCID	
SPIN	
Author-ID	

4. Место работы, страна, город. Полное название всех организаций, страны и города к которым относятся авторы. Связь каждого автора с его организацией осуществляется с помощью цифры верхнего регистра как показано ниже:

Образец
¹⁻² А.В. Попов, ^{*3} С.В. Алиева ¹ Национальный Институт Общественного Здравоохранения, Норвегия, г. Осло ² Международная школа общественного здоровья, Северный Государственный Медицинский Университет, Россия, г. Москва ³ Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, Казахстан, г. Туркестан ** данные указывать на 3-х языках и <u>порядок строго по образцу.</u>

5. «Аннотация», «Түйінді», «Summary». Аннотация представляет собой краткое, но вместе с тем максимально информативное содержание научной публикации. Объем его должен быть не больше 300 слов. В нем кратко излагаются предпосылки и цели исследования, основные методы, включая тип исследования, создание выборки и основные аналитические методы, основные результаты с их цифровым выражением и уровнями статистической значимости и основные выводы. Отмечаются новые и важные аспекты исследования. Аннотация – единственная часть статьи, которая доступна в электронном формате для широкого круга читателей, поэтому в обязанность авторов входит обеспечение точного соответствия аннотации содержанию всей работы. Аннотация должна быть структурирована и содержать следующие

разделы: «Введение», «Цель исследования», «Методы», «Результаты», «Выводы». Аннотация для новых методов исследования или обработки данных, описания отдельных клинических случаев или наблюдений должна побудить читателя обратиться к полному тексту статьи. Редакция оставляет за собой право корректировать. При составлении англоязычной версии аннотации с заголовком во избежание недоразумений рекомендуется воспользоваться помощью профессионального переводчика.

Под аннотацию помещается подзаголовок «**Ключевые слова**», «**Кілт сөздер**», «**Key words**» а после него от 5 до 10 ключевых слов, отражающих проблемы, изучаемые в ходе исследования. Для ключевых слов желательно использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (MeSH, Medical Subject Headings), используемых в Index Medicus (www.pubmed.com).

6. Текст рукописи и краткое пояснительное описание основных разделов в тексте статьи:

• **Введение.** В разделе четко формулируются предпосылки проведения исследования: обозначается суть проблемы и ее значимость. Авторы должны ознакомить читателя с изучаемой проблемой, кратко описать, что известно по данной теме, упомянуть работы, проводившиеся другими авторами, обозначить недостатки предыдущих исследований, если таковые имеются, т. е. аргументированно доказать читателю необходимость проведения исследования. Не следует приводить все работы, опубликованные по данной теме, достаточно упомянуть наиболее значимые из них, только те, которые непосредственно относятся к теме. Рекомендуется ссылаться не только на отечественные, но и зарубежные исследования по изучаемой теме.

В конце раздела формулируется цель исследования. Здесь же перечисляются задачи, поставленные для достижения цели. Цель формулируется таким образом, чтобы у читателя имелось полное представление о том, что планируется изучить, у каких лиц и с помощью какого метода. Не следует включать в этот раздел данные, результаты или заключения, которые будут представлены далее в работе.

• **Методы.** Раздел должен включать только те методы, которые предполагалось использовать на стадии планирования проекта согласно оригинальному протоколу исследования. Дополнительные методы, необходимость применения которых возникла в ходе выполнения исследования, должны представляться в разделе «Обсуждение результатов». Раздел должен быть написан настолько подробно, чтобы читатель мог не только самостоятельно оценить методологические плюсы и минусы данного исследования, но при желании и воспроизвести его. В разделе рекомендуется представлять четкое описание следующих моментов (выделение их в отдельные подразделы необязательно): *тип исследования; способ отбора участников исследования; методика проведения измерений; способы представления и обработки данных; этические принципы.*

Ниже перечисляем виды исследования:

1) Тип исследования. В данном подразделе четко обозначается тип проводимого исследования (обзор литературы, обсервационное, экспериментальное, и т. д.). В литературных обзорах следует четко указать критерии включения и исключения публикаций.

2) Способ отбора участников исследования. В этом подразделе четко указывается, каким образом отбирались пациенты или лабораторные животные для наблюдений и экспериментов. Обозначаются критерии для включения потенциальных участников в исследование и исключения из него. Рекомендуется указывать генеральную совокупность, из которой производится отбор участников исследования и на которую полученные результаты будут экстраполироваться. При использовании в исследовании такой переменной, как расовая или этническая принадлежность, следует объяснить, как эта переменная оценивалась и какое значение несет использование данной переменной. В обсервационных исследованиях следует указывать способ создания выборки (простой случайный, стратифицированный, систематический, кластерный, многоступенчатый, и т. д.) и аргументировать включение в исследование именно этого количества участников. В экспериментальных следует указывать на наличие или отсутствие процедуры рандомизации участников исследования. Необходимо представлять описание процедуры рандомизации. Кроме того, следует указывать, проводилась ли процедура маскирования. Приветствуются расчеты минимального необходимого объема выборки для проверки статистических гипотез или ретроспективный расчет статистической мощности для основных расчетов.

3) Методика проведения измерений. Все процедуры измерения тех или иных параметров, сбора данных, проведения лечебных или диагностических вмешательств должны быть описаны настолько детально, чтобы исследование можно было воспроизвести по представленному описанию. При необходимости можно сделать ссылку на детальное описание используемого метода. Если исследователь использует собственную модификацию ранее описанного метода или предлагает новый, то обязательно представляется краткое описание используемой модификации или предлагаемого метода, а также аргумент против использования общепринятых методов. Указываются названия лекарственных средств (как коммерческие, так и международные), химических веществ, дозы и способы введения препарата, применяемого в данном исследовании. Используемые аппараты, инструменты, лекарственные препараты и т. д. сопровождаются ссылкой на производителя.

4) Способы представления и обработки данных. Данный подраздел часто является основной причиной для отказа в публикации работ казахстанских ученых за рубежом. Описывать используемые методы обработки данных необходимо настолько подробно, чтобы читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные результаты. Редакция журнала может в сомнительных случаях запросить у авторов статьи исходные данные для проверки представляемых результатов. Рекомендуется представлять результаты с соответствующими показателями ошибок и неопределен-

ности (доверительные интервалы). При описании статистических методов должны приводиться ссылки на руководства и справочники с обязательным указанием страниц.

5) **Этические принципы.** Если в статье содержится описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовала ли эта процедура стандартам этического комитета, несущего ответственность за эту сторону работы или Хельсинкской декларации (1975) и последующим пересмотрам. Недопустимо называть фамилии и инициалы пациентов, номера историй болезни, особенно если статья сопровождается иллюстрациями или фотографиями. При использовании в исследовании лабораторных животных необходимо указывать вид и количество животных, применявшиеся методы их обезболивания и умерщвления в соответствии с правилами, принятыми в учреждении, рекомендациями национального совета по исследованиям или действующим законодательством.

• **Результаты.** Раздел предназначен только для представления основных результатов исследования. Результаты, полученные в ходе данного исследования, не сравниваются с результатами аналогичных исследований других авторов и не обсуждаются.

Результаты следует представлять в тексте, таблицах и рисунках в логической последовательности исходя из очередности целей и задач исследования. Не рекомендуется дублировать в тексте результаты, представленные в таблицах или на рисунках и наоборот.

Единицы измерения даются в соответствии с **Международной системой единиц СИ.**

Цифровой материал - представляется, как правило, в виде таблиц, располагающихся в вертикальном направлении листа. Они должны иметь порядковый номер, название, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Иллюстрации (фотографии, рисунки, чертежи и т. д.) - должны иметь порядковый номер, наименование, содержать объяснение всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений, сведения об увеличении, методе окраски или импрегнации материала (в обязательном порядке предоставляется электронный вариант). Данные рисунков не должны повторять данные таблиц. Качество иллюстраций должно обеспечивать их четкое воспроизведение, фотографии должны быть контрастными, черно-белыми или цветными. На каждой иллюстрации ставится порядковый номер, фамилия автора и пометка «верх». Фотографии авторам не возвращаются. Электронный вариант фотографий и рисунков должен быть выполнен в формате .jpg (показатель качества не ниже 8), .tif (без сжатия, 300 dpi), диаграммы и графики - в формате .doc или .xls. (программа Excel). В диаграммах и графиках должны быть четко подписаны оси и значения данных. Наличие таблицы данных, по которым строится график или диаграмма, обязательно. Черно-белые полутоновые изображения должны быть сохранены как grayscale. Носители: CD-диски, USB-flash. Дополнительно предоставляется возможность опубликования иллюстраций к статье в виде цветных вкладок.

• **Обсуждение результатов.** В статьях, описывающих оригинальные исследования, данный раздел начинается с краткого (не более 2–3 предложений) представления основных результатов исследования. Основными результатами считаются те, что соответствуют целям и задачам исследования. Не стоит акцентировать внимание на побочных результатах только потому, что при проверке статистических гипотез были выявлены статистически значимые различия. Не следует повторять в данном разделе материал, который уже был описан в разделах «Введение» и «Методы». Необходимо выделить новые и важные аспекты исследования и, что не менее важно, попытаться объяснить причины получения именно таких результатов. Следует критически описать имеющиеся недостатки данного исследования, особенно если они способны оказать существенное влияние на полученные результаты или их интерпретацию. Кроме того, следует отметить сильные стороны исследования или чем оно лучше других по данной теме. Обсуждение достоинств и недостатков исследования является важной частью раздела и призвано помочь читателю в интерпретации полученных результатов. В разделе описывается, как полученные в ходе данного исследования результаты соотносятся с результатами аналогичных исследований, проводимых другими авторами. Вместо простого упоминания предыдущих исследований следует пытаться объяснить, почему полученные результаты отличаются или не отличаются от результатов, полученных другими авторами.

Выводы необходимо делать исходя из целей исследования, избегая необоснованных заявлений и выводов, которые не следуют из представленных наблюдений или расчетов. Например, не стоит делать выводы об экономической целесообразности применения нового метода лечения пациентов с заболеванием «Х», если в статье не приводится анализ сравнительной экономической эффективности.

Перед списком литературы редакция рекомендует указывать регистрационные номера ORCID и SPIN для всех авторов.

Это необходимо для идентификации читателями других статей авторов и повышения их цитируемости. Вышеперечисленные номера (при их отсутствии) необходимо создать на следующих сайтах:

1) для получения ORCID - <https://orcid.org/register>

2) для получения SPIN - http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp

Список литературы должен представлять собой краткое библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008.

7. Библиографические данные / Список литературы должен представлять собой краткое библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008. Библиографические ссылки в тексте даются в квадратных скобках цифрами в соответствии со списком литературы, в котором цитируемые работы перечисляются: отечественные, зарубежные. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Количество источников должно

быть не менее 20 и не должно превышать 70. Нежелательно ссылаться на резюме докладов, газетные публикации, неопубликованные наблюдения и личные сообщения. Ссылки должны быть сверены авторами рукописи с оригинальными документами.

Списки литературы представляются в ДВУХ вариантах:

1) Русскоязычный вместе с зарубежными источниками в соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008.

2) В транслитерации буквами латинского алфавита с переводом источников публикации на английский язык в соответствии с требованиями БД Scopus. На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу (вариант BGN или BSI).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. 1. Входим в программу Translit.ru online. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии, кроме названия книги или статьи, на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит». 2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список «References». 3. Переводим с помощью переводчика Google название статьи, монографии, сборника, конференции и т. д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, потребует редактирования. 4. Объединяем описания в транслите и переводное, оформляя в соответствии с принятыми правилами. При этом необходимо раскрыть место издания (например, Moscow ...), возможно, внести небольшие технические поправки. 5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Образец

Описание русскоязычного варианта статьи из журнала:

1. Krasovskiy G.N., Yegorova N.A., Bykov I.I. Methodology of harmonizing hygienic standards for water substances, and its application to improving sanitary water legislation. Vestnik RAMN. 2006; 4: 32—6 (in Russian).

Описание статьи из электронного журнала:

2. Белозеров Ю.М., Довгань М. И., Османов И. М. и др. Трофотропное влияние карнитена у подростков с пролапсом митрального клапана и повышенной утомляемостью. 2011. Available at: http://ecat.knmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe

Описание русскоязычной книги (монографии, сборника):

3. Pokrovskiy V.M., Korot'ko G. F., eds. Human physiology. 3rd ed. Moscow: Meditsina; 2013. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса:

4. APA Style (2011). Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Описание диссертации:

5. Semenov V. I. Mathematical Modeling of the Plasma in the Compact Torus: diss. Moscow; 2003. (in Russian).

Описание ГОСТа:

6. State Standard 8.586.5—2005. Method of measurement. Measurement of flow rate and volume of liquids and gases by means of orifice devices. Moscow: Standartinform Publ.; 2007. (in Russian).

Описание патента:

7. Palkin M. V. The Way to Orient on the Roll of Aircraft with Optical Homing Head. Patent 2280590, RF; 2006. (in Russian).

***Автор несет ответственность за правильность библиографических данных**

Контакты

Издатель: НУО «Казахстанско-Российский
медицинский университет»

8-этаж, 804 каб.

тел. +7 – 727 – 250 – 67 – 81

e-mail: nauka@medkrmu.kz

**ДИЗАЙН, ВЕРСТКА,
ДОПЕЧАТНАЯ ПОДГОТОВКА, ПЕЧАТЬ
ТОО «ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «SEVEN MASS MEDIA»
050012, Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кабанбай батыра, 121
тел.: +7 727 226 26 79
info@siciencemedicine.kz**



КАЗАХСТАНСКО-РОССИЙСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ОСНОВАН В 1992 ГОДУ